



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## REVISIÓN

### Utilización de tocilizumab en la esclerosis sistémica: breve revisión de la literatura

A. Fernández-Codina<sup>a,b,\*</sup>, J. Fernández-Fernández<sup>c</sup> y A. Fernández-Pantiga<sup>d</sup>,  
en nombre del grupo VII de trabajo de final de máster en Manejo Clínico de  
Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Rheumatology Division, Department of Medicine, University of Western Ontario, London, ON, Canadá

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Mataró, Mataró, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 23 de diciembre de 2017; aceptado el 17 de febrero de 2018

#### PALABRAS CLAVE

Esclerosis sistémica;  
Tocilizumab;  
Tratamiento

**Resumen** Los tratamientos disponibles para la esclerosis sistémica (ES) tienen una efectividad limitada. Recientemente se ha propuesto el tratamiento con tocilizumab (TCZ), un fármaco biológico que inhibe la interleucina 6 (IL6). En este trabajo se realiza una revisión de la literatura para evaluar la eficacia y seguridad de TCZ en ES. Se han encontrado 52 artículos, de los que, tras su evaluación, se han seleccionado solo 10. En un ensayo clínico aleatorizado TCZ demostró una mejoría no significativa del grado de induración cutánea, mientras que en un estudio observacional los resultados fueron neutros. En dicho ensayo clínico, los parámetros funcionales respiratorios mostraron cierto grado de estabilización. El perfil de seguridad de TCZ es aceptable. La evidencia actual en cuanto al tratamiento de la ES con TCZ es muy limitada, aunque el fármaco podría tener un efecto beneficioso en la afectación cutánea. Se requieren nuevos ensayos clínicos para comprobar su utilidad en ES.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [doccodina@gmail.com](mailto:doccodina@gmail.com) (A. Fernández-Codina).

<sup>1</sup> El resto de los coautores del grupo VII de trabajo de final de máster en Manejo Clínico de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna son: María Fontecha Ortega (Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España), María José Forner (Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España), Inmaculada Fernández-Galante (Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España), Carmen Pilar Simeón-Aznar (Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.011>

0014-2565/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Fernández-Codina A, et al. Utilización de tocilizumab en la esclerosis sistémica: breve revisión de la literatura. Rev Clin Esp. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.011>

## KEYWORDS

Systemic sclerosis;  
Tocilizumab;  
Treatment.

## Use of tocilizumab in systemic sclerosis: A brief literature review

**Abstract** The available treatments for systemic sclerosis (SS) have limited effectiveness. Treatment with tocilizumab (TCZ), a biological drug that inhibits interleukin 6 (IL-6), has recently been proposed. In this study, we conducted a literature review to assess the safety and efficacy of TCZ in SS. We found 52 articles, 10 of which we selected after evaluating the articles. In a randomised clinical trial, TCZ showed a nonsignificant improvement in the degree of skin induration, while another observational study showed neutral results. In this same clinical trial, the functional respiratory parameters showed a certain degree of stabilization. The safety profile of TCZ is acceptable; however, the current evidence regarding treatment of SS with TCZ is highly limited, although the drug could have a beneficial effect in skin disorder. New clinical trials are needed to determine the usefulness of TCZ in SS.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

## Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por el desarrollo de alteraciones vasculares e inmunológicas, junto a una síntesis excesiva de colágeno en la matriz extracelular, que ocasiona una vasculopatía obliterante y fibrosis cutánea y visceral<sup>1</sup>.

Su patogenia es compleja y no completamente conocida, aunque hay evidencia del papel de los linfocitos T y B en la producción de citocinas profibróticas y en la activación de los fibroblastos<sup>2</sup>. Una de las citocinas implicada en la patogenia de la ES es la interleucina 6 (IL6)<sup>3</sup>, que se encuentra en concentraciones elevadas en la piel y el suero de pacientes con ES, lo que a su vez se correlaciona con la gravedad de la enfermedad<sup>4,5</sup>.

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que actúa bloqueando las señales mediadas por los receptores solubles y de membrana de la IL6<sup>6</sup>. TCZ ha demostrado eficacia en diversas enfermedades, como la artritis reumatoide o la enfermedad de Castleman, y se ha utilizado en casos refractarios de arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu y enfermedad de Still<sup>7</sup>. Es un fármaco bien tolerado, aunque se han descrito efectos adversos como el incremento del riesgo de infecciones, citopenias, alteración de las enzimas hepáticas y elevación de la concentración de colesterol. Asimismo, es un inductor enzimático del citocromo P450, por lo que disminuye la biodisponibilidad de los fármacos que se metabolizan por esa vía. Se ha propuesto el bloqueo de la vía de la IL6 como un posible tratamiento para algunas manifestaciones de la ES<sup>8</sup>.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de la bibliografía existente sobre la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con ES.

## Material y métodos

### Revisión de la literatura

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a través las bases de datos *Medline Central*, *Cochrane Central*

*Register of Controlled Trials* y *Clinicaltrials.gov*. Para realizar la búsqueda, se utilizaron las palabras clave «tocilizumab» y «systemic sclerosis».

### Selección de estudios

La búsqueda se restringió a los artículos publicados (*on line* o en papel) en inglés hasta diciembre de 2017 (*fig. 1*). Dada la escasez de publicaciones existentes, se incluyeron todos los artículos disponibles, cualquiera que fuera su tipología o diseño.

### Extracción de datos

Tres investigadores realizaron la extracción de los datos de los estudios seleccionados. Se obtuvieron datos relativos al diseño, epidemiología de la población incluida, resultados según las manifestaciones clínicas y los datos de seguridad.

### Análisis estadístico

Se han utilizado parámetros estadísticos descriptivos (número y porcentaje). Se facilitan las comparaciones de variables proporcionadas en los ensayos clínicos.

## Resultados

Se hallaron 10 trabajos que describen los resultados del tratamiento con TCZ en pacientes con ES (*tabla 1*). Los trabajos evaluados fueron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego<sup>9</sup>, con su continuación abierta<sup>10</sup>, un estudio observacional prospectivo<sup>11</sup> y 6 series de casos o casos clínicos aislados<sup>12-18</sup>. En ninguna de las series de casos hubo grupo control.

El ensayo fase II *faSScinate*<sup>10</sup> (*Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis*) tenía como objetivo principal evaluar la eficacia de TCZ, administrado por vía subcutánea, sobre la induración cutánea en pacientes con ES difusa dentro de los 5 primeros años de enfermedad que mostraban una afectación

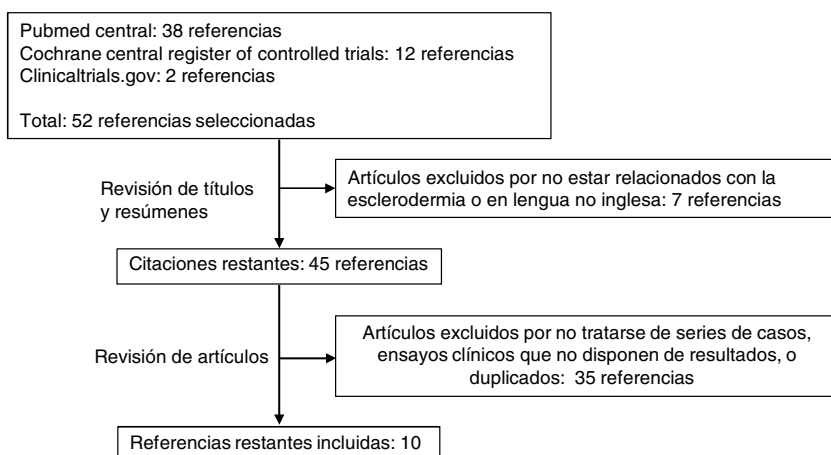


Figura 1 Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica.

cutánea moderada-grave, empeoramiento reciente y marcadores inflamatorios elevados. Cabe destacar que el 43 y el 51% de los pacientes asignados a las ramas placebo y TCZ, respectivamente, habían recibido de forma previa o de modo concomitante (no se especifica en el artículo), inmunosupresores. El 39 y el 49% de los sujetos incluidos, respectivamente, recibieron corticoides de forma simultánea. El seguimiento se efectuó a las 24 y a las 48 semanas. El objetivo principal (variación de la escala cutánea modificada de Rodnan [mRSS]) se fijó a las 24 semanas, de forma similar a estudios previos con artritis reumatoide. La continuación hasta las 96 semanas del estudio *faSScinate*, de forma abierta, se ha publicado recientemente<sup>10</sup>. Los pacientes que recibieron placebo al inicio pasaron a recibir TCZ y el anterior grupo de tratamiento activo mantuvo TCZ.

El estudio observacional del *Scleroderma Trials and Research Group* (EUSTAR) se centró en casos con poliartritis refractaria y miopatía asociadas a ES<sup>12</sup>. Los pacientes recibieron prospectivamente TCZ (artritis) y abatacept (artritis o miopatía). En el grupo TCZ, 11 pacientes mantuvieron al inicio glucocorticoides (prednisona < 10 mg/día) y 8 metotrexato, que ya recibían previamente. El resto de los trabajos son casos clínicos heterogéneos.

A continuación, se describen los resultados principales de estos trabajos desglosados por el tipo de manifestación de la ES.

### Afectación cutánea

El resultado principal del estudio *faSScinate*<sup>9</sup> (tabla 2) fue una variación media del mRSS a las 24 semanas, entre los grupos placebo y TCZ, de -2,7 (intervalo de confianza [IC] 95%: -5,85-0,45; p = 0,09) y de -3,55 a las 48 semanas (IC 95%: -7,23-0,12; p = 0,05). No se alcanzó, por tanto, el objetivo principal. En la prolongación hasta las 96 semanas<sup>10</sup> se apreció que la variación media del mRSS en los pacientes del grupo placebo que recibieron TCZ entre las semanas 48 y 96 y la de los pacientes ya tratados desde el principio con TCZ fueron similares. Elhai et al.<sup>12</sup> tampoco apreciaron cambios significativos del mRSS en ninguno de los 2 grupos de tratamiento. Por último, los casos clínicos aislados y las series de

casos indican una mejoría de la afectación cutánea<sup>12,14,16-18</sup>, excepto en una paciente, que no mejoró<sup>13</sup>.

### Afectación pulmonar

En el ensayo clínico *faSScinate*<sup>9</sup> (tabla 2) se demostró, a las 24 semanas de tratamiento, un descenso del porcentaje de la capacidad vital forzada (FVC), significativamente menor en el grupo TCZ que en el placebo, con una diferencia media de 136 mL (IC 95%: 9-264; p = 0,03). Estas diferencias no se mantuvieron de modo significativo a las 48 semanas (120 mL; IC 95%: -23-262; p = 0,09). Se objetivó un empeoramiento de la FVC (>10% del valor absoluto) en un número menor de pacientes del grupo TCZ a las 24 (3 vs. 19%) y 48 (10 vs. 23%) semanas respecto al grupo placebo (p = 0,009 y p = 0,03). En la extensión del estudio<sup>11</sup>, ningún paciente presentó una reducción >10% de su FVC absoluta.

En el estudio colaborativo europeo, los pacientes con miopatía tratados con abatacept mostraron estabilidad de la FVC, sin haber realizado estudios funcionales en los pacientes tratados con TCZ<sup>11</sup>.

Respecto a los casos clínicos (tablas 1 y 2), Shima et al.<sup>12</sup> y Fernandes das Neves et al.<sup>14</sup> reportan igualmente estabilidad de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

### Afectación articular

El estudio *faSScinate*<sup>9</sup> no se diseñó para evaluar la afectación articular. El estudio observacional del EUSTAR<sup>11</sup> mostró una reducción significativa del DAS28 (índice de actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones) de 5,2 a 2,8 (p < 0,001) tras 5 meses de tratamiento con TCZ. En 2 pacientes se pudieron suspender los glucocorticoides y en 3 se redujo su dosis. En varias series de casos clínicos se ha descrito una mejoría de los parámetros de actividad inflamatoria articular en pacientes con síndromes de solapamiento<sup>13-15,18</sup>.

**Tabla 1** Diseño, características epidemiológicas y clínicas de los estudios revisados que incluyen pacientes con esclerodermia sistémica, tratados con tocilizumab

Autor/año	Tipo de estudio	Tratamiento	Duración	N (tratados con TCZ)	Mujeres N (%)	dSSc N (%)	Autoanticuerpos n (%)	Manifestaciones no cutáneas (N)
Elhai et al. <sup>11</sup> (2013)	Prospectivo multicéntrico observacional	TCZ 8 mg/kg al mes sc vs. abatacept 10 mg/kg al mes sc	20 semanas	27 (15)	23 (85)	14 (51,8)	Scl70 14 (52) ACA 5 (19) RF 7 (26) ACPA 7 (26)	Artritis (18) Miopatía (7)
Frech et al. <sup>16</sup> (2015)	Serie de casos	SD	SD	2 (2)	1 (50)	SD	RNapol-III 1 (50)	Artritis (1)
Fernandes das Neves et al. <sup>14</sup> (2015)	Serie de casos	TCZ 8 mg/kg al mes	24 semanas	3 (3)	3 (100)	2 (66,6)	Scl70 2 (67) PMScI 100 1 (33) RF 1 (33) ACPA 1 (33)	UD (2) Artritis (1) EPI (3) Intestinal (2)
Khanna et al. <sup>9</sup> (2016)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase II	TCZ 162 mg semanal sc vs. placebo	48 semanas	87 (43)	67 (77)	87 (100)	RNapol-III 30 (34) Scl70 28 (32)	SD
Khanna et al. <sup>11</sup> (2018)	Ensayo clínico aleatorizado abierto fase II	TCZ 162 mg semanal	96 semanas grupo TCZ inicial/48 semanas grupo PBO inicial	61 (61)	49 (80)	61 (100)	SD	SD
Kondo et al. <sup>15</sup> (2014)	Caso clínico	TCZ 8 mg/kg cada 14 días	28 semanas	1 (1)	1 (100)	1 (100)	ANA RF ACPA	Miopatía Artritis UD
Kono et al. <sup>18</sup> (2017)	Serie de casos	TCZ 162 mg cada 2 semanas sc; TCZ 8 mg/kg al mes iv	54 y 108 semanas	2 (2)	1 (50)	1 (50)	ACPA 2 (100) Scl70 1 (50) U1-RNP 1 (50)	Artritis (2) EPI (2)
Saito et al. <sup>13</sup> (2014)	Caso clínico	TCZ 600 mg al mes sc + MTX 6 mg semanal	36 semanas	1 (1)	1 (100)	0 (0)	ACA RF ACPA AMA	Artritis Cirrosis biliar primaria Adenopatías
Shima et al. <sup>12</sup> (2010)	Serie de casos	Tocilizumab 8 mg/kg al mes	24 semanas	2 (2)	1 (50)	2 (100)	ANA 2 (100)	CRE (1) EPI (1)
Shima et al. <sup>17</sup> (2015)	Caso clínico	TCZ 8 mg/kg al mes sc + metilprednisolona 8 mg al día	64 semanas	1 (1)	1 (100)	1 (100)	RNapol-III	CRE Gastrointestinal HAP

ACA: anticuerpos anticentrómero; ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; CRE: crisis renal esclerodérmica; dSSc: esclerosis sistémica difusa; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; iv: intravenoso; HAP: hipertensión arterial pulmonar; MTX: metotrexato; N-TCZ: número de pacientes tratados con tocilizumab; PBO: placebo; RF: factor reumatoide; RNapol-III: anticuerpos anti-RNA polimerasa III; sc: subcutáneo; Scl70: anticuerpos antitopoisomerasa; SD: sin datos; TCZ: tocilizumab; UD úlceras digitales.

**Tabla 2** Resultados en afectación cutánea y pulmonar en estudios realizados con pacientes con esclerosis sistémica tratados con tocilizumab

Autor/año/estudio	Tipo de estudio	mRSS basal	mRSS final	$\Delta$ mRSS	p	Resultado	FVC % basal	FVC % final	$\Delta$ FVC %	p	Resultado
Elhai et al. <sup>11</sup> (2013)	Observacional	15	12	SD	NS	Mejoría no significativa	SD	SD	SD	SD	SD
Frech et al. <sup>16</sup> (2015)	Serie de casos	22/27	SD/6	SD	SD	Mejoría mantenida en un paciente	SD	SD	SD	SD	SD
Fernandes das Neves et al. <sup>14</sup> (2015)	Serie de casos	17/41/7	11/25/5	-7/-16/-2	SD	Mejora	SD	SD	SD	SD	Estabilidad DLCO en 2 pacientes
Khanna et al. <sup>9</sup> (2016)	Ensayo clínico aleatorizado fase II	25,6/26,4	SD	-2,77/-6,33	NS	Mejora no significativa del mRSS	82/80	SD	-6,3/-2,6	0,037	Menor descenso de FVC %
Khanna et al. <sup>10</sup> (2018)	Ensayo clínico aleatorizado continuación fase II abierto	24,6/25,2	SD	-9,4/-9,1	NS	Mantenimiento de respuesta en TCZ inicial y respuesta similar en placebo inicial	80/78	SD	SD	NS	Ningún empeoramiento significativo (>10%) del FVC %
Kondo et al. <sup>15</sup> (2014)	Caso clínico	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
Kono et al. <sup>18</sup> (2017)	Serie de casos	25/14	8/5	-17/-9	SD	Mejora	SD	SD	SD	SD	SD
Saito et al. <sup>13</sup> (2014)	Caso clínico	SD	SD	SD	SD	No mejora la esclerodactilia	SD	SD	SD	SD	SD
Shima et al. <sup>12</sup> (2010)	Serie de casos	27/26	13/20	14/6	SD	Mejora	SD/71,6	SD/69,8	SD/-1,8	SD	No mejoría
Shima et al. <sup>17</sup> (2015)	Caso clínico	35	7	28	SD	Mejora del rango de movimiento articular	SD	SD	SD	SD	SD

$\Delta$ mRSS: variación de la escala cutánea modificada de Rodnan; FVC: capacidad vital forzada; NS: no significativo; SD: sin datos; TCZ: tocilizumab.

## Úlceras digitales

En el estudio *faSScinate*<sup>10</sup> no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el brazo placebo y el de tratamiento con TCZ en el número de úlceras digitales presentes a las 24 y a las 48 semanas. Los 2 casos con úlceras digitales en el estudio de Fernandes das Neves et al.<sup>14</sup> presentaron una resolución completa de las úlceras a los 6 meses de iniciar TCZ.

## Efectos adversos

En el estudio *faSScinate*<sup>9,10</sup> no hubo diferencias entre los 2 grupos en el número de efectos adversos. Los más frecuentes fueron las infecciones y los síntomas gastrointestinales, musculoesqueléticos y cutáneos. El desarrollo de eventos adversos infecciosos graves fue de 4/100 pacientes/año en el grupo placebo versus 12/100 pacientes/año en el grupo TCZ. En la extensión del estudio solo desarrollaron infecciones los pacientes que iniciaron TCZ por primera vez (6/100 pacientes/año). Cabe destacar el desarrollo de osteomielitis digital en 6 pacientes. El número de enfermos que no pudieron concluir el estudio debido a efectos adversos a las 24 y a las 48 semanas, respectivamente, fue similar en el grupo placebo (5 pacientes; 11%) y en el de TCZ (6 pacientes; 14%). Tras 48 semanas, 4 pacientes fallecieron, 3 de ellos en el grupo TCZ. Solo una muerte (por infección respiratoria) se atribuyó directamente al tratamiento. No hubo fallecimientos en la fase abierta.

El estudio observacional del EUSTAR<sup>12</sup> no fue diseñado para evaluar la seguridad del fármaco. Durante el seguimiento, un paciente presentó un episodio de náuseas relacionado con la infusión de TCZ y otro una elevación transitoria de transaminasas. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos. Frech et al.<sup>16</sup> comunicaron 2 casos de ES que recibieron TCZ y desarrollaron (uno al cabo de un tiempo no especificado y otro a los 24 meses) un empeoramiento del reflujo gastroesofágico y una pseudoobstrucción intestinal, respectivamente, que motivaron la suspensión del TCZ. Los pacientes mejoraron con tratamiento antibiótico para el sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

## Discusión

Son escasas las series en las que se evalúa el TCZ en ES. No obstante, los estudios disponibles muestran una modesta respuesta terapéutica cutánea y articular. En cuanto al resto de las manifestaciones, no se dispone de evidencia que apoye su empleo.

Solo se ha reportado un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase II, un ensayo prospectivo y diversos casos clínicos sobre el empleo de TCZ en ES.

El objetivo principal del ensayo clínico *faSScinate*<sup>10</sup> (variación del mRSS  $\geq 4,7$  a las 24 semanas) no se alcanzó. En la ES difusa se considera clínicamente relevante aquella variación del mRSS de entre 3,2 y 5,3 durante los primeros años de evolución de la enfermedad<sup>19</sup>. Un objetivo primario demasiado exigente y con un margen de tiempo corto

pueden justificar la ausencia de respuesta en este estudio. En cuanto a su extensión abierta<sup>11</sup>, la evolución natural de la ES difusa, con tendencia a disminuir el engrosamiento cutáneo a lo largo del tiempo, puede explicar también parte de la mejoría del mRSS que se observó en la mayoría de los enfermos a los 18 y a los 24 meses del inicio del estudio.

Finalmente, tanto los resultados del estudio observacional del EUSTAR<sup>12</sup> como de varios casos clínicos apoyan un posible beneficio del TCZ en el tratamiento de la induración cutánea. Para confirmar estas hipótesis, será de capital importancia el resultado de un estudio en fase III (NCT02453256<sup>20</sup>). Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado, con una rama de tratamiento con TCZ y otra que recibirá placebo, cuyo objetivo principal es la variación del mRSS a las 48 semanas.

En cuanto a la EPI, el empeoramiento de la FVC (%) en los pacientes tratados con TCZ parece ser escaso en el estudio *faSScinate*<sup>10</sup>, mientras que en los casos descritos por Fernandes das Neves et al.<sup>14</sup> se mostró una estabilización. La documentación del descenso de marcadores biológicos de fibrosis pulmonar, como la citocina CC ligando 18 (habitualmente elevada en pacientes con EPI) en sujetos tratados con TCZ<sup>9</sup>, aboga a favor de su posible efecto terapéutico.

El tratamiento de la artritis en la ES puede ser otra posible indicación del TCZ. La artritis puede afectar hasta al 30%<sup>21</sup> de los pacientes con ES. Los datos obtenidos en el estudio EUSTAR correspondían a pacientes con ES que cumplían criterios de artritis reumatoide. En una estrategia similar a la artritis reumatoide, la combinación de TCZ con metotrexato o corticoides podría ser efectiva<sup>11</sup> para la artritis de la ES.

El perfil de seguridad del TCZ parece aceptable, con unos efectos secundarios muy similares a los encontrados en los pacientes con artritis reumatoide tratados con el fármaco.

En los pacientes con úlceras digitales por ES que reciban TCZ, deberá prestarse especial atención a la posibilidad de que se produzca osteomielitis en las falanges, durante las fases precoces del tratamiento.

La principal limitación de esta revisión es que existen muy pocos trabajos en los que se evalúe el uso de TCZ en ES. El único ensayo clínico aleatorizado tiene un número de pacientes escaso, que además tenían un elevado riesgo de progresión de la afectación cutánea, lo que podría haber sesgado los resultados. El resto de los estudios incluyen un pequeño número de enfermos, la medida de los resultados es heterogénea y las manifestaciones estudiadas son muy variadas. La interpretación de estos resultados debe realizarse con precaución.

En conclusión, los escasos estudios disponibles señalan que, aunque TCZ no ha mostrado una mejoría significativa en el tratamiento de la induración cutánea de la ES, podría ser efectivo en el tratamiento de la artritis inflamatoria asociada a esta entidad. Las infecciones graves son el efecto adverso más importante derivado de su empleo. Debe esperarse a los resultados de futuros estudios para definir mejor el papel de TCZ en los algoritmos terapéuticos en ES.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202–5.
2. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of disease: The role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:679–85.
3. O'Reilly S, Cant R, Ciechomska M, van Laar JM. Interleukin-6: A new therapeutic target in systemic sclerosis? *Clin Transl Immunol.* 2013;2:e4.
4. Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25:308–13.
5. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1235–42.
6. Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J, Koishihara Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res.* 1993;53:851–6.
7. Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:349–64.
8. Sakkas L. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2723–8.
9. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): A phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016;387:2630–40.
10. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: Results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:212–20.
11. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: A EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1217–20.
12. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2408–12.
13. Saito E, Sato S, Nogi S, Sasaki N, Chinen N, Honda K, et al. A case of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis overlap successfully treated with tocilizumab for arthritis and concomitant generalized lymphadenopathy and primary biliary cirrhosis. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:1–5.
14. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology.* 2015;54:371–2.
15. Kondo M, Murakawa Y, Matsumura T, Matsumoto O, Taira M, Moriyama M, et al. A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: A hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1907–8.
16. Frech TM, Hudson M. Protective role of interleukin-6 in systemic sclerosis gastrointestinal tract involvement: Case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33: S179–81.
17. Shima Y, Hosen N, Hirano T, Arimitsu J, Nishida S, Hagihara K, et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2015;25:134–7.
18. Kono M, Yasuda S, Kono M, Atsumi T. Tocilizumab reduced production of systemic sclerosis-related autoantibodies and anti-cyclic citrullinated protein antibodies in two patients with overlapping systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2017:1–3.
19. Khanna D, Furst DE, Hays RD, Park GS, Wong WK, Seibold JR, et al. Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-penicillamine study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1325–9.
20. A study of the efficacy and safety of tocilizumab in participants with systemic sclerosis (SSc). *Clinicaltrials.gov* [consultado 17 dic 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453256?term=tocilizumab&cond=Systemic+Sclerosis&rank=1>; 2017.
21. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1347–56.