



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabaja de fin de
grado

**El efecto del Tocilizumab en la Esclerosis
sistémica**

**O efecto do Tocilizumab na Esclerose
sistémica**

**The effect of Tocilizumab in Systemic
sclerosis**

Autora: Elisa Guadalupe Guadalupe

Tutor: Antonio Mera Varela

Cotutores: Eva Pérez Pampín, Raquel Dos Santos Sobrín

Departamento: Reumatología

Curso académico: 2020-2021

Convocatoria: Junio 2021

AGRADECIMIENTOS

A José Antonio Mera Varela y Alejandro Souto Vilas por su colaboración y su interés en enseñarme la metodología adecuada para realizar esta revisión sistemática.

A mis cotutoras Eva Pérez Pampín y Raquel Dos Santos Sobrín, por sus conocimientos, sus orientaciones y su disponibilidad para ayudarme. En especial a Raquel, porque sin su tiempo este trabajo no hubiese sido posible.

A todo el equipo de reumatología por acogerme durante mis prácticas de cuarto curso y alentarme a aprender cada día.

A mi padre, por permitirme estudiar una segunda carrera, pero sobretodo por acompañarme cada kilómetro en la carrera más importante, la vida.

RESUMEN:

Introducción: La Esclerosis Sistémica es una enfermedad autoinmune poco frecuente y de etiología desconocida que produce afectación generalizada del tejido conectivo. A pesar de no conocerse en profundidad sus mecanismos fisiopatológicos, se sabe que intervienen diferentes tipos de células generando mediadores y citocinas que a su vez favorecen la activación celular.

Todo esto se traduce en la producción de daño endotelial y fibrosis que genera afectación multisistémica y progresiva. La enorme heterogeneidad de su presentación clínica complica su manejo y en la actualidad su tratamiento es únicamente de sus síntomas y complicaciones asociadas. Sin embargo, el hecho de disponer cada vez más conocimientos sobre su etiopatogenia, acompañado del avance de la terapia biológica, abre la posibilidad de desarrollar tratamientos biológicos con fines terapéuticos en la ES.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentra el Tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6). Los primeros datos de los ensayos clínicos con TCZ señalan los potenciales beneficios de su uso en estos pacientes, llevando a la FDA a su reciente aprobación para la EPID asociada a ES.

Objetivo: analizar el efecto del Tocilizumab en los pacientes diagnosticados de Esclerosis Sistémica.

Material y métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura existente en las diferentes bases de datos disponibles (Medline, Embase, Cochrane Library y Web of Science). Con la información recogida se realizaron diferentes metaanálisis siguiendo un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: 13 de un total de 1036 artículos identificados cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. Se observó una mejora no significativa del cambio de mRSS medio [SMD -0.693 (-1.481 – 0.096), $p = 0.085$] pero una mejoría de la afectación cutánea de un 40% prácticamente significativa [OR 1.222 (0.743 – 2.010), $p = 0.429$]. También se reportó una menor disminución de la CVF [OR 0.445 (0.231 – 0.857), $p = 0.016$].

Conclusiones: El TCZ parece retrasar el deterioro funcional de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la ES y podría mejorar otros aspectos como la afectación cutánea.

Palabras claves: esclerosis sistémica, tocilizumab, eficacia, tratamiento.

RESUMO:

Introdución: A Esclerose Sistémica é unha enfermidade autoinmune pouco frecuente e de etioloxía descoñecida que produce unha afectación xeneralizada do tecido conectivo. A pesar de non coñecerse en profundidade os seus mecanismos fisiopatolóxicos, sábese que interveñen diferentes tipos de células xerando mediadores e citocinas que á súa vez favorecen a activación celular.

Todo isto tradúcese na produción de dano endotelial e fibrose que xera afectación multisistémica e progresiva. A enorme heteroxeneidade da súa presentación clínica complica o seu manexo e na actualidade o seu tratamento é unicamente dos seus síntomas e complicacións asociadas. Sen embargo, o feito de dispor de cada vez máis coñecementos sobre a súa etiopatoxenia, acompañado do avance da terapia biolóxica, abre a posibilidade de desenvolver tratamentos biolóxicos con fins terapéuticos na ES.

Dentro deste grupo de fármacos atópase o Tocilizumab (TCZ), un anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor da interleucina-6 (IL-6). Os primeiros datos dos ensaios clínicos con TCZ sinalan os potenciais beneficios do seu uso nestes pacientes, levando á FDA á súa recente aprobación para a EPID asociada á ES.

Obxectivo: Analizar o efecto do Tocilizumab nos pacientes diagnosticados de Esclerose Sistémica.

Material e métodos: Levouse a cabo unha revisión sistemática da literatura existente nas diferentes bases de datos dispoñibles (Medline, Embase, Cochrane Library e Web of Science). Coa información recollida realizáronse diferentes metaanálises seguindo un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: 13 dun total de 1036 artigos identificados cumpriron os criterios de inclusión e foron analizados. Observouse unha mellora non significativa do cambio de mRSS medio [SMD -0.693 (-1.481 – 0.096), $p = 0.085$] pero unha melloría da afectación cutánea dun 40% practicamente significativa [OR 1.222 (0.743 – 2.010), $p = 0.429$]. Reportouse tamén unha menor diminución da CVF [OR 0.445 (0.231 – 0.857), $p = 0.016$].

Conclusións: O TCZ parece retrasar o deterioro funcional da enfermidade pulmonar intersticial asociada á ES e podería mellorar outros aspectos como a afectación cutánea.

Palabras claves: esclerose sistémica, tocilizumab, eficacia, tratamento.

ABSTRACT:

Introduction: Systemic Sclerosis is a rare autoimmune disease of unknown etiology that causes a generalized connective tissue involvement. Despite or not knowing in depth the pathophysiological mechanisms, it is known that different types of cells intervene, generating mediators and cytokines that turn in favor of cell activation.

All this translates into a production of endothelial damage and fibrosis that generates multisystemic and progressive affectation. The massive heterogeneity of the clinical presentation complicates its management and currently the only treatment is for symptoms and associated complications. However, the fact of having a lot more knowledge about the etiopathogenesis, accompanied by the advancement of biological therapy, opens the possibility of developing biological treatments for therapeutic purposes in SE.

Within this group of drugs there is Tocilizumab (TCZ), a humanized recombinant IgG1 monoclonal antibody of interleukin-6 (IL-6) receptor. Early data from clinical trials with TCZ leads to the potential benefits in these patients, leading the FDA for recent approval for ESD-associated to ILD.

Objective: to analyze the effect of Tocilizumab in patients diagnosed with Systemic Sclerosis.

Material and methods: A systemic review of the existing literature was carried out in the different available databases (Medline, Embase, Cochrane Library and Web of Science). With the information collected, different meta-analyzes were carried out following a random effects model.

Results: 13 out of a total of 1036 identified articles met the inclusion criteria and were analyzed. A non-significant improvement was observed in the mean mRSS change [SMD -0.693 (-1.481 – 0.096), $p = 0.085$] but an improvement in skin involvement of 40% practically significant [OR 1.222 (0.743 – 2.010), $p = 0.429$]. A minor decrease in FVC was also reported [OR 0.445 (0.231 – 0.857), $p = 0.016$].

Conclusions: TCZ seems to delay the functional deterioration of interstitial lung disease associated with SS and could improve other aspects such as skin involvement.

Key words: systemic sclerosis, tocilizumab, efficacy, treatment.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
MATERIAL Y MÉTODOS	4
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	5
<i>Unidades de estudio</i>	5
<i>Estrategia de búsqueda</i>	5
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	6
<i>Criterios de inclusión</i>	6
<i>Criterios de exclusión</i>	6
ESTRATEGIA DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	7
RECOGIDA Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	7
RESULTADOS	8
REVISIÓN SISTEMÁTICA	8
<i>Selección de estudios</i>	8
<i>Características de los estudios incluidos y excluidos</i>	9
ANÁLISIS DE EFICACIA	14
<i>Mejora de mRSS 40%</i>	14
<i>Cambio de mRSS medio</i>	14
<i>Disminución del 10% CVF</i>	14
<i>DLCO</i>	14
DISCUSIÓN	19
LIMITACIONES DE LA REVISIÓN	20
CONCLUSIONES	22

1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que produce afectación generalizada del tejido conectivo.¹ Dentro de las enfermedades del tejido conectivo es poco común con una prevalencia de 1-5 casos por 10 000 habitantes. Afecta con más frecuencia al sexo femenino y característicamente se manifiesta entre la cuarta y quinta década de vida.²

Su etiopatogenia aún no se conoce completamente pero se sabe que están implicadas diferentes tipos de células (endoteliales, estructurales e inmunes) que favorecen la producción de mediadores y citocinas que promueven activación celular (TGF β , PDGF, IL-6, IL-13, endotelina-1, etc). Procesos de activación que se caracterizan por causar daño endotelial, inflamación y fibrosis de la piel, vasos y órganos internos. Por lo tanto, produce afectación multisistémica de forma crónica y progresiva.¹⁵

Basándose en la extensión de la afectación cutánea se diferencian dos formas clínicas: Esclerosis sistémica difusa (ESD) y Esclerosis sistémica limitada (ESL).² Tanto la evolución de la enfermedad como su pronóstico presentan gran variabilidad en los distintos tipos. La ESD progresa de forma rápida produciendo afectación visceral precoz. Su afectación cutánea es también más extensa, comprometiendo las extremidades, el tronco y la cara. Por el contrario, la ESL avanza de forma más lenta y el engrosamiento de la piel se limita a las zonas distales. Además el daño orgánico es menos frecuente y cuando aparece lo hace en etapas avanzadas de la enfermedad.⁸

A su vez, en la ES se producen diferentes auto-anticuerpos con cierta tendencia a expresarse más o menos según la forma de presentación. Los anticuerpos antitopoisomerasa I (anti-Scl70) aparecen aproximadamente en el 30% de los pacientes y predominan en la forma difusa (47%) pero pueden aparecer en la forma limitada.¹ Por otro lado, los anticuerpos anticentrómeros (ACA) son muy específicos de la forma limitada (69%). No suelen coexistir a la vez ambos tipos de anticuerpos.^{1,3,4}

De forma menos frecuente aparecen anticuerpos anti-ARN polimerasa I y anti-ARN polimerasa III que se asocian con daño visceral importante.³

A pesar de su enorme variabilidad clínica predominan una serie de manifestaciones derivadas del daño endotelial y la fibrosis. El fenómeno de Raynaud es la más frecuente y suele ser la primera en aparecer. A medida que avanza, el engrosamiento cutáneo se vuelve más evidente y se produce esclerosis cutánea, que cuando afecta a la cara acaba por provocar un rostro inexpresivo con limitación para abrir la boca (microstomía). Pueden aparecer también otros síntomas cutáneos como esclerodactilia, telangiectasias y calcificaciones cutáneas.^{1,5}

Es frecuente que esta clínica cutánea se acompañe de artritis y artralgiás, así como de reflujo gastroesofágico o trastornos de la motilidad esofágica.^{1,5} Del mismo modo, también se podría asociar a distintos grados de disfunción renal. La crisis renal esclerodérmica era la principal causa de muerte hasta la introducción de los IECA, en la actualidad es inusual pero muy grave debido a que cuando aparece suele evolucionar hacia una insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva.^{2,14}

La afectación pulmonar es la principal causa de muerte sobre todo en la ESD donde es frecuente que los pacientes desarrollen enfermedad pulmonar intersticial. Otras complicaciones como la hipertensión arterial pulmonar también genera morbilidad pero aparece con menos frecuencia.⁵

El problema principal de la ES es que en la actualidad no existen tratamientos modificadores de la enfermedad que hayan demostrado enlentecer su evolución. Hasta el momento el tratamiento es únicamente sintomático y de sus complicaciones asociadas, de tal forma que debido a la heterogeneidad de su presentación tiene difícil manejo.

Por este motivo, se trata individualmente los síntomas de cada paciente. Para el Fenómeno de Raynaud incipiente lo más efectivo son las medidas generales con la modificación de hábitos de vida (por ejemplo abandono del hábito tabáquico) o evitando la exposición al frío. Sin embargo, si es severo se debe dar tratamiento farmacológico con antagonistas del calcio o análogos de las prostaglandinas, como el nifedipino y el iloprost, con los que se observa una moderada mejoría.⁹

Para el compromiso articular se utilizan fundamentalmente corticoides asociados a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como el metotrexato.⁵ Combinación empleada además en manejo global de la fibrosis cutánea.² En caso de que aparezca

enfermedad pulmonar intersticial el tratamiento de elección es la ciclofosfamida o el micofenolato que parecen también la mejor alternativa para la fibrosis cutánea.⁶

Asimismo, la afectación renal o la alteración en la motilidad esofágica se tratan con IECA e IBP respectivamente ². Por lo tanto, al no existir una terapia concreta para la enfermedad, su manejo es tan heterogéneo como su manera de manifestarse con todos los inconvenientes que eso conlleva.

Sin embargo, el reciente avance en el conocimiento de la fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes está dando pie al desarrollo de diferentes fármacos biológicos. Su finalidad es actuar sobre diferentes componentes que participan en el inicio y la perpetuación de la respuesta inmune.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentra el Tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6), que actúa específicamente contra IL-6R α . La IL-6 es una citoquina proinflamatoria responsable de efectos sistémicos como fiebre, anemia, elevación de reactantes de fase aguda, estimulación de la producción de anticuerpos y activación de las células T entre otras. ^{7,13}

En la actualidad el uso del Tocilizumab está aprobado en las formas graves o resistentes de Artritis Reumatoide (AR) y Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). Pero también se emplea en otras enfermedades de carácter sistémico como la Arteritis de Células Gigantes (ACG).⁶

La posibilidad de emplear el Tocilizumab en la ES surge a partir de observarse la sobreexpresión de IL-6 en sus células endoteliales y fibroblastos, así como niveles séricos de IL-6 más elevados que en sujetos sanos. ¹⁰ El mecanismo de acción del TCZ consiste precisamente en inhibir la señalización mediada por los receptores de esta citoquina (IL-6R α)⁷ pudiendo convertirse en el primer tratamiento modificador de la enfermedad.⁶

1.2. Justificación y objetivos

Los primeros datos de los ensayos clínicos con TCZ en sujetos con ES apuntan los potenciales efectos sobre el endurecimiento de la piel y la enfermedad pulmonar intersticial.

Ocasionando mejoría sobre la esclerosis cutánea y evitando la progresión del daño pulmonar.

11

Además de estos efectos en concreto, los pacientes con ES se beneficiarían de la mejoría significativa a nivel articular como en el caso de la AR y la AIJ donde se ha demostrado la disminución de las articulaciones afectadas, mejoría del dolor y disminución de marcadores inflamatorios.¹²

A todo esto se le suma la reciente aprobación de la FDA como primer tratamiento biológico de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la Esclerosis Sistémica. Su aprobación se basa en los datos obtenidos en dos ensayos clínicos, el ensayo focuSSced y el ensayo faSScinate que demuestran una estabilización de la CVF en los pacientes tratados con tocilizumab.^{17,19}

De esta forma, su posible uso abre un camino de posibilidades en el control evolutivo de la enfermedad y puede suponer una mejoría en el control de los síntomas, así como evitar la rápida evolución de la misma, consiguiendo una mejor calidad de vida. La evidencia encontrada hasta el momento ha sido que el Tocilizumab puede mejorar la afectación cutánea, y lo que es más importante, puede estabilizar la progresión de la enfermedad intersticial pulmonar repercutiendo directamente en los años de vida de estos pacientes.^{6,11}

Por todos estos motivos, el objetivo de esta revisión es evaluar el efecto del Tocilizumab en los pacientes diagnosticados de Esclerosis Sistémica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de alcanzar el objetivo principal del estudio se ha realizado una revisión sistemática de la literatura existente para identificar todas las publicaciones que analicen la eficacia del TCZ en la Esclerosis Sistémica en ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos. Esta revisión se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).²⁰

2.1. Revisión Sistemática de la Literatura

2.1.1. Unidades de estudio

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada desde el año 2009 hasta septiembre del 2020, momento en el que se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica.

Las unidades de estudio empleadas fueron los artículos recogidos en las bases de datos electrónicas de Medline, Embase, Cochrane Library y Web of Knowledge.

2.1.2. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se centró en los sinónimos de Tocilizumab y la Esclerosis Sistémica definidos a través de vocabulario controlado como los términos MeSH (Tabla 1). A su vez, la pesquisa fue limitada a sujetos humanos y artículos publicados en inglés y español.

La búsqueda en Medline a través de PubMed se realizó de la siguiente forma:

(Systemic sclerosis OR Scleroderma OR Scleroderma,Diffuse OR Scleroderma, Limited OR CREST Syndrome OR Dermatosclerosis) AND (Tocilizumab OR Atlizumab OR Actemra OR RoActemra OR anti-interleukin-6 OR interleukin 6 antibody OR anti-il6).

Para las estrategias de búsqueda en Embase (a través de Ovid), Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>) y Web of Knowledge (<http://www.accesowok.fecyt.es>) fueron empleados los mismo sinónimos reflejados en la tabla 1.

Tabla 1: términos a incluir en la búsqueda sistemática según la población y la intervención (incluye

Población	<ul style="list-style-type: none">• Systemic sclerosis• Scleroderma• Scleroderma, Diffuse• Scleroderma, Limited• CREST Syndrome• Dermatosclerosis
Intervención	<ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab• Atlizumab• Actemra

	<ul style="list-style-type: none">• RoActemra• Anti-interleukin-6• Anti-IL6
--	---

2.2. Criterios de selección de artículos

2.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión se establecieron siguiendo la estrategia PICO, a partir de la cuál los artículos revisados debían cumplir las siguientes características:

- *P (Population)* La población a estudio fueron los sujetos mayores de 18 años diagnosticados de Esclerosis Sistémica según los criterios EULAR/ ACR 2013 o según los criterios ARA 1980.
- *I (Intervention)*: Sujetos que hayan sido tratados con Tocilizumab.
- *C (Control, Comparison)*: Sujetos que hayan recibido tratamiento convencional o placebo.
- *O (Outcome)*: Resultados que cuantificasen la eficacia del tratamiento con Tocilizumab. Fundamentalmente se recogieron valores de mRSS, mejora de CVF y cambios en el DCLO.
- *S (Study design)*: Dada la escasez de publicaciones existentes, se incluyeron todos los artículos disponibles sin importar su diseño, siempre que cumplieren los criterios de inclusión anteriormente nombrados.

Por lo tanto, y a modo de síntesis, los artículos fueron seleccionados siguiendo las siguientes premisas: 1. Pacientes diagnosticados de Esclerosis sistémica, 2. Pacientes mayores de 18 años de edad, 3. Pacientes que hayan sido tratados con Tocilizumab, 4. Paciente que hayan recibido otros tratamientos o placebo para la Esclerosis sistémica.

2.2.2 Criterios de exclusión

Se definieron los siguientes criterios de exclusión: 1. Pacientes menores de 18 años; 2. Pacientes que estuviesen recibiendo otro tratamiento biológico; 3. Pacientes con un Sd. Overlap; 4. Pacientes que sufrían otra enfermedad autoinmune.

Debido al limitado número de estudios que cumplieren todos los requisitos se permitió, como excepción, las series de casos en las que sólo algún participante sufría de forma concomitante Esclerosis Sistémica y otra enfermedad autoinmune.

2.3. Estrategia de selección de los artículos

La estrategia para elegir los estudios válidos consistió en una selección llevada a cabo por dos revisoras (EGG y RD-SS) que eligieron aquellos artículos que bajo su criterio, por título y abstract, se ajustaban a los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Acto seguido se sintetizaron las bibliotecas de ambas revisoras en una sola (Biblioteca_FINAL.enl), en la que quedaron incluidos los artículos concordantes. Los estudios discordantes fueron evaluados por un tercera revisora (EPP) que realizó una reelección basándose también en los criterios de inclusión y exclusión acordados. Finalmente, los artículos concordantes de las dos primeras revisoras y los escogidos por la tercera revisora entre los discordantes se añadieron a una biblioteca final (Biblioteca_FinalR3.enl).

2.4. Recogida y extracción de los datos

Con la finalidad de facilitar la recogida de datos se crearon diferentes tablas en Microsoft Excel haciendo distinción de las variables que pretendían ser utilizadas en los estudios incluidos y reflejando el motivo de exclusión en los estudios no incluidos.

La extracción de datos incluyó el tipo de diseño, su nivel de evidencia, el número de participantes, la definición de la respuesta y las características de la población estudiada (porcentaje de mujeres, edad media, duración de la enfermedad en meses, duración del tratamiento en semanas, presencia o no de patología asociada).

2.5. Análisis estadístico

El objetivo del metaanálisis fue evaluar la eficacia del Tocilizumab en la Esclerosis Sistémica. El análisis fue realizado cuando al menos 2 artículos tenían medidas de respuesta comparables para lo que se utilizó un modelo de efectos aleatorios con el

método DerSimonian y Larid. Se llevaron a cabo cálculos para obtener la Odds Ratio (OR) y la Desviación Estandar de la Media (SMD) según el tipo de análisis.¹⁶

Se valoró la existencia de sesgos de publicación a través de dos métodos: la interpretación de los gráficos de embudo, analizando la presencia o no de asimetrías; y la valoración del valor p en el test de Egger, siendo $p < 0.05$ significativa para la existencia de tal sesgo.¹⁷

La heterogeneidad fue testada utilizando I^2 como lo propuesto por Higgins y Thompson considerando la existencia de heterogeneidad si $I^2 > 40\%$.^{18,19}

Para la realización de análisis estadístico se empleó la versión 15.1 de Stata (Stata/MP 15.1 para Mac OS X, StataCorp LP, Texas, USA).

3. RESULTADOS

3.1. Revisión sistemática

3.1.1. Selección de estudios

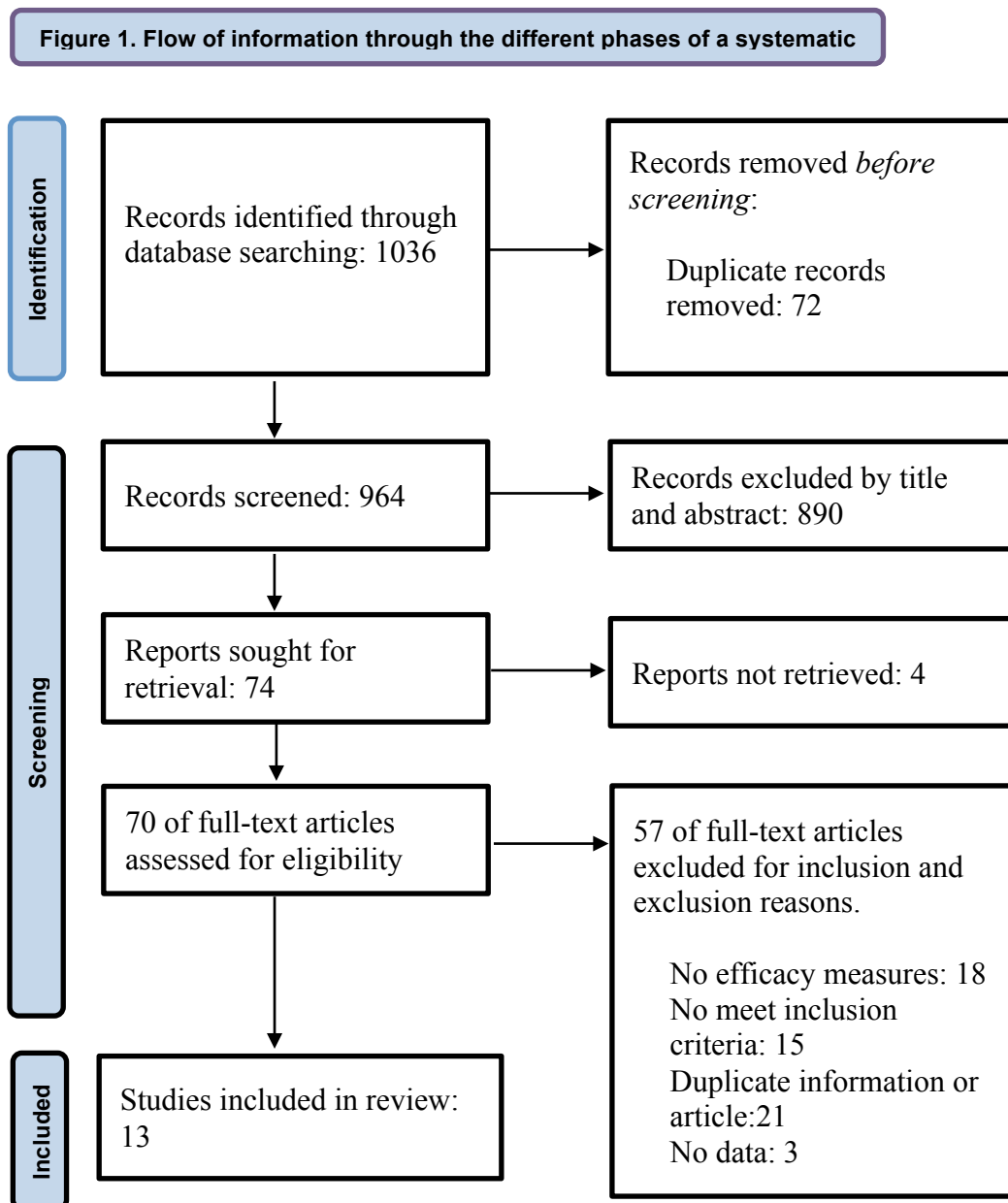
La búsqueda a través de las bases de datos Medline, Cochrane Library, Web of Science y Embase, proporcionó un total de 1036 artículos. De los cuales, 72 fueron excluidos al encontrarse duplicados.

Tras la lectura del título y abstract de cada una de las 964 referencias, un equipo de dos revisoras independientes (EGG y RD-SS) realizaron una selección de 28 artículos concordantes, a los que se sumaron 46 referencias escogidas entre los discordantes por una tercera revisora (EPP).

De un total de 74 artículos seleccionados se consiguieron recuperar 70 referencias que fueron analizadas en mayor profundidad. Finalmente tras su lectura completa, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente, fueron incluidos un total de 13 artículos para el análisis y la extracción de datos.

Se elaboró el siguiente diagrama de flujo para mostrar la estrategia de selección de artículos explicada. Sintetizando así el proceso a lo largo de las diferentes fases de la

misma (figura 1). Para su elaboración se siguieron las recomendaciones del consenso PRISMA.²⁰



3.1.2. Características de los estudios incluidos y excluidos

Tras el proceso de selección explicado anteriormente se consideró que 13 artículos eran válidos para la extracción de sus datos. De ellos, 3 eran ensayos clínicos aleatorizados (RCT) y 1 artículo sobre la fase abierta de uno de los ensayos. De la totalidad de RCT, en 2 se comparaba el efecto del TCZ frente al efecto en un grupo

control con placebo y 1 de los ensayos comparaba el efecto del TCZ frente al tratamiento convencional.

Los 9 artículos restantes eran estudios observacionales prospectivos (OP), basados en series de casos, en su mayoría pequeñas, en las que se estudiaba los cambios en los pacientes tratados con Tocilizumab y comparándolo con su estado previo al tratamiento (tabla 2).

En estos estudios la eficacia del Tocilizumab se valoró mediante la respuesta de mRSS (variación media, cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio hasta x, porcentaje de mejoría o número de pacientes con mejoría). También se recogía como respuesta al tratamiento la mejoría de la capacidad vital forzada (CVF) y el DLCO.

Respecto a las características de los artículos excluidos, 21 artículos fueron desechados por contener información duplicada (7 contenían datos recogidos en otros artículos y 14 documentos estaban duplicados como tal). El segundo motivo de exclusión más destacado fue la falta de medidas de eficacia en 18 artículos revisados.

Por último, tras la lectura completa de un total de 15 artículos, se comprobó que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión a pesar de que a priori, por título y abstract si parecían cumplirlos. Esto fue debido a que, en su mayoría, las series de casos incluían a menores de 18 años con Esclerosis de tipo Juvenil o porque se trataban de estudios sobre el manejo con TCZ en pacientes con ES y otra patología autoinmune concomitante (tabla 3).

Tabla 2. Tabla de evidencia

Study	DE	LE	DU	N	A	DA	DD	W	PBO definition
Khanna et al (2016)	RCT	1b	48	87	49,5	No	18,55	77,01	PBO
Khanna et al	RCT	1b	96	87	49,5	No	18,85	80,5	PBO

(2017)									
Khanna et al (2020)	RCT	1b	48	212	48,15	No	22,65	81,5	PBO
Zacay et al (2018)	OP	3	91	16	48,31	RA, AH,C, SLE, S, P, T	31,5	87,5	Pre - TCZ
Das Neves et al (2014)	OP	3	24	3	46,33	RA	48	100	Pre-TCZ
Navarez et al (2019)	OP	3	66,22	9	56,6	No	93,33	100	Pre-TCZ
Tamburello et al (2016)	OP	3	24	1	43	No	No data	100	Pre-TCZ
Wanlong et al (2017)	OP	3	36	2	41,5	AR	No data	100	Pre-TCZ
Baytner-Zamir et al (2014)	OP	3	56	3	No data	No	No data	No data	Pre-TCZ
Shima et al (2018)	RCT	1b	24	13	48,2	No	84	76,92	Tto. Conv
Shima et al (2010)	OP	3	24	2	49,5	No	No data	50	Pre-TCZ
Shima et al (2013)	OP	3	64	1	59	No	No data	100	Pre-TCZ
Clark et al (2017)	OP	3	No data	32	38,6	No	94,8	68,8	Pre-TCZ

DE: diseño; LE: nivel de evidencia; DU: Duración de tratamiento (semanas); N: número de participantes; A: edad media (años), DA: enfermedades asociadas; DD: duración media de la enfermedad (meses); W: mujeres (%); PBO definition: sujetos control (placebo o mismo sujeto previo a tratamiento).

Tabla 3. Relación de excluidos

Study	Article title	Reason for exclusion
Lopez et al (2018)	Anti RNAPOL and TOPOI autoantibody reactivity and disease manifestations from The Fascinate Systemic Sclerosis Trial.	No efficacy measures
Arnold et al (2018)	Patient acceptable symptom state in scleroderma: results from the tocilizumab compared with placebo trial in active diffuse cutaneous systemic sclerosis.	No efficacy measures
Foeldvari et al (2017)	Tocilizumab is a promising treatment option for therapy resistant juvenile localized scleroderma patients.	No meet inclusion criteria
Martini et al (2018)	Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review.	No meet inclusion criteria
Osmolina et al (2018)	Scleroderma “en coup de sabre” with epilepsy and uveitis successfully treated with Tocilizumab.	No meet inclusion criteria
Foeldvari et al (2017)	Tocilizumab is a promising treatment option for therapy resistant juvenile localized scleroderma patients.	Duplicate article
Panopoulos et al (2019)	Treatment modalities and drug survival in a systemic sclerosis real-life patient cohort.	No efficacy measures
Wakabayashi et al (2019)	Efficacy of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis overlap syndrome: a report of two cases and review of the literature.	No meet inclusion criteria
Zhan et al (2019)	A case of Pansclerotic Morphea Treated with Tocilizumab.	No meet inclusion criteria
Khanna et al (2020)	Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Duplicate information
Adrovic et al (2019)	Tocilizumab as a treatment option for patients with juvenile systemic sclerosis.	No meet inclusion criteria
Orsolini et al (2017)	Off label of biologics in connective tissue diseases. A single center experience.	No efficacy measures
Khan et al (2012)	Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis.	No meet inclusion criteria
Orfanos et al (2019)	EQ-5D Utility estimates for patients with Systemic Sclerosis (SSC). Insights from the focussed phase III efficacy and safety study of tocilizumab.	No efficacy measures
Stifano et al (2018)	Skin gene expression is prognostic for the trajectory of skin disease in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.	No efficacy measures
Khanna et al (2016)	Subcutaneous Tocilizumab in adults with Systemic Sclerosis: 24 and 48 week safety and efficacy data from the faSScinate trial.	Duplicate information
Denton et al (2018)	Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the FaSScinate clinical trial in systemic sclerosis.	No efficacy measures
Denton et al (2018)	Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the FaSScinate clinical trial in systemic sclerosis.	Duplicate article
Das Neves et al (2014)	Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab.	Duplicate information
Frantz et al (2019)	Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12.000 patients from the EUSTAR database.	No efficacy measures
Frech et al (2015)	Protective role of interleukin-6 in systemic sclerosis gastrointestinal tract involvement: case report and review of the literature.	No efficacy measures
Lin et al (2020)		No data

Wakabayashi et al (2019)	Efficacy of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis overlap syndrome: a report of two cases and review of the literature.	Duplicate article
Elhai et al (2012)	Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study.	No meet inclusion criteria
Clinical Trial	Clinical Trial in SSC-GVHD	No meet inclusion criteria/ Duplicate
Clinical Trial	Clinical Trial TCZ for Skin fibrosis	No data/ Duplicate
Elhai et al (2012)	Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study.	Duplicate article
Kono et al (2017)	Tocilizumab reduced production of systemic sclerosis-related autoantibodies and anti-cyclic citrullinated protein antibodies in two patients with overlapping systemic sclerosis and rheumatoid arthritis.	No meet inclusion criteria
Taniguchi et al (2017)	Critical contribution of the interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 axis to vasculopathy associated with systemic sclerosis.	No efficacy measures
Tanaka et al (2012)	Clinical Effects of Tocilizumab, a Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on patients with autoimmune and allergic diseases.	No meet inclusion criteria
Wanlong et al (2017)	Two refractory recurrent scleroderma cases treated with tocilizumab.	Duplicate article
Adrovic et al (2019)	Tocilizumab as a treatment option for patients with juvenile systemic sclerosis.	Duplicate article
Alahmadi et al (2019)	Saudi female with successful arrest of progressive juvenile localized scleroderma using interleukin-6 antagonist.	No meet inclusion criteria
SMW (2017)	Annual Meeting Swiss Society	No efficacy measures
Sornasse et al (2015)	Inhibition of myeloid-associated gene expression in skin biopsy samples of systemic sclerosis patients treated with tocilizumab.	No efficacy measures
Tamburello et al (2016)	Is tocilizumab promising in treatment of “aggressive” systemic sclerosis?.	Duplicate article
Filipescu et al (2018)	Tocilizumab for systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap: A case series”.	No meet inclusion criteria
Khanna et al (2019)	Preservation of lung function observed in a phase 3 randomized controlled trial of tocilizumab for the treatment of early SSC.	Duplicate information
Denton et al (2019)	Lung function preservation in a phase 3 trial of tocilizumab (TCZ) in systemic sclerosis (SSc).	Duplicate information
Herrick et al (2016)	Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS).	No meet inclusion criteria
Khanna et al (2016)	The American College of Rheumatology Provisional Composite Response Index for Clinical Trials in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis.	No efficacy measures
Khanna et al (2015)	Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis: week 48 results from the randomised controlled faSScinate trial.	Duplicate information
Khanna et al (2020)	Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Duplicate information
Navarrez et al (2018)	Effectiveness and safety of tocilizumab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a case series.	Duplicate article
Khanna et al (2014)	Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis: Week 24 data from a phase 2/3 trial.	Duplicate article
Denton et al (2019)	Lung function preservation in a phase 3 trial of tocilizumab (TCZ) in systemic sclerosis (SSc).	Duplicate article
Sugawara et al (2016)	Diversity of borderline pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: 3 case series.	No meet inclusion criteria
Tanaka et al (2012)	Clinical Effects of Tocilizumab, a Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on patients with autoimmune and allergic diseases.	Duplicate article
Siegert et al (2016)	Current use of off-label therapies in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	No efficacy measures
Caetano et al (2014)	Characterization of systemic sclerosis patients followed in a systemic immune mediated diseases clinic.	No efficacy measures
Saracco et al (2014)	Tocilizumab in systemic sclerosis, a single centre experience.	No efficacy measures
Yasuoka et al (2016)		No efficacy measures
Seerino et al (2014)	Improvement of pulmonary function in a patient with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis after treatment with tocilizumab.	No efficacy measures

3.2 Análisis de eficacia

3.2.1 Mejora de mRSS 40%

Se reportó una mejora no significativa en la respuesta al tratamiento con Tocilizumab en la mejora del mRSS en 3 ensayos clínicos aleatorizados [OR 1.222 (0.743 – 2.010), $p = 0.429$] sin heterogeneidad ($I^2 = 0.0\%$) (fig 2).^{11,21,28}

Se encontraron asimetrías en el gráfico de embudo pero el test de Egger no fue estadísticamente significativo ($p = 0.420$) (fig 3 y 4).

3.2.2 Cambio de mRSS medio

Se reportó una mejora no significativa en la respuesta al tratamiento con Tocilizumab en el cambio de mRSS medio en 4 estudios (1 RCT y 3 OP), [SMD -0.693 (-1.481 – 0.096), $p = 0.085$] con heterogeneidad ($I^2 = 56.9\%$) (fig 5).^{21,22,23,29}

No se encontraron asimetrías en el gráfico de embudo y el test de Egger no fue estadísticamente significativo ($p = 0.312$). (fig 6 y 7).

3.2.3 Disminución del 10% CVF

Se reportó una mejora significativa en la respuesta al tratamiento con Tocilizumab en la disminución 10% de CVF en 2 ensayos clínicos aleatorizados, [OR 0.445 (0.231 – 0.857), $p = 0.016$] sin heterogeneidad ($I^2 = 0.0\%$) (fig 8).^{11,21}

No se encontraron asimetrías en el gráfico de embudo y el test de Egger no fue posible realizarlo debido a que sólo se pudieron incluir dos estudios (fig 9).

3.2.4 DLCO

Se reportó una disminución no significativa en la respuesta al tratamiento con Tocilizumab en la DLCO en 2 estudios observacionales prospectivos [SMD -0.655 (-1.481 – -0.171), $p = 0.120$] sin heterogeneidad ($I^2 = 0.0\%$) (fig 10).^{23,24}

No se encontraron asimetrías en el gráfico de embudo y el test de Egger no fue posible realizarlo debido a que sólo se pudieron incluir dos estudios (fig 11).

Figura 2. Metaanálisis de las OR de mejora del mRSS 40% en pacientes tratados con Tocilizumab.

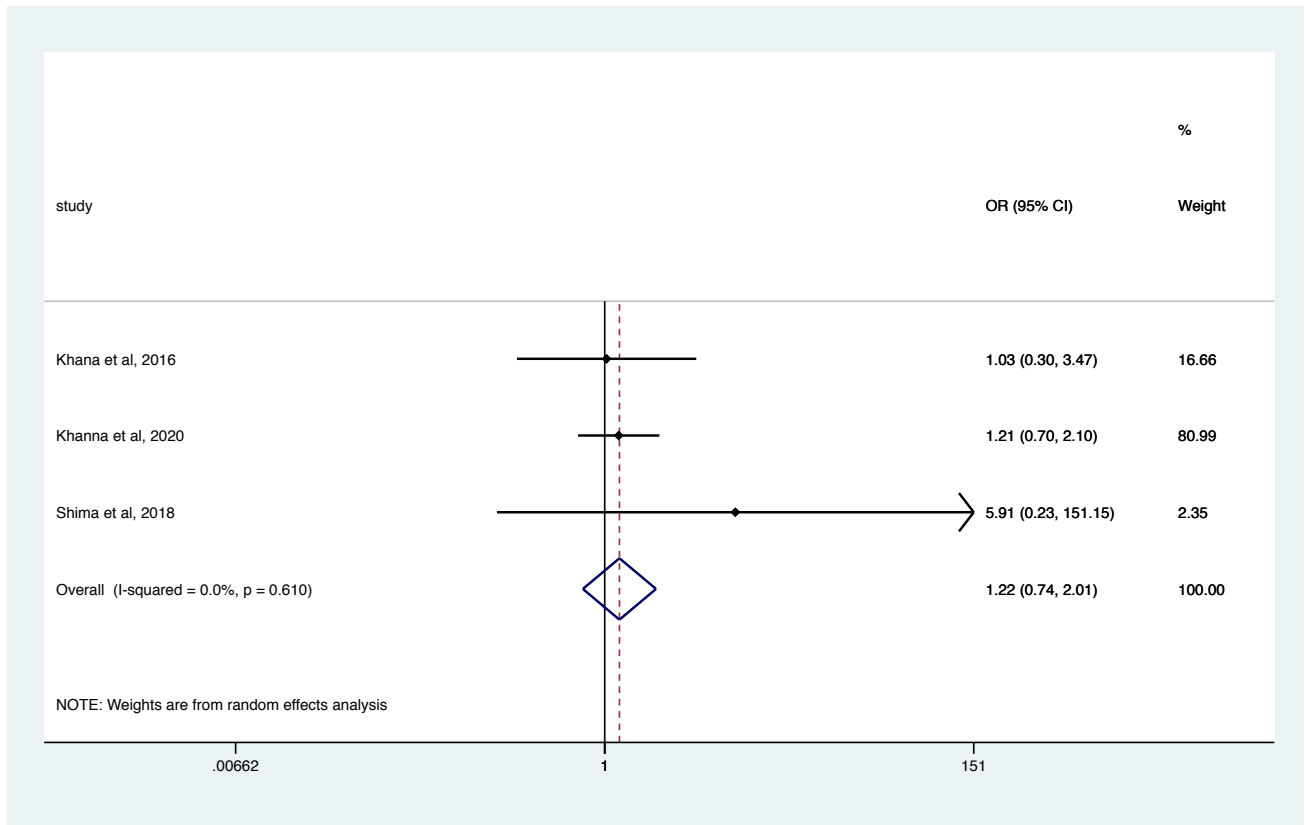


Figura 3. Test de Egger mejora del mRSS 40%

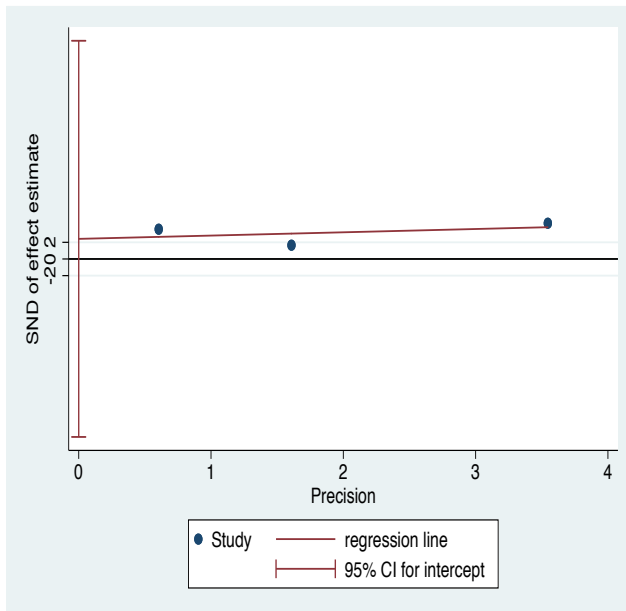


Figura 4. Gráfico de embudo mejora del mRSS 40%

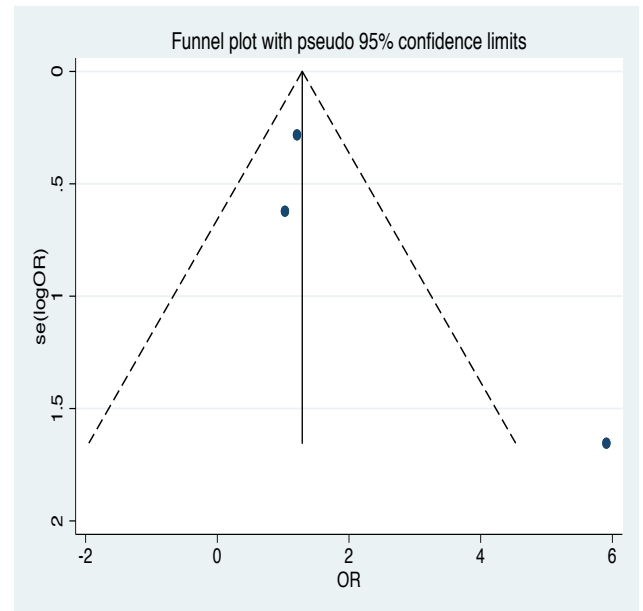


Figura 5. Metaanálisis de las SMD de cambio medio de mRSS en pacientes tratados con Tocilizumab.

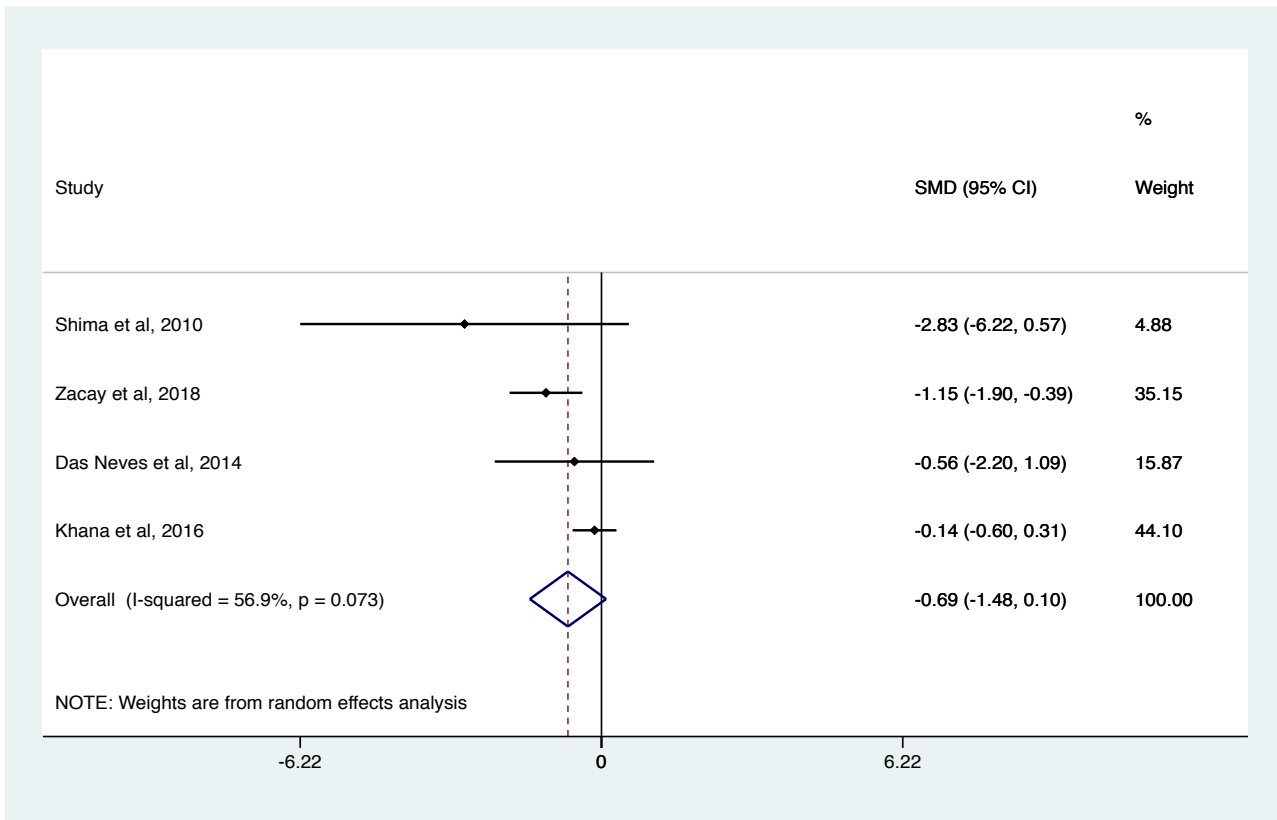


Figura 6. Test de Egger cambio medio de mRSS

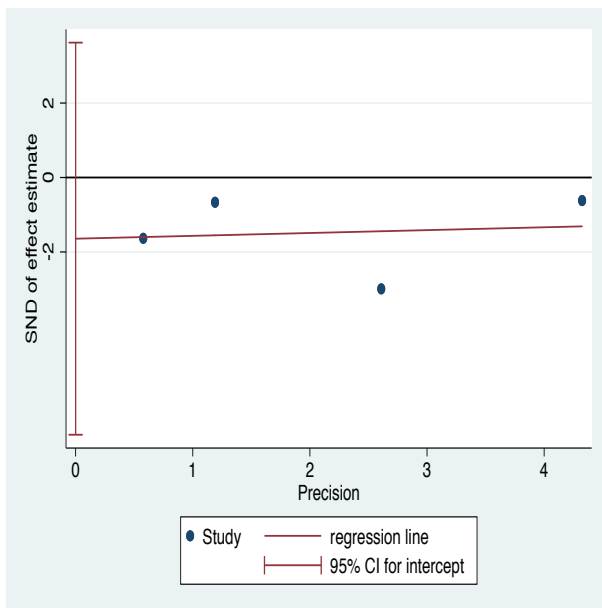


Figura 7. Gráfico de embudo cambio medio de mRSS

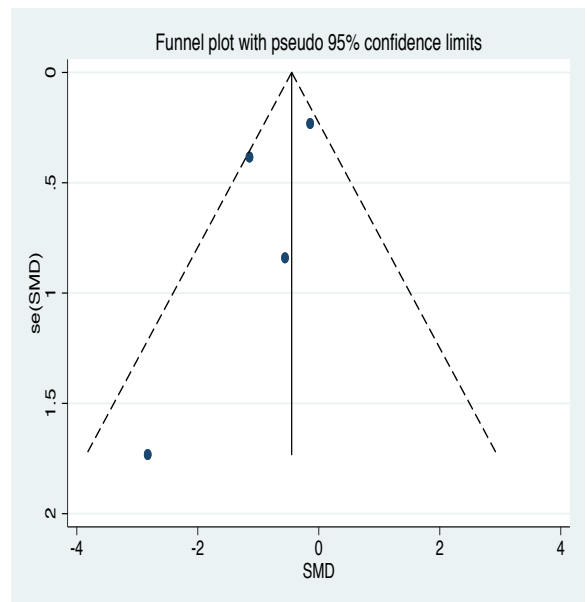


Figura 8. Metaanálisis de las OR disminución del 10% CVF.

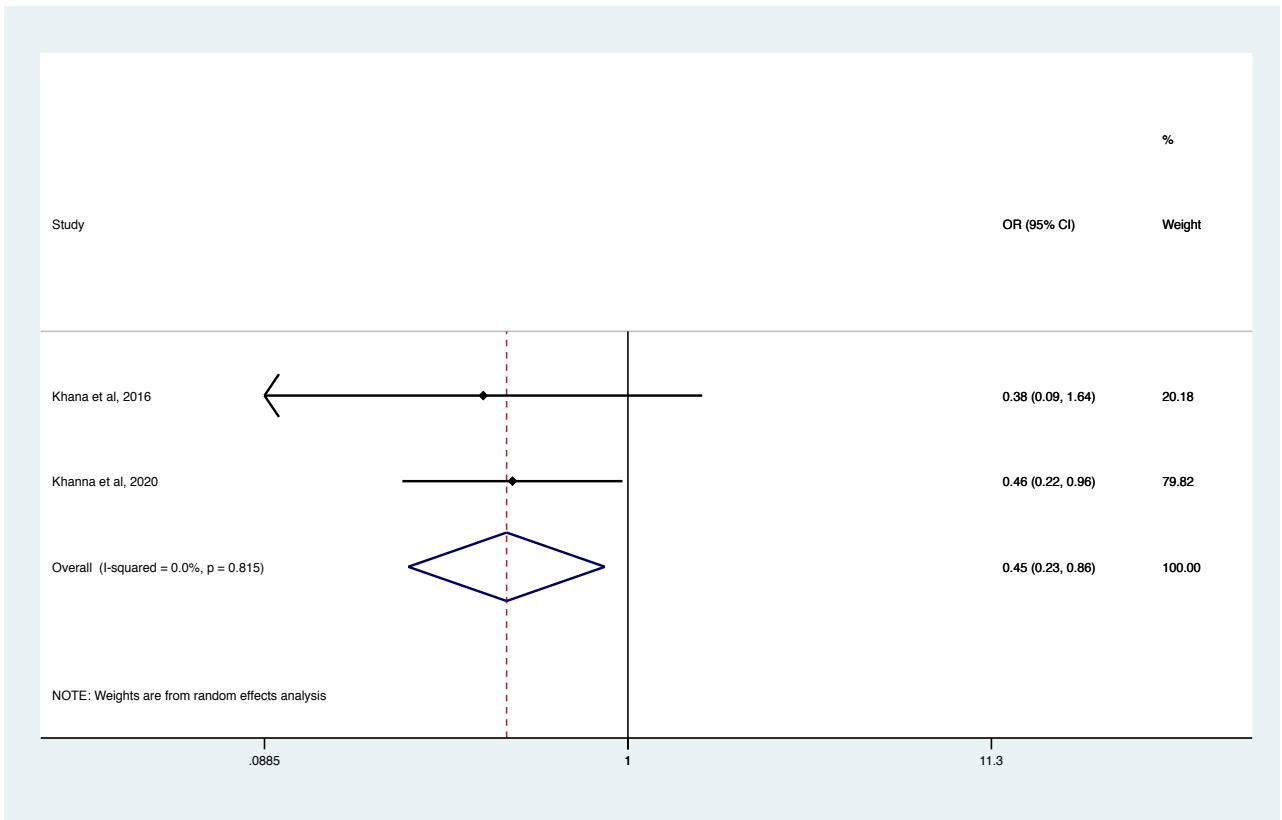


Figura 9. Gráfico de embudo disminución 10% CVF

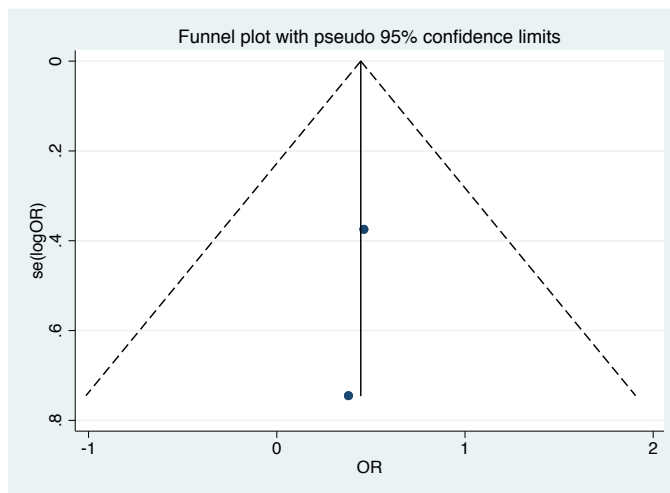


Figura 10. Metaanálisis de SMD de DLCO en pacientes tratados con Tocilizumab

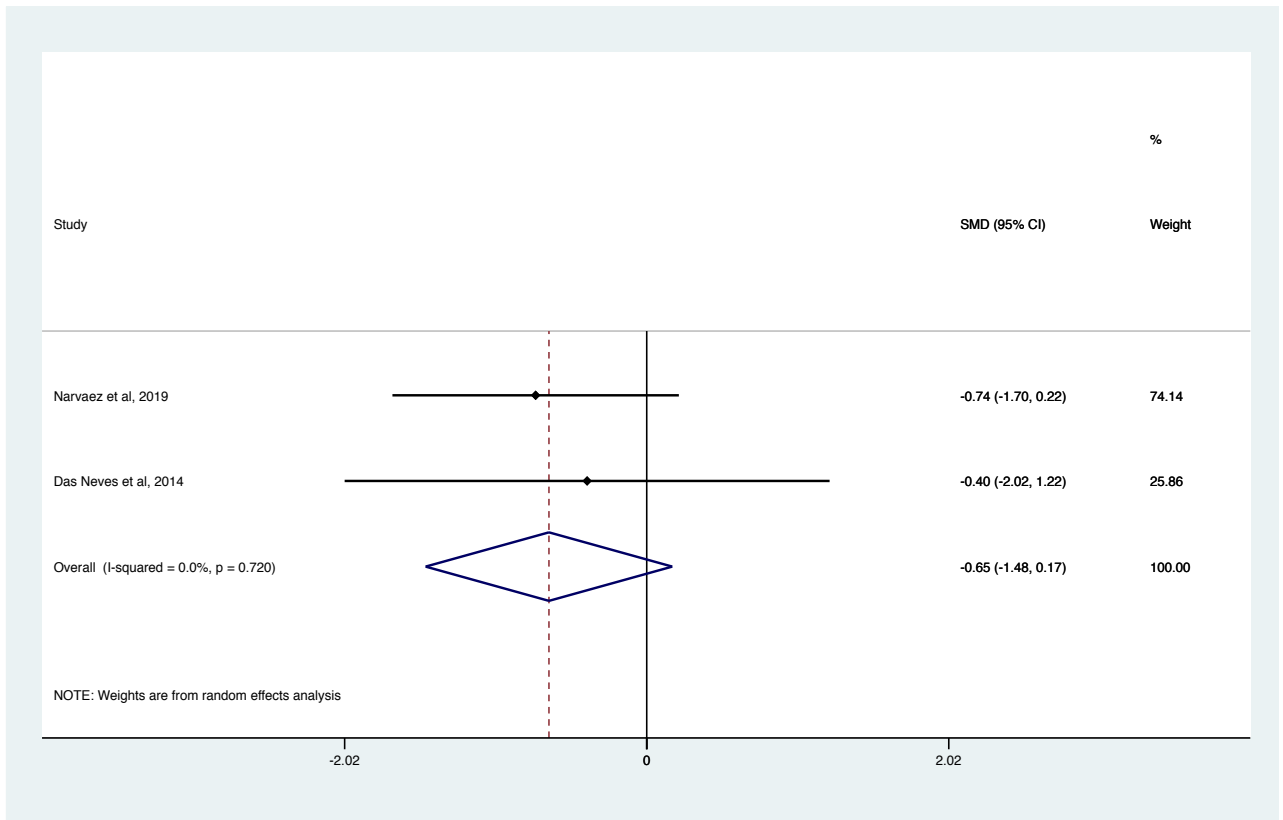
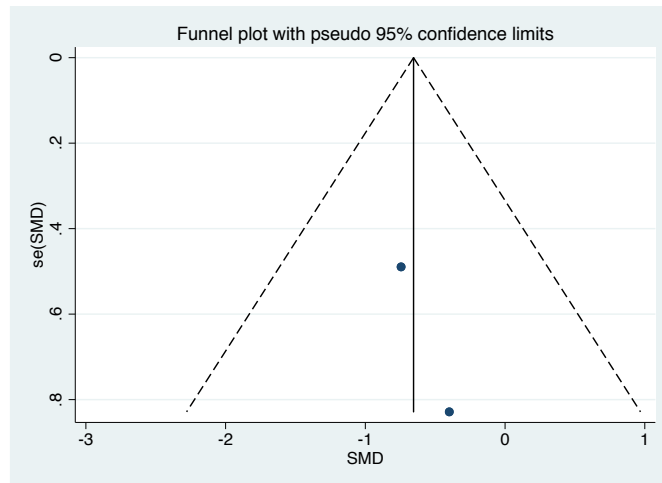


Figura 11. Gráfico de embudo de DLCO



4. DISCUSIÓN

El presente metaanálisis es el primer estudio de nuestro conocimiento que resume todos los datos existentes en la literatura sobre la eficacia del Tocilizumab en la Esclerosis Sistémica.

A pesar de que ninguno de los dos ensayos clínicos más trascendentales (faSScinate y focuSSced) alcanzaron sus objetivos principales respecto a la mejoría de la piel (variación media del mRSS y cambio desde el inicio hasta la semana 48) si se observa una mejora que roza la significación del endurecimiento de la piel hasta un 40% (mRSS 40%). Al mismo tiempo, parece que el TCZ favorece la disminución media de la afectación cutánea aunque no de forma significativa.^{11,21,22,23,28,29}

La idea de esta aparente mejoría de la afectación cutánea se ve reforzada por los resultados reflejados en otros estudios que reportaron los hallazgos de un único caso en los que se evidenciaba la disminución de la puntuación de mRSS tras haber recibido tratamiento con TCZ.^{25,26,30}

Aunque parece observarse una disminución del DLCO en los pacientes tratados TCZ es importante recalcar que esta no sólo no fue significativa, sino que además se basa en el análisis de dos series de casos con un número limitado de pacientes (Navarez et al 2019 n=9 y Das Neves et al 2014 n=3).^{23,24}

Lo más destacado respecto a la afectación pulmonar es que los pacientes tratados con TCZ en comparación con aquellos que recibieron placebo mostraron un menor empeoramiento de su capacidad vital forzada, esto se traduce en una ralentización de la progresión de la EPID asociada a la ES.^{11,21} Dada la falta de alternativas, estos datos postulan al TCZ como una buena alternativa terapéutica para retrasar el deterioro de la función pulmonar en pacientes con ES y afectación pulmonar intersticial.

Si tenemos en cuenta que afectación pulmonar es la principal causa de muerte, este retraso en la evolución de la enfermedad podría suponer el aumento en la esperanza de vida de esos pacientes y lo que es más importante, una mejora de los años de vida ajustados por calidad de vida.

Es importante recalcar que los diferentes estudios analizados valoraban también la mejoría percibida por el propio paciente a través de escalas como HAQ-DI o FACIT score con mejoría en los ítem recogidos en las mismas. Es decir, de forma subjetiva los propios pacientes sentían que mejoraban a nivel clínico o funcional lo que podría permitirles llevar una vida con menos limitaciones a pesar de la enfermedad.

Asimismo, el hecho de que el TCZ haya sido recientemente aprobado por la FDA como primer tratamiento biológico en la ES abre el camino a futuros estudios sobre la terapia dirigida en esta enfermedad.

Por un lado, su uso de manera más extendida facilita que se pueda estudiar los posibles beneficios de este tratamiento en otras manifestaciones. Por otro, refuerza la idea de las ventajas de los tratamientos biológicos puesto que actúan de forma más específica y sus indicaciones terapéuticas son cada vez más amplias.³²

Por otra parte, sería de vital interés plantear nuevos estudios encaminados a analizar como actuar sobre otros puntos del proceso fisiopatológico, como por ejemplo sobre las proteínas de adhesión de las células vasculares (VCAM1) o las moléculas de adhesión intracelular (ICAM) que se encuentran sobreexpresadas en los tejidos de los pacientes con ES.

La aprobación como indicación del TCZ en la ES con los pocos datos de los que se dispone demuestra que la mínima mejoría en enfermedades para las que no se disponen de otros tratamientos es suficiente para regularizar su uso. Pero sería interesante ampliar dichos estudios y mejorar la calidad de los mismos con la finalidad de optimizar aspectos como su posología o indicaciones concretas dentro del amplio espectro de la ES.

4.1 Limitaciones de la revisión

Las principales limitaciones para la realización de esta revisión sistemática fue el escaso número de estudios, así como la baja calidad de los disponibles. Esto es debido a que la ES es una enfermedad poco prevalente y la mayoría de los artículos eran pequeñas series de casos e incluso los 3 ensayos clínicos tenían también un número limitado de sujetos en el estudio.

Además se encontró una enorme disparidad entre las variables o medidas definidas para valorar la eficacia del TCZ. Todo esto dificultó tanto la extracción de datos de eficacia útiles como la posterior realización del análisis al no disponer de medidas comparables suficientes.

5. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con ES podrían beneficiarse del uso del Tocilizumab consiguiendo una mejoría del endurecimiento de la piel.
2. El Tocilizumab parece que disminuye la afectación de la CVF ralentizando la progresión de la EPID asociada a las ES.
3. El Tocilizumab podría mejorar otras manifestaciones de las ES relacionadas con el mismo mecanismo fisiopatológico pero sería necesario ampliar los estudios realizados hasta el momento.
4. Sería necesario poner en marcha otros estudios sobre otras posibles alternativas terapéuticas que podría beneficiar la mejora de la calidad de vida de estas personas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev.* 2016 May; 15 (5): 417-26.
2. Sancho JJA, Catalán EB, Verdejo IC, Llanio NF, Cortés JI, Ivorra JAR, et al. Esclerosis sistémica. *Enfermedades reumáticas: Actualización Sociedad Valenciana de Reumatología.* [en línea]. 2 ed. Valencia, España: SVR; 2013 [citado 1 Feb 2020]. Disponible en: <https://svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-11-Esclerosis-sistemica.pdf>
3. Remedios B.S.E, Montada C.E, Del Campo A.E, et al. Mecanismos etiopatogénicos en la Esclerosis sistémica. *Correo Científico Médico.* 2016; 20 (1) 122-136.
4. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008. Feb; 34 (1): 1-15.
5. Graña D, Vargas A, Berez A, Goñi M, Danza A. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.* Rev Urug Med Interna. 2018.
6. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, Van Laar JM, 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 Feb; 77 (2): 212-220.
7. Aemps.es. [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08492001/FT_08492001.pdf
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202-205.
9. Joven B, Carreira P. Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. *Reumatol Clin.* 2008; 4 (2): 59-66.
10. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Simit E, Abraham D, Denton CP, Ong VH. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul; 71 (7): 1235-42.
11. Khanna D, Lin C, Furst D, Goldin J, Kim G et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct; 8 (10): 963-974.

12. Kaneko A. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4 (1): 15-21.
13. T Tanaka. Il-6 in inflammation, immunity and disease. *Cold Spring Harb Prespect. Biol* 2014.
14. T. G Woodworth. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic esclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2016.
15. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep; 7 (3): 117-188.
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13; 315 (7109): 629-634.
18. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15; 21 (11): 1539 – 1558.
19. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Mwasuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6; 327 (7414): 557 -560
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systemic reviews and meta-analyses of studies tha evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009; 151 (4): 65-64
21. Khanna D, Denton CP, Jahreis 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(10038):2630–40.
22. Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):563–71.
23. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):371–2.
24. Narváez J, LLuch J, Alegre Sancho JJ, Molina-Molina M, Nolla JM, Castellví I. Effectiveness and safety of tocilizumab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):e123.

25. Tamburello A, Faggioli P, Gilardi A.G et al. Is tocilizumab promising in treatment of “aggressive” systemic sclerosis?. *Italian Journal of Medicine*. 2016.
26. Wanlong W, Suzana J, Rucsandra D et al. Two refractory recurrent scleroderma cases treated with tocilizumab. *Swiss Med Wkly* 2017; 147.
27. Baytner-Zamir B, Levy Y. Anti IL-6 receptor antagonist for the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. 3rd Systemic Sclerosis World Congress 2014.
28. Shima Y, Kawaguchi Y, Kuwana M. Add-on tocilizumab versus conventional treatment for systemic sclerosis, and cytokine analysis to identify an endotype to tocilizumab therapy. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):134–9.
29. 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(12):2408–12.
30. 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* [Internet]. 2013; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-013-0855-6>
31. Clark KEN, Suleman Y, Nihtyanova SI, Ong VH, Denton CP. P153 Tocilizumab in systemic sclerosis: real world experience from a single centre cohort supports potential benefit on lung function for anti-topoisomerase (Scl-70) positive subgroup. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020;59(Supplement_2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa111.148>
32. Khanna D, Huang S, Ye W, Lin C, Jahreis A, Denton C. Relationship of baseline measures to the change in the forced vital capacity in a phase 3 randomized controlled trial of tocilizumab for the treatment of early systemic sclerosis. En: B16 ILD THERAPY II. American Thoracic Society; 2020.