



**Universidad de Valladolid**



**Universidad de Valladolid**

Facultad de  
**Ciencias de la Salud**  
de Soria

# **GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

## **Impacto de Innovadoras Terapias Biológicas para la Modulación de la Esclerodermia Sistémica: Una Revisión Sistemática**

María Iglesias Lázaro

Tutelado por: Diego Fernández Lázaro &

Dr. Conrado Jorge Finnigan

Soria, 26 de mayo de 2022



## RESUMEN

**Introducción:** La esclerodermia sistémica es una enfermedad autoinmune que afecta al tejido conectivo, caracterizada por fibrosis de la piel y de órganos internos. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento curativo, por lo que la acción terapéutica va encaminada al tratamiento sintomático de los órganos afectados. El desarrollo de la biotecnología ha permitido implementar ciertos fármacos biológicos que podrían representar una ventana de oportunidad de modulación de la evolución y sintomatología de la esclerodermia con mayor eficacia y menor toxicidad que los tratamientos convencionales.

**Objetivos:** Revisar crítica y sistemáticamente las pruebas actuales sobre los efectos de los fármacos biológicos en los biomarcadores de salud de pacientes afectados por Esclerodermia Sistémica con afectación cutánea difusa.

**Material y métodos:** Se realizaron búsquedas sistemáticas en tres bases de datos electrónicas (Pubmed, Dialnet y Cochrane Library Plus), hasta la fecha límite de abril de 2021. La revisión se llevó a cabo siguiendo las directrices de Informes de Elementos Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) e incluyó artículos originales en inglés con un diseño de ensayo controlado, en el que se comparó el tratamiento de fármacos biológicos (Tocilizumab, Belimumab, Riociguat, Abatacept y Romilkimab) con un grupo control. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante el formulario cuantitativo de McMaster y la escala PEDro.

**Resultados:** Se identificaron 383 estudios, de los cuales 6 cumplían los criterios establecidos y se incluyeron en la presente revisión sistemática. Se incluyeron un total de 426 pacientes tratados con Tocilizumab, Belimumab, Riociguat, Abatacept y Romilkimab. Los resultados mostraron tendencias notables en la mejora sobre el endurecimiento cutáneo. En todos los estudios se observaron mejoras en la función pulmonar excepto en el ensayo con Tocilizumab. La capacidad funcional aumentó tras los ensayos con Riociguat, Romilkimab y Abatacept. No se reportaron efectos adversos de gravedad tras la administración de los fármacos.

**Conclusiones:** Los fármacos biológicos mejoran la fibrosis dérmica y pulmonar y permiten un aumento de la capacidad funcional, mejorando así la calidad de vida del paciente con esclerodermia sistémica. Son seguros, aunque mostraron leves efectos adversos. Por todo ello, suponen una nueva estrategia terapéutica para la esclerodermia sistémica.

**Palabras clave:** Esclerodermia sistémica, fármacos biológicos, tratamiento, biomarcadores, seguridad.

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Manifestaciones clínicas.....	1
Afectación vascular.....	3
Afectación cutánea.....	3
Afectación musculoesquelética.....	3
Afectación gastrointestinal.....	3
Afectación renal.....	4
Afectación cardíaca.....	4
Afectación pulmonar.....	4
Criterios diagnósticos.....	4
Herramientas terapéuticas para combatir la ES.....	5
Fármacos biológicos.....	9
Justificación.....	9
Objetivos.....	10
Material y métodos.....	10
Estrategia de búsqueda.....	10
Criterios de inclusión y exclusión.....	11
Evaluación de la calidad metodológica.....	11
Extracción de datos.....	11
Resultados.....	12
Selección de los estudios.....	12
Evaluación de la calidad metodológica.....	12

Características de los pacientes e intervención.....	13
Evaluación de resultados.....	13
Marcadores cutáneos.....	13
Marcadores pulmonares.....	13
Marcadores sobre la capacidad funcional.....	14
Seguridad y efectos adversos.....	18
Discusión.....	18
Implicaciones para la práctica enfermera.....	20
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22
ANEXO I: Secuencia de búsqueda seguida para la selección de los artículos.....	I
ANEXO II: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.....	II

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Afectaciones y sintomatología asociada a la Esclerodermia Sistémica.....	2
Tabla 2: Criterios clasificatorios de la Esclerodermia Sistémica de la ACR/EULAR 2013.....	5
Tabla 3: Estrategias terapéuticas.....	7
Tabla 4: Principales fármacos biológicos utilizados para el tratamiento de la Esclerodermia Sistémica.....	9
Tabla 5: Resumen de los estudios seleccionados.....	15
Tabla 6: Efectos adversos reportados en los fármacos biológicos en el grupo intervención.....	18

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo que representa los procesos de identificación y selección de los estudios pertinentes según las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis (PRISMA).....	12
--	----

## LISTADO DE ABREVIATURAS

- ACA: Anticuerpos anticentrómero
- ACR: American College of Rheumatology
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- CRE: Crisis renal esclerodérmica
- CVF%: Capacidad vital forzada
- DLco%: Prueba de difusión de monóxido de carbono
- EA: Efectos adversos
- EIP: Enfermedad intersticial pulmonar
- EMA: Agencia Europea del Medicamento
- ES: Esclerodermia sistémica
- EScd: Esclerodermia sistémica con afectación cutánea difusa
- EScl: Esclerodermia sistémica con afectación cutánea limitada
- EULAR: European League against Rheumatism
- FR: Fenómeno de Raynaud
- GC: Grupo control
- GI: Grupo intervención
- HAP: Hipertensión arterial pulmonar
- IL-13: Interleucina 13
- IL-4: Interleucina 4
- IL-6: Interleucina 6
- Kg: Kilogramos
- MCH: Complejo mayor de histocompatibilidad

- Mg: Miligramos
- MMF: Micofenolato mofetil
- mRSS: Escala modificada de Rodnan
- p: Valor de p
- PRISMA: Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis

## 1. Introducción

Esclerodermia designa a un grupo heterogéneo de trastornos fibrosantes autoinmunes; etimológicamente deriva del griego y significa “piel dura” (*skleros*: duro; *dermis*: piel) (1). La esclerodermia fue por primera vez descrita en 1752 por el galeno italiano Carlo Curzio como una enfermedad que “transformaba la piel en madera” (2). La esclerodermia generalizada o esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad de tipo autoinmune que afecta al tejido conectivo, caracterizada por fibrosis de la piel y de órganos internos (corazón, pulmones y riñones), vasculopatía y alteraciones sobre el sistema inmune (1). Clínicamente se distinguen dos subtipos: i) Con afectación cutánea limitada (EScl), que se caracteriza por un endurecimiento de la piel en zonas acras, distal a codos y/o rodillas y en la cara, con desarrollo lento; ii) Con afectación cutánea difusa (EScd) se distingue por un engrosamiento de la piel del tronco y/o regiones proximales de extremidades, afecta principalmente a pulmón, corazón y riñón, y evolución rápida (semanas o meses) (1).

Actualmente la incidencia anual es de 1 a 20 casos por millón de habitantes por año (1), encontrándose variaciones dependiendo de la zona geográfica, lo que podría sugerir que la velocidad de aparición de casos nuevos en la población susceptible de riesgo está condicionada por la predisposición genética, unos condicionantes individuales del comportamiento hormonal y la exposición a factores ambientales (1,3). La incidencia es mayor en Estados Unidos que en Europa; y con prevalencia mayor en afroamericanos que en caucásicos (1). La ES es más frecuente en mujeres que en varones, a razón de 3-5 mujeres por cada hombre, estando las mayores tasas de incidencia entre los 30 y 50 años (1). No se observan diferencias con respecto al sexo en las afectaciones vasculares o gastrointestinales, sin embargo, manifestaciones como los roces tendinosos, o una capacidad vital forzada (CVF%)<sup>1</sup> <70% se presentan más comúnmente en hombres que en mujeres. Con respecto a la edad de mortalidad, no difiere significativamente entre ambos sexos. Sin embargo, para el grupo de los varones el desarrollo de los síntomas es mayor y la mortalidad más elevada (3).

Entre los factores genéticos predisponentes de la ES, se ha observado una correlación positiva entre diferentes haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) de clase II y determinados subtipos de anticuerpos (Anticuerpos anticentrómero (ACA), HLA-DQB1\*0501, antitopoisomerasa, etc.) raros de encontrar en gente sana o en otras conectivopatías (1,4). Del mismo modo, se han descrito varios alelos (HLA-DRB1\*1501, DRB1\*0701, DQA1\*0102, DQB1\*0602) que podrían tener un efecto protector frente a la ES, dado que se han visto disminuidos en pacientes que presentan la enfermedad. El mismo polimorfismo en el genPTPN22 que se ha asociado a otras enfermedades autoinmunes también se asocia a la ES (4). La exposición al sílice, cloruro de vinilo, resinas y solventes orgánicos y las infecciones, citomegalovirus y parpovirus B19 son elementos que desencadenan la ES en individuos susceptibles (1).

### 1.1. Manifestaciones clínicas

En la ES las manifestaciones clínicas y el curso evolutivo varían considerablemente entre los pacientes. Al contrario que otras enfermedades autoinmunes, no suele cursar en brotes. La

---

<sup>1</sup> Capacidad Vital Forzada: Volumen de aire expulsado tras realizar una espiración forzada de la forma más rápida posible.

fecha de inicio de la enfermedad se define a raíz de la fecha del primer síntoma atribuible a ES (5). Astenia, malestar difuso y pérdida de peso son los síntomas más frecuentes en los primeros estadios (1), aunque las afectaciones y sintomatología del paciente con ES son variadamente evolutivas (Tabla 1).

**Tabla 1: Afectaciones y sintomatología asociada a la Esclerodermia Sistémica con afectación cutánea difusa.** Elaboración propia

	Manifestaciones clínicas	Prevalencia	Sintomatología	
<b>Afectación vascular</b>	FR	100%	Cambios en la coloración de la piel Lesiones de difícil cicatrización → infección, osteomielitis, gangrena	
	UD	41,6%		
<b>Afectación cutánea</b>	Endurecimiento dérmico Alteraciones de la pigmentación	100%	Zonas parcheadas de despigmentación	
	Calciosis cutis		Nódulos subcutáneos Dolor	
<b>Afectación musculoesquelética</b>	Fibrosis	46-97%	Contracturas Rigidez matutina	
	Artritis		Artralgias	
<b>Afectación gastrointestinal</b>	Hipomotilidad esofágica	90%	Disfagia	
	Reflujo gastroesofágico		Sobrecrecimiento bacteriano	
	Hipomotilidad estomacal		Retraso vaciamiento → Saciedad precoz, plenitud, distensión abdominal, náuseas	
	Hipomotilidad intestinal		Pseudoobstrucción intestinal crónica Malabsorción	
	Disfunción anorectal		Incontinencia	
<b>Afectación renal</b>	Crisis renal esclerodérmica	10%	HTA maligna Anemia hemolítica angiopática Trombocitopenia Proteinuria Macrohematuria IRA	
	<b>Afectación cardíaca</b>	Ventriculares	90%	Fatiga Palpitaciones Síncope Mareos
Supraventriculares		66%		
Prematuras multiformes ventriculares		40%		
Bloqueo de rama izquierda		16%		
Bloqueos atrioventriculares de primer grado		8%		
Afectaciones pericárdicas		Derrame pericárdico	78%	
<b>Afectación cardíaca</b>	Pericarditis	77,5%	Dolor torácico Disnea Fiebre	
	Disfunciones miocárdicas	Disfunción del VD	69%	Fatiga
		Disfunción del VI	46%	Edema en pantorrillas Disnea
	Fallo cardíaco	20-25%	Congestión venosa	
Disfunción valvular	Prolapso de válvula mitral	20%	Disnea Dolor Edema Palpitaciones Fatiga	

<b>Afectación pulmonar</b>	EIP	40%	Disnea Tos seca Crepitantes HAP <i>Cor pulmonare</i>
	HAP	15-20%	Hipertrofia VD ↓ GC IC

FR: Fenómeno de Raynaud; UD: Úlceras digitales; Tto: Tratamiento; HTA: Hipertensión arterial; IRA: Insuficiencia renal aguda; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo; EIP: Enfermedad intersticial pulmonar; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; ↓: Disminución.

### 1.1.1. Afectación vascular

El Fenómeno de Raynaud (FR) es el síntoma más precoz, y aparece en el 100% de las EScl y en el 70% de las EScd. El FR induce cambios en la coloración de la piel, como consecuencia de episodios vasoespásticos en zonas acras (principalmente manos y pies, aunque puede aparecer en otras zonas como punta de la nariz o lóbulo de la oreja; además de en órganos como riñón, corazón o pulmón), con palidez, seguido de cianosis (debido a la isquemia) y finalmente reperusión con hiperemia. Se desencadena por frío o estrés y se acompaña de edema, disestesias y dolor en los dedos. La isquemia crónica puede predisponer a la aparición de úlceras digitales (1).

### 1.1.2. Afectación cutánea

El endurecimiento dérmico progresa rápidamente en semanas o meses desde manos y pies a brazos, piernas y tronco en la EScd. La extensión de la afectación cutánea se asocia con menor supervivencia. La lesión cutánea evoluciona en tres fases (1) y se cuantifica de forma semicuantitativa mediante la escala modificada de Rodnan (mRSS) (6), según una graduación de 0 al 3: siendo 0 sin engrosamiento, 1 engrosamiento leve (edematosa, no se forman arrugas finas al pellizcar), 2 indurativa (engrosamiento moderado) y 3 esclerótica y atrófica (engrosamiento grave, imposible de pellizcar). Esta escala se realiza sobre 17 áreas corporales: dorso de los dedos, dorso de las manos, región extensora de antebrazos, región anterolateral de brazos, dorso de pies, región anterolateral de pies, región anterolateral de piernas, región anterolateral de muslos, cara, región anterolateral de tórax y región anterolateral de abdomen. Además, puede existir pérdida de folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas ecrinas (5).

### 1.1.3. Afectación musculoesquelética

Las patologías articulares, musculares o tendinosas se han descrito más frecuentemente en la EScd. La artritis, cuando aparece, presenta un cuadro clínico similar a la artritis reumatoide, dado el comportamiento autoinmune de ambas (1).

### 1.1.4. Afectación gastrointestinal

El daño microvascular, la isquemia de repetición y la activación de mediadores inflamatorios profibróticos conducen a la denervación mientérica por depósito de colágeno o anticuerpos, a la atrofia del músculo liso y a la fibrosis del tejido conectivo del tracto gastrointestinal, con disminución de la normal capacidad de absorción de nutrientes. De tal forma que se estima que hasta el 12% de la mortalidad en ES se debe a la fibrosis gastrointestinal progresiva. Además, la malnutrición se acentúa por la microstomia, consecuencia a su vez del

endurecimiento de la piel perioral que conduce a la ya mencionada anorexia. La limitación en cuanto a la preparación manual de alimentos, debido a las lesiones isquémicas en las manos también contribuye a una alimentación deficiente(7).

#### **1.1.5. Afectación renal**

El engrosamiento anormal de las paredes de los vasos permite la agregación y adhesión de las plaquetas. La liberación de factores plaquetarios aumenta la permeabilidad vascular y produce un aumento de los depósitos de colágeno y fibrina, que contribuirán al estrechamiento luminal. Los vasos arteriales estrechados generan una disminución de la perfusión renal, particularmente del flujo sanguíneo cortical del riñón, que, sumada al vasoespasmo episódico denominado “Fenómeno de Raynaud Renal”, disminuye la perfusión del aparato yuxtglomerular, hiperplasiándolo, y promoviendo una marcada liberación de renina plasmática, lo que supone la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y, por consiguiente, la liberación de angiotensina II, potente vasoconstrictor, que producirá adicionalmente hipertensión maligna e insuficiencia renal progresiva (8).

La crisis renal esclerodérmica (CRE) está asociada con una alta morbimortalidad (1). La incidencia es mayor en personas de raza negra y de edad avanzada; así como en pacientes que presentaran afectación cardíaca e hipertensión pulmonar. También se ha encontrado correlación entre la CRE y enfermedad renal crónica de base, elevada tasa de sedimentación eritrocítica, anticuerpos anti-RNAPOL3 y anti-Ro y consumo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (9). Otras alteraciones que se producen a este nivel son la alteración de la función renal, presente hasta en el 50% (1), proteinuria, enfermedad vascular renal crónica, nefropatía por oxalato de calcio, glomerulonefritis y vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos y por último en el caso de tratamientos farmacológicos prolongados, nefrotoxicidad por corticosteroides, ciclosporina o tacrolimus (8).

#### **1.1.6. Afectación cardíaca**

La afectación cardíaca de la ES fue descrita en 1926 por Heine (10). Los problemas cardíacos son una causa clave de morbimortalidad, con una prevalencia estimada entre el 15 y el 35% y responsable del 27,2% de las muertes. La mayoría de los pacientes son asintomáticos en los estadios iniciales de ES, por lo que el diagnóstico precoz es crucial para el abordaje y manejo de las diferentes complicaciones posteriores (10).

#### **1.1.7. Afectación pulmonar**

Las complicaciones pulmonares más prevalentes son la enfermedad intersticial pulmonar (EIP) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La EIP se caracteriza por la activación de células de inmunidad e hiperplasia de los fibroblastos, lo que conlleva a un incremento de la producción y renovación del colágeno (2). Es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con ES, más frecuente en ES<sub>cd</sub> y más grave en fumadores. La HAP se asocia a elevada morbimortalidad (1).

### **1.2. Criterios diagnósticos**

Los criterios clasificatorios preliminares para la clasificación de la ES se desarrollaron en 1980 por la *American College of Rheumatology* (ACR); el avance de los medios de diagnóstico y el esfuerzo conjunto de la ACR con la *European League against Rheumatism* (EULAR), en 2013 permitió la ampliación de los mismos, concediéndoles más sensibilidad y especificidad e

incluyendo a pacientes con enfermedad precoz o afectación cutánea muy limitada (Tabla 2) (1,11).

**Tabla 2: Criterios clasificatorios de la Esclerodermia Sistémica ACR/EULAR 2013**

Fuente: Van der Hoogen et al. (11).

Ítems	Subítems	Puntuación
Esclerosis cutánea proximal a MCF de las manos (criterio suficiente)		9
Esclerosis cutánea de los dedos (solo la puntuación más alta)	Edema de manos	2
	Esclerodactilia (distal a MCF pero proximal a IFP)	4
Lesiones de los pulpejos de los dedos (solo la puntuación más alta)	UD	2
	Heridas <i>pitting</i> en la yema de los dedos	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
HAP y/o EPI	HAP	2
	EPI	2
FR		2
Anticuerpos r/c ES	Anticentrómero	3
	Antitopoisomerasa I	3
	Anti-ARN polimerasa	3

El engrosamiento proximal de la piel de MCF es suficiente para el diagnóstico; si no, es suficiente con obtener una puntuación  $\geq 9$  en los 7 criterios restantes. Sensibilidad 91%; especificidad 92%

MCF: metacarpofalángicas; IFP: interfalángicas proximales; UD: úlceras digitales; HAP: hipertensión pulmonar; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; FR: fenómeno de Raynaud; ES: esclerodermia sistémica; ARN: ácido ribonucleico

En relación con los hallazgos de laboratorio, más del 95% de los pacientes con ES desarrollan anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, siendo los más frecuentes los ACA y los antipolimerasa I, aunque se han descrito hasta siete ANA específicos; los anti-Scl70, anti-Th/To y anti-U3RNP son los asociados a peor pronóstico del paciente. Otras pruebas complementarias incluyen el radiodiagnóstico para la detección de calcinosis; pruebas de función respiratoria que evalúen, entre otros, la CVF% y la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLco%); ecocardiograma Doppler, electrocardiograma y Holter para el estudio de la afectación cardíaca; estudio esofágico de bario, manometría esofágica, prueba del aliento y endoscopia digestiva para la afectación del aparato digestivo; y monitorización arterial y ecografía Doppler para evaluar la afectación renal (1,4).

### 1.3. Herramientas terapéuticas para combatir la ES

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento curativo o modificador de la evolución de la enfermedad. Además, se ha evidenciado la pérdida de eficacia en el tiempo en largos periodos de tratamiento y con notables efectos secundarios. De este modo, la acción terapéutica irá encaminada al tratamiento sintomático de los órganos afectados según su severidad, dependiendo de la evolución y de la duración de la enfermedad (12). Por lo tanto, parece evidente la necesidad de un régimen farmacológico individualizado de precisión (1). Para ello, se han desarrollado algoritmos terapéuticos que establezcan desde medidas generales

hasta regímenes farmacológicos de primera, segunda y tercera línea de tratamiento (Tabla 3) (12,13).

**Tabla 3: Estrategias terapéuticas.** Fuente: Elaboración propia

<b>Afectación</b>		Medidas generales	Tratamiento de 1ª línea	Tratamiento de 2ª línea	Tratamiento de 3ª línea	Nuevas herramientas terapéuticas
<b>Afectación (1,12,13)</b>	<b>vascular periférica</b>	Evitar la exposición al frío, cambios bruscos de temperatura, estrés, tabaco, sustancias vasoespásticas.	Bloqueadores de los canales de calcio	Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Si FR severo: Prostanoides Si FR leve: Bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores del receptor de angiotensina	Prostaciclina y prostaglandinas (Iloprost, Treprostanil) Estatinas Agentes tópicos Fármacos biológicos (Riociguat, Bosentán) Toxina botulínica
<b>Afectación cutánea (12,13)</b>	mRSS ≤32	Evitar roces y traumatismos	Metotrexato	Micofenolato mofetil		Pirfenidona Nintendanib Rituximab
	mRSS >32		Micofenolato mofetil	Metotrexato	Ciclofosfamidias	Trasplante de células hematopoyéticas Pirfenidona Nintendanib Rituximab
	Prevención UD		Bloqueadores de los canales de calcio	Inhibidores de la fosfodiesterasa-5		Bosentán Prostaglandinas
	Tratamiento UD		Bloqueadores de los canales de calcio	Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Prostanoides	
<b>Afectación (1,13)</b>	<b>musculoesquelética</b>	Ejercicio moderado y fisioterapia	Metotrexato	↓ Dosis corticoides	Hidroxicloroquinas	Rituximab Tocilizumab Abatacept
<b>Afectación gastrointestinal</b>	↓ Motilidad	Prevenir la malnutrición	Inhibidores de la bomba de protones	Agentes que ↑ motilidad	Tratamiento quirúrgico	

	Sobrecrecimiento bacteriano		Antibióterapia	
<b>Afectación renal (1)</b>			Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Bloqueadores de los canales de calcio Antagonistas de los receptores de aldosterona II
<b>Afectación cardíaca (10)</b>	Arritmias		Verapamilo Amiodarona	Ablación Marcapasos
	Afectación pericárdica		Antiinflamatorios Corticoesteroides	Drenaje pericárdico Pericardiocentesis
	Disfunción miocárdica		Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Betabloqueantes Diuréticos	Resincronización cardíaca
	Disfunción valvular		Trasplante cardíaco Trasplante de válvulas afectadas	
<b>Afectación pulmonar (1,13)</b>		Micofenolato mofetil	Trasplante pulmonar	Rituximab Tocilizumab

### 1.3.1. Fármacos biológicos

En las últimas décadas, el desarrollo de la biotecnología ha permitido implementar cientos de fármacos biológicos, que son moléculas proteicas de gran tamaño producidas por organismos vivos, que permiten modular el curso de una enfermedad actuando sobre una diana específica. Se incluyen como fármacos biológicos hormonas, anticuerpos monoclonales, productos sanguíneos, inmunomoduladores y vacunas (14). Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un producto biológico original o producto de referencia, cuya patente ha expirado (15). Los fármacos biológicos podrían representar una ventana de oportunidad de modulación de la evolución y sintomatología de la ES con mayor eficacia y menor toxicidad que los tratamientos convencionales (12) (Tabla 4).

**Tabla 4: Principales fármacos biológicos utilizados para el tratamiento de la Esclerodermia Sistémica (16).** Fuente: Elaboración propia.

<b>Fármaco</b>	<b>Función</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
Tocilizumab	Inmunosupresor	Se une a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas e inhibe la señalización mediada por ambos
Belimumab	Inmunosupresor selectivo	Anticuerpo monoclonal de IgG1 que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B Humanos
Riociguat	Tratamiento de la hipertensión pulmonar	Estimulador de la guaniticlasa-soluble
Abatacept	Inmunosupresor selectivo	Modula selectivamente una señal coestimuladora clave para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28
Romilkimab	Inmunosupresor selectivo	Anticuerpo bioespecífico de IgG4 que neutraliza IL-4 e IL-13

IgG: Inmunoglobulina G; IL: Interleucina

## 2. Justificación

La ES es una enfermedad altamente incapacitante, ya que afecta gravemente a la calidad de vida, lo que establece un notable problema de salud pública. Al tratarse de una enfermedad crónica, el paciente será usuario recurrente de asistencia sanitaria por lo que será atendido por diferentes profesionales sanitarios, entre ellos el personal enfermero.

La administración, información, control y seguimiento de ciertos fármacos van a depender directamente de los profesionales de enfermería. De este modo, los tratamientos intravenosos se administrarán de forma ambulatoria en el hospital de día y otros pueden incluso requerir monitorización y hospitalización. La administración subcutánea; de forma ambulatoria, será a cargo del profesional de enfermería; y la autoinyección requiere previamente recibir una adecuada

educación en la forma correcta de administración y de conservación, cumpliendo así una de las funciones enfermeras más relevante, la educación para la salud de los pacientes. Educar para la salud, desde la perspectiva enfermera, es una estrategia útil para la promoción de la salud ya que es un proceso de aprendizaje que informa, motiva y ayuda al paciente para mantener y mejorar su salud.

La farmacología en el campo enfermero tras la resolución de 25 de febrero de 2021 de la Dirección General de Salud Pública (17), por la que se acredita a las enfermeras para indicar, usar y autorizar la dispensación de medicamentos, invita a que los profesionales de enfermería deben estar en conocimiento de las nuevas estrategias terapéuticas. Para ello debemos estar actualizados sobre las nuevas estrategias terapéuticas que se publican en forma de ensayos clínicos y rigurosos estudios que se dan a conocer a la comunidad científica.

Por todo lo anterior, en este trabajo fin de grado, se analizarán los ensayos clínicos publicados sobre el tratamiento con novedosos fármacos biológicos en pacientes con ES. En este sentido, este TFG adquiere las competencias transversales fundamentales de farmacología, adquiridas durante los años de grado. Para la profesión enfermera es clave conocer el mecanismo de acción del fármaco que se va a administrar y, fundamentalmente, el efecto y las reacciones adversas que se puede desencadenar, para informar al paciente y saber actuar en caso de que se produzcan. Se pretende que el presente trabajo suponga un manual/síntesis para la enfermería que, desde Atención Primaria, Especializada o desde hospitalización, asistan a pacientes con ES, y servirles como guía por describirse con perspectiva enfermera.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo general:**

Revisar crítica y sistemáticamente las pruebas actuales sobre los efectos de los fármacos biológicos en los biomarcadores de salud de pacientes afectados por Esclerodermia Sistémica con afectación cutánea difusa.

#### **3.2. Objetivos específicos:**

- Determinar las indicaciones de fármacos biológicos para los diferentes tipos de Esclerodermia Sistémica con afectación cutánea difusa.
- Evaluar la respuesta de los fármacos biológicos sobre la afectación cutánea, pulmonar y la calidad de vida.
- Analizar el perfil de seguridad de los fármacos biológicos empleados para el tratamiento de la Esclerodermia Sistémica con afectación cutánea difusa.

### **4. Material y métodos**

#### **4.1. Estrategia de búsqueda**

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las pautas metodológicas específicas *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (18) y el modelo de preguntas PICO para la definición de los criterios de inclusión: P (población): “pacientes afectados con

esclerodermia sistémica<sup>2</sup>”, I (intervención): “tratamiento con fármacos biológicos”, C (comparación): “las mismas condiciones con placebo, terapia simulada o sin intervención o grupo de datos de comparación pre/post”, O (outcomes): “Parámetros cutáneos (Valor en la escala de Rodnan modificada [mRSS]), parámetros ventilatorios (capacidad vital forzada [CVF%] y capacidad de difusión de CO [DLco%]) y de capacidad funcional (Escala HAQ-DI). Estos biomarcadores se incluyeron como resultados ya que se investigan habitualmente en los estudios de marcadores de salud y en la investigación de ES (19).

Se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos electrónicas: Medline (PubMed), Dialnet y Cochrane Library Plus entre los meses de noviembre de 2021 y febrero de 2022. Se incluyeron publicaciones de los últimos 5 años, dada la evolución de la investigación en los tratamientos biológicos para enfermedades autoinmunes. Los términos de búsqueda incluían una mezcla de títulos de materias médicas (MeSH) y palabras en texto libre para conceptos clave relacionadas con los medicamentos biológicos<sup>3</sup> y la ES: *Scleroderma, systemic* (esclerodermia sistémica), *scleroderma, diffuse* (esclerodermia difusa), *therapeutics* (tratamiento), *tocilizumab, biological therapy* (medicamentos biológicos), *antibodies, monoclonal* (anticuerpos monoclonales); todas ellas unidas mediante los operadores booleanos *OR* y *AND*. La estrategia de búsqueda completa se incluye en el Anexo I. Posteriormente, con el fin de acotar más la búsqueda se aplicaron una serie de filtros en las bases de datos, tales como *Free Full Text* y *Clinical Trial*.

#### **4.2. Criterios de inclusión y exclusión**

Para seleccionar los estudios, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: i) Adultos que padecen ES; ii) Estudios que evalúen el efecto de fármacos biológicos aceptados para el tratamiento de la ES en humanos (excluyendo estudios en animales y/o in vitro); iii) ensayos clínicos, ensayos randomizados y no randomizados y estudios diseñados pre-test/post-test (excluyendo revisiones, notas y otros que no sean estudios originales); iv) estudios que evalúan resultados (primarios o secundarios) de biomarcadores cutáneos, respiratorios y de capacidad funcional; v) estudios que informen claramente de la dosis, frecuencia y vía de administración del medicamento; vi) se restringieron las lenguas a inglés, alemán, castellano, italiano y portugués; vii) artículos de calidad metodológica  $\geq 11$  puntos según el formulario de revisión crítica de McMaster (20) para estudios cuantitativos y  $\geq 9$  puntos según PEDro (21).

#### **4.3. Evaluación de la calidad metodológica**

La calidad metodológica de los artículos fue evaluada mediante el formulario de revisión crítica de McMaster (20) y la escala PEDro (21) como herramientas diseñadas para evaluar la calidad metodológica de los diseños clínicos (Anexo II).

#### **4.4. Extracción de datos**

Los datos de los estudios seleccionados fueron sintetizados en la tabla 5. Se incluyeron: nombre del primer autor, año de publicación, país donde se desarrolló el estudio, diseño del estudio,

---

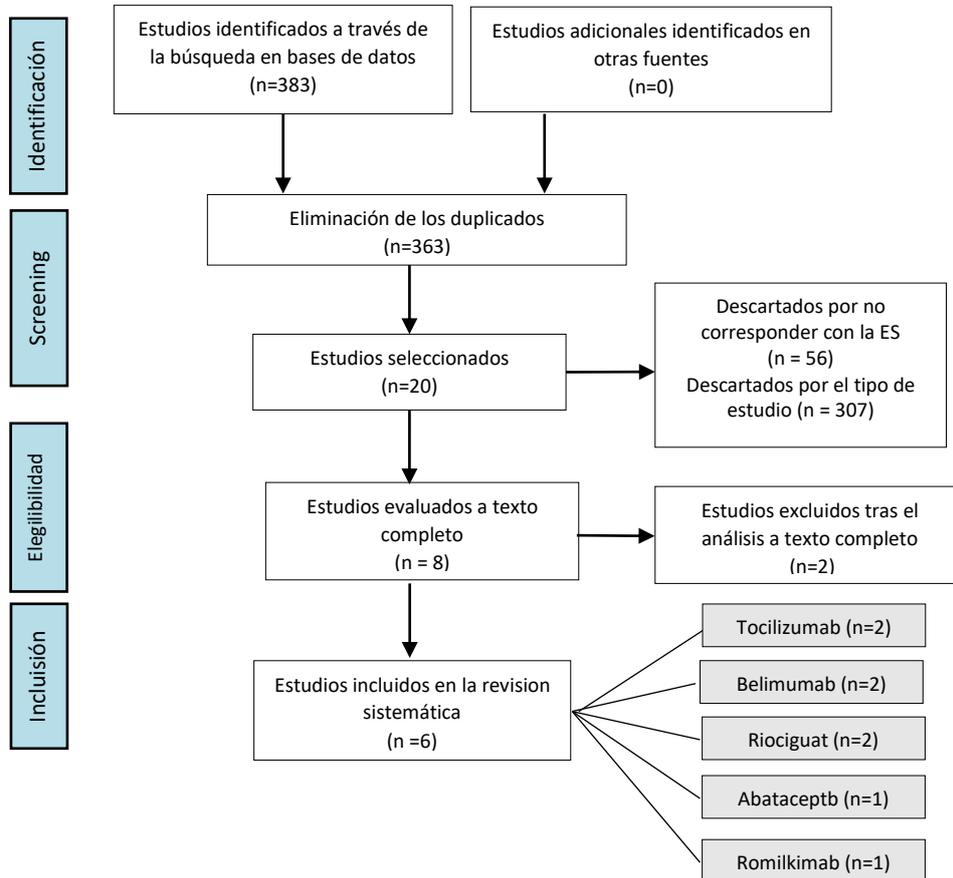
<sup>2</sup> Tomando como criterio diagnóstico que los pacientes cumplieran los criterios clasificatorios de ES según la ACR/EULAR en 2013 o, en su defecto, los propuestos por la ACR en 1980.

<sup>3</sup> Se habla de medicamentos biológicos al referirse a principios activos que se obtienen a partir de material biológico, como fluidos, tejidos humanos o animales, o microorganismos (39).

tamaño muestral, sexo y edad de los participantes, duración de la intervención, posología y modo de administración del tratamiento.

## 5. Resultados

### 5.1. Selección de los estudios



**Figura 1: Diagrama de flujo que representa los procesos de identificación y selección de los estudios pertinentes según las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis (PRISMA).**

Identificamos inicialmente un total de 383 registros. Entre ellos, se eliminaron 20 duplicados, 307 no fueron seleccionados por el tipo de estudio y 56 por no estar relacionados con el objetivo del estudio (Esclerodermia sistémica). También se excluyeron 2 artículos tras la revisión del texto completo. Las razones para las exclusiones después de la revisión de texto completo fueron resultados inadecuados y los seis estudios restantes (22–27) cumplieron con nuestros criterios de inclusión y se incluyeron en la presente revisión sistemática (Figura 1).

### 5.2. Evaluación de la calidad metodológica

Con respecto a la evaluación mediante McMaster (20), las puntuaciones variaron entre 11 y 16 puntos, representando una calidad metodológica mínima del 68,7%% y máxima del 100%; asimismo, la puntuación mínima de la calidad metodológica según la escala PEDro (21) fue de 10

puntos y la máxima de 11, lo que suponen valores de 90,91% y 100%, respectivamente. Todos los artículos presentan una calidad metodológica igual o superior a “buena” según ambas evaluaciones, por lo que ningún estudio fue excluido por no alcanzar el umbral de calidad mínimo (Anexo II).

### **5.3. Características de los pacientes e intervención**

El total de pacientes con ES incluidos al inicio en los estudios fue de 426. Todos los participantes eran  $\geq 18$  años diagnosticados con ES siguiendo los criterios diagnósticos de 1980 de la ACR o los de 2013 de la ACR/EULAR (11), con enfermedad activa. Se incluyeron 2 estudios con Tocilizumab (la dosis administrada fue de 162mg en el primero (23) y de 8 mg/kg/mes en el segundo (22)), 1 sobre Belimumab (10 mg/kg + 1000 mg 2 veces/día micofenolato mofetil (MMF)) (24), 1 sobre Riociguat (0,5-2,5 mg 3 veces/día) (25), 1 sobre Abatacept (125mg 1 vez/semana) (26) y 1 sobre Romilkimab (200mg/semana) (27). Ningún estudio incluyó pacientes con más de 5 años desde el primer síntoma que no fuera FR. Un estudio excluyó a pacientes que hubieran recibido previamente MMF > 3 meses, Rituximab o Belimumab; o si requerían >10mg/día de prednisona (24). Otro estudio excluyó a aquellos pacientes que recibían nitratos, inhibidores de la fosfodiesterasa o tratamientos específicos para la ES (25), así como en el estudio con Tocilizumab (22) se excluyeron todos los pacientes que hubieran usado algún fármaco biológico en los últimos 6 meses. En el estudio con Abatacept también se excluyeron aquellos pacientes que recibieran terapia inmunomoduladora (26). Sin embargo, en el estudio con Romilkimab sí que se permitió la participación de aquellos pacientes que llevaran una terapia inmunosupresora estable a dosis bajas (27).

### **5.4. Evaluación de resultados**

Se realizó un resumen esquematizado acerca de los diferentes estudios seleccionados, organizándola en: autor/es y año, diseño del estudio, población, intervención, parámetros analizados y principales conclusiones (Tabla 5).

#### **5.4.1. Marcadores cutáneos**

Seis estudios (22–27) evaluaron la efectividad de los fármacos biológicos sobre la fibrosis cutánea mediante escala mRSS. Únicamente con Romilkimab (27) se consiguió un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) sobre induración comparado con el grupo control. Tocilizumab (22,23), Belimumab (24), Riociguat (25), y Abatacept (26) mostraron tendencias notables en la mejoría sobre el endurecimiento cutáneo.

#### **5.4.2. Marcadores pulmonares**

La función pulmonar fue evaluada mediante la CVF% (23–27) y la DLco% (22–25,27). Se han descrito mejoras no significativas ( $p > 0,05$ ) del CVF% usando los fármacos biológicos Belimumab (24), Riociguat (25), Romilkimab (27) y Abatacept (26) cuando se comparó con el grupo control, además estos incrementos de la CVF% fueron significativos ( $p < 0,05$ ) en los pacientes tratados con Belimumab (24) desde la línea de base hasta el final de la intervención. La DLco% mostró un ligero aumento en el grupo de pacientes tratados con Tocilizumab (23), Belimumab (24), Riociguat (25) y Romilkimab (27) con respecto al grupo control. En ninguno de los anteriores estudios (22–25,27) se encontraron cambios significativos ( $p > 0,05$ ). El tratamiento con Belimumab (24) presentó aumentos significativos ( $p < 0,05$ ) de DLco% en relación con el inicio del estudio. Contrariamente, Khanna et al. (23) reportaron descensos no significativos ( $p > 0,05$ ) en el grupo intervención con Tocilizumab en relación con el control y con el final de la intervención tras 48 semanas de tratamiento para ambos biomarcadores pulmonares la CVF% y la DLco%.

#### **5.4.3. Marcadores sobre la capacidad funcional**

El índice alternativo de discapacidad evaluado mediante la escala HAQ-DI fue descrito en 4 estudios incluidos en esta revisión sistemática (23,25–27). Los tratamientos con Riociguat (25), Romilkimab (27) y Abatacept (26) mostraron moderados descensos ( $p > 0.05$ ) en HAQ-DI con respecto al grupo control, sin embargo, en el tratamiento con Tocilizumab (23) no se indujo ningún cambio cuando se comparó con el grupo control. Se han descrito descensos no significativos ( $p > 0.05$ ) en los grupos de intervención con fármacos biológicos Tocilizumab (23), Romilkimab (27) y Abatacept (26) con respecto a la línea base. Estos resultados fueron contrarios a los reportados tras la administración de Riociguat (25) tras 52 semanas de tratamiento.

Tabla 5: Resumen de los estudios seleccionados.

PRIMER AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN, PAÍS Y FÁRMACO	DISEÑO DEL ESTUDIO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS
<b>KHANNA ET AL. (2018)</b> USA  <i>TOCILIZUMAB</i>	Ensayo clínico en fase II, randomizado, doble ciego, placebo-control	20♂ & 67 ♀ >18 años  Retiradas del estudio: 36 n <sub>o</sub> = 44 PBO n <sub>o</sub> = 43 TCZ n <sub>o</sub> = 31 PBO-TCZ n <sub>o</sub> = 30 TCZ-TCZ n= 24 PBO-TCZ n= 27 TCZ-TCZ	162 mg TCZ sc 48 semanas doble ciego + 162 mg TCZ sc 48 semanas período abierto	mRSS total HAQ-DI score CVF % DLco %	<u>GI vs GC:</u> ↓ mRSS total ↔ HAQ-DI score ↓ CVF % ↓ DLco %  <u>Cambios desde la línea de base:</u> ↓ mRSS total ↓ HAQ-DI score ↓ CVF % ↓ DLco %
<b>SHIMA ET AL. (2018)</b> JAPÓN  <i>TOCILIZUMAB</i>	Ensayo clínico randomizado y abierto	10♂ & 3 ♀ 20-65 años  Retiradas del estudio: 0 n= 7 TZC + tratamiento convencional n= 6 tratamiento convencional	8 mg/kg/mes TCZ 6 meses	DLco % mRSS	<u>GI vs GC:</u> ↑ DLco % ↓ mRSS  <u>Cambios desde la línea de base:</u> ↓ DLco % ↓ mRSS
<b>GORDON ET AL. (2018)</b> EEUU  <i>BELIMUMAB</i>	Estudio piloto placebo-controlado randomizado, doble-ciego.	n=20 >18 años  Retiradas del estudio: 2 n <sub>o</sub> = 7 Belimumab + MMF n <sub>o</sub> = 10 PBO + MMF	10 mg/kg de Belimumab o PBO c/2 semanas primeras 3 dosis y c/4 semanas hasta la semana 48 + 1000 mg 2 veces/día MMF 48 semanas	mRSS CVF% DLco%	<u>GI vs GC:</u> ↓ mRSS ↑ CVF % ↑ DLco %

		n= 6 Belimumab + MMF n= 9 PBO + MMF			<u>Cambios desde la línea de base:</u> ↓* mRSS ↑* CVF % ↑* DLco %
<b>KHANNA ET AL. (2020)</b> <b>SUECIA</b>	Estudio clínico en fase II, randomizado, doble ciego, placebo-control, internacional y multicentro	29♂ & 92 ♀ >18 años Retiradas del estudio: 33 n <sub>o</sub> = 60 Riociguat n <sub>o</sub> = 61 PBO n= 42 Riociguat n= 46 PBO	0,5-2,5 mg Riociguat 3 veces/día 52 semanas	mRSS CVF% DLco% HAQ-DI	<u>GI vs GC:</u> ↓ mRSS ↑ CVF % ↑ DLco % ↓HAQ-DI score
<i>RIOCIQUAT</i>					<u>Cambios desde la línea de base:</u> ↓ mRSS ↓ CVF % ↓ DLco % ↑ HAQ-DI score
<b>KHANNA ET AL. (2020)</b> <b>EEUU</b>	Estudio clínico en fase II, randomizado, doble ciego, placebo-control	22♂ & 66 ♀ >18 años Retiradas del estudio: 12 n <sub>o</sub> = 44 Abatacept n <sub>o</sub> = 44 PBO n= 35 Abatacept n= 34 PBO	125mg Abatacept o PBO SC 1 vez/semana 12 meses	mRSS CVF% HAQ-DI	<u>GI vs GC:</u> ↓ mRSS ↑ CVF % ↓HAQ-DI score
<i>ABATACEPT</i>					<u>Cambios desde la línea de base:</u> ↓ mRSS ↓ CVF % ↓ HAQ-DI score
<b>ALLANORE ET AL. (2020)</b> <b>FRANCIA</b>	Estudio clínico en fase II, randomizado, doble ciego, placebo-control	20♂ & 77 ♀ >18 años Retiradas del estudio: 10 n <sub>o</sub> = 48 Romilkimab n <sub>o</sub> = 49 PBO	200mg Romilkimab o PBO SC/semana durante 24 semanas	mRSS CVF% DLco% HAQ-DI	<u>GI vs GC:</u> ↓* mRSS ↑ CVF % ↑ DLco % ↓HAQ-DI score
<i>ROMILKIMAB</i>					

Cambios desde la línea de base:

↓\* mRSS

↓ CVF %

↓ DLco %

↓HAQ-DI score

PBO: Placebo; TCZ: Tocilizumab; SC: Subcutáneo; MRSS: Escala De Rodnan Modificada; HAQ-DI Score: Health Assessment Questionnaire; CVF (%): Capacidad Vital Forzada; CV (%): Capacidad Vital; DLco (%): Prueba de difusión de monóxido De carbono

\* Indica que son valores significativos ( $p < 0,05$ )

#### 5.4.4. Seguridad y efectos adversos

Los efectos adversos fueron menos en el grupo intervención (GI) con respecto al grupo control (GC) en tres estudios (24,26,27); y más en los ensayos con Tocilizumab y Riociguat (23,25). Sin embargo, los efectos adversos de gravedad fueron mucho menores en los cinco estudios en el GI. Los efectos adversos más reportados en aquellos pacientes a los que se les suministraron fármacos biológicos fueron las infecciones, seguidas de problemas respiratorios y gastrointestinales (Tabla 6).

**Tabla 6: Efectos adversos reportados de los fármacos biológicos en el grupo intervención.**

<b>Efectos adversos</b>	Tocilizumab	Belimumab	Riociguat	Abatacept	Romilkimab
Infecciones	12	8	1	2	11
Cardíacos	1		3	3	1
Gastrointestinales	1	6	2	3	11
Respiratorios		3	3	1	22
Renales		3		3	7
Vasculares	1				
Neoplásicos				1	
Musculoesqueléticos	2	3	3		4
Nerviosos		2			4
Endocrinos					
Psiquiátricos	1				
Reproductivos					
Sanguíneos y linfáticos	1	2			
Dermatológicos	2				11
Muertes					1

## 6. Discusión

Debido a los resultados medidos de forma diferente en los estudios, los siguientes resultados se dividieron en diferentes grupos para proporcionar un análisis más claro.

### *Endurecimiento dérmico*

En el tratamiento con Tocilizumab (22,23) se observa una notable mejoría sobre el endurecimiento dérmico. Estos resultados concuerdan con los descritos por Denton et al. (28). Dichos investigadores describen tras un ensayo *in vitro* con fibroblastos dérmicos aislados de pacientes con ES cómo se redujo la producción proteica, así como en la migración y contractibilidad de los mismos, tras ser tratados 24 semanas con 162mg de Tocilizumab. Esto se debe al bloqueo de los receptores  $\alpha$  de la interleucina 6 (IL-6), citoquina relacionada con la producción de marcadores profibróticos.

La acción de Belimumab (24) permitió la mejora significativa del endurecimiento cutáneo. Este fármaco biológico fue usado eficazmente para disminuir el endurecimiento de la piel en pacientes con lupus eritematoso cutáneo (29), ambas enfermedades son de etiología autoinmune, de carácter crónico e inflamatorio.

El tratamiento con Riociguat (25) y Abatacept (26) también tendió a disminuir la induración cutánea; mientras que Romilkimab (27) disminuyó la fibrosis dérmica

significativamente mediante la unión y neutralización de IL-4 e IL-13, citoquinas con acción profibrótica de manera directa, gracias a la activación de los fibroblastos, y de manera indirecta por la estimulación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ); añadiendo además el efecto directo de la IL-4 sobre la activación de células T, que desencadenan la activación de fibroblastos e impulsan la síntesis de colágeno, así como de anticuerpos anti-topoisomerasa-1. (30).

Estos resultados podrían mostrar que el uso de fármacos biológicos permitiría contrarrestar y equilibrar el endurecimiento de la piel y estimular tejidos no fibróticos en pacientes con ES.

#### *Fibrosis pulmonar*

La mejora de parámetros respiratorios es una medida indirecta de la eficacia y del efecto farmacológico sobre el engrosamiento, rigidez y cicatrización del tejido pulmonar. El desarrollo de patología pulmonar que se produce en la ES dificulta la respiración. En tres estudios incluidos en esta revisión sistemática con los fármacos Romilkimab (27), Abatacept (26) y Belimumab (24) existe una tendencia notable a mejorar el volumen de aire espirado, así como la difusión de gases, la CVF% y la DLco%. A partir del estudio de Ghofrani et al. (31), tras el que se obtuvo mejoría en el test 6 minutos marcha en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tras el tratamiento con Riociguat, se aprobó el uso del mismo para tratar esta patología, estrechamente relacionada con la fibrosis pulmonar, basándose en su mecanismo de acción como estimulador de la guanito-ciclasa soluble, que unida al NO cataliza la síntesis de la molécula señalizadora monofosfato de guanosina cíclico, molécula relacionada con la fibrosis y la inflamación. En este sentido Wills et al. (32), también emplea el efecto antifibrótico del Riociguat para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. En otro ensayo de Khanna et al. (25), que emplea Riociguat, se observa un exiguo beneficio sobre la CVF%, lo que podría indicar una leve atenuación sobre la fibrosis pulmonar.

No obstante, tras la administración de Tocilizumab (22,23) no se han observado beneficios sobre los parámetros de monitorización de función pulmonar como CVF% o DLco%, resultados que no difieren excesivamente de los obtenidos por Manfredi et al. (33) en el tratamiento con Tocilizumab de la EIP en personas con artritis reumatoide, donde solo el 20% de los pacientes mejoraron la función pulmonar, el 24% empeoraron y la mayoría se mantuvieron estables, lo que señala que la disminución de la IL-6 sea insuficiente para detener la fibrosis.

Por lo tanto, Romilkimab, Abatacept y Belimumab serían los fármacos más adecuados para modular y controlar la patología respiratorio de pacientes ES por el beneficio que inducen sobre la fibrosis pulmonar.

#### *Calidad de vida*

La calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad se ve muy afectada tanto a nivel personal, como social y laboral (34); debido a que cada vez se ven más limitadas a medida que progresa la enfermedad. En cuatro ensayos (23,25–27) se evaluó el deterioro de la capacidad funcional a través de la escala HAQ-DI (35), que valora 20 acciones y el grado de dificultad que ha tenido la persona para realizarlas en la última semana. En ningún estudio se vio empeorada la capacidad funcional, salvo tras la administración de Riociguat (25), donde esta

se vio disminuida tras las 52 semanas, valor posiblemente influenciado por el desarrollo de la enfermedad, ya que desde la línea base no se produjo mejoría en la capacidad pulmonar ni en la fibrosis dérmica. La mitigación de la ES, y, por tanto, la mejora en la calidad de vida, se basa en el control de la fibrosis del tejido, tanto a nivel pulmonar, que permite aumentar la capacidad respiratoria, como a nivel dérmico, que posibilita mayor amplitud de movimiento; ambos ítems evaluados en la escala HAQ-DI.

### *Seguridad*

El uso de fármacos biológicos no está exento de EA. Se han descrito que los EA fueron menores en el GI con respecto al GC y con una gravedad moderadamente menor. Estos hallazgos podrían indicar la progresión de la enfermedad es la responsable de los efectos nocivos reportados (23–27), lo que demuestra un alto nivel de eficacia/seguridad de los fármacos biológicos en el tratamiento de ES. De los fármacos biológicos incluidos en esta revisión fue Belimumab (24), el que reporto más EA en proporción, resultados que coinciden con los reportados tras la administración de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso (36), siendo las infecciones, especialmente del tracto respiratorio superior, el EA más común en sendos estudios.

### *Fortalezas y limitaciones*

Los autores de esta revisión reconocen algunas limitaciones. En primer lugar, un número limitado de manuscritos cumplió los criterios de inclusión. No obstante, nuestro enfoque sistemático siguió el método PRISMA (18), la búsqueda se realizó utilizando tres bases de datos principales y se abarcó la literatura gris. Además, se utilizó la herramienta de valoración de la calidad metodológica de McMaster (20) y la escala PEDro (21) con el fin de garantizar que todos los registros seleccionados cumplieran los criterios mínimos de calidad, y se incluyeron una serie de resultados comúnmente utilizados en la investigación sobre fármacos en enfermedades crónicas. En segundo lugar, existe una gran heterogeneidad de los estudios en cuanto a los resultados, la dosis de los suplementos y la duración de la intervención, lo que no nos permite realizar un metaanálisis. La gran variabilidad de biomarcadores evaluados, así como los 5 fármacos biológicos justifica la cautela a la hora de interpretar los resultados; no obstante, hay indicios de los beneficios para la salud de los fármacos biológicos en pacientes adultos con esclerodermia por los beneficios sobre el control de los biomarcadores estudiados en esta revisión.

## **7. Implicaciones para la práctica enfermera**

La involucración de los profesionales de enfermería en sus cuatro competencias profesionales (asistencial, docente, gestora e investigadora) sustenta un papel fundamental a la hora de dar los mejores cuidados a los pacientes con ES. La función asistencial se va a ver enfocada a través del modelo de las 14 necesidades de Virginia Henderson (37), elaborando un plan de cuidados específico para cada persona con ES, valorando su dependencia/independencia en cada necesidad, lo que variará en gran medida de un paciente a otro, dado la heterogeneidad característica de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes mostrarán manifestaciones de dependencia en la Necesidad de comunicación, la Necesidad de trabajar y realizarse y la Necesidad de aprender. Las actividades de enfermería

para trabajar la independencia con respecto a la Necesidad de comunicación irán encaminadas a ayudarle a asumir su enfermedad, proporcionándole confianza para expresar sus dudas y temores. Con respecto a la Necesidad de trabajar, se le animará a participar en sus cuidados. Por último, facilitaremos su independencia en la Necesidad de aprender ejerciendo la función docente, explicándole los aspectos generales de la enfermedad, el porqué de las actividades que se le realizan y educando en autocuidados. Mantener y/o proporcionar independencia para que puedan realizar las actividades básicas de la vida diaria logrará una mejor adaptación a la enfermedad, mayor adhesión al tratamiento y mejor calidad de vida para ellos (38).

La gran base de conocimientos obtenida durante nuestra formación universitaria debe seguir desarrollándose y manteniéndose actualizada en todo momento, lo que implica conocer el por qué administramos uno u otro fármaco, la forma correcta de administración y cómo es previsible que respondan los pacientes ante dicho fármaco, especialmente estos últimos años que la prescripción terapéutica enfermera se está haciendo más evidente tras la resolución de 25 de febrero de 2021 de la Dirección General de Salud Pública (17).

## **8. Conclusiones**

- Tocilizumab, Belimumab, Riociguat, Abatacept y Romilkimab son fármacos biológicos que suponen una nueva estrategia terapéutica para la ES.
- Los fármacos biológicos mejoran la fibrosis dérmica y pulmonar.
- Los fármacos biológicos mejoran la capacidad funcional de los pacientes con ES y, por tanto, su calidad de vida.
- Los fármacos biológicos son seguros, no exentos de efectos adversos.
- Los profesionales enfermeros van a ser los responsables de administrar el fármaco y/o educar sobre cómo hacerlo correctamente, así como de informarles de las posibles complicaciones y efectos adversos que pueden surgir.
- Con los contenidos reportados en este trabajo el profesional de enfermería será capaz de conocer el mecanismo de acción, eficacia, vía de administración y efectos secundarios de los fármacos biológicos más utilizados para el tratamiento de la ES, y de esta forma ofrecer una mejor atención sanitaria al paciente.

## 9. Bibliografía

1. Carreira PE, Martín-López M, Pablos Álvarez JL. Esclerodermia. *Medicine (Spain)*. 2017 Feb 1;12(25):1448–57.
2. Suliman S, al Harash A, Roberts WN, Perez RL, Roman J. Scleroderma-related interstitial lung disease. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2017;22:109–12.
3. M. Freire A, Rivera B, Sopeña C, Tolosa Vilella A, Guillén Del Castillo D, Colunga Argüelles, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017;35(4):89–97.
4. Aspe Unanue L, González Hermosa MR, Gardezabal García J. Scleroderma (systemic sclerosis). *Piel*. 2010;25(5):252–66.
5. Guillén del Castillo A. Estudio de la afección pulmonar asociada a esclerodermia sistémica: biomarcadores pronósticos y detección precoz. Universitat Autònoma de Barcelona. 2017.
6. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017; 2(1): 11–18.
7. Rebollo-Román Á, de Damas-Medina M, José Molina-Puerta M, Calañas-Continente A, Manzano-García G. Nutritional approach in systemic sclerosis: Report of a case. *Nutrición Hospitalaria*. 2019 Sep 1;36(5):1231–1234.
8. Medina YF, Medina Torres D. Renal involvement in scleroderma. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*. 2020;27(1):55–61. Available from: [www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)
9. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, Stitt RS, Bailey WT, Little DJ, et al. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrology*. 2019; 20(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1467-y>
10. Nie LY, Wang XD, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: Early diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132(23):2865–2871.
11. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1747–55.
12. McMahan ZH, Volkmann ER. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020; 21(16): 2041–2056.
13. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis and Rheumatology*. 2018 Nov 1;70(11):1820–1828.
14. ASEBIO. Medicamentos biológicos. Available from: [www.asebio.com](http://www.asebio.com)

15. Asociación Española de Biosimilares. Guía de medicamentos biosimilares para médicos. 2020. Available from: [www.biosim.es](http://www.biosim.es)
16. Vademecum. Available from: <http://www.vademecum.es>
17. Disposiciones DO, de Sanidad C. Boletín Oficial de Castilla y León I. Comunidad de Castilla y León. Available from: [www.saludcastillayleon.es](http://www.saludcastillayleon.es)
18. Estarli M, Aguilar Barrera ES, Martínez-Rodríguez R, Baladia E, Duran Agüero S, Camacho S, et al. Ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: Declaración PRISMA-P 2015. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 2016 Feb 18; 20(2):148-160. Available from: <http://renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/223>
19. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 May; 68(5):620–628.
20. Law M, Stewart D, Pollock N, Letts L, Bosch J, Westmorland M. *Critical Review Form - Quantitative Studies*. Hamilton, Ontario: McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group. 1998.
21. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Mosley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *American Physical Therapy Association*. 2003 Aug;83(8):713–721.
22. 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. *Modern Rheumatology*. 2019; 29(1):134-139 Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=imor20>
23. Khanna D, Denton C, Lin CJ, 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). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018; 77(2):212–220. Available from: <http://ard.bmj.com/>
24. Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, Bernstein EJ, Szymonifka J, Magro C, et al. Belimumab for the Treatment of Early Diffuse Systemic Sclerosis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2018 Feb 1;70(2):308–316.
25. Khanna D, Allanore Y, Denton CP, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Pope JE, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE- SSc): randomised, double-blind, placebo- controlled multicentre trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; 79(5):618–625.
26. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 Jan 1;72(1):125–136.

27. Allanore Y, Wung P, Soubrane C, Esperet C, Marrache F, Bejuit R, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 24-week, phase II, proof-of-concept study of romilkimab (SAR156597) in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Dec 1;79(12):1600–1607.
28. Denton CP, Ong VH, Xu S, Chen-Harris H, Modrusan Z, Lafyatis R, et al. Basic and translational research Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSSciate clinical trial in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(9):1362–71. Available from: <http://ard.bmj.com/>
29. Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(1):95–127.
30. Fuschiotti P. Role of IL-13 in systemic sclerosis. *Cytokine*. 2011 Dec;56(3):544–549.
31. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 25;369(4):330–340.
32. Wills B, F. Buitrago A. New agents for the treatment of pulmonary hypertension. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014;21(6):399–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2014.05.0070120-5633/>
33. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Internal Medicine Journal*. 2019; 50(9):1085-1090.
34. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 Dec;38(2):63.
35. Allanore Y, Bozzi S, Terlinden A, Huscher D, Amand C, Soubrane C, et al. Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) use in modelling disease progression in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an analysis from the EUSTAR database. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 28;22(1):257.
36. Carrillo J, Estefanía J. Revisión bibliográfica sobre el perfil de seguridad del medicamento biológico belimumab utilizado en la población que tiene como diagnóstico lupus eritematoso sistémico. Bogotá (Colombia); 2019.
37. Hernández Martín C. El modelo de Virginia Henderson en la práctica enfermera. 2016; Available from: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/17711>
38. Ma J, Cervantes B, Rodríguez C. Paciente con esclerodermia que inicia programa de hemodiálisis. *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica*. 2004; 7(1):63-64.

## ANEXO I: Secuencia de búsqueda seguida para la selección de los artículos

#1 “Scleroderma, systemic” [Mesh]

#2 “Scleroderma, diffuse” [Mesh]

#3 #1 OR #2

#4 “Therapeutics” [Mesh] OR “Tocilizumab” [Mesh] OR “Biological Therapy” [Mesh] OR “Antibodies, monoclonal” [Mesh]

#5 #3 AND #4

La búsqueda se realizó en las bases de datos electrónicas: Medline (PubMed), Dialnet y Cochrane Library Plus entre los meses de noviembre de 2021 y enero de 2022. Se restringieron las lenguas a alemán, inglés, francés, italiano y castellano.

### Bases de datos, términos de búsqueda, artículos seleccionados. Fuente: Elaboración propia

Número de búsqueda	Base de datos empleada	Término de búsqueda	Número de artículos tras la eliminación de los duplicados	Número de artículos publicados en los últimos 5 años	Número de artículos tras la aplicación de “clinical trial” como filtro	Número de artículos seleccionados
1	Dialnet	(Esclerodermia sistémica) AND (Terapéutica)	6	2	1	1
2	Medline (PubMed)	(Scleroderma, Systemic) AND (Therapeutics)	6379	1341	99	8
3	Medline (PubMed)	(Scleroderma, Diffuse) AND (Therapeutics)	6419	1347	99	1
4	Medline (PubMed)	(Scleroderma, Systemic) AND (Tocilizumab)	80	57	8	4
5	Medline (PubMed)	(Scleroderma, Systemic) AND (Biological Therapy)	877	230	19	2
6	Medline (PubMed)	(Scleroderma, Systemic) AND (Antibodies, monoclonal)	401	128	14	3
7	Cochrane	(Scleroderma, Systemic) AND (Therapeutics)	143	143	143	1

## ANEXO II: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

### Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática según McMaster (20). Fuente: Elaboración propia

Referencia	Ítems																T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Gordon et al. 2018(24)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	11	68.7	B
Khanna Dinesh et al. 2018 (23)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	14	87.5	MB
Khanna et al. (2020) (26)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	15	93.7	E
Khanna et al (2020)(25)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	15	93.7	E
Shima et al. 2019 (22)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	15	93.7	E
Allanore et al. (2020) (27)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E
<b>T</b>	6	6	6	6	6	6	6	6	4	4	3	5	6	5	6	6			

T: Total de ítems cumplidos; TE: Total de ítems cumplidos por estudio; 1: Criterio cumplido; 0: Criterio no cumplido  
CM: Calidad metodológica (pobre ≤8 puntos; aceptable 9-10 puntos; buena 11-12 puntos; muy buena 13 -14 puntos; excelente ≥15).

### Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática según PEDro (21). Fuente: Elaboración propia

Referencia	Ítems											T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
Gordon et al. 2018 (24)	Verde	11	100	E										
Khanna Dinesh et al. 2018 (23)	Verde	Rojo	Verde	Verde	10	90,91	MB							
Khanna et al. (2020) (26)	Verde	Rojo	Verde	Verde	10	90,91	MB							
Khanna et al (2020) (25)	Verde	11	100	E										
Shima et al. 2019 (22)	Verde	11	100	E										
Allanore et al. (2020) (27)	Verde	11	100	E										
<b>T</b>	6	6	6	6	6	6	6	6	4	6	6			

T: Total de ítems cumplidos; TE: Total de ítems cumplidos por estudio; Verde: Criterio cumplido; Rojo: Criterio no cumplido