



# ENFOQUE ACTUAL: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA

JUAN CARLOS SALAZAR B.

MEDICINA INTERNA – REUMATOLOGIA

CAYRE - RIESGO DE FRACTURA

# DEFINICIÓN

- Enfermedad reumática autoinmune crónica heterogénea.
- Curso y severidad variables.
- Caracterizada por fibrosis de piel y órganos internos junto a vasculopatía manifestada por fenómeno raynaud, isquemia digital, hipertensión pulmonar y crisis renal.

# EPIDEMIOLOGIA

- La incidencia anual 10-20/millón. 25% variedad difusa
- La relación de mujer/hombre 6:1. Esclerodermia difusa: 4:1
- Antes de 30 años: 8:1. Después de 60 años: 4:1
- Alta morbilidad y mortalidad por un compromiso temprano de piel y órganos internos.
- Sobrevida : 5 años: 68%. 10 años: 50%

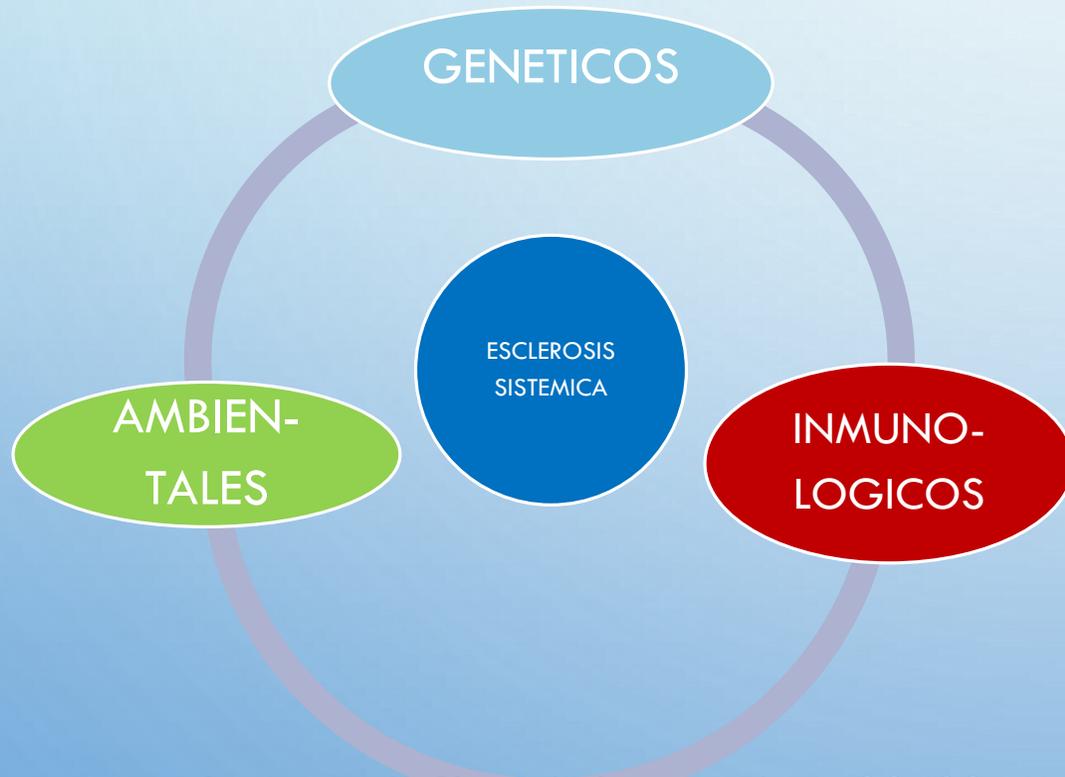


# FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

- Sexo masculino
- Raza negra
- Edad avanzada al inicio
- Compromiso de órganos internos.
- Fibrosis cutánea en tórax
- VSG elevada
- Ulceras digitales



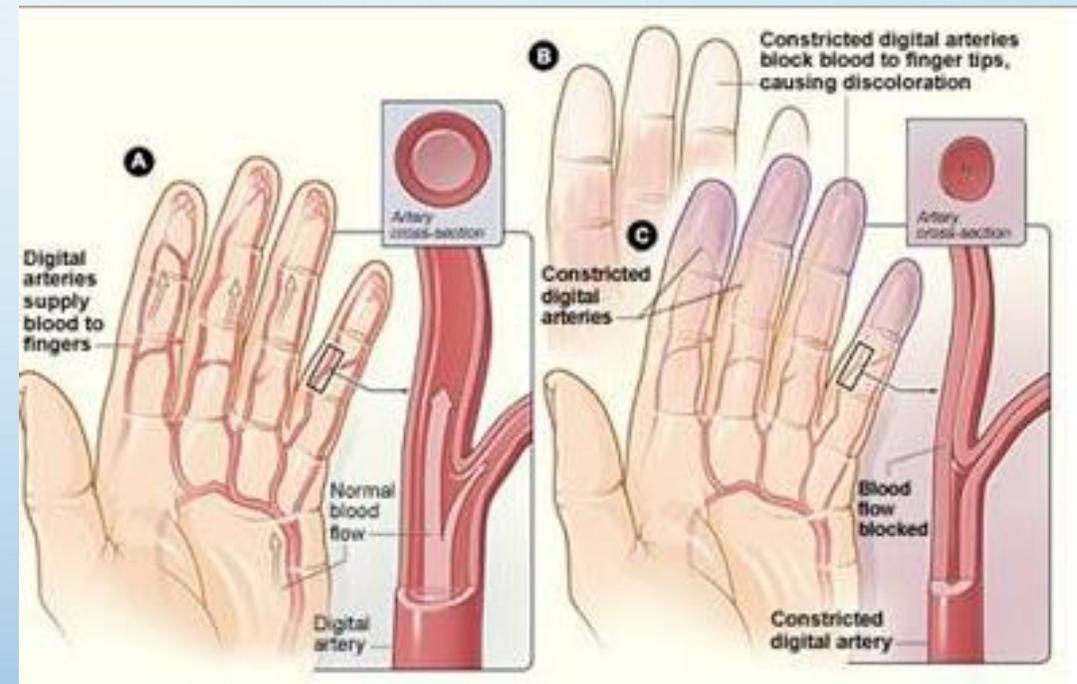
# ETIOLOGIA: MULTIFACTORIAL



- Exposición a sílice, solventes clorinados, tricloroetileno, soldadura.
- Genéticos: riesgo relativo 10-16 familiares de primer grado. Polimorfismo de DRB1\*1104, DQA1\*0501
- Inmunológicos: respuestas celulares y humorales.

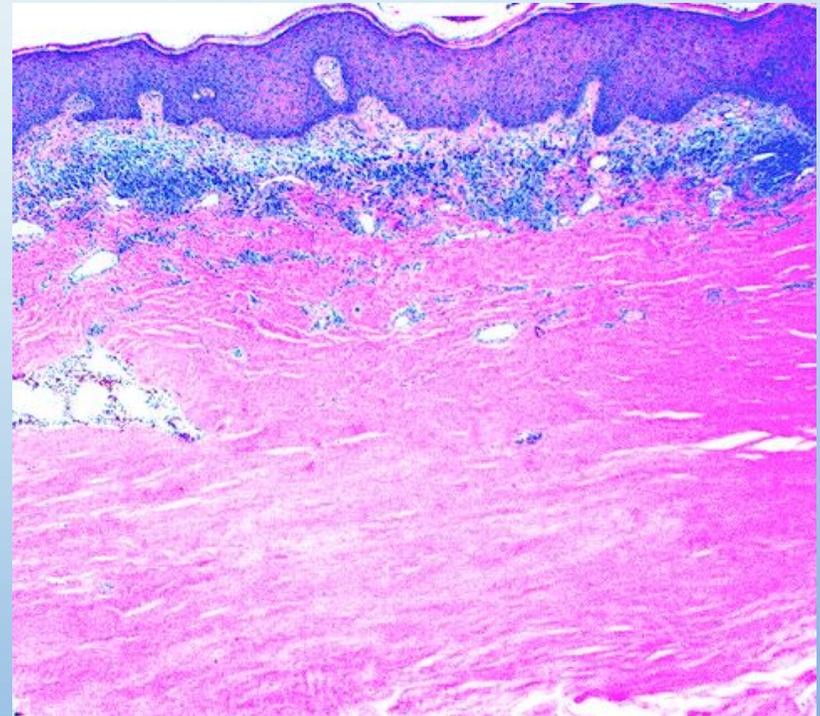
# VASCULOPATÍA Y FIBROSIS

- Híper-reactividad arterial, remodelación y proliferación de la íntima, oclusión de capilares (piel, pulmón y riñón).
- Balance endotelina 1 (vasoconstricción)/prostaciclina (isquemia)
- ↑ Factor de crecimiento epidérmico vascular: fibrosis tisular y angiogénesis.
- ↑ Mcp1 (proteína quimioatrayente del monocito) y Vcam1: leucocitos.
- ↑ Radicales de oxígeno → proliferación de fibroblastos → producción de colágeno.



# VASCULOPATIA Y FIBROSIS

- ↑ TGF-beta: (factor transformante beta)  
factor de crecimiento derivado de plaquetas  
(PDGF-R)
- Citoquinas procolágeno: il-6, IL2, IL-4, IL-10,  
IL-13, IL-17
- Anticuerpos anti-centrómero, topoisomerasa III,  
anti Rc Angiotensina 1 (HTP).



- FIBROBLASTOS SON INDUCIDOS A DIFERENCIARSE A MIOFIBROBLASTOS.



- Alta contractilidad
- Producción de MEC
- Liberación de CK

## FIBROSIS

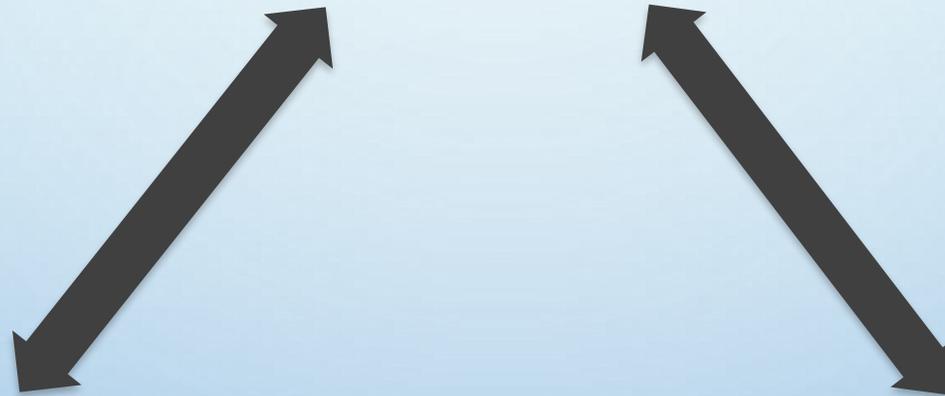
- Hipersensibilidad de fibroblasto al FCT-B. (Perpetúa la Producción de colágeno)
- Disminución metaloproteinasa – 1.

# DAÑO TISULAR

FIBROSIS: Depósito  
de colágeno

AUTOINMUNIDAD:  
Auto-Anticuerpos

VASCULOPATIA  
Isquemia



# CLASIFICACION DE LA ESCLERODERMIA

## I. ESCLERODERMIA LOCALIZADA:

IA: Morfeas: Profunda, localizada, generalizada, panescleroticas.

IB: Esclerodermia lineal

## II. ESCLERODERMIA SISTEMICA

II A: ESCLERODERMIA SISTEMICA LIMITADA

II B: ESCLERODERMIA SISTEMICA DIFUSA

II C: ESCLEROSIS SISTEMICA SIN ESCLERODERMIA

II D : SD DE SUPERPOSICION; EMTc

***Manifestaciones clínicas***

# FENÓMENO DE RAYNAUD

- Casi constante >95%.
- Precede al engrosamiento cutáneo.
- Es bilateral manos, pies, nariz.
- Desencadenante: frío
- Leve- ulceraciones – necrosis – gangrena – amputación.



# FENÓMENO DE RAYNAUD

	Primario	Secundario
Sexo	F:M 20:1	F:M 4:1
Inicio	Pubertad	> 25 años
Episodios/día	< 5	5-10
Inductores	Frío, estrés emocional	Frío
Daño tisular	Ausente	Presente
Capilaroscopia	Normal	Anormal >95%
ANAs	Negativo/títulos bajos	90-95%
Acs Anticentrómero	Ausente	50-60%
Anti SCL-70	Ausente	20-30%

# COMPROMISO CUTÁNEO: FIBROSIS

- Inicialmente en dedos: esclerodactilia.
- Extensión proximal hacia mcf – extremidades – tórax - cuello - cara
- Limitación de movimientos - apertura bucal - cara inexpresiva.
- Ulceras digitales y cicatrices de pulpejos: difusa:42% y es limitada:33%
- Ulceras vasculares de msis:40%
- Telangiectasias:75%
- Hiperpigmentación (sal y pimienta): 30%, calcinosis:25%

Clin Exp Rheumatol 2016; 34 (Suppl. 100): S3-S13.

Clin Exp Rheumatol 2016; 34 (Suppl. 100):



## Fase Temprana

- Edema con fovea en los dedos, usualmente indoloro
- Acumulación de colágeno, daño microvascular, disminución de drenaje linfático.



## Fase Indurada.

- El edema se reemplaza por colágeno, adherencia a planos profundos, pliegues desaparecen, dolor y limitación
- Contracturas en flexión de los dedos
- úlceras



## Fase tardía

Anhidrosis, pérdida de anexos y huellas digitales

Contracturas.



## Fase Atrófica.

- Adelgazamiento de la piel (Anhidrosis, disminución de población pilosa).

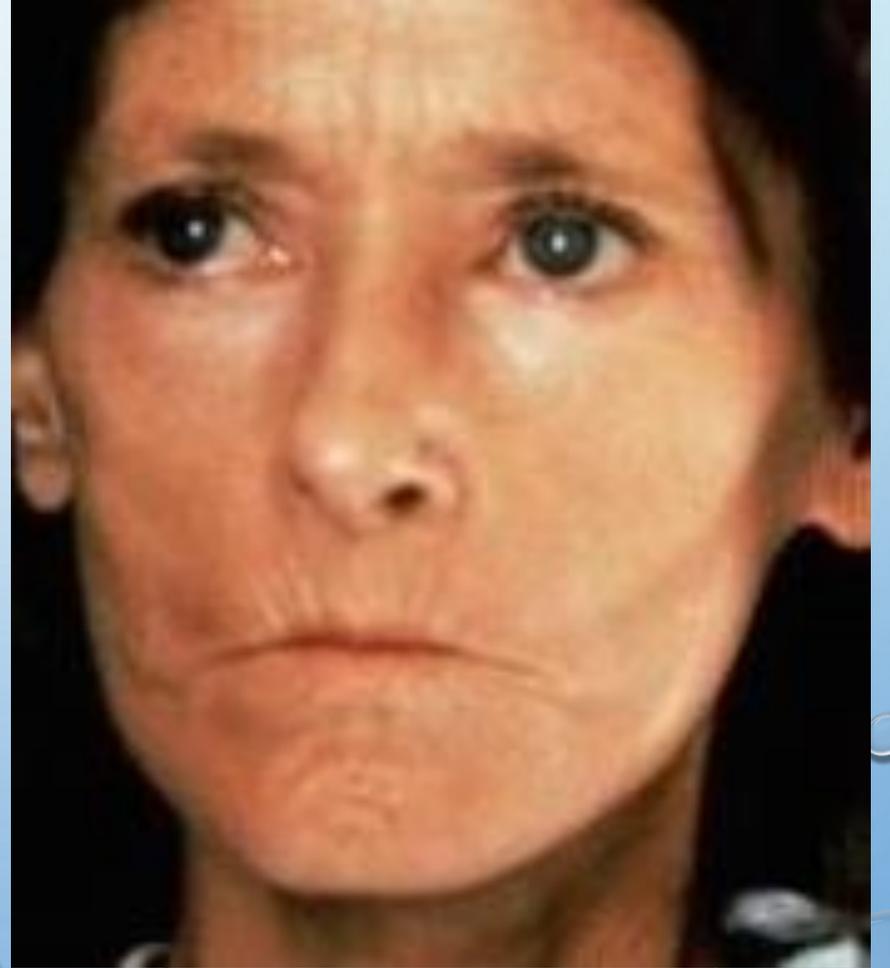
DEDOS EN SALCHICHA



ESCLERODACTILIA DISTAL A  
MCF



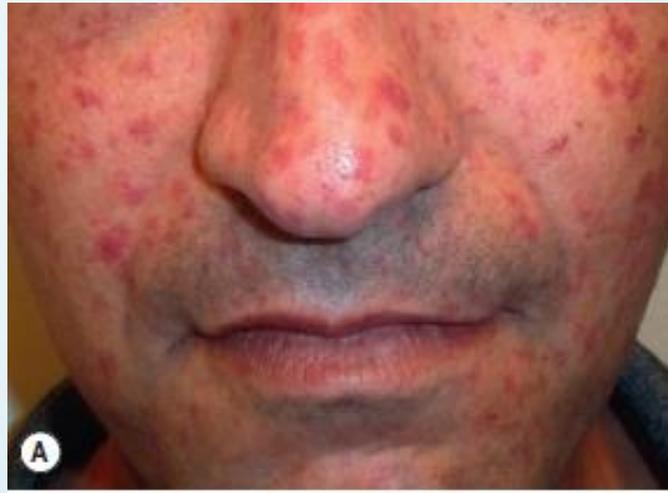
ESCLEROSIS  
PROXIMAL  
MCF





## Telangiectasias

- Neovascularización, 2da ría:
- Proliferación endotelial
- Más en SS limitada.
- Cara, palmas y labios.





# PITS: CICATRICES EN PULPEJOS



# CALCINOSIS CUTIS



Hidroxiapatita y fosfato de calcio amorfo.

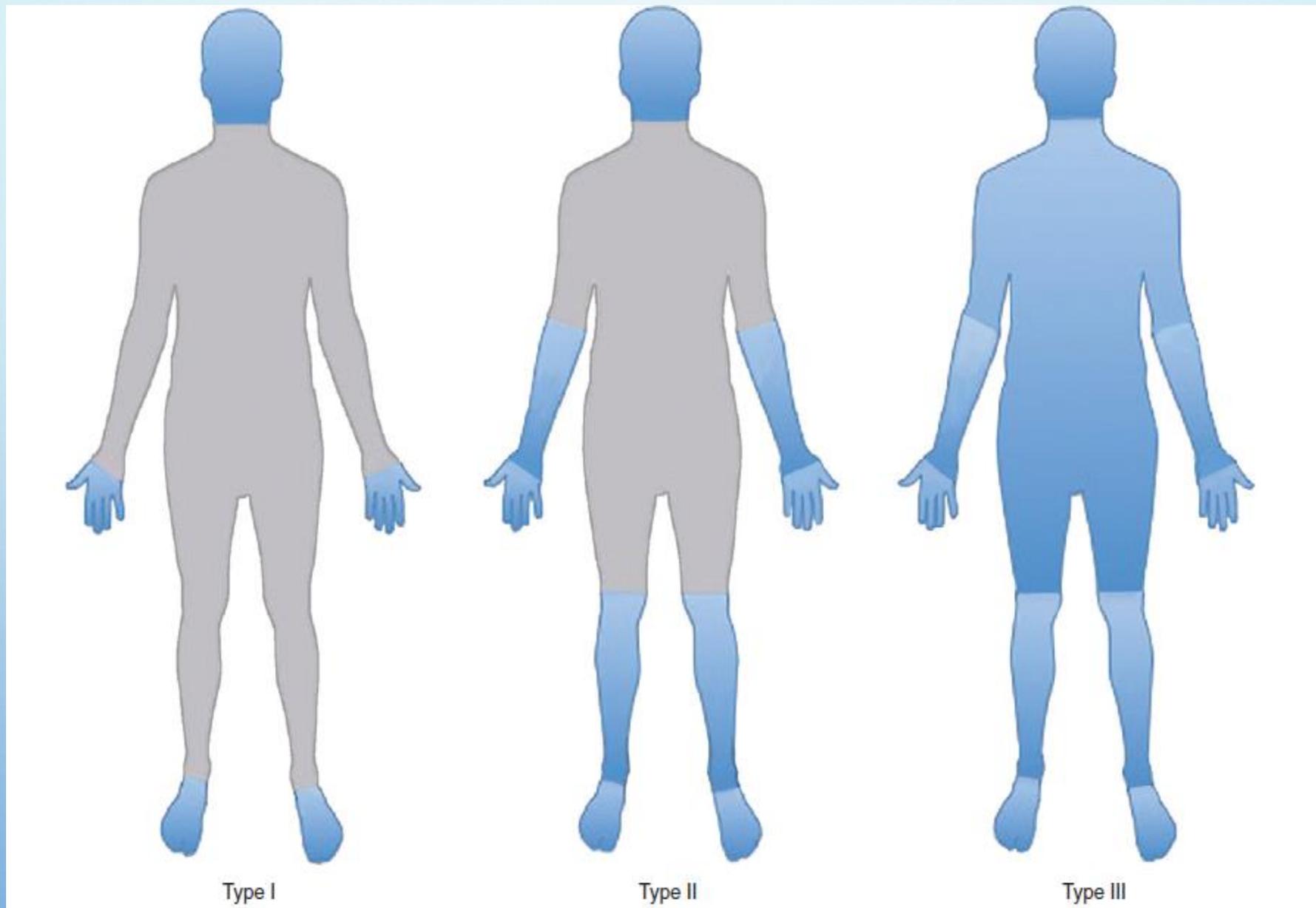




CALCINOSIS CUTIS ZONA LUMBAR

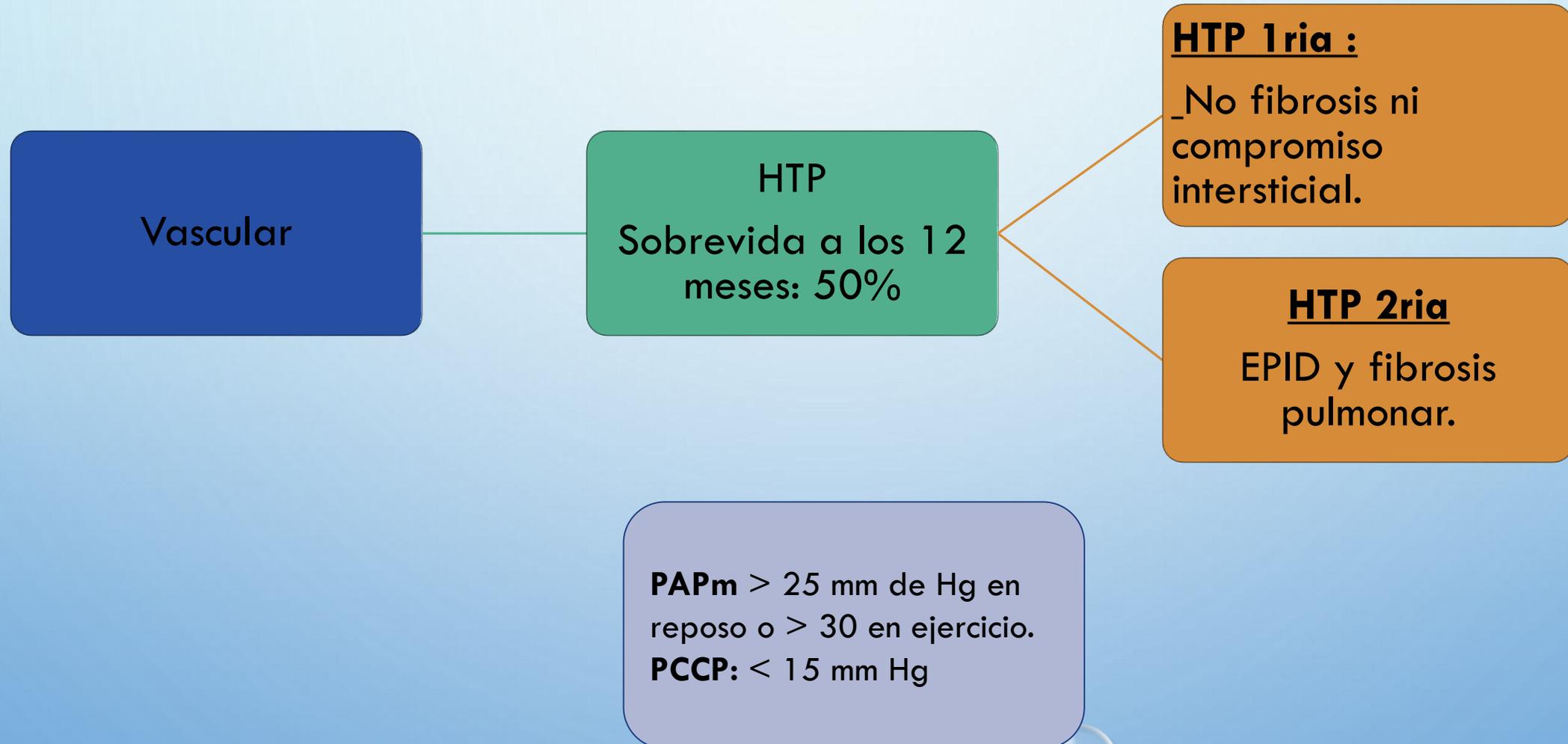
# LESIÓN EN “SAL Y PIMIENTA”





**Figure 84-1** Classification of scleroderma and clinical subsets. Most experts classify scleroderma into two major groups: limited and diffuse. Limited includes patients with no skin changes (systemic sclerosis "sine" scleroderma), and type I or II, who do not have more proximal limb or truncal involvement.

# HIPERTENSION PULMONAR



# HIPERTENSIÓN PULMONAR

- 25% ES limitada, 5% ES difusa
  - Sobrevida a los 2 años: 50%
  - 15 % de las muertes por esclerodermia
  - Síntomas inespecíficos: disnea, dolor precordial, síncope.
  - Definida como: (PAPm)  $\geq 25$  mmhg.
- FACTORES DE RIESGO:
    - Edad avanzada
    - $\downarrow$  DLCO
    - Raynaud severo
    - Úlceras digitales
    - Anemia
    - Hiper o hipopigmentación
    - Micorstomía
    - RGE
    - Fibrosis pulmonar

# HIPERTENSIÓN PULMONAR: EVALUACIÓN

Cateterismo Cardíaco  
Derecho (Patrón oro)

- CONFIRMATORIO:  
Dificultades en el acceso.



Ecocardiograma TT

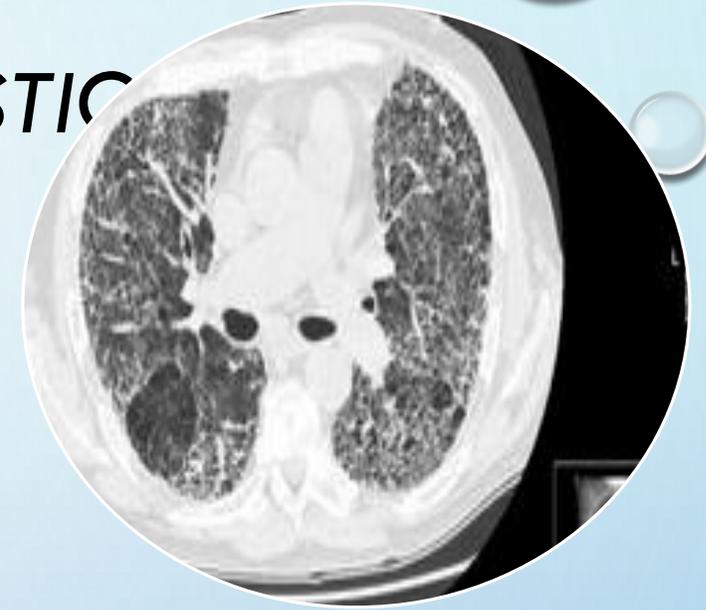
- Examen no invasivo, tamizaje para HTP.
- Excluye otras causas de HTP.
- Operador dependiente
- Subestima y sobrestima.
- Cada 12 meses



Pruebas de Función  
Pulmonar (Espirometría y  
DLCO)

- Normal CVF y DLCO >80%
- Mide severidad (70-79%, 50-69%, <50%)
- Alteración DLCO: marcador temprano de enf. Intersticial de HTP.

# COMPROMISO PULMONAR INTERSTICIAL



## Intersticial

- Más frecuente en SS difusa.
- 12- 6% mortalidad.
- 3 años después de las manifestaciones cutáneas.
- Patrón de neumonía intersticial usual o fibrosis pulmonar.
- Disnea con ejercicio: hallazgo cardinal

## DIAGNÓSTICO

- TAC de tórax-AR: opacidades reticulares, vidrio esmerilado panal de abejas.
- CVF y **DLCO**: detección temprana

# COMPROMISO CARDÍACO

Derrame  
pericárdico  
(43%)

Arritmias  
ventriculares o  
auriculares (70%)

Insuficiencia  
valvular aórtica o  
mitral (30%)

Isquemia o  
hipertrofia  
miocárdica

Trastornos de la  
relajación,  
insuficiencia  
cardiaca

# COMPROMISO RENAL

## Crisis Renal por esclerodermia

HTA severa  
(Encefalopatía o  
falla cardiaca)

Deterioro rápido  
de la función  
renal

Microangiopatía  
trombótica

### Paraclínicos:

- 96%: aumento Azoados
- 60% Anemia hemolítica microangiopática
- 50% Trombocitopenia
  
- PdeO: Proteinuria, hematuria, cilindros granulosos.

Factores de riesgo:

Anti-RNA polimerasa III,  
Anemia de reciente inicio,  
Evento cardiovascular,  
Corticosteroides (>15mg PDN)

# COMPROMISO MUSCULOESQUELÉTICO

Artropatía simétrica y dolorosa. 45-90% ptes

- Por engrosamiento y pérdida de la elasticidad de la piel y tejido periarticular → Contracturas.

## Patrones:

- Simétrico y poliarticular: 61%
- Oligoarticular: 22%
- Monoarticular: 17%
  - Es más frecuente en la forma limitada y se asocia a Calcinosis

# COMPROMISO GASTROINTESTINAL

- **ESÓFAGO:**

- Disfagia
- Hiporexia
- Pirosis
- Náuseas
- Emesis
- Estenosis- sobreinfección.
- Tamizaje: endoscopia. Manometría

# COMPROMISO GASTROINTESTINAL

- **GÁSTRICO:**

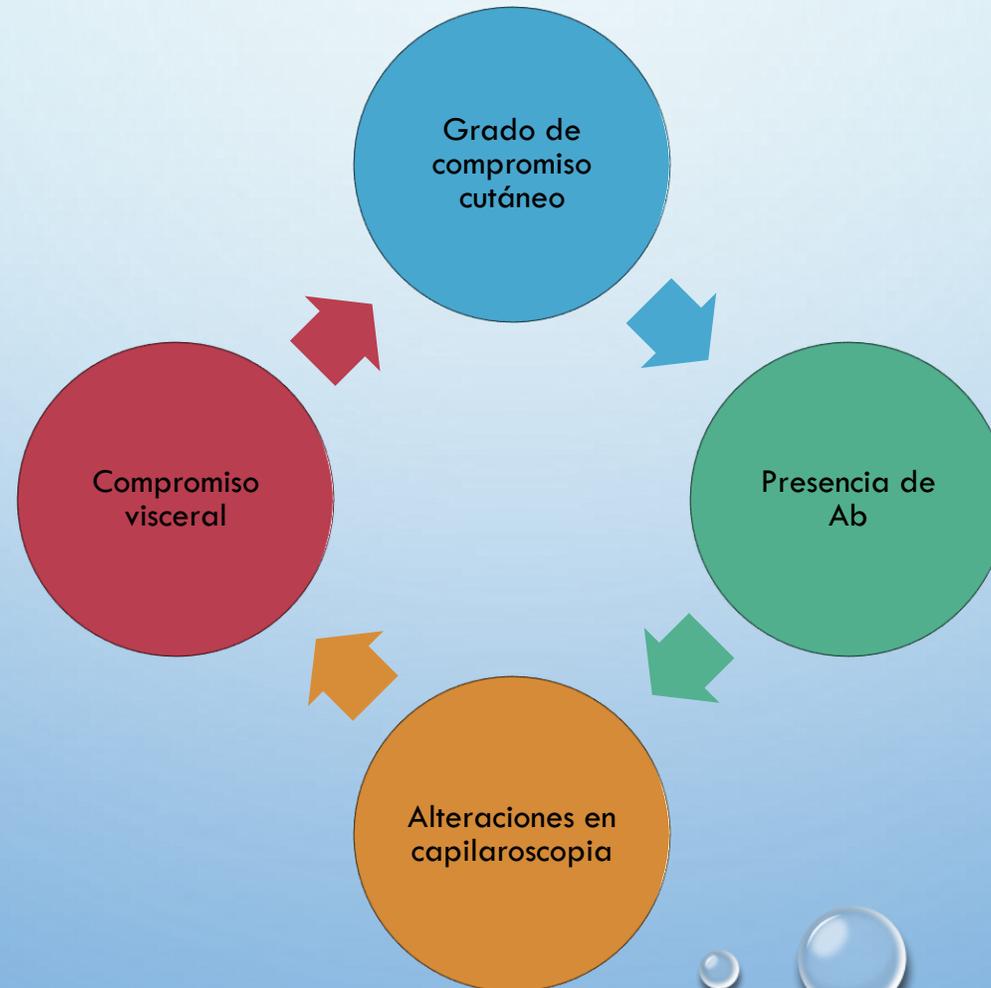
- Ectasia vascular con sangrado: Estomago en “sandía”
  - Hemorragia severa.
  - Anemia ferropénica.
- Gastroparesia (retardo vaciamiento – sólidos)

- **INTESTINAL:**

- Malabsorción x sobrecrecimiento bact. X alt en motilidad.
- Estreñimiento
- Telangiectasias colónicas y rectales.
- Pseudodivertículos.
- Incontinencia fecal.

*Diagnóstico*

# DIAGNÓSTICO BASADO EN:



# NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ES ( ACR- LE) 2013

CATEGORIA	SUB-CATEGORÍA	PUNTAJE
Piel (Sólo cuenta la puntuación más alta)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos con extensión proximal a art. MCF.</li><li>• Dedos en salchicha (Dactilitis)</li><li>• Esclerodactilia distal a la MCF y Proximal a la IFP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 9</li><li>• 2</li><li>• 4</li></ul>
Lesiones en las Puntas de los dedos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ulceras digitales distal a IFP</li><li>• Cicatrices puntiformes (Pitting)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2</li><li>• 3</li></ul>
Telangiectasias		<ul style="list-style-type: none"><li>• 2</li></ul>
Capilaroscopia anormal		<ul style="list-style-type: none"><li>• 2</li></ul>
HTP y/o Enfermedad Intersticial Pulmonar		<ul style="list-style-type: none"><li>• 2</li></ul>
Fenómeno de Raynaud		<ul style="list-style-type: none"><li>• 3</li></ul>
Autoanticuerpos relacionados con ES (Anti centrómero, antitopoisomerasa I (scl-70), antiRNA Polimerasa-3)		<ul style="list-style-type: none"><li>• 3</li></ul>

Sumatoria de puntuaciones máximas de cada categoría  
Pacientes con 9 ó más en puntuación se clasifican con Esclerosis Sistémica.

**Tabla 2 – Criterios para la clasificación de la esclerosis sistémica (1980). American College of Rheumatology 2009**

1. Cambios típicos de piel escleredematosa: tirantez, engrosamiento, induración (excluye formas localizadas de esclerodermia como morfea o esclerodermia lineal)
  - a. Esclerodactilia
  - b. Esclerodermia proximal
2. Otras manifestaciones cutáneas
  - a. Úlceras digitales o pérdida de sustancia en los pulpejos
  - b. Edema bilateral de manos y dedos
  - c. Pigmentación anormal de la piel
  - d. Fenómeno de Raynaud
3. Manifestaciones viscerales
  - a. Fibrosis pulmonar bibasilar
  - b. Disfagia esofágica distal
  - c. Dismotilidad esofágica distal
  - d. Divertículos en el colon

# EVALUACION DEL COMPROMISO CUTÁNEO: RODNAN MODIFICADO

- COMPROMISO CUTÁNEO: MARCADOR DE ACTIVIDAD Y PREDICTOR DE MORTALIDAD.
- ESCALA MSSR (*MODIFIED SKIN SCORE RODNAN*)
- *EVALÚAN 17 ÁREAS CORPORALES*
- *MEDIANTE PALPACIÓN Y SE GRADÚA.*
- VALORES MAYORES A 35 ESTÁN ASOCIADOS CON SEVERIDAD, EXTENSIÓN, COMPROMISO VISCERAL.

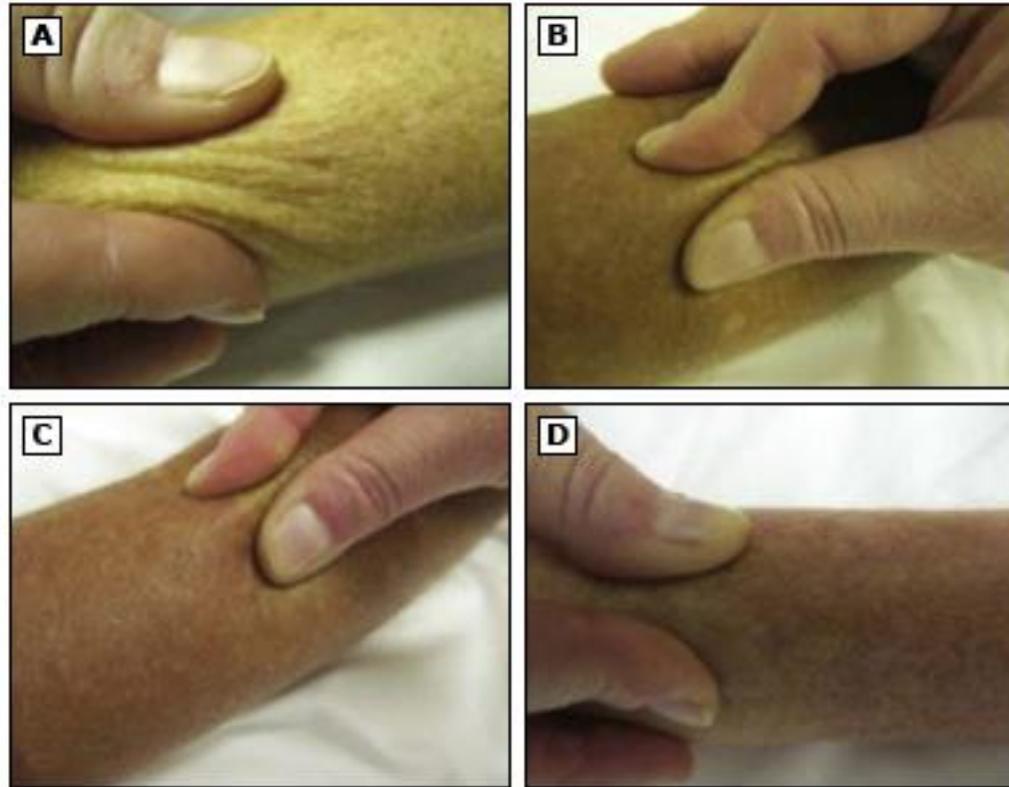
Grado 0: normal

Grado 1: leve

Grado 2: moderado

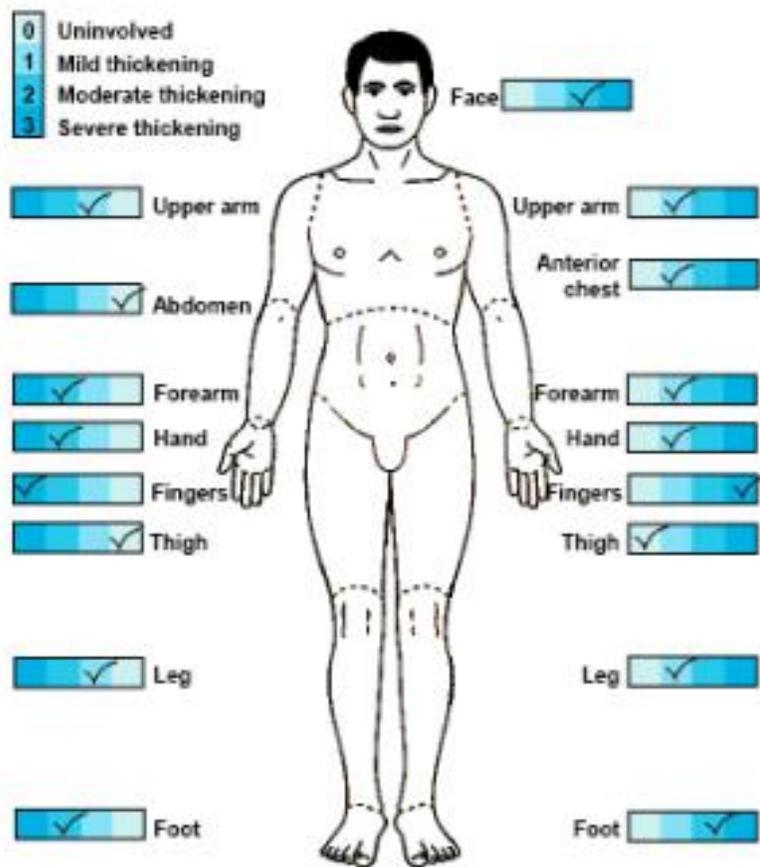
Grado 3: severo: marcado engrosamiento cutáneo

## Modified Rodnan skin score for systemic sclerosis



Method used to semi-quantify skin thickness in scleroderma. The modified Rodnan skin score is obtained by clinical palpation of 17 different body areas (fingers, hands, forearms, upper arms, face, chest, abdomen, thighs, lower legs, and feet) and subjective averaging of the thickness of each specific site: 0 = normal (A); 1 = mild (B); 2 = moderate (C); and 3 = severe (D). The maximum total score is 51.

# Skin sclerosis score



## Modified Rodnan Skin score

Face	3	
Neck	3	
Anterior chest	3	
Abdomen	3	
Back - upper	3	
Back - lower	3	
	<b>9 (18)</b>	
Upper arm	3	3
Forearm	3	3
Hand	3	3
Fingers	3	3
Thigh	3	3
Leg	3	3
Foot	3	3
	<b>21</b>	<b>21</b>
Maximum (17 site)		51
20 site		60

# CAPILAROSCOPIA

- EVALUACIÓN DEL FENÓMENO DE RAYNAUD  
1° VS 2°
- 3 PATRONES EN PCTES CON ES: TEMPRANO,  
ACTIVO Y TARDÍO

## Fase Temprana

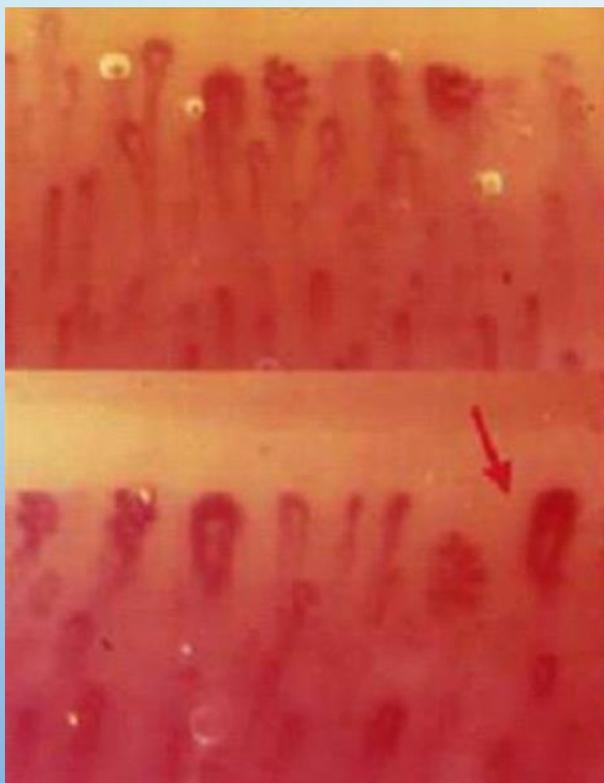
- Presencia de capilares gigantes
- Hemorragias
- Dx temprano de la enfermedad

## Fase activa

- Cambios microangiopáticos

## Fase tardía

- Pérdida de capilares y  
desorganización en la arquitectura  
vascular



## Biomarcadores

ANTICUERPO	ASOCIACIÓN
Anti-topoisomerasa I (SCL-70)	ES difusa, fibrosis pulmonar, severidad de la enfermedad y mal pronóstico
Anti-centrómero	ESL, pronóstico favorable
Anti-RNA polimerasa I-III	ESD, compromiso renal
Anti-U3, RNP	ESD, afroamericanos, HTP
Anti-Th	ESL, compromiso intestinal
Anti-PM-Scl	ESL, sobre posición con miositis
Anti-fibroblastos	Fenotipo pro adhesivo y proinflamatorio
Anti-células endoteliales	Inducción de apoptosis y expresión de fibrilarina I en células endoteliales

	<b>DIFUSA %</b>	<b>LIMITADA %</b>
Fenómeno de Raynaud	<b>90</b>	<b>99 *</b>
Dedos en “salchicha”	<b>95</b>	<b>90</b>
Fricción de tendones	<b>70</b>	<b>5 *</b>
Artralgia	<b>98</b>	<b>90</b>
Calcinosis	<b>20</b>	<b>40</b>
Telangiectasias	<b>60</b>	<b>90</b>
Dismotilidad esofágica	<b>80</b>	<b>90</b>
Compromiso I delgado	<b>40</b>	<b>60</b>
EPID	<b>70</b>	<b>35 *</b>
HTP	<b>5</b>	<b>25</b>
Cardiomiopatía	<b>15</b>	<b>10</b>
Crisis renal	<b>20</b>	<b>1</b>
S. Sicca	<b>15</b>	<b>35</b>
ANA	<b>90</b>	<b>90</b>
Anti-centrómero	<b>5-30</b>	<b>50-90 *</b>
Anti-SCL 70	<b>20-60</b>	<b>10-15 *</b>
Sobrevida 5 años	<b>70</b>	<b>90</b>
10 años	<b>50</b>	<b>70</b>

*Tratamiento*

# MEDIDAS GENERALES

- Protección contra el frío: guantes, calentadores de ambiente etc.
- Evitar cigarrillo \*\*\*
- No medicamentos vasoconstrictores
- Vacunación: neumococo, influenza. (No vacunas microorganismos vivos)
- Desparasitación.
- Hidratantes de piel- protectores solares.
- Cuidado multidisciplinario

# COMPROMISO CUTANEO

Primera línea:

1. Metotrexate oral o subcutáneo: 15-25 mg semana
2. Micofenolato mofetil: 1-3 gramos día.
3. Refractario
  - Ciclofosfamida: IV: 500-750 mg kg/mes x 6-12 meses. Oral: 1-3mg kg día.
  - Trasplante de medula ósea.

## F. RAYNAUD Y ULCERAS DIGITALES:

- Evitar factores agravantes: cigarrillo, medicamentos vasoconstrictores, frio, mantener calientes las manos.
- Lesiones arteriales proximales (siempre investigar).
- - Primera línea: anticálcicos: mejoran # episodios 35%
  - Nifedipino (liberación controlada) 10 mg cada 12 horas - 40 mg cada 12 horas.
  - Amlodipino 5 mg dia - 10 mg dia.
  - Diltiazem 60 mg cada 12 horas - 120 mg cada 12 horas.
  - Intolerancia o contraindicación: I-ECA, ARA2, Fluoxetina, Prazosin.

## F. RAYNAUD Y ULCERAS DIGITALES:

- Raynaud severo refractario:
  - Prostanoides intravenosos. Iloprost i.V. (0.5 to 3 ng/kg/min x 3- 5 días consecutivos) u oral (50 to 150 mg cada 12 horas)
- Inhibidores de fosfodiesterasa 5: mejorar y cicatrizar ulceraciones
  - Sildenafil: 25 - 50 mg cada 8 hora
  - Tadalafíl 10- 20 mg día.
- Inhibidores de endotelina 1: recurrencia de úlceras.
  - Bosentán: 62.5 mg cada 12 horas por 4 semanas, seguido de 125 mg cada 12 horas por 12 semanas.)
  - Ambricentán
- Tocilizumab: cicatrización de úlceras.

# HIPERTENSION PULMONAR

## ANÁLOGOS DE LA PROSTACICLINA

- Epoprostenol
- Trepostinil
- Iloprost

## ANTAGONISTAS DE ENDOTELINA

- Bosentán (Dual)
- Sitaxentán
- Ambrisentán

## INHIBIDORES DE LA 5 FOSFODIESTERASA

- Sildenafil
- Tadalafil

# HIPERTENSION PULMONAR

- Sildenafil y tadalafíl: eficacia en parámetros: capacidad de ejercicio, hemodinámicos, progresión de HTP.
- Bosentán: eficacia en HTP idiopática, menor en sobrevida para ESc. Similar Ambricentán.
- Riociguat: estimulador de guanilato ciclasa mostró eficacia en parámetros: capacidad de ejercicio, hemodinámicos, progresión de HTP.
- Iloprost, epopronestol: ha sido estudiado en HTP idiopática, no en esclerosis. Beneficios en capacidad de ejercicio, hemodinámicos, progresión de HTP. Dificultades en administración.

# OTRAS MEDIDAS:

- Rehabilitación pulmonar y acondicionamiento físico ( mejora capacidad vital y calidad de vida)
- Anticoagulación en enfermedad avanzada.
- Diuréticos y oxígeno
- Anticálcicos: pacientes vasoreactivos (prueba reactividad +)
- Trasplante pulmonar



# COMPROMISO INTERSTICIAL PULMONAR:

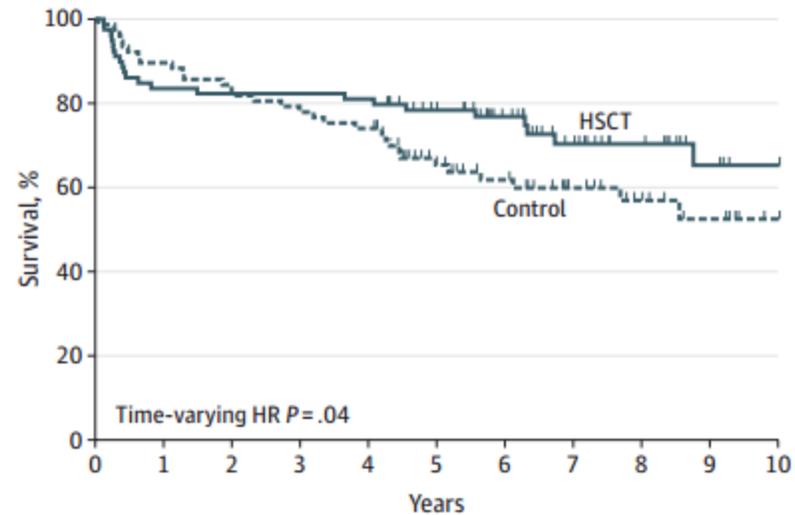
- PRIMERA LÍNEA: CICLOFOSFAMIDA Y MICOFENOLATO MOFETIL.
- REFRACTARIEDAD:
  - TRASPLANTE DE MÉDULA
  - RITUXIMAB.

# ASTIS: (AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION INTERNATIONAL SCLERODERMA)

- Multicéntrico, randomizado, abierto, grupo paralelo.
- 10 países. 29 centros. 156 pacientes con esclerodermia sistémica difusa max 4 años, m-Rod >15
- Grupos: trasplante vs CCF: 750mg /m<sup>2</sup>/mes x 12 meses
- Seguimiento: 7 años.
- Sobrevida en general y tiempo mayor sin eventos a favor del grupo trasplante.
- Grupo trasplante: > eventos en el primer año (muertes, infecciones virales, CMV, EBV, herpes)
- Mayor sobrevida libre de eventos vs CCF. (Factor cigarrillo, hipertensión pulmonar, disfunción ventricular der/izq)
- Capacidad vital forzada: trasplante : 6.3% vs CCF: 2.8%.
- Capacidad pulmonar total: tra: 5.1% vs CCF:1.3%
- Mejor capacidad funcional y calidad de vida.
- Rodnan-m: tra: bajo:19.9 unidades vs CCF: 8.8 a los 24 meses

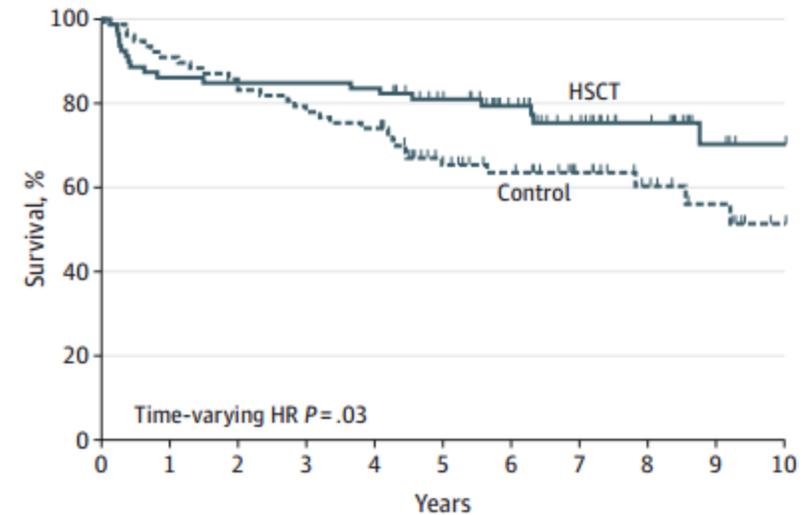
**Figure 2. Event-Free and Overall Survival During 10-Year Follow-up**

**A** Event-free survival



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT	79	66	65	65	64	53	41	29	21	13	10	
Control	77	69	63	60	57	40	33	23	17	11	6	

**B** Overall survival



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT	79	68	67	67	66	55	43	32	23	14	11	
Control	77	70	64	60	57	40	34	25	18	12	6	

Hazard ratios (HRs) and 95% CIs were calculated by Cox regression. Hazard ratios were time-varying. The hazard (slope of the survival curve) in the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) group is initially high because of

1-year follow-up: HR, 0.52 (95% CI, 0.28-0.96);  $P = .04$ ; 2-year follow-up: HR, 0.35 (95% CI, 0.16-0.74);  $P = .006$ ; 3- through 10-year follow-up: HR, 0.34 (95% CI, 0.16-0.74);  $P = .006$ . B, Three-month follow-up: HR, 2.40 (95% CI,

SLS II: MYCOPHENOLATE MOFETIL VERSUS ORAL CYCLOPHOSPHAMIDE IN  
SCLERODERMA-RELATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE  
A RANDOMISED CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP TRIAL.

- Estudio randomizado doble ciego, grupo paralelo, 14 centros de EEUU
- Incluyeron 142 ptes con esclerosis sistémica difusa y limitada.
- Seguimiento 24 meses.
- MMF: inicio 500mg hasta max 1500mg c/12h
- CCF oral: 50-150 mg. Dosis: 1.8-2.3mg kg
  
- Capacidad vital forzada: MMF : 2.19 % (95% ci 0.53–3.84) vs CCF: 2.88% (1.19–4.58).
- Rodnan-m: MMF :4.9/12meses. CCF: 5.4 unidades/12 meses

# COMPROMISO RENAL

- MANEJO EN UCI
  - IECAS
  - ARA II
  - ANTICALCICOS
  - DIÁLISIS
  - TRASPLANTE RENAL

# COMPROMISO GASTROINTESTINAL

- Inhibidores de bomba de protones: RGE, úlceras esofágicas y estenosis.
- Proquinéticos: motilidad esofágica, mejoran vaciamiento gástrico y presión del esfínter esofágico inferior (mosaprida)
- Sobrecrecimiento bacteriano: ciclos cortos de antibióticos (quinolonas, metronidazol, tetraciclinas)

# COMPROMISO ARTICULAR

- Aines
- Corticoides (dosis bajas)
- Anti-maláricos: cloroquina 250 mg día. HCQ 200 A 400 mg día.
- MTX 15-20 mg semanal
- SOBREPUESTO: ANTI TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), ABATACEPT, RITUXIMAB, TOCILIZUMAB

The image features a light blue gradient background with several realistic water droplets of various sizes scattered in the corners. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance. The word "GRACIAS" is centered in the lower half of the image.

**GRACIAS**