

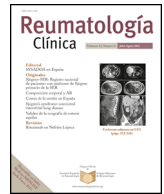


Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Contents lists available at ScienceDirect

Reumatología Clínica

journal homepage: www.reumatologiaclinica.org



Documento de consenso

Guía del Colegio Mexicano de Reumatología para el tratamiento farmacológico de la Esclerosis Sistémica Parte 1: Afección cutánea, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión arterial pulmonar

Karla Chacón-Abril^a, Margarita Portela-Hernández^b, Luis Daniel Fajardo-Hermosillo^c, Leonardo Limón-Camacho^d, Natllely Itzel Ruiz-Gómez^a, César Pacheco-Tena^e, Aarón Alejandro Barrera-Rodríguez^f, Olga Vera-Lastra^g, Mayra Mejía^h, Ivette Buedía-Roldán^a, Karen Martínez-Espinosa^a, Heidegger Mateos^a, Silvia Méndez Floresⁱ, Tomás Pulido-Zamudio^j, Nayeli Zayas-Hernández^k, José Antonio García-Cuellar^l, Dulce Navarro-Vergara^m, Jorge Rojas-Serranoⁿ, Gabriel Medrano-Ramírez^o, Tatiana S. Rodríguez-Reyna^{p,*} y a nombre del Comité de Guías de Esclerosis Sistémica del Colegio Mexicano de Reumatología[◇]

^a Coordinación de Medicina Interna y Clínica de Reumatología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

^b Departamento de Reumatología del CMN Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^c Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México

^d Hospital Español, Sociedad de Beneficencia Española, Ciudad de México, México

^e Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México

^f Servicio de Reumatología, Hospital General Regional #1 IMSS, Mérida, Yucatán, México

^g Departamento de Medicina Interna, UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Praga Mouret, CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

^h Clínica de Enfermedades Pulmonares Intersticiales (CEPID), Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

ⁱ Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^j Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^k Departamento de cardiopneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^l Departamento de cardiopneumología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

^m Clínica de Enfermedades Vasculares del Pulmón, Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

ⁿ Coordinación de Medicina Interna y Clínica de Reumatología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

^o Departamento de Reumatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

^p Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Esclerosis sistémica
Guía clínica
Afección cutánea
Enfermedad pulmonar intersticial
Hipertensión arterial pulmonar

R E S U M E N

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune grave caracterizada por fibrosis, inflamación y vasculopatía, con alta morbimortalidad. La afección cutánea constituye un marcador de gravedad, mientras que la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar representan las principales causas de muerte.

Este manuscrito presenta la primera guía nacional de tratamiento farmacológico, desarrollada mediante la metodología GRADE y estructurada en un algoritmo terapéutico flexible y escalonado. A diferencia de las guías internacionales, esta propuesta prioriza la aplicabilidad clínica y la toma de decisiones contextualizada, considerando la heterogeneidad de recursos y de acceso a tratamientos en nuestro sistema de salud.

La guía fue elaborada por un grupo multidisciplinario de reumatólogos, dermatólogos, neumólogos, cardiopneumólogos y metodólogos. Se formularon 10 preguntas PICO y se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Cochrane Library, EMBASE y LILACS (febrero 2006–febrero 2024), incluyendo la literatura crítica previa. De 594 registros identificados, 114 estudios fueron finalmente incluidos tras su evaluación con la metodología GRADE. Se evaluaron esteroides, inmunosupresores, inmunomoduladores, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y vasodilatadores. Se emitieron 26 recomendaciones, que fueron sometidas a un consenso Delphi, considerándose acuerdo cuando la aceptación fue $\geq 80\%$.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sofarodriguez@yahoo.com.mx (T.S. Rodríguez-Reyna).

◇ Los miembros del Comité de Guías de Esclerosis Sistémica del Colegio Mexicano de Reumatología, además de los coautores de este manuscrito son: Deshiré Alpizar, Emmanuel Abimelec Camacho, Alejandro Díaz Borjón, Marco Ulises Martínez Martínez, Graciela Meza López y Olguín, Luis Valdés y Carmen Zamora Medina.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2026.502164>

Recibido el 18 December 2025; Aceptado el 14 March 2026

Disponible en Internet el xxx

1699-258X/© 2026 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Cómo citar este artículo: K. Chacón-Abril, M. Portela-Hernández, L.D. Fajardo-Hermosillo et al., Guía del Colegio Mexicano de Reumatología para el tratamiento farmacológico de la Esclerosis Sistémica Parte 1: Afección cutánea, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión arterial pulmonar, Reumatología Clínica, <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2026.502164>

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic sclerosis
Clinical guidelines
Cutaneous involvement
Interstitial lung disease
Arterial pulmonary hypertension

Systemic sclerosis (SSc) is a severe autoimmune disease characterized by fibrosis, inflammation, and vasculopathy, with high morbidity and mortality. Cutaneous involvement is an important marker of disease severity, while interstitial lung disease and pulmonary arterial hypertension represent the leading causes of death.

This manuscript presents the first national pharmacologic treatment guideline, developed using the GRADE methodology and structured around a flexible, stepwise therapeutic algorithm. Unlike international guidelines, this proposal prioritizes clinical applicability and context-specific decision-making, given the heterogeneity of resources and access to treatments within our healthcare system.

The guideline was developed by a multidisciplinary panel including rheumatologists, dermatologists, pulmonologists, cardiopulmonologists, and methodologists. Authors formulated ten PICO questions, and a systematic search was conducted in PubMed, Cochrane Library, EMBASE, and LILACS (2006–February 2024), including key earlier literature. Of 594 records identified, 114 studies were ultimately included after evaluation using the GRADE methodology. Steroids, immunosuppressants, immunomodulators, hematopoietic stem cell transplantation, and vasodilators were assessed. A total of 26 recommendations were issued and subjected to Delphi consensus, with agreement defined as $\geq 80\%$ acceptance.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune de baja prevalencia, caracterizada por fibrosis, vasculopatía y alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa, incluyendo la formación de autoanticuerpos¹. Es una enfermedad heterogénea en cuanto al compromiso de órgano y la gravedad de la presentación, y se considera la enfermedad reumatológica de peor pronóstico, con una razón de mortalidad estandarizada de 2,7².

Este documento representa el esfuerzo conjunto de reumatólogos y otros especialistas con experiencia en el manejo de la ES, quienes participaron en el desarrollo de la primera guía mexicana para el manejo farmacológico de esta enfermedad. En esta primera parte, se abordan tres manifestaciones clave: la enfermedad pulmonar intersticial (EPID-ES), la hipertensión arterial pulmonar (HAP-ES) y la afección cutánea. Se han priorizado estas manifestaciones por su impacto en el pronóstico y en la calidad de vida. La segunda parte de esta guía abordará otras manifestaciones relevantes, como las musculoesqueléticas, gastrointestinales, vasculares periféricas, renales y cardíacas.

Las manifestaciones multisistémicas de la ES requieren un manejo integral y multidisciplinario. Esta guía se enfoca específicamente en el manejo farmacológico sistémico, con el propósito de orientar la toma de decisiones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible, interpretada siempre en un contexto individualizado y en concordancia con las condiciones del Sistema Nacional de Salud en México. No busca establecer esquemas rígidos ni uniformes de tratamiento, y está dirigida a médicos reumatólogos, internistas, médicos familiares, neumólogos, dermatólogos y profesionales en formación involucrados en el cuidado de pacientes con ES.

En Latinoamérica, y específicamente en México, la implementación de estas recomendaciones puede depender de los mecanismos institucionales de acceso y de referencia, en particular, a fármacos de alto costo. En este contexto, la guía enfatiza la referencia oportuna de los pacientes a centros especializados cuando así se requiere, y propone algoritmos terapéuticos flexibles que contemplan opciones alternativas (segunda línea) cuando un tratamiento específico no se encuentra disponible en un determinado entorno asistencial o está contraindicado. Estas consideraciones buscan facilitar la toma de decisiones clínicas en escenarios con recursos variables, manteniendo un enfoque pragmático, adaptable y alineado con la realidad asistencial de la región.

Cabe mencionar que, al tratarse de una enfermedad heterogénea, la decisión de prescribir un fármaco determinado deberá considerar el subtipo clínico de la enfermedad (difusa o limitada), la fase de la enfermedad (temprana o tardía), la presencia de actividad inflamatoria o fibrótica y el o los órganos primordialmente afectados.

Metodología*Conformación del grupo y gestión de conflictos de interés*

El grupo desarrollador de la guía (GDG) estuvo conformado por 11 reumatólogos, cuatro neumólogos, cuatro cardioneumólogos y una dermatóloga, con amplia experiencia en el manejo de pacientes con ES. Todos los miembros declararon sus conflictos de interés al inicio del proceso; quienes tenían conflictos relevantes relacionados con intervenciones específicas se abstuvieron de participar en la discusión y la votación de las recomendaciones correspondientes. El proceso metodológico fue asesorado por la empresa AMEXHTA, cuyo rol financiado se limitó exclusivamente a la asesoría metodológica (formulación de preguntas PICO, supervisión de búsqueda sistemática, evaluación GRADE y facilitación del consenso Delphi), sin participación en la selección de temas, elaboración de preguntas, selección de desenlaces o artículos, redacción de recomendaciones ni voto en el consenso. Todas las decisiones de contenido clínico fueron tomadas exclusivamente por el GDG.

Formulación de preguntas y búsqueda de la evidencia

Se formularon diez preguntas PICO (Tabla S1): cuatro para EPID-ES, cuatro para HAP-ES y dos para la afección cutánea, en las cuales se priorizaron desenlaces como críticos (puntaje 7-9), importantes (puntaje 4-6) o no importantes (puntaje 1-3) según la metodología GRADE. En cada sección se definen los desenlaces específicos según el órgano afectado. Se realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, EMBASE y LILACS desde febrero de 2006 hasta febrero de 2024 utilizando términos MeSH, palabras clave y filtros metodológicos específicos (protocolo completo disponible como [material suplementario S2](#)); además, se incluyeron manuscritos publicados previos a 2006 que el GDG consideró críticos por su relevancia histórica y conceptual en el manejo de la ES.

Selección y evaluación de la evidencia

Se identificaron 594 referencias, obteniéndose 437 registros totales, que fueron sometidos a selección y evaluación crítica por dos revisores independientes, con un tercer revisor para resolver discrepancias, utilizando una lista de verificación específica por tipo de estudio. Se recuperaron 232 documentos para su texto completo y se seleccionaron 138 artículos para su evaluación. La síntesis de la evidencia incluyó: evaluación del riesgo de sesgo por estudio, análisis de los cinco dominios GRADE (riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación) (las tablas GRADE completas están en el [material](#)

suplementario S3), la importancia de los desenlaces, los resultados cuantitativos con intervalos de confianza y las justificaciones metodológicas. Finalmente, se incluyeron 114 artículos para elaborar las recomendaciones. La certeza de la evidencia se clasificó en alta, moderada, baja y muy baja, y las recomendaciones se formularon como fuerte a favor, condicional a favor, condicional en contra y fuerte en contra.

Consenso Delphi

Las recomendaciones fueron evaluadas para su aceptación mediante un proceso de consenso Delphi con rondas iterativas hasta alcanzar un acuerdo. Participaron 10-13 expertos por recomendación: para piel, 11 reumatólogos y 1 dermatóloga; para EPID, 11 reumatólogos y 4 neumólogos, y para HAP, 11 reumatólogos y 4 cardionumólogos, quienes votaron de forma individual y abierta con tres opciones: a favor sin cambios, a favor con cambios (con comentarios) o en contra (con justificación). El criterio de consenso fue $\geq 80\%$ de acuerdo. Se evaluaron 22 recomendaciones, con un consenso del 100%: 3 sin cambios (13,6%) y 19 con modificaciones (86,4%). Se realizó retroalimentación entre rondas (al menos dos rondas por pregunta).

A continuación, se presentan las preguntas formuladas por el órgano afectado, la evidencia encontrada y la recomendación correspondiente a cada fármaco evaluado. La [tabla S1](#) muestra las 10 preguntas PICO realizadas para la revisión.

Afección cutánea asociada a esclerosis sistémica (ES)

La ES puede afectar la piel de diferentes formas; sin embargo, en este documento, nos referiremos al engrosamiento cutáneo, que generalmente evaluamos con el puntaje de Rodnan modificado (mRSS) como desenlace crítico³. Esta es una medida de desenlace estandarizada utilizada en diversos ensayos clínicos, como el cambio numérico absoluto y la diferencia mínima clínicamente significativa (cambio de mRSS de 5 puntos o más); otro desenlace crítico fue la presencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. También se incluyeron como desenlaces importantes eventos adversos no graves, así como las medidas de funcionalidad y calidad de vida (HAQ-D1, EQ-D5 y SF-36).

Generalmente, los estudios para evaluar tratamientos de la afección cutánea por ES se enfocan en pacientes con enfermedad del subtipo difuso, ya sea en etapas tempranas o en periodos de recaída de la actividad cutánea, es decir, cuando la piel empeora. Este empeoramiento de la afección cutánea se acompaña ocasionalmente de frotos tendinosos, que se refieren a la inflamación tenosinovial que puede ocurrir en varios sitios anatómicos y es prácticamente patognomónica de la afección cutánea difusa. La presencia de frotos tendinosos se ha asociado a desenlaces adversos como mayor progresión de la enfermedad y mayor riesgo de mortalidad⁴, por lo que, de estar presentes, debe considerarse que el paciente cursa con actividad inflamatoria de la enfermedad en ese momento y se debe considerar el tratamiento inmunomodulador para la afección cutánea y tenosinovial.

El tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES limitada no está bien estudiado, ya que la mayoría de los ensayos clínicos incluyen principalmente pacientes con enfermedad difusa^{5,6}, pero en caso de que un paciente con ES limitada curse con incremento del engrosamiento cutáneo y elevación de reactantes de fase aguda, consideramos prudente iniciar algún tratamiento inmunomodulador de los recomendados en este documento.

No se considera necesario prescribir tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador para la afección cutánea en etapas tardías de la enfermedad, cuando ha sufrido involución y/o cuando la piel ya está adelgazada y adherida al tejido celular subcutáneo, ya que en esas etapas no hay inflamación ni fibrosis cutánea susceptibles de mejoría con tratamiento inmunosupresor⁷. El algoritmo que resume el tratamiento recomendado para la afección cutánea, así como las dosis sugeridas, se presenta en la [figura 1](#) y en la [tabla 1](#).

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de glucocorticoides para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

Los glucocorticoides son fármacos con potentes efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores que actúan al unirse al receptor citosólico de glucocorticoides (GR)⁸. Su posible mecanismo de acción en piel se basa en la disminución de la infiltración de células inflamatorias y en la modulación de mediadores profibróticos; sin embargo, es muy importante mencionar aquí que el uso de más de 15 mg al día por dos o más semanas se ha asociado fuertemente al desarrollo de crisis renal esclerodérmica, por lo que su uso en esta patología se ha restringido a manifestaciones inflamatorias graves, como miocarditis, pericarditis, miopatía inflamatoria y exacerbación aguda de neumopatía intersticial. Existe poca evidencia sobre su utilidad en la afección cutánea, la cual se presenta a continuación⁹⁻¹¹.

Evidencia. Para responder a esta pregunta se incluyó un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, pero durante la pandemia se convirtió en abierto debido a dificultades para mantener el ciego. La población estuvo conformada por pacientes con ES cutánea difusa temprana (tres años desde el inicio del engrosamiento cutáneo), estratificados según la positividad para anti-Scl70. Los pacientes fueron asignados 1:1 a prednisolona entérica recubierta a una dosis de 0,3 mg/kg (5 mg/cápsula) o placebo idéntico; se realizaron una evaluación basal y evaluaciones a las seis semanas, tres meses y seis meses.

mRSS. Ambos grupos mostraron mejoría en el engrosamiento cutáneo al comparar el puntaje basal y el de los seis meses; sin embargo, no se alcanzó la diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de mRSS entre los grupos a los tres meses, que fue el desenlace primario (DM -3,90, IC 97,5% -8,83 a 1,03, $p = 0,070$). El estudio se suspendió de manera prematura debido a la pandemia de COVID-19, por lo que no se logró evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo del fármaco.

HAQ-DI. No se encontró diferencia significativa entre grupos a los tres meses (DM -0,10, IC 97,5% -0,29 a 0,10, $p = 0,254$), a favor del grupo prednisona.

Eventos adversos. Se registraron 44 eventos adversos en total, distribuidos de manera similar entre los grupos. Cuatro eventos graves ocurrieron en dos participantes del grupo control: un paciente presentó infarto de miocardio y hematoma secundario al uso de anticoagulantes, mientras que el otro desarrolló hipertensión arterial pulmonar y falla cardíaca. Se observaron dos casos de debut de hipertensión arterial y dos de descontrol hipertensivo en el grupo de prednisona. No se registraron casos de crisis renal esclerodérmica, infecciones graves ni nuevos casos de diabetes.

Recomendación. No se recomienda el uso de glucocorticoides en pacientes con ES con afección cutánea.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Condiciona en contra.

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de micofenolato (MMF) para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

El micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico son profármacos del ácido micofenólico (MMF), un inhibidor selectivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, que bloquea la formación de nucleótidos de guanina, lo que inhibe la proliferación de linfocitos, la producción de anticuerpos y la expresión de microRNA¹².

Evidencia. Se revisaron cuatro fuentes de evidencia para evaluar el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) en la afección cutánea de la ES: una revisión sistemática, un ensayo clínico aleatorizado (*Scleroderma Lung Study II* o SLS II, por sus siglas en inglés) con su análisis *post hoc* y una cohorte retrospectiva¹³⁻¹⁷.

mRSS. En la revisión sistemática de Omair se incluyeron ocho estudios que mostraron una tendencia consistente a reducir el mRSS respecto al basal (descenso de entre -3 y -15 puntos) a favor del micofenolato; sin embargo, la evidencia presentada fue observacional y no se especificó

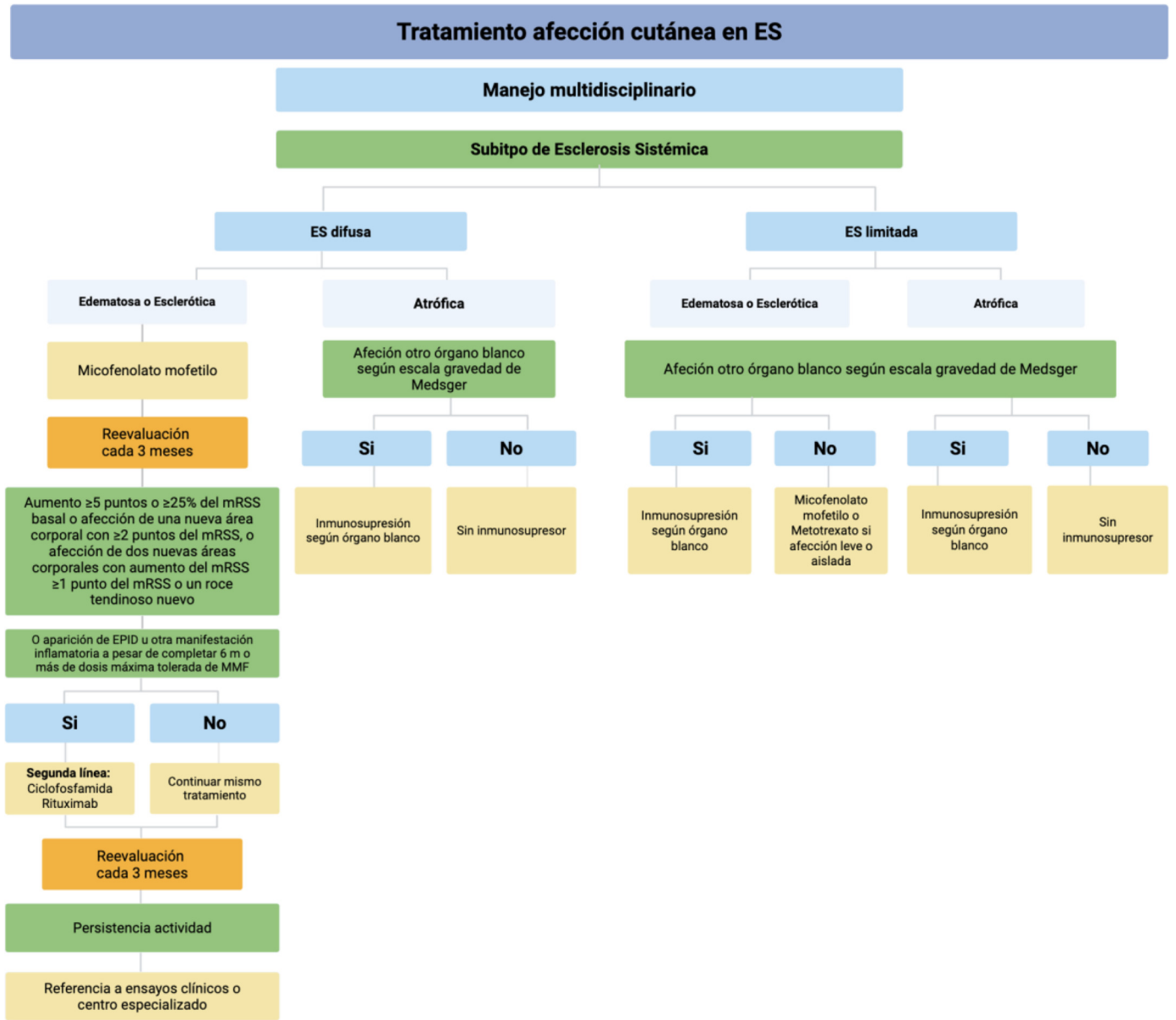


Figura 1. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con afección cutánea por esclerosis sistémica. El GDG recomienda realizar evaluaciones cada tres meses, revisando el perfil de seguridad de los fármacos a través de biometría hemática completa, química sanguínea con pruebas de funcionamiento hepático y renal. Realizar en cada visita el mRSS (puntaje modificado de Rodnan).

Tabla 1
Dosis de los fármacos para el tratamiento del engrosamiento cutáneo y enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica

	Dosis para engrosamiento cutáneo	Dosis para enfermedad pulmonar intersticial
Inmunosupresores		
Micofenolato mofetilo (ácido micofenólico)	Hasta 3 g al día por vía oral	Hasta 3 g al día por vía oral
Metotrexato	15-25 mg semanal por vía oral o subcutánea	15-25 mg semanal por vía oral subcutánea
Ciclofosfamida intravenosa	750 mg/m ² mensual intravenoso por 6 a 12 meses (ajuste función renal con TFG < 60 ml/min)	750 mg/m ² mensual intravenoso por 6 a 12 meses (ajuste función renal con TFG < 60 ml/min)
Ciclofosfamida oral	1-2 mg/kg/día por vía oral	1-2 mg/kg/día por vía oral
Rituximab	1 g día 0, día 15 y cada 6 meses	1 g día 0, día 15 y cada 6 meses
Antifibrosantes		
Nintedanib	150 mg cada 12 horas (100 mg cada 12 horas por intolerancia)	

el grupo de control¹³. SLS II fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de dos brazos que incluyó a 126 pacientes con EPID-ES asignados a recibir MMF (dosis objetivo: 1.500 mg cada 12 horas durante 24 meses) o CFM oral (2 mg/kg/día durante 12 meses, seguido de placebo durante otros 12 meses); el 58% presentó engrosamiento cutáneo difuso. El mRSS mejoró -4,90 (IC 95% -6,4 a -4,4) puntos, sin diferencia significativa entre los pacientes que recibieron MMF y aquellos que recibieron CFM (DM 0,45 IC 95% -1,7 a 2,6). En el análisis *post hoc* agrupado de los estudios *Scleroderma Lung Study* I y II (SLS-I y SLS-II), los pacientes con ES difusa que recibieron MMF tuvieron reducción progresiva y sostenida del mRSS (-2,5 ± 1,1, -5,1 ± 1,1, -6,1 ± 1,1 y -6,4 ± 1,1 a los 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente) comparada con placebo¹⁷. En la cohorte ESOS (*European Scleroderma Observational Study*) los pacientes con ES difusa temprana tratados con MMF mostraron una reducción significativa en el mRSS a los 12 meses (-4,1 IC 95% -5,3 a -2,9) y superior al grupo sin inmunosupresor (-2,2 IC 95% -4,0 a -0,3, p = 0,34)¹⁶.

Eventos adversos. Se observaron más eventos adversos serios asociados al tratamiento en el grupo de CFM (10 vs. 4%), aunque ambos grupos presentaron eventos adversos previamente descritos con el uso de estos fármacos.

Recomendación. Se recomienda el MMF como primera línea para la afección cutánea en pacientes con ES.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Condicional a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de metotrexato (MTX) para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

El MTX es un antimetabolito del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR) y otras enzimas folato-dependientes, bloqueando la síntesis de purinas; en reumatología se utilizan dosis bajas (hasta 25 mg/sem) con efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores más que citotóxicos. En la piel, el MTX inhibe la actividad de los linfocitos T y la producción de citocinas proinflamatorias, mientras estimula mediadores antiinflamatorios y favorece la acumulación de adenosina. En estudios *in vitro* se ha observado que reduce la síntesis de colágeno y aumenta la actividad de las metaloproteinasas en fibroblastos dérmicos^{18,19}.

Evidencia. Para evaluar este desenlace se incluyeron tres ensayos clínicos²⁰⁻²² y una cohorte prospectiva¹⁶.

mRSS. Johnson condujo un ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo que incluyó 71 pacientes con ES difusa con evaluación a 12 meses. En el análisis inicial, los resultados favorecieron el uso de MTX frente al placebo (-4,9 puntos IC 95% -11,9 a -2,2, p = 0,18), aunque sin diferencia significativa²¹. Van Den Hoogen et al. publicaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que incluyó 29 pacientes con ES difusa < 3 años de evolución (se permitía incluir casos de mayor duración si habían progresado en piel, tenían úlceras digitales persistentes o daño pulmonar), el grupo de pacientes tratados con MTX mostró mejoría no significativa del engrosamiento cutáneo frente a placebo (-0,7 vs. +1,2 puntos, p = 0,06)²². Pope et al. reportaron resultados de un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de 12 meses en pacientes con ES difusa temprana (< 3 años), la reducción del mRSS favoreció de manera significativa a MTX frente a placebo, aunque con reducción marginal del mRSS (-4,3 vs +1,8, p = 0,009)²⁰. En la cohorte prospectiva ESOS de Herrick et al., se incluyeron pacientes con ES difusa temprana aleatorizados a metotrexato, micofenolato, ciclofosfamida o sin inmunosupresor; en los pacientes que recibieron MTX hubo reducción del mRSS de -4,0 (IC 95% -5,2 a -2,7) puntos comparada con el grupo que no usó inmunosupresor -2,2 (IC 95% -4,0 a -0,3) puntos, sin diferencia significativa¹⁶.

HAQ-DI y SF-36. Metotrexato no mostró ventaja en las medidas funcionales y de calidad de vida¹⁶.

Eventos adversos. En la cohorte ESOS, 38,7% de los pacientes presentaron eventos adversos con MTX, 12% suspendieron el fármaco; sin embargo, no hubo diferencia estadística frente a MMF o CYC¹⁶.

El MTX es un fármaco históricamente utilizado en esta patología por su fácil acceso y perfil de seguridad adecuados, aunque la evidencia publicada para sustentar su uso es limitada en pacientes con ES difusa. El GDG reconoce su potencial beneficio en casos seleccionados de afección cutánea y articular aislada y leve. Esta recomendación se basa en la experiencia del GDG.

Recomendación. Se sugiere el uso de metotrexato para el tratamiento de la afección cutánea aislada y leve en pacientes con ES.

Certeza de la evidencia: Muy Baja ⊕○○○

Condicional a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de ciclofosfamida (CFM) para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

La ciclofosfamida (CFM) es un inmunosupresor alquilante que forma metabolitos citotóxicos capaces de unirse al ADN, induciendo apoptosis de los linfocitos B y T, especialmente aquellos en estado de activación y proliferación, lo que ocasiona la depleción de las células efectoras y de memoria. Su uso se asocia a infecciones graves, leucopenia, náuseas, alopecia, cistitis hemorrágica y, en exposiciones a largo plazo, a riesgo de neoplasias secundarias²³.

Evidencia. Se evaluaron dos estudios observacionales^{6,16}, el ensayo clínico aleatorizado SLS I y su análisis *post hoc*^{17,24}.

mRSS. En la cohorte ESOS de pacientes con ES difusa temprana, la CFM fue uno de los cuatro protocolos evaluados, en esquema intravenoso (≥ 500 mg/m² mensuales, 6-12 meses) u oral (1-2 mg/kg/día, 12 meses), con cambio a fármaco de mantenimiento a criterio del médico a cargo. De los 87 pacientes que recibieron CFM, el mRSS se redujo 3,3 puntos a 12 meses (IC 95% -4,9 a -1,7) comparado con el grupo que no usó inmunosupresor (-2,2 IC 95% -4,0 a -0,3, p = 0,34)¹⁶. Kersten et al. evaluaron una cohorte retrospectiva de 143 pacientes tratados con CFM i.v. en pulsos mensuales de 750 mg/m² (≥ 6 dosis); en la ES difusa el mRSS disminuyó -3,9 (IC 95% -5,4 a -2,5), -5,2 (IC 95% -6,7 a -3,7) y -6,6 (IC 95% -8,6 a -4,6) puntos a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente; mientras que en la forma limitada el mRSS no mostró cambios significativos a 12 meses (0,3 IC 95% -0,7 a 1,3 puntos)⁶. SLS I fue un ensayo doble ciego, aleatorizado y multicéntrico en el que los pacientes con EPID-ES recibieron CFM oral (≤ 2 mg/kg/día) o placebo durante 12 meses, con seguimiento posterior de un año. A los 12 meses la reducción del mRSS favoreció a CFM frente a placebo (-3,06, IC 95% -3,54 a -0,52, p = 0,008)²⁴. En el análisis *post hoc* agrupado de SLS I y SLS II, se observó que la reducción de mRSS fue mayor y sostenida en el grupo CFM, especialmente a partir de los 12 meses (-2,6 ± 1, -5,1 ± 1, -5,7 ± 1,1, -6,3 ± 1,1 a los 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente), en comparación con placebo¹⁷.

HAQ-DI y SF-36. Herrick no encontró diferencias significativas a favor de CFM en las escalas de funcionalidad y calidad de vida¹⁶. Sin embargo, en SLS I los pacientes que recibieron CFM mejoraron la capacidad funcional (HAQ-DI: -0,11 ± 0,05) y la calidad de vida (SF -36), particularmente en los componentes físico y mental (+0,7 ± 1,0 y +2,9 ± 1,5, respectivamente). Estos beneficios se mantuvieron hasta los 24 meses²⁴.

Eventos adversos. En la cohorte europea ESOS se reportaron eventos adversos en 22,8% de pacientes expuestos a CFM y 4,5% suspendieron el tratamiento, el tiempo de suspensión por EA no fue diferente frente a MTX o MMF (p = 0,212)¹⁶. En SLS I, los pacientes tratados con CFM presentaron más eventos adversos en el primer y el segundo año que quienes recibieron placebo, con diferencias significativas solo para leucopenia y neutropenia (p < 0,05). Hubo cuatro muertes en el grupo tratado con CFM y tres en el grupo que recibió placebo; ninguna fue atribuida al tratamiento²⁴.

Recomendación. Se recomienda el uso de ciclofosfamida para reducir la afección cutánea en pacientes con ES, especialmente en aquellos refractarios o con contraindicación para otras opciones de inmunosupresión.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Condicional a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de tocilizumab (TCZ) para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de interleucina-6 (IL-6), citocina clave en la activación de fibroblastos, la diferenciación linfocitaria y la transdiferenciación epitelio-mesénquima. Dado su rol en la inflamación y la fibrosis, se ha propuesto su uso para reducir la progresión cutánea y pulmonar, sobre todo en etapas tempranas.

Evidencia. Se incluyó el estudio observacional publicado por Kuster et al., que analizó datos de la cohorte EUSTAR y comparó tocilizumab frente a tratamiento estándar; los desenlaces primarios explorados fueron el mRSS y la CVF% predicha²⁵. También se revisaron los ensayos clínicos controlados faSScinate (fase 2) y focuSSced (fase 3), así como sus extensiones abiertas²⁶⁻²⁹. mRSS. En el ensayo de fase 2 se encontró tendencia estadística a favor de tocilizumab a las 24 y 48 semanas para la reducción del mRSS (diferencia de medias de -2,7 y -3,6, respectivamente), lo que justificó realizar un ensayo clínico fase 3. En el ensayo focuSSced (fase 3), el cambio del mRSS a las 48 semanas fue mayor con TCZ frente al placebo (-6,1 vs -4,4, diferencia de medias ajustada de -1,7; $p = 0,10$). En este ensayo, 21% de los pacientes en el grupo placebo recibieron terapia inmunomoduladora de rescate, frente al 9% en el grupo tocilizumab, lo cual pudo enmascarar el efecto de tocilizumab. En los estudios de extensión, tanto en la fase 2 como en la fase 3, se observaron tendencias similares.

HAQ-DI. En los ensayos de fases 2 y 3, así como en sus extensiones abiertas, TCZ no mejora de forma significativa la discapacidad medida por HAQ-DI; sin embargo, los pacientes muestran estabilidad funcional a lo largo del seguimiento, sin deterioro.

Eventos adversos. Kuster reportó 90 eventos adversos y 17 eventos adversos serios en el grupo TCZ; los más frecuentes fueron leucopenia y trombocitopenia (32 eventos), 25 infecciones y 18 casos con elevación de transaminasas. Se reportó una muerte durante el seguimiento. En conjunto, los ensayos clínicos y sus fases abiertas muestran que TCZ tiene perfil de seguridad adecuado y que las infecciones son el principal evento a vigilar. En la fase 2, 16% de los pacientes en el grupo de TCZ desarrollaron una o más infecciones vs. 5% de los pacientes en el grupo con placebo, mientras que en la fase 3 los porcentajes fueron 52% con TCZ vs. 50% con placebo.

El GDG reconoce su potencial beneficio en casos seleccionados con ES difusa temprana con fenotipo inflamatorio similar al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos; su utilidad en este tipo de pacientes está por demostrarse.

Recomendación. De acuerdo con la evidencia disponible, el GDG no emite una recomendación sobre tocilizumab en la afección cutánea.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de rituximab (RTX) para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 anti-CD20 que induce la depleción de linfocitos B, reduce la producción de anticuerpos y modula la actividad inflamatoria.

Aunque inicialmente aprobado para el linfoma no Hodgkin, su uso se ha expandido a diversas enfermedades autoinmunes.

Evidencia. Para responder a esta pregunta se incluyeron un ensayo de fase II, su extensión abierta y una revisión sistemática con metaanálisis³⁰.

mRSS. DesiRes trial, un ensayo fase II doble ciego, aleatorizado controlado con placebo en el que se incluyeron 56 pacientes con ES con mRSS ≥ 10 , asignados a 1:1 a rituximab (375 mg/m² i.v. una vez por semana durante cuatro semanas), favoreció a rituximab frente a placebo (-630 vs. +2,14; diferencia -8,44, IC 95% -11 a -5,88; $p < 0,0001$) en la reducción del mRSS a las 24 semanas. En la fase abierta de extensión de 24 semanas de DesiRes todos los participantes recibieron rituximab bajo el mismo esquema y la mejoría cutánea favoreció nuevamente y de

manera sostenida a rituximab: en el grupo rituximab-rituximab (-5,81 a la semana 24 y -8,88 a la semana 48), y en el grupo placebo-rituximab el mRSS pasó de empeorar inicialmente a mejorar tras el cambio de terapia (-2,14 a las semana 24 y -6,05 a la semana 48)^{31,32}. La revisión sistemática con metaanálisis publicada por Tang et al. incluyó 14 estudios y 597 pacientes con ES tratados con rituximab; los resultados mostraron mejoría significativa y sostenida del puntaje mRSS: diferencia de medias -7 (IC 95% -4,2 a -9,8), -9,7 (IC 95% -4,9 a -14,5) y -10,9 (IC 95% -8,6 a -13,2) a 6, 12 y 24 meses, respectivamente ($p < 0,0001$)³⁰.

Eventos adversos. El metaanálisis reportó una tasa de 12,1% de eventos adversos con rituximab; los eventos más comunes estuvieron relacionados con infecciones del tracto respiratorio y los eventos graves fueron poco frecuentes. En conjunto, se reportó que el rituximab es bien tolerado y tiene un perfil de seguridad aceptable³⁰.

Recomendación. Se recomienda el uso de rituximab para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES que progresan clínicamente a pesar del uso de inmunosupresores convencionales.

Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Condiciona a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda el trasplante hematopoyético de células madre (THCM) para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

El THCM es un procedimiento cuyo objetivo es eliminar de manera no selectiva los linfocitos T y B autorreactivos mediante altas dosis de inmunosupresión a fin de reconstituir un sistema inmune nuevo mediante la infusión de células progenitoras hematopoyéticas autólogas previamente recolectadas³³.

Evidencia. Para el juicio de la evidencia se tomaron en cuenta tres ensayos clínicos y un estudio observacional retrospectivo. Burt et al. publicaron el ensayo fase II (ASSIST), abierto, aleatorizado y controlado, que incluyó pacientes con ES difusa con mRSS > 14 o < 14 , pero con compromiso de órgano interno, y comparó THCM (200 mg/kg CFM + globulina antitimocítica, seguido de trasplante) vs. CFM mensual³⁴. ASTIS es un ensayo de fase III publicado por Van Laar et al., abierto, aleatorizado, que incluyó pacientes con ES difusa temprana (≤ 4 años de evolución, mRSS ≥ 15) que comparó THCM vs. 12 pulsos mensuales de CFM i.v.³⁵. Sullivan et al. reportaron los resultados del ensayo aleatorizado multicéntrico de fase III SCOT en pacientes con ES difusa, asignados a THCM mieloablativo con CD34+ vs. CFM mensual durante 12 meses³⁶. Finalmente, se consideraron los resultados de una comparación retrospectiva entre pacientes candidatos a THCM que recibieron trasplante y pacientes similares tratados con MMF + rituximab³⁷.

mRSS. En el estudio ASSIST, los pacientes tratados con THCM mostraron reducción significativa del mRSS (de $28 \pm 3,6$ a $15 \pm 7,9$) frente a CFM (de $19 \pm 13,7$ a $22 \pm 14,2$) al año, $p < 0,0001$ ³⁴. En ASTIS, a los dos años el cambio medio desde el basal fue de -19,9 puntos en el grupo THCM frente a -8,8 en el grupo con CFM (DM 11,1 puntos, IC 95% 7,3-15; $p < 0,001$)³⁵. En el estudio SCOT se reportó una mejoría significativa como parte de un puntaje compuesto global que integró mRSS, CVF y HAQ-DI³⁶. Finalmente, en el estudio retrospectivo comparativo entre THCM y la combinación de MMF con rituximab, ambos grupos mostraron reducción del mRSS: -17,3 \pm 6,8 en el grupo THCM frente a -8,9 \pm 9,6 en el grupo con MMF + rituximab al primer año ($p = 0,02$), y de -18,1 \pm 7,7 vs. -12,2 \pm 10,9 a los dos años ($p = 0,3$)³⁷.

HAQ-DI. En el estudio ASTIS se reportó que el THCM se asoció con una disminución significativa de la discapacidad, con una reducción media del puntaje de HAQ-DI de -0,71 en el grupo tratado vs. -0,18 en el grupo control ($p = 0,02$)³⁵.

Eventos adversos. En el estudio ASTIS los eventos adversos fueron más frecuentes y graves en el grupo THCM que en el grupo con CFM. En total, 62,9% de los pacientes con THCM presentaron eventos adversos de grado 3 o 4, frente al 37% en el grupo control ($p = 0,002$). Las muertes se reportaron en el grupo THCM, asociadas principalmente a infecciones (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del herpes simple y vari-

cela zóster), complicaciones cardiovasculares y síndrome de dificultad respiratoria aguda³⁵. En el ensayo SCOT, a 72 meses de seguimiento, se documentaron 21 muertes: siete en el grupo trasplante (tres sin recibirlo, dos por causas relacionadas con el tratamiento y dos por falla orgánica previa) y 14 en el grupo de CFM (asociadas a falla orgánica previa), sin muertes atribuibles a CFM. La proporción de eventos graves fue mayor en el grupo trasplante que en el de CFM (74 vs. 51%, $p = 0,08$)³⁶.

Recomendación. De acuerdo con la evidencia disponible, el GDG no emite una recomendación del THCM en la afección cutánea.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de imatinib para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

Imatinib mesilato es un inhibidor de tirosina cinasa que actúa inhibiendo BCR-ABL, c-KIT y los receptores de PDGF (PDGFR), aprobado inicialmente para el tratamiento de neoplasias hematológicas como la leucemia mieloide crónica y de tumores sólidos como los GIST (*gastrointestinal stromal tumors*). Se ha propuesto el uso de imatinib como posible terapia por su potencial efecto antifibrótico, ya que la activación aberrante de PDGFR y c-KIT participa en la activación de fibroblastos y en la producción de matriz extracelular excesiva, característica de la ES^{38,39}.

Evidencia. La respuesta a esta pregunta se basó en los resultados de un metaanálisis que incluyó seis estudios (cinco de fase II y una serie de casos) con un total de 110 pacientes con ES; el tratamiento se administró en dosis de 200 a 600 mg/día, con seguimientos de entre 6 y 12 meses⁴⁰.

mRSS. El mRSS se redujo de manera significativa con el uso de imatinib (DM -3,09 IC 95% -6,08 a -0,10 $p = 0,043$)⁴⁰.

HAQ-DI. La discapacidad funcional no mostró cambios significativos (DM -0,097 IC 95% -0,200 a 0,006, $p = 0,064$)⁴⁰.

Eventos adversos. La tasa de abandono por eventos adversos alcanzó el 22% (10 a 55%), con incidencia de eventos adversos graves del 17% (13 a 33%), destacando edema y datos de insuficiencia cardíaca⁴⁰.

Recomendación. No se recomienda el uso de imatinib para el tratamiento del compromiso cutáneo en pacientes con ES, debido a su eficacia limitada y perfil de seguridad poco favorable.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Fuerte en contra

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de inhibidores del JAK para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

Los inhibidores de quinasas Janus (JAKi) son pequeñas moléculas que bloquean la vía JAK/STAT. Las cinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) median la señalización intracelular de múltiples citocinas y factores de crecimiento; su activación fosforila el STAT, que, al translocarse al núcleo, regula la expresión de genes proinflamatorios. Al inhibir esta vía se reduce la transcripción de genes relacionados con inflamación, proliferación y diferenciación de células inmunes. En nuestro país se cuenta con tres JAKi: tofacitinib (inhibe principalmente JAK1 y JAK3, con inhibición parcial de JAK2 y TYK2), baricitinib (inhibidor de JAK1 y JAK2, con actividad moderada sobre TYK2 y mínima sobre JAK3) y upadacitinib (inhibidor selectivo de JAK1 de segunda generación)⁴¹.

Evidencia. Para responder a esta pregunta de investigación se incluyeron dos estudios piloto y un estudio observacional. You et al. evaluaron de manera observacional el efecto de tofacitinib (5 mg dos veces al día) en 10 pacientes con ES difusa mRSS basal > 10, en comparación con 12 controles históricos tratados con otros inmunosupresores (CFM o MMF, con esteroide a dosis bajas)⁴². Karalilova publicó los resultados de un estudio piloto de 52 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tofacitinib (5 mg dos veces al día) vs. dosis bajas de metotrexato (10 mg/semana) en 66 pacientes con ES difusa y limitada (solo 39% de los pacientes tenían ES difusa)⁴³. El último fue el estudio piloto prospectivo de Hou et al., que incluyó a 10 pacientes con ES cutánea difusa tratados con baricitinib oral (2 mg dos veces al día en tres pacientes y 2 mg una vez al día en siete pacientes) durante 24 semanas⁴⁴.

mRSS. En el estudio observacional (You et al.) se observó una mejora significativa en el mRSS, con un cambio medio de -6 (IC 95% -9,84 a -2,16) vs. -2,0 (IC 95% -5,45 a 1,45, $p = 0,152$) puntos a las 12 semanas⁴². En el estudio piloto de Karalilova reportó que tofacitinib mostró reducción significativamente mayor del mRSS que MTX; los pacientes tratados con tofacitinib disminuyeron $-11,27 \pm 3,89$ y $-13,0 \pm 3,48$ frente a $-2,27 \pm 2,32$ y $-2,57 \pm 2,88$ puntos del grupo tratado con metotrexato, con diferencia de -9 (IC 95% -10,57 a -7,42; $p < 0,001$) y -10,42 (IC 95% -11,99 a -8,85; $p < 0,001$) puntos a las 26 y 52 semanas, respectivamente. Las limitantes incluyen que no se describen los datos de los pacientes con ES difusa y limitada por separado y el comparativo con dosis fijas muy bajas de MTX⁴³. En el estudio piloto de Hou, los 10 pacientes tratados con baricitinib mostraron reducción significativa del mRSS con cambio medio de -8,3 (IC 95% -12,03 a -4,57, $p = 0,0007$) y -11,67 (IC 95% -16,84 a -6,49, $p = 0,0008$) puntos a las 12 y 24 semanas, respectivamente⁴⁴.

Eventos adversos. Únicamente Karalilova reportó los eventos adversos como desenlace, observándose que en el grupo tratado con tofacitinib el 33% presentó al menos un evento adverso y el 12% presentó un evento infeccioso. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes (3%). Las infecciones reportadas fueron principalmente virales. No se observaron eventos cardiovasculares mayores ni neoplasias en el grupo tratado con tofacitinib⁴³.

Recomendación. De acuerdo con la evidencia disponible, el GDG no emite una recomendación del uso de inhibidores de JAK para la afección cutánea.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de azatioprina para el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES?

Azatioprina es un inmunosupresor ampliamente utilizado en enfermedades autoinmunes sistémicas, cuyo efecto se basa en su transformación en nucleótidos citotóxicos, que inhiben la síntesis de purinas, reduciendo la proliferación de linfocitos y, por tanto, la respuesta inmune. Tras su administración oral, azatioprina se convierte en 6-mercaptopurina y posteriormente en metabolitos activos a través de procesos mediados por la glutatión transferasa, xantina oxidasa y tiopurina metiltransferasa. Además, la azatioprina interfiere con la supervivencia de linfocitos T y B, induciendo apoptosis al bloquear vías como RAC1 y BCL-XL¹².

Evidencia. Para responder a esta pregunta de investigación, se incluyó un ensayo clínico abierto, aleatorizado, de 18 meses, en el que se comparó CFM oral (2 mg/kg/día durante 12 meses seguidos de 1 mg/kg/día) frente a azatioprina (2,5 mg/kg/día durante 12 meses seguidos de 2 mg/kg/día) en 60 pacientes con ES difusa temprana⁴⁵. Otro estudio incluido fue una cohorte retrospectiva con 36 pacientes con ES y EPID que comparó azatioprina (1,5-2 mg/kg/día) vs. CFM oral (hasta 2 mg/kg/día)⁴⁶. **mRSS.** En el ensayo clínico abierto, los pacientes tratados con azatioprina no mostraron cambios significativos en el mRSS ($14,3 \pm 1,04$ al inicio vs. $14,5 \pm 1,15$ a los 18 meses), en comparación con los pacientes tratados con CFM ($14,7 \pm 1,06$ al inicio vs. $5,23 \pm 0,5$ a los 18 meses, $p < 0,001$)⁴⁵. En la cohorte retrospectiva, tras 12 meses, los pacientes tratados con azatioprina mostraron reducción en el mRSS de $-2,9 \pm 3,7$ puntos (de $11,6 \pm 5,9$ a $8,7 \pm 5,1$, $p = 0,09$), mientras que en el grupo con CFM la reducción fue menor $-1,4 \pm 4,5$ puntos (de $16,4 \pm 7,5$ a $15,1 \pm 7,7$, $p = 0,16$); sin embargo, llama la atención en este estudio que solo 6,7% del grupo tratado con azatioprina tenían ES cutánea difusa vs. 38,1% de los tratados con CFM, $p = 0,05$ ⁴⁷.

Eventos adversos. En la cohorte retrospectiva, en el grupo tratado con azatioprina no se reportaron eventos adversos durante un año de seguimiento; en contraste, en el grupo con CFM, dos pacientes presentaron leucopenia que requirió reducción de la dosis⁴⁶.

Recomendación: No se recomienda el uso de azatioprina en el tratamiento de la afección cutánea en pacientes con ES progresiva.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
Fuerte en contra

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPID-ES)

La EPID-ES, junto con la HAP, es la causa de mortalidad más importante en pacientes con ES. Esta guía define EPID como la presencia de reticulación, bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción, panalización, vidrio despulido o consolidaciones, independientemente del patrón histológico predominante: sea neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía intersticial usual (NIU) (definitiva, probable o indeterminada), neumonía organizada (NO), neumonía intersticial linfocítica (NIL) o fibroelastosis pleuroparenquimatosa. La EPID-ES muestra una gran heterogeneidad clínica, pero hasta el 67% de los casos evolucionan a fibrosis pulmonar progresiva (FPP) a cinco años de seguimiento⁴⁸.

Las dosis de los fármacos recomendados para la EPID-ES se presentan en la [tabla 1](#) y el algoritmo terapéutico en la [figura 2](#).

En este apartado se consideraron desenlaces críticos: el cambio en la capacidad vital forzada (CVF), expresado como porcentaje del predicho; el cambio absoluto en mililitros; la disminución absoluta $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$; la tasa de pérdida, así como la mortalidad, el tiempo libre de exacerbaciones agudas y los eventos adversos graves. Se consideraron desenlaces importantes el cambio en la extensión de la fibrosis en tomografía de alta resolución, las medidas de calidad de vida y funcionalidad (HAQ-DI, St. George y FACIT), así como los eventos adversos no graves.

El GDG evaluó la evidencia sobre el uso de glucocorticoides en esta indicación y encontró una gran heterogeneidad en el diseño, las dosis, el tiempo de tratamiento y la indicación. La mayoría de los estudios son retrospectivos y no controlados, y existe evidencia clara sobre el riesgo de complicaciones graves para estos pacientes asociadas a su uso, como se especifica en el apartado de tratamiento de manifestaciones cutáneas⁹⁻¹¹, por lo cual, aunque no se realizó una votación de este fármaco para EPID-ES, la postura del GDG es *en contra* de su uso en esta manifestación al igual que para las manifestaciones cutáneas.

Pregunta clínica: ¿se recomienda el micofenolato (MMF) para el tratamiento de la EPID-ES?

La evidencia sobre la eficacia y seguridad del MMF se resume en un metaanálisis⁴⁹ en el que se incluyó el ensayo clínico aleatorizado *Scleroderma Lung Study II* (SLS II), en el que se compara MMF con ciclofosfamida con seguimiento a 24 meses¹⁵, dos estudios retrospectivos^{50,51} y tres prospectivos^{16,52,53}.

Cambio en la CVF. La evidencia existente muestra que MMF tiene eficacia comparable, no inferior, a CFM, con una diferencia de medias de CVF a los 48 meses de -1,17 (IC 95%: -2,713 a 0,373; $p = 0,137$). El consenso es que MMF, por su menor toxicidad, es preferible a CFM⁴⁹.

Cambio en la tomografía de tórax. Los resultados de SLS II demostraron que MMF no tiene efecto en la reducción de la fibrosis pulmonar evaluada por TACAR al año de seguimiento; sin embargo, sí se observó reducción del infiltrado en vidrio deslustrado en la escala QILD-WL en pacientes tratados con MMF (-2,51, IC 95% -4,9 a -0,15 puntos porcentuales) de manera similar a aquellos que recibieron CFM (-2,78%, IC 95% -5,17 a -0,40 puntos porcentuales)¹⁵.

Mortalidad. No existe evidencia de que MMF tenga efecto positivo en la supervivencia^{15,53,54}.

Eventos adversos. La tasa de eventos adversos es menor en el grupo de MMF que en el de CFM; por ejemplo, en el SLS II los más frecuentes fueron: leucopenia 4/69 (6%), neutropenia 3/69 (4%) y anemia 8/69 (12%) en el brazo de MMF, y se presentaron en menor proporción que en el grupo de pacientes que recibieron CFM: 30/73 (41%), 5/73 (7%) y 13/73 (18%), respectivamente. De manera relevante, los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento fueron menos frecuentes en el grupo de MMF 3/69 (4%) comparados con el del grupo de CFM 8/73

(11%). El único evento adverso grave que presentó mayor frecuencia en MMF fue la neumonía, 4/69 (7%), frente a CFM, 4/73 (5%)¹⁵.

Recomendación. Se recomienda el uso de MMF como tratamiento de primera línea en EPID-ES, ya que es tan eficaz como CFM y presenta un perfil de seguridad más favorable, lo que permite su uso a largo plazo.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕○○○ y Moderada ⊕⊕○○

Condicional a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de ciclofosfamida en el tratamiento de la EPID-ES?

Cambio en la CVF. El metaanálisis de Poormoghim agrupó los resultados de 12 estudios (ensayos clínicos y observacionales) para evaluar el cambio de la CVF% predicho a los 6 y a los 12 meses, indicando un efecto beneficioso significativo y sostenido de la CFM en la preservación de la CVF% predicho, con diferencia de medias ponderada de 2,20%, IC 95% 2,28% a 2,38%, y DM ponderada de 2,45%, IC 95% 0,76% a 4,15%, respectivamente⁴⁶.

Cambio en la tomografía de tórax. En cuanto a la progresión radiográfica, en el estudio *Scleroderma Lung Study I* (SLS I) se observó que CFM tuvo un efecto positivo en la reducción del puntaje cuantitativo de EPID medido por TACAR (-3,9%) frente a placebo (+4,2%)⁵⁴.

Mortalidad. CFM no ha demostrado reducción de mortalidad al compararlo con placebo a los 12 ni a los 24 meses, con RR 0,66, IC 95% 0,11-3,82 y RR 1,29, IC 95% 0,30-5,52, respectivamente. Cuando la comparación se hizo contra MMF, tampoco hubo reducción de la mortalidad en el grupo CFM con RR1,98, IC 95% 0,75-5,24⁵⁵.

HAQ-DI. El uso de CFM ha demostrado disminuir la discapacidad medida por HAQ-DI (cuanto menor el puntaje, menor la discapacidad) al compararlo con placebo, con diferencia de medias (DM) de -0,16, IC 95% -0,28 a 0,04 y por encima de la diferencia mínima clínicamente importante estimada en 0,14⁵⁵.

Eventos adversos. Los estudios, tanto observacionales como ensayos clínicos, han sido consistentes en demostrar que el perfil de seguridad es menos favorable en CFM. Al compararlo con placebo, CFM incrementa significativamente el riesgo de leucopenia (RR 38, IC 95% 2,34 a 618,24), trombocitopenia (RR 5, IC 95% 0,24 a 102,55), infecciones (RR 4,19, IC 95% 1,26 a 13,98) y síntomas constitucionales (RR 3,68, IC 95% 1,47 a 9,22). En comparación con MMF, los pacientes que recibieron CFM tienen mayor probabilidad de suspensión prematura del tratamiento (RR 1,70, IC 95% 1,10 a 2,63) y mayor riesgo de leucopenia (RR 6,43, IC 95% 2,50 a 16,59)⁵⁵.

Recomendación. Se sugiere el uso de ciclofosfamida como tratamiento de segunda línea en pacientes con EPID-ES; aunque tiene eficacia comparable a la de MMF, sin ser inferior, su perfil de seguridad es menos favorable.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕○○○ y Moderada ⊕⊕○○

Condicional a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda rituximab para el tratamiento de la EPID-ES?

Para responder a esta pregunta se incluyeron tres metaanálisis⁵⁶⁻⁵⁸ y un ensayo clínico aleatorizado⁵⁹.

Cambio en la FVC. En los tres metaanálisis evaluados, se reportaron cambios positivos en el incremento del porcentaje predicho de CVF a favor de RTX al compararse con placebo, CFM u otros inmunosupresores, con diferencias de medias (DM) que van desde +3,13% hasta +7,03%⁵⁶⁻⁵⁸. El estudio aleatorizado de Sircar et al. incluyó a 60 pacientes con EPID y ES difusa. Los pacientes fueron aleatorizados entre RTX y pulsos mensuales de CFM. El desenlace primario fue el cambio en la CVF% predicho, que favoreció a RTX (DM 9,46, IC 95% 3,01 a 15,90), además de mostrar mejoría en el mRSS con un perfil de seguridad adecuado⁵⁹.

Cambio en la tomografía de tórax. RTX no ha demostrado reducción de la extensión del compromiso intersticial medido por TACAR

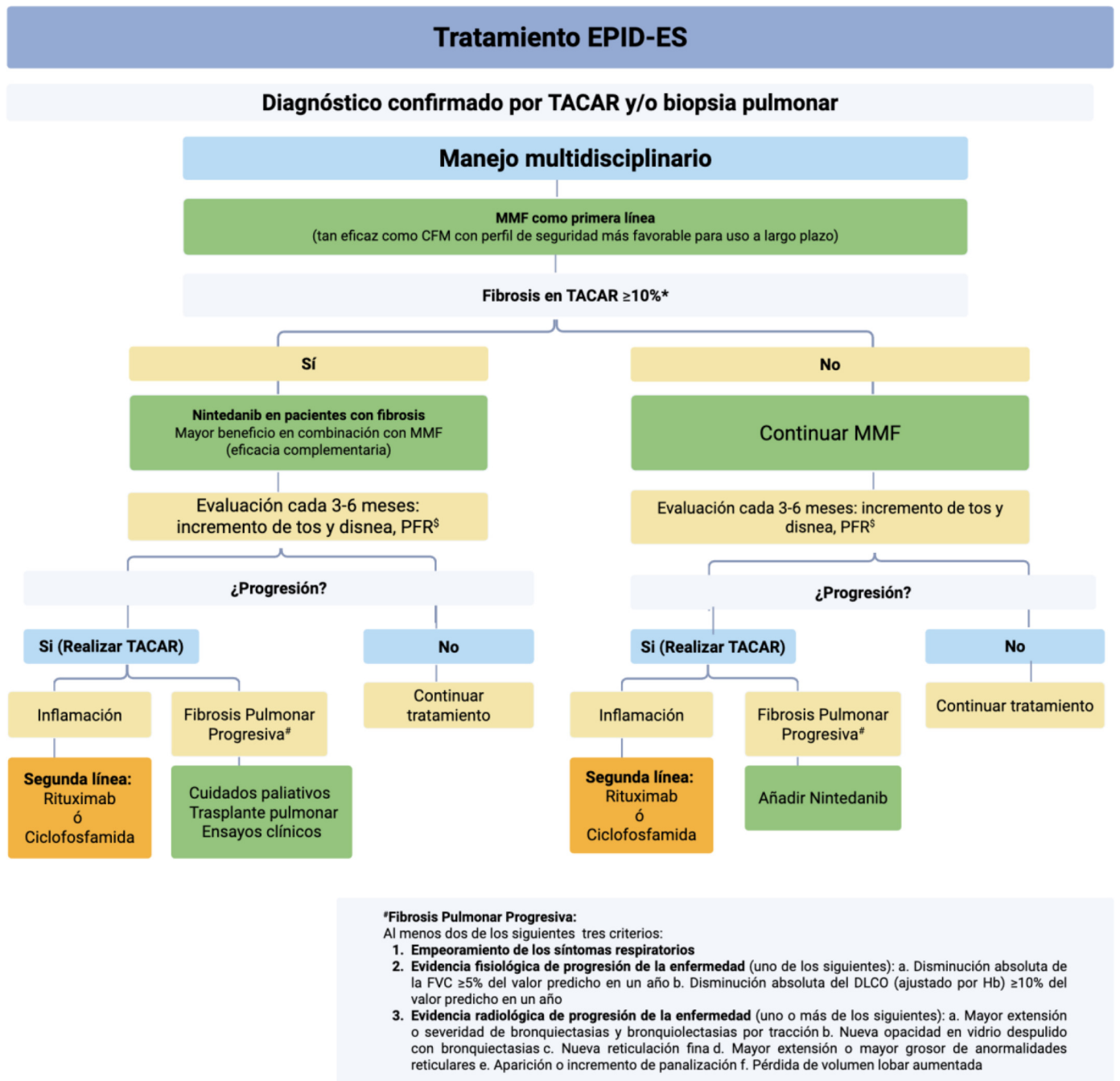


Figura 2. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con EPID-ES.

MMF: micofenolato de mofetilo.

*Basado en SENSIS Trial.

§Idealmente, espirometría y DLCO; mínimo, espirometría.

Se sugiere realizar TACAR anual en caso de estabilidad clínica, pero en caso de mala respuesta al tratamiento por incremento de síntomas y/o caída de pruebas de función respiratoria, puede realizarse antes del año de seguimiento.

(DM -0,40, IC 95% -8,93 a 8,13 puntos porcentuales), de la extensión del infiltrado intersticial a las 24 semanas (DM -2,71, IC 95% -6,23 a 0,81 puntos porcentuales) ni de las opacidades en vidrio despulido a las 48 semanas (DM -4,40, IC 95% -12,09 a 3,29 puntos porcentuales)⁵⁷.

Mortalidad. No se ha encontrado beneficio de RTX en la mortalidad al compararlo con placebo (DM 1,72, IC 95% 0,5-5,9)³³, tampoco medido como riesgo relativo RR 0,93 (0,02 a 45,30)⁵⁷.

HAQ-DI. En cuanto al impacto en la calidad de vida medida por HAQ-DI, los pacientes que recibieron RTX presentaron una ligera mejoría a

las 24 y 48 semanas (DM 0,11, IC 95% -0,26 a -0,04); sin embargo, esta mejoría no se mantuvo a las 96 semanas, lo que sugiere pérdida del beneficio a largo plazo (DM 0,16, IC 95% -4,03 a 4,36)⁵⁷.

Eventos adversos. Goswami et al. analizaron cinco estudios que reportaron eventos adversos (EA) asociados a RTX. La incidencia agrupada de infecciones fue de 13,9%, siendo las más comunes las respiratorias. También se reportaron casos de herpes zóster, IVU, reactivación de VHB y reacciones a la infusión. En dos estudios comparativos, los pacientes tratados con RTX presentaron menos infecciones que los controles (OR: 0,256; IC 95%: 0,104-0,626)⁵⁸.

Recomendación. Se recomienda el uso de RTX como segunda línea para el tratamiento de la EPID-ES.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○ y Moderada ⊕⊕⊕○

Condicional a favor

Debido a que la ciclofosfamida, rituximab y micofenolato de mofetilo son fármacos para los cuales hay evidencia de mejoría del puntaje de Rodnan (mRSS) para pacientes con ES difusa y mejoría en desenlaces pulmonares (CVF), se debe considerar su uso particularmente en pacientes con ambas complicaciones de forma simultánea.

Pregunta clínica: ¿se recomienda tocilizumab (TCZ) para el tratamiento de la EPID-ES?

La búsqueda sistemática de la literatura identificó dos ensayos clínicos que evalúan TCZ en el manejo de la enfermedad cutánea de la ES, en los que el objetivo primario fue el cambio en el puntaje de Rodnan modificado^{26,59}; un estudio multicéntrico observacional²⁵ y un meta-análisis que resume la evidencia de estos ensayos clínicos, junto con su extensión a 96 semanas⁶⁰.

Los ensayos clínicos tuvieron como desenlaces secundarios: cambio en la CVF y en la extensión de daño pulmonar evaluada por tomografía de alta resolución. Solo 70% de los pacientes incluidos tenían EPID; además, la media de la CVF reportada fue del 80% del esperado, lo que es mayor a lo reportado en otros estudios. Ambos ensayos clínicos no alcanzaron el desenlace primario que fue la respuesta en piel (media del cambio en el mRSS); sin embargo, en los desenlaces secundarios pulmonares se observaron diferencias en favor del uso de TCZ.

Cambio en la CVF. El metaanálisis reportó menor caída de la CVF% predicho a las 48 semanas al comparar TCZ con placebo (diferencia de medias [DM] 6,5, IC 95% 3,4 – 9,5%); sin embargo, esta diferencia no se mantuvo a las 96 semanas (diferencia de medias [DM] 1,75, IC 95% -1,66 – 5,16)⁶⁰. El estudio observacional de Kuster, que usó datos del registro EUSTAR en el que se incluyeron pacientes tratados con TCZ y se compararon con controles no expuestos mediante un puntaje de propensión (para reducir el sesgo por indicación), tampoco encontró diferencia estadísticamente significativa con el uso de tocilizumab a los 12 ± 3 meses (p = 0,70); la CVF% de seguimiento fue de 88,7% (IC 95% 83,7-93,7) en el grupo de TCZ y de 87,2% (IC 95% 80,8 a 93,6) en el grupo control²⁵. En una revisión sistemática⁶⁰ el análisis de los estudios incluidos mostró que la caída de la CVF fue menor en el grupo de TCZ comparado con placebo a las 24, 48 y 96 semanas (diferencia de medias [DM] 118 ml, IC 95% 31-205 ml, DM 241 ml, IC 95% 124-358 ml y DM 129 ml, IC 95% 110-141 ml).

En cuanto al riesgo de disminución de más del 10% del predicho de la CVF, el riesgo fue menor en el grupo de TCZ que en placebo (RR 0,34, IC 95% 0,13-0,88) a las 48 semanas, pero sin diferencia significativa a las 96 semanas (RR 0,93, IC 95% 0,06-14,03)⁶⁰.

Cambio en la tomografía. Roofeh reportó una mejoría tomográfica significativa en los pacientes tratados con TCZ; los puntajes de QILD (*Quantitative ILD: ground glass opacities, honeycombing, reticulactions*) (diferencia de medias [DM] -3,3, IC 95% -3,56 a -3,04) y QLF (*Quantitative Lung Fibrosis: reticulactions*) (diferencia de medias [DM] -0,60, IC 95% -1,20 a -0,30) fueron más altos en los pacientes del grupo de tocilizumab que en el grupo placebo⁶¹.

Mortalidad. No hubo diferencia significativa en la mortalidad entre TCZ y placebo a las 24 (RR 1,02, IC 95% 0,07-15,84), a las 48 (RR 1,02, IC 95% 0,12-8,94) ni a las 96 semanas (RR 0,96, IC 95% 0,14-6,68)⁵⁴.

Eventos adversos. TCZ mostró un perfil de seguridad favorable con reducciones significativas por cada 100 pacientes-año a las 48 semanas en eventos adversos totales (DM -44,10, IC 95% -54,84 a -33,36), eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento (DM -7,6, IC 95% -9,56 a -5,64), infecciones graves (DM -9,10, IC 95% -10,68 a -7,52) y eventos adversos graves (DM -27,40, IC 95% -30,10 a -24,70)⁶⁰.

En conclusión, aunque hay algunos ensayos clínicos que mostraron desenlaces favorables en la afección pulmonar intersticial con el uso de tocilizumab, estos estudios tenían como desenlace primario el cambio

en la afección cutánea, no en la pulmonar, lo que disminuye la calidad de la evidencia y no permite evaluar adecuadamente la respuesta a este fármaco. Se requerirían estudios adicionales para evaluar la utilidad de este fármaco, por lo que no podemos apoyar su uso con la evidencia publicada hasta el momento.

Recomendación. De acuerdo con la evidencia disponible, el GDG no emite una recomendación sobre tocilizumab para el tratamiento de la EPID-ES

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta clínica: ¿se recomienda el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) para el tratamiento de la EPID-ES?

La búsqueda sistemática de la literatura identificó tres ensayos clínicos y tres estudios observacionales en los que se evalúa el TCPH en cuanto a su seguridad y eficacia en el tratamiento de la EPID-ES. Dos ensayos son no mieloablativos (ASSIST y ASTIS) y uno mieloablativo (SCOT); en todos se realizó una comparación con CFM intravenosa.

Cambio en la CVF. De estos, solamente un ensayo evaluó como desenlace la diferencia del porcentaje del predicho de CVF, mostrando beneficio del TCMH comparado con CFM con un claro incremento (DM 9,11%, IC 95% 2,5 a 14,7, p = 0,004)³⁵; esto también fue reportado en los estudios observacionales con incremento de CVF% predicho +1,4 a +6,9% con el uso de TCMH^{62,63}.

Cambio en la tomografía de tórax. Dos estudios observacionales han demostrado que el TCMH disminuye la progresión radiográfica de la neumopatía intersticial en estos pacientes. Ciaffi describió una reducción significativa en la extensión total de la EPID y en las opacidades en vidrio despulido por TACAR (DM -5,1, IC 95% -10,2 a 0 y DM -6,2, IC 95% -11 a -14 puntos porcentuales) a los 12 meses⁶². Lo mismo se observó en el estudio MAHTEC, con una reducción significativa en la extensión total de la EPID (-5,2 y -3,8 puntos) y en las opacidades en vidrio despulido (-6,3 y -5,2 puntos a los 12 y 24 meses, respectivamente)⁶³.

Mortalidad. En el estudio ASTIS se reportaron 19 muertes en el grupo TCMH (8 relacionadas con el tratamiento en el primer año) y 23 en el grupo control con ciclofosfamida (ninguna relacionada con el tratamiento). A pesar de observarse una mayor mortalidad inicial en el grupo TCPH, principalmente por la toxicidad del procedimiento, este grupo mostró mejor supervivencia libre de eventos y supervivencia global a largo plazo. A los cuatro años la tasa de mortalidad fue del 16,5% en el grupo de TCPH vs. 26% en el grupo control, con un riesgo relativo (RR) ajustado para mortalidad de 0,29 (IC 95%: 0,13–0,64; p = 0,002). Estos resultados sugieren un beneficio a largo plazo en la supervivencia global de los pacientes tratados con TCPH, pese al aumento inicial del riesgo de mortalidad relacionada con el procedimiento³⁵.

En SCOT, la supervivencia global también fue superior en el grupo trasplante: 86% vs. 51%, respectivamente (p = 0,02). La mortalidad atribuible al tratamiento fue del 3% a los 54 meses y del 6% a los 72 meses en el grupo trasplante, frente al 0% en el grupo control³⁶.

Eventos adversos. En el estudio ASTIS, se reportaron ocho muertes atribuibles al TCPH, principalmente por infecciones virales, linfoma, eventos cardiovasculares y síndrome de dificultad respiratoria aguda; siete de los ocho pacientes eran fumadores. Los eventos adversos graves (grado 3-4) fueron más frecuentes en el grupo TCPH (62,9% vs. 37%, p = 0,002), principalmente infecciones virales (27,8% vs. 1,3%, p < 0,001)³⁵.

En SCOT, se registraron siete muertes en el grupo TCPH (dos relacionadas con el tratamiento). Aunque los eventos adversos graves fueron más frecuentes (74% vs. 51%), al ajustar por persona-año fueron similares (0,38 vs. 0,52). Todos los pacientes trasplantados lograron una recuperación hematológica exitosa, sin muertes durante el primer año. Hubo mayor incidencia de citopenias tempranas, herpes zóster (12 vs. 1, p < 0,001) y reactivación de CMV (5 casos post-trasplante)³⁶.

Cabe mencionar que la experiencia de este procedimiento se limita a ensayos clínicos realizados en centros de tercer nivel, donde se han involucrado equipos multidisciplinares de reumatólogos, hematólogos

especializados en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, infectólogos, inmunólogos, etc., por lo que su aplicabilidad fuera del entorno de un ensayo clínico y en centros hospitalarios de segundo y tercer nivel en nuestro país, sin infraestructura específica establecida, todavía no se ha estandarizado. Será de gran interés generar información nacional al respecto.

Recomendación. De acuerdo con la evidencia disponible, el GDG no emite una recomendación sobre el TCPH para EPID-ES.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○ y Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de nintedanib para el tratamiento de la EPID-ES?

Nintedanib es un inhibidor de tirosina cinasa que actúa bloqueando múltiples vías profibróticas involucradas en la fisiopatología de la EPID-ES, incluyendo los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). Su mecanismo de acción consiste en bloquear la señalización que promueve la proliferación, migración y diferenciación de los fibroblastos, lo que impide la progresión de la fibrosis. Nintedanib también ejerce mecanismos antiinflamatorios mediante la modulación de la respuesta inmune. Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, particularmente diarrea, que pueden manejarse con ajuste de dosis o tratamiento sintomático, incluyendo ajuste de la dieta.

La búsqueda sistemática de la literatura identificó un metaanálisis que incluyó a SENSICIS, un ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo, que probó la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con diagnóstico de ES y EPID con extensión de la fibrosis de al menos 10% por TACAR. Es importante mencionar que casi la mitad de los participantes estaban recibiendo micofenolato, aunque su uso no fue un criterio de aleatorización⁶⁴. El metaanálisis, además, incluyó dos análisis *post hoc* (uno del mismo SENSICIS y otro del INBUILD) y la extensión abierta de SENSICIS⁶⁵.

Cambio en la CVF. Nintedanib en monoterapia reduce de manera significativa la tasa anual de caída de la CVF comparado con placebo (DM 44,5 ml, IC 95% 7,3 a 81,7) así como la tasa de caída de la CVF% predicho (1,2%). El efecto de nintedanib en la reducción de la tasa anual de caída de CVF es mayor cuando se combina con MMF (DM 79,10, IC 95% 25,32 a 132,88 ml y 2,5%, IC 0,97 a 4,03).

Cambio en la tomografía de tórax. Ninguno de los estudios reportó progresión de la enfermedad, medida mediante cambios en TACAR.

Mortalidad. El análisis *post hoc* de SENSICIS evaluó desenlaces compuestos que incluían mortalidad y aunque no se observaron diferencias significativas entre nintedanib y placebo en la mortalidad por todas las causas (HR 1,16, IC 95% 0,47 a 2,84), los desenlaces compuestos que incluyeron mortalidad favorecieron a nintedanib; en particular se observó reducción del riesgo (HR 0,64, IC 95% 0,43 a 0,95) para la disminución absoluta CVF% predicho o muerte, y para el desenlace compuesto: disminución CVF% predicho > 10%, disminución entre 5-10% con disminución DLCO > 15%, o muerte (HR 0,58, IC 95% 0,39 a 0,87).

Eventos adversos. El tratamiento con nintedanib en monoterapia se asoció con un aumento significativo del riesgo de efectos adversos gastrointestinales, como náusea (RR 2,33), vómito (RR 2,37), diarrea (RR 2,40), pérdida de peso (RR 2,83) y discontinuación del tratamiento por eventos adversos (RR 1,84). Dado que los principales efectos secundarios del MMF también son manifestaciones gastrointestinales, como náusea, dolor abdominal y, con frecuencia, diarrea, podría suponerse que la combinación de ambos fármacos incrementaría aún más dicho riesgo. No obstante, en el metaanálisis se observó que la terapia combinada de nintedanib y MMF se asoció con un mayor riesgo de náusea (RR 1,90; IC 95%, 1,10–3,25) y de diarrea (RR 2,22; IC 95%, 1,74–2,85), similares a los observados con nintedanib en monoterapia. Esto sugiere que la combinación puede considerarse segura y bien tolerada.

Recomendación. Se recomienda el uso de nintedanib en pacientes con fibrosis en la TCAR. El mayor beneficio se observa cuando se utiliza en combinación con MMF, con el que comparte eficacia complementaria.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○ y Moderada ⊕⊕⊕○

Condicionales a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda la pirfenidona (PFN) para el tratamiento de la EPID-ES?

Pirfenidona (PFN) es un medicamento antifibrótico que actúa mediante la inhibición de la expresión y la actividad del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β1), una citocina clave en la cascada fibrótica; esto inhibe la activación de los fibroblastos, la transición epitelio-mesenquimatosa y la síntesis excesiva de matriz extracelular. Además, PFN regula negativamente la producción de otras citocinas profibróticas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-1 beta (IL-1β), que contribuyen a la inflamación crónica y al reclutamiento celular en el intersticio pulmonar y reduce la generación de especies reactivas de oxígeno. Estas acciones hacen que PFN, un antifibrótico multifuncional con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, se proponga como una opción terapéutica para los pacientes con EPID-ES.

La búsqueda sistemática de la literatura identificó dos ensayos clínicos relevantes que evaluaron la eficacia y la seguridad de PFN en sujetos con EPID-ES^{66,67}; adicionalmente, se identificó un metaanálisis centrado en la fibrosis pulmonar progresiva (FPP) que, aunque no se diseñó exclusivamente para EPID-ES, incluyó un subgrupo de pacientes que aportó datos complementarios para responder a esta pregunta de investigación⁶⁸. LOTUSS fue un ensayo clínico de fase II, abierto, multicéntrico y aleatorizado, con esquema de titulación rápida (dos semanas) o lenta (cuatro semanas) hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2.403 mg/día de PFN, que no incluyó un grupo de control con placebo y tuvo una duración total de 16 semanas; su objetivo principal fue determinar la tolerabilidad de PFN en este contexto clínico. Acharya et al. publicaron otro ensayo clínico en sujetos con EPID-ES en el que se aleatorizaron 34 pacientes a recibir PFN (2.400 mg/día) o placebo durante seis meses con titulación semanal, el objetivo primario fue la proporción de pacientes con estabilización o mejoría de la CVF.

Khanna publicó, en el contexto del ACR, el estudio *Scleroderma Lung Study III*, a iniciativa del investigador, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la combi⁶⁹.

Cambio en la CVF. Ninguno de los ensayos clínicos en los que se ha usado PFN en EPID-ES ha logrado demostrar mejoría de la función pulmonar medida por CVF% predicho; en LOTUSS los valores de CVF se mantuvieron estables durante las 16 semanas de tratamiento con PFN; en la comparación según uso de MMF, el cambio promedio desde el basal fue de 0,6% en el subgrupo con MMF y -0,3% en el grupo sin MMF⁶⁶. En SLS III, no se observaron diferencias significativas en la CVF% predicha a los 18 meses entre ambos grupos, con un cambio de +2,24% en el grupo MMF + placebo y +2,09% en el grupo MMF + pirfenidona (p = 0,93), el tratamiento combinado mostró respuesta más rápida durante los primeros seis meses, con mejoría de +2,59% frente a +0,92% en el grupo control⁶⁹. El metaanálisis que incluyó pacientes con FPP mostró una menor disminución del CVF% predicho en comparación con placebo (DM 2,3%, IC 95% 0,5 a 4,1), a favor de PFN, pero estos resultados deben interpretarse con cautela debido al riesgo de imprecisión y sesgo al tratarse de evidencia indirecta⁶⁸.

Cambio en la tomografía de tórax. Se observaron tendencias a favor del grupo tratado con pirfenidona en los parámetros cuantitativos en la HRCT, con reducción en QILD WL (*Quantitative Interstitial Lung Disease Whole Lung*) de -3.51 puntos (IC 95%: -7,95 a 0,93; p = 0,12) y en QLF WL (*Quantitative Lung Fibrosis Whole Lung*) de -1,58 puntos (IC 95%: -3,85 a 0,70; p = 0,17), lo que sugiere posible efecto antifibrótico estructural⁶⁹.

Tabla 2

Evaluación completa del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar (semáforo de tres niveles)

Determinantes	Riesgo bajo < 5%	Riesgo intermedio 5–20%	Riesgo alto > 20%
Signos de insuficiencia cardíaca	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de signos y síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope repetido
Clase funcional OMS	I, II	III	IV
Caminata 6 minutos	> 440 metros	165–440 metros	< 165 metros
BNP o NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–800 ng/l NT-proBNP 300–1.100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1.100 ng/l
Ecocardiograma	Área AD < 18 cm ² TAPSE/PAPs > 0,32 mm/mmHg. Sin derrame pericárdico	Área AD 18–26 cm ² TAPSE/PAPs 0,19–0,32 mm/mmHg. Derrame pericárdico mínimo	Área AD > 26 cm ² TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg. Derrame pericárdico moderado o grande
CardioRMN	FEVD > 54% iSV > 40 ml/m ² iVTSVD < 42 ml/m ²	FEVD 37–54% iSV 26–40 ml/m ² iVTSVD 42–54 ml/m ²	FEVD < 37% iSV < 26 ml/m ² iVTSVD > 54 ml/m ²
Hemodinamia	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² iSV > 38 ml/m ² SvO ₂ ≥ 65%	PAD 8–14 mmHg IC 2,0–2,4 l/min/m ² iSV 31–38 ml/m ² SvO ₂ 60–65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² iSV < 31 ml/m ² SvO ₂ < 60%

AD: auricular derecha; BNP: péptido natriurético de tipo B; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; IC: índice cardíaco; iSV: índice de volumen latido; iVTSVD: índice de volumen telesistólico ventricular derecho; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAD: presión auricular derecha; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; SVO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo. Adaptado de: Humbert et al.⁷¹

Tabla 3

Modelo simplificado: semáforo de cuatro niveles

Determinantes del pronóstico	Riesgo bajo	Riesgo intermedio-bajo	Riesgo intermedio-alto	Riesgo alto
Puntos asignados	1	2	3	4
Clase funcional OMS	I o II	-	III	IV
Caminata de 6 minutos	> 440 m	320–440 m	165–319 m	< 165 m
BNP o NT-proBNP	BNP < 50 NT-proBNP < 300	BNP 50–199 NT-proBNP 300–649	BNP 200–800 NT-proBNP 650–1100	BNP > 800 NT-proBNP > 1.100

El riesgo se calcula dividiendo la suma de todos los grados entre el número de variables, redondeando el resultado hasta el siguiente número entero.

BNP: péptido natriurético de tipo B; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B.

Adaptado de: Humbert et al.⁷¹

Mortalidad. En el metaanálisis, PFN no se asoció con una reducción de la mortalidad a las 48 semanas, con RR 0,20, IC 95% 0,02 a 1,64, según los datos reportados en el estudio RELIEF⁶⁸.

Eventos adversos. En cuanto a los eventos adversos, el metaanálisis⁶⁸ mostró que el uso de PFN en pacientes con fibrosis pulmonar progresiva (incluyendo EPID-ES) se asoció con un mayor riesgo de molestias gastrointestinales (RR 1,83; IC 95%: 1,29–2,60) y de fotosensibilidad (RR 4,88; IC 95%: 1,09–21,83), en comparación con placebo. Además, el estudio de Maher reportó un aumento del riesgo de suspensión del tratamiento por efectos adversos nuevos (RR 3,71; IC 95%: 1,43–9,63), así como por efectos directamente atribuibles a la PFN (RR 15,62; IC 95%: 2,10–116,02)⁷⁰. En general, la PFN se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar cualquier evento adverso nuevo durante el tratamiento (RR 1,16; IC 95%: 1,06–1,27), incluidos aquellos relacionados con el fármaco (RR 1,54; IC 95%: 1,24–1,92).

Hasta el momento, la evidencia publicada no ha permitido establecer la utilidad de este antifibrótico en EPID-ES. Consideramos necesarios estudios adicionales para establecer su utilidad en esta indicación.

Recomendación. De acuerdo con la evidencia disponible, el GDG no emite una recomendación sobre el uso de pirfenidona en EPID-ES.

Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○ y Moderada ⊕⊕⊕○

Hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica (HAP-ES)

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define hemodinámicamente, según la ESC/ERS 2022, como la elevación de la presión media

de la arteria pulmonar (PAPm) > 20 mmHg, medida mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD)⁷¹.

En estas guías se aborda la HAP de grupo I asociada a ES (HAP-ES), la cual se relaciona con vasculopatía y ocurre de manera independiente de otras manifestaciones de la enfermedad, como la neumopatía y/o cardiopatía. La HAP de otros grupos no se analiza en este documento.

Los estudios pivotaes de tratamiento de la HAP-ES se realizaron probando cada medicamento como monoterapia; posteriormente, al acumularse la evidencia sobre el mayor beneficio de la terapia combinada, se fueron agregando estudios de manejo combinado. Estas recomendaciones evalúan a cada fármaco por separado, pero se enfatiza que el tratamiento ideal de esta complicación siempre consistirá en la combinación de dos o más fármacos, según el estadio clínico del paciente, medido por la estratificación en tres niveles al momento del diagnóstico y en cuatro niveles al seguimiento (tablas 2 y 3).

También hay que destacar que los desenlaces primarios de muchos estudios que llevaron a la aprobación de estos fármacos fueron la mejoría en la caminata de seis minutos, lo cual es un desenlace limitado que no refleja necesariamente la reducción de la progresión de la enfermedad ni de la morbilidad. Se reportan aquí desenlaces adicionales relevantes de estudios que evaluaron la morbilidad, los cuales resultan más representativos y útiles en esta patología.

En el apartado de HAP se consideraron desenlaces críticos la sobrevida, el tiempo hasta el deterioro clínico (incluyendo muerte, hospitalización por hipertensión arterial pulmonar, necesidad de nueva terapia específica, trasplante pulmonar o septostomía atrial), la disminución ≥ 15% en la caminata de seis minutos y los eventos adversos

Tabla 4

Dosis de los medicamentos para la hipertensión arterial pulmonar en adultos

	Dosis inicial	Dosis objetivo
<i>Antagonistas de los receptores de la endotelina (oral)</i>		
Ambrientán	5 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Bosentán	62,5 mg dos veces al día	125 mg dos veces al día
Macitentan	10 mg una vez al día	10 mg una vez al día
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (oral)</i>		
Sildenafil*	20-25 mg tres veces al día	20-25 mg tres veces al día
Tadalafil**	20 o 40 mg una vez al día	40 mg una vez al día
<i>Análogos de la prostaciclina (oral)</i>		
Treprostinil***	0,25 mcg o 0,125 mcg dos veces al día	Máxima dosis tolerada
<i>Agonistas de los receptores de la prostaciclina (oral)</i>		
Selexipag	200 µg dos veces al día	Máxima dosis tolerada hasta 1.600 µg dos veces al día
<i>Estimuladores de guanilato ciclasa soluble (administración oral)</i>		
Riociguat	1 mg tres veces al día	2,5 mg tres veces al día
<i>Análogos de la prostaciclina (inhalados)</i>		
Treprostinil****	18 ug 4 veces al día	54-72 ug 4 veces al día
Iloprost	2,5 ug 6-9 veces al día	5,0 ug 6-9 veces al día
<i>Análogos de la prostaciclina (administración i.v. o s.c.)</i>		
Treprostinil s.c. o i.v.	1,25 ng/kg/min	Determinada por la tolerancia y la eficacia. El rango típico de dosis al año es de 25-60 ng/kg/min, con gran variabilidad individual.

* En México la presentación más frecuente de sildenafil es de 50 mg y se fracciona a 25 mg tres veces al día.

** En México la presentación de tadalafil es de 20 mg y en la dosis objetivo deben tomarse dos tabletas.

*** No cuentan con registro COFEPRIS en México hasta la fecha de revisión.

**** No cuentan con registro COFEPRIS en México hasta la fecha de la revisión. Treprostinil inhalado se utiliza nebulizador ultrasónico para administrar de 4-12 inhalaciones por sesión.

Para Iloprost: -Inhalado con nebulizador con malla vibratoria.

Adaptado de: Humbert et al.⁷¹

graves. Se consideraron desenlaces importantes el cambio absoluto en la distancia recorrida durante la caminata de seis minutos, los niveles de NT-proBNP, las medidas autorreportadas de síntomas y calidad de vida (Borg, SHAQ-DI, SF-36), los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos, así como los eventos adversos no graves.

Asimismo, es relevante comentar que, aunque muchas de las recomendaciones de esta sección se basaron en ensayos clínicos, estos estudios incluyeron pacientes con HAP tanto con ES como asociada a otras patologías y formas idiopáticas, por lo que la certeza de la evidencia según la metodología GRADE no alcanza niveles altos.

Las dosis de los fármacos recomendados para el manejo de la HAP-ES se presentan en la [tabla 4](#), y el algoritmo terapéutico basado en la evidencia se muestra en la [figura 3](#).

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la HAP-ES?

Evidencia. Se revisaron tres estudios para responder a esta pregunta de investigación. En un estudio retrospectivo monocéntrico se evaluó el uso de CFM i.v. (600 mg/m²) por al menos tres meses. Los respondedores fueron definidos como aquellos que mantenían clase funcional I-II de la NYHA y mejoría hemodinámica tras ≥ 1 año de inmunosupresión, sin necesidad de prostanoides, inhibidores de la PDE5 ni antagonistas del receptor de endotelina. Únicamente 8/28 (29%) respondieron: 62% de los casos de lupus eritematoso sistémico y 38% con enfermedad mixta del tejido conectivo, mientras que ningún paciente con ES (seis pacientes incluidos) mostró respuesta significativa⁷². Otro ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 57 pacientes con HAP-ES evaluó el uso de dos infusiones de rituximab (1.000 mg) o placebo con dos semanas de intervalo; a la semana 24 el cambio ajus-

tado de C6M favoreció a rituximab frente a placebo (23,6 ± 11,1 m vs. 0,5 ± 9,7 m), aunque sin alcanzar significancia estadística (p = 0,12). Sin embargo, al extender el análisis a 48 semanas, se observó beneficio significativo (25,5 ± 8,8 m vs. 0,4 ± 7,4 m; p = 0,03)⁷³. Finalmente, en un estudio retrospectivo de un solo centro que incluyó 607 pacientes con ES diagnosticados de HAP por CCD según ESC/ERS, se identificaron 77 casos de HAP. La inmunosupresión temprana con micofenolato se asoció con efecto protector significativo para el desarrollo de HAP (OR 0,12; p = 0,048), este estudio tiene limitaciones al no especificar la dosis ni el tiempo de tratamiento con MMF⁷⁴.

Recomendación. El GDG considera que la evidencia de la respuesta de la HAP a la inmunosupresión es limitada y controvertida; consideramos que el tratamiento apropiado para la HAP-ES consiste en el uso de vasodilatadores pulmonares específicos, dados el alto riesgo de progresión y a la elevada mortalidad de los pacientes con esta complicación.

Certeza de la evidencia: Muy Baja ⊕○○○

Fuerte en contra.

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de antagonistas de canales de calcio (amlodipino, nifedipino, diltiazem) en el tratamiento de la HAP-ES?

La búsqueda sistemática no encontró estudios que contribuyan al juicio de la evidencia; sin embargo, debido a la baja prevalencia de respuesta (menos del 10%) a la prueba con vasodilatadores durante el cateterismo cardíaco derecho (CCD) y al riesgo de hipotensión arterial, no se recomienda su uso. Además, incluso en pacientes con respuesta en el CCD, la progresión de la enfermedad suele continuar, ya que la patogenia de la HAP-ES no se limita a la vasoconstricción; incluye también remodelado vascular estructural, proliferación celular y fibrosis peri-

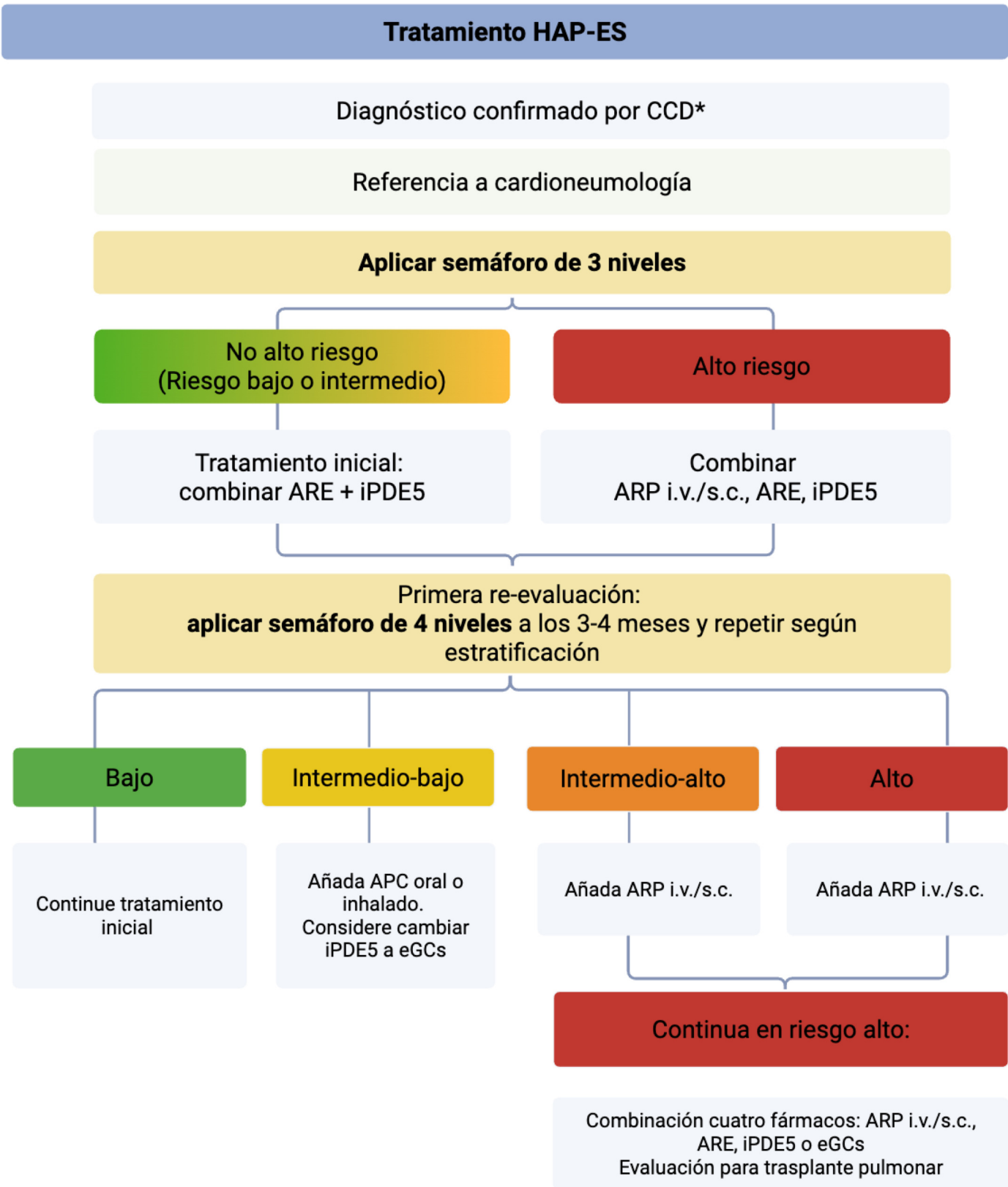


Figura 3. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con HAP-ES.

APC: análogo de la prostaciclina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas de los receptores de la prostaciclina; CCD: cateterismo cardíaco derecho; eGCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble; i.v.: intravenoso; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo.

vascular, lo cual reduce la eficacia de los antagonistas de los canales de calcio.

Recomendación. No se recomienda el uso de antagonistas de canales de calcio HAP-ES.

Certeza de la evidencia: Muy Baja ⊕○○○

Condicional en contra.

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5-i) para el tratamiento de la HAP-ES?

Los inhibidores de fosfodiesterasa 5, como el sildenafil y el tadalafil, inducen vasodilatación pulmonar al aumentar los niveles de GMP cíclico en el músculo liso vascular. Este mecanismo, junto con efectos beneficiosos sobre el endotelio y el remodelado vascular, los posiciona como una opción terapéutica efectiva en HAP-ES⁷⁵.

Sildenafil

Para el juicio de la evidencia se utilizó un ensayo clínico controlado y doble ciego SUPER-1⁷⁶, con una extensión abierta de seguimiento a largo plazo (SUPER-2)⁷⁷ y un análisis *post hoc* sobre la HAP asociada al tejido conectivo⁷⁸.

Sobrevida/muerte. En el estudio abierto de seguimiento SUPER-2, las curvas de Kaplan-Meier mostraron que los pacientes tratados con sildenafil tienen mejor supervivencia que los pacientes tratados con placebo. La dosis de 40 mg ofrece el mayor beneficio (HR 0,49), mientras que 20 mg y 80 mg también reducen el riesgo, aunque sin significancia estadística.

Ocurrencia de falla clínica. No se reportó directamente este desenlace en los estudios revisados.

Hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP o trasplante pulmonar o de corazón/pulmón, septostomía atrial o inicio de prostanoides. No fue evaluado como desenlace específico en SUPER-1 ni en SUPER-2.

Empeoramiento clínico. No se analizó como desenlace compuesto, pero se reportó mejoría en clase funcional, lo que sugiere beneficio clínico.

Cambio en la caminata de seis minutos (absoluto o > 15%). En el estudio SUPER-1, realizado a las 12 semanas, el tratamiento con sildenafil mostró mejoría en la distancia de caminata de seis minutos, particularmente con la dosis de 20 mg tres veces al día, que se asoció con un incremento de 42 metros frente a una reducción de 13 metros en el grupo placebo. Aunque las dosis mayores (40 mg y 80 mg tres veces al día) también mostraron incrementos de 36 y 15 metros, respectivamente, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

Mejora de NT-proBNP. No se reportaron datos de NT-proBNP en estos estudios.

Hemodinámica (presión AD, índice cardíaco, saturación venosa de oxígeno, índice de volumen latido de VI). En el estudio SUPER-1, únicamente la dosis de sildenafil de 20 mg tres veces al día logró una reducción significativa en la PAPm, con una disminución de 4,6 mmHg en comparación con placebo. Las dosis mayores, de 40 mg y 80 mg tres veces al día también mostraron reducciones de 2,8 mmHg y 3,2 mmHg, respectivamente, aunque estas no alcanzaron significancia estadística.

Eventos adversos. En el estudio de seguimiento a largo plazo SUPER-2, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con el uso de sildenafil fueron cefalea, dispepsia, diarrea y visión borrosa. También se documentaron eventos menos frecuentes como convulsiones, reacciones de hipersensibilidad (incluida urticaria y angioedema), reflujo gastroesofágico e hipotensión.

Tadalafil

Sobrevida/muerte. En la extensión del estudio PHIRST a 68 semanas (PHIRST-2)⁷⁹, se reportaron 11 defunciones. La supervivencia fue de 95% (IC 95%: 86–99%) con tadalafil 20 mg y de 97% (IC 95%: 89–99%) con 40 mg. El metaanálisis de Khanna también incluyó datos a largo plazo, aunque con baja certeza.

Ocurrencia de falla clínica. En el análisis *post hoc* de AMBITION⁸⁰, el tratamiento combinado con tadalafil y ambrisentán redujo significativamente el riesgo de falla clínica (HR 0,44; IC 95%: 0,22–0,89), incluyendo pacientes con HAP asociada a ES (n = 118).

Hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP o trasplante pulmonar o de corazón/pulmón, septostomía atrial o inicio de prostanoides. El análisis de AMBITION mostró que el grupo con tadalafil y ambrisentán tuvo un menor riesgo de hospitalización relacionada con HAP (7,9% vs. 19,4%; HR 0,63; IC 95%: 0,21–0,61)⁸⁰. El metaanálisis mostró que el tratamiento combinado tadalafil + ambrisentán vs. monoterapia (agrupados) tuvo una disminución del riesgo de 0,44, IC 95%: 0,22 – 0,89, del riesgo de falla clínica (muerte, hospitalización por empeoramiento de HAP, progresión de la enfermedad o respuesta clínica no satisfactoria a largo plazo)⁸¹.

Cambio en caminata de seis minutos (absoluto o > 15%). Los estudios PHIRST-1 y PHIRST-2 demostraron mejoría dosis-dependiente en la distancia recorrida en la caminata de seis minutos con tadalafil. A las 16 semanas se observaron incrementos de 14 metros con 2,5 mg (IC 95%: 6–33), 20 metros con 10 mg (IC 95%: 1–39), 20 metros con 20 mg (IC 95%: 11–44) y 33 metros con 40 mg (IC 95%: 15–50), manteniéndose esta mejoría hasta el final del seguimiento. De forma complementaria, un metaanálisis que evaluó la combinación de tadalafil y ambrisentán reportó mejoría significativa de 47,52 metros (IC 95%: 12,86–82,7), mientras que en el estudio abierto ATPAHSS-O se documentó incremento de 343 a 395 metros (p < 0,001)^{79,82,83}.

Mejora de NT-proBNP. En el subestudio de Sato (ATPAHSS-O), tadalafil + ambrisentán redujeron el NT-proBNP de 426 a 329 pg/mL (p = 0,05)⁸⁴.

Disnea de Borg. No se observaron cambios significativos en la escala de disnea de Borg en los estudios PHIRST^{79,82}. En el estudio ATPAHSS-O se reportó una disminución de 4 a 2,8 puntos (p < 0,02)⁸³.

Hemodinamia (presión AD, índice cardíaco, saturación venosa de oxígeno, índice de volumen latido de VI). Tadalafil ha mostrado efectos hemodinámicos favorables en diversos estudios. En el ensayo PHIRST1⁸², la dosis de 40 mg se asoció con una reducción significativa de la presión arterial pulmonar media (-8,5 mmHg), una disminución de la resistencia vascular pulmonar (-254 dyn × s × cm⁻⁵) y un aumento del índice cardíaco (+0,6 L/min/m²). El estudio abierto ATPAHSS-O, la combinación de tadalafil con ambrisentán produjo disminución de la resistencia vascular pulmonar (de 8,4 a 4,1 unidades Wood, p < 0,01), de la presión arterial pulmonar media (de 42 a 30 mmHg, p < 0,01) y de la presión de la aurícula derecha (de 7 a 5 mmHg), así como incremento en el índice cardíaco (de 2,6 a 3,3 L/min/m², p < 0,01), en el volumen sistólico y en la saturación de oxígeno⁸³. Adicionalmente, mediante resonancia magnética cardíaca, se observaron mejoras significativas en la fracción de eyección del ventrículo derecho y en los volúmenes ventriculares, en particular del ventrículo izquierdo⁸³.

Eventos adversos. En los estudios PHIRST-1 y PHIRST-2, los eventos adversos más frecuentes con tadalafil fueron cefalea (29–53% en PHIRST-1 y 14–16% en PHIRST-2), diarrea (14–26% y 9–16%, respectivamente), náusea (21–24%), dolor de espalda (10–24% en PHIRST-1 y 5–16% en PHIRST-2) y mareo (10–21% y 4–16%). También se reportaron, aunque con menor frecuencia, mialgias (5–21%), vómito (10–19%), dispepsia (5%), edema periférico (10–16%), congestión nasal (16%) y eritema facial (5%). En el seguimiento a las 68 semanas, se reportaron 11 defunciones; sin embargo, la supervivencia estimada fue alta: 95% (IC 95%: 86–99%) con 20 mg y 97% (IC 95%: 89–99%) con 40 mg^{79,82}.

Recomendación. Se recomienda el uso de PDE5-i como tratamiento de primera línea en combinación con vasodilatadores de otro mecanismo de acción (ARE y/o análogos de prostaciclina); en caso de no estar disponible, se puede iniciar temporalmente como monoterapia y escalar a terapia combinada en cuanto sea posible.

Certeza de la evidencia: De Muy Baja ⊕○○○ a Moderada ⊕⊕⊕○
Condicional a favor.

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de endotelina (ARE) para el tratamiento de la HAP-ES?

Los antagonistas del receptor de endotelina (ARE) inhiben la unión de la endotelina-1 a sus receptores en las células del músculo liso, lo que produce vasodilatación, especialmente en la circulación pulmonar, donde estos receptores están sobreexpresados. En México, los ARE disponibles son bosentán y macitentan (antagonistas duales de los receptores A y B), y ambrisentán (selectivo del receptor A). Los eventos adversos más frecuentes incluyen cefalea, edema, anemia y alteraciones en las pruebas de función hepática.

Ambrisentán

Se utilizaron dos metaanálisis/revisiones sistemáticas^{81,85}, tres ensayos clínicos^{83,86,87} y un análisis *post hoc*⁸⁸. Los autores consideraron particularmente el ensayo AMBITION que incluyó a 500 pacientes sin tratamiento previo, de los cuales 187 (37,4%) presentaban HAP-asociada a enfermedad del tejido conectivo. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir: terapia combinada (ambrisentán más tadalafil), ambrisentán más placebo o tadalafil más placebo, y el desenlace primario fue el tiempo hasta el primer evento de falla clínica (muerte, progresión de la enfermedad o respuesta clínica no satisfactoria a largo plazo)⁸⁷; este ensayo tiene un análisis *post hoc* en el que 63% de los pacientes (118 de 187) tenían HAP-ES⁸⁸.

Sobrevida/muerte. Ambrisentán en terapia combinada no ha demostrado reducir la mortalidad (HR 0,54, IC 95% 0,14-2,04)⁹¹.

Ocurrencia de falla clínica. Ambrisentán ha demostrado una reducción significativa del riesgo de falla clínica cuando se utiliza en terapia combinada con tadalafil (HR 0,44, IC 95% 0,22-0,89), con una reducción del riesgo del 56%⁸⁸.

Hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP o trasplante pulmonar o de corazón/pulmón, septostomía atrial o inicio de prostanoides. Ambrisentán en terapia combinada mostró una reducción importante, aunque no significativa, del riesgo de hospitalización por empeoramiento de la HAP (HR 0,36, IC 95% 0,13-1,04, reducción del riesgo del 64%)⁸³.

Empeoramiento clínico. Ambrisentán en terapia combinada no reduce significativamente el riesgo de empeoramiento clínico en comparación con el grupo de monoterapia (HR 0,53, IC 95% 0,23-1,18)⁸⁸.

Cambio en la caminata de seis minutos (absoluto o > 15%). El metaanálisis de Lei mostró que la combinación de ambrisentán y tadalafil mejora significativamente la caminata de seis minutos frente a placebo (DM: 47,42 m; IC 95%: 12,86–82,17)⁸¹.

Mejora de NT-proBNP. El estudio EDITA no encontró diferencias significativas en los niveles de NT-proBNP entre ambrisentán y placebo⁸⁸. En cambio, el estudio ATPAHSS-O sí mostró una reducción significativa, de 1578 ± 2647 a 647 ± 1.127 pg/ml a las 36 semanas ($p < 0,05$), lo que sugiere beneficio⁸⁵.

Hemodinamia. El metaanálisis de Lei reportó una reducción significativa de la PAP con terapia combinada ($-9,15$ mmHg; IC 95%: $-11,89$ a $-6,41$)⁸¹.

Macitentan

Al realizar la búsqueda sistemática se encontraron dos ensayos clínicos aleatorizados^{89,90}, tres estudios observacionales⁹¹⁻⁹³ y un análisis *post hoc*⁹⁴.

Tuvo particular relevancia el estudio de Pulido et al. (SERAPHIN) en el que se evaluaron en 742 pacientes dos dosis de macitentan (3 y 10 mg al día) comparadas con placebo, de los cuales 224 (30%) tenían enfermedad del tejido conectivo. El desenlace compuesto fue el tiempo para la aparición del primer evento de morbimortalidad (MM); el 61,4% del total de pacientes se encontraba recibiendo inhibidores de fosfodiesterasa-5 y 5,4% prostanoides orales o inhalados⁸⁹.

Sobrevida/muerte. De la cohorte de SERAPHIN, 540 pacientes ingresaron al estudio abierto, a largo plazo, encontrando que la supervivencia a 1, 5, 7 y 9 años fue de 95% (IC 95% 91,3-97,1), 73,3% (IC 95%

66,6-78,9), 62,6% (IC 95% 54,6-69,6) y 52,7% (IC 95% 43,6-61,0), respectivamente⁹⁰.

Ocurrencia de falla clínica. En SERAPHIN se demostró que macitentan 3 y 10 mg, prolongó significativamente el tiempo hasta el primer evento de MM comparado con placebo, RR 0,70; IC 97,5%, 0,52 a 0,96; $p = 0,01$ y RR 0,55; IC 97,5%, 0,39 a 0,76; $p < 0,001$, respectivamente. En el subgrupo HAP-enfermedad del tejido conectivo, la dosis de 10 mg mostró el mismo efecto, RR 0,58 IC 97,5%; 0,33 a 1,02; $p = 0,05$ ⁹⁴.

Hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP o trasplante pulmonar o de corazón/pulmón, septostomía atrial o inicio de prostanoides. En un subanálisis de SERAPHIN, la dosis de 10 mg mostró una disminución significativa del riesgo de hospitalización por HAP (RR 0,48; IC 95%: 0,34–0,70; $p < 0,0001$) y de hospitalización o muerte por HAP (RR 0,50; IC 97,5%: 0,34–0,75; $p < 0,001$)⁸⁸.

Cambio en la caminata de seis minutos (absoluto o > 15%). En SERAPHIN, macitentan a 10 mg mejoró significativamente la capacidad funcional con un incremento de 22,8 metros (IC 97,5%: 4,0–41,5; $p = 0,008$) en la caminata de seis minutos⁸⁹.

Mejoría NT-proBNP. El tratamiento con macitentan se asoció con una reducción significativa en los niveles de NT-proBNP (disminución de -303 fmol/ml, de -533 a -73 , $p < 0,05$)⁹¹.

Hemodinamia (presión AD, índice cardíaco, saturación venosa de oxígeno, índice de volumen latido de VI). El tratamiento con macitentan aumentó significativamente el índice cardíaco (0,63 L/min/m²; IC 95%: 0,33–0,93; $p < 0,05$) y redujo la resistencia vascular pulmonar ($-38,5$; IC 95%: $-47,8$ a $-27,5$) y la PAP media ($-6,4$ mmHg; IC 95%: $-10,2$ a $-2,5$)⁹¹.

Bosentán

La evidencia incluye dos revisiones sistemáticas/metaanálisis^{81,95}, un estudio prospectivo⁹⁶ y el ensayo pivotal BREATHE-1⁹⁷; este último comparó bosentán en pacientes con HAP clase funcional III-IV e incluyó 80/213 (37,5%) con HAP-ES.

Sobrevida/muerte. En el estudio observacional de McLaughlin, bosentán como tratamiento inicial de primera línea mejoró significativamente la supervivencia en pacientes con HAP-ES; la supervivencia a 1, 2 y 3 años fue de 82%, 67% y 64%, respectivamente, comparada con ~45%, ~35% y ~28% reportados en cohortes históricas sin tratamiento⁹⁶.

Empeoramiento clínico. El estudio BREATHE-1 demostró que bosentán retrasó significativamente el tiempo hasta el empeoramiento clínico en comparación con placebo ($p = 0,002$)⁹⁷.

Cambio en caminata de seis minutos (absoluto o > 15%). Bosentán no mostró un efecto significativo en la C6M^{81,95}.

Eventos adversos ARE. En comparación con placebo, los antagonistas del receptor de endotelina (ARE) se asociaron con un mayor riesgo de alteraciones en las pruebas de función hepática (RR 2,38), edema periférico (RR 1,44) y anemia (RR 2,69). Al analizar por fármaco, bosentán se asoció con mayor riesgo de los tres eventos adversos, mientras que ambrisentán solo incrementó el riesgo de edema, y macitentan, el de anemia⁸⁵.

Recomendación. Se recomienda el uso de antagonistas del receptor de endotelina (ambrisentán, macitentan, bosentán) como tratamiento de primera línea en combinación con vasodilatadores con otro mecanismo de acción (PDE5-i, análogos de prostacilinas y estimulador de guanilatociclasa soluble); en caso de no estar disponible, se puede iniciar temporalmente como monoterapia y escalar a terapia combinada en cuanto sea posible.

Certeza de la evidencia: De Muy Baja ⊕○○○ a Moderada ⊕⊕○○
Condicional a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de selexipag para el tratamiento de la HAP-ES?

Selexipag es un agonista selectivo del receptor de prostaciclina (IP) administrado por vía oral que promueve la vasodilatación y ejerce efec-

tos antiproliferativos en la vasculatura pulmonar, por lo que se ha propuesto su uso en la HAP-ES.

Se identificaron dos revisiones sistemáticas con metaanálisis relevantes: una publicada por Erdogan et al.⁹⁸, centrada en HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, y otra por Wang et al.⁹⁹, que comparó la eficacia y seguridad de diferentes dosis de selexipag. Además, se incluyó el ensayo clínico aleatorizado pivotal GRIPHON¹⁰⁰, que evaluó la eficacia de selexipag en pacientes con HAP, así como su extensión abierta y su análisis *post hoc*. Entre estos, destaca el análisis de subgrupo publicado por Gaine et al.¹⁰¹, centrado en pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Sobrevida/muerte. Los resultados del estudio GRIPHON demostraron que selexipag reduce significativamente el tiempo hasta un evento de morbimortalidad (empeoramiento clínico, necesidad de prostanoides parenterales, atropiostomía, trasplante pulmonar o muerte por cualquier causa), independientemente del tratamiento basal recibido; estos eventos ocurrieron en el 41,6% del grupo placebo frente al 27% del grupo tratado con selexipag (HR 0,60; IC 95%: 0,46–0,78; $p < 0,001$).

En una extensión abierta del estudio GRIPHON, publicada por Nazareno Galié et al., los resultados mostraron supervivencia con terapia combinada que incluía el uso de selexipag de 92% al año, 79,3% a tres años, 71,2% a cinco años y 63% a siete años, sin control activo o placebo durante este período.

Cambio en caminata de seis minutos (absoluto $o > 15\%$). En el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo (PAH-CTD) del estudio GRIPHON, el uso de selexipag mostró efecto modesto pero favorable en la prueba de caminata de seis minutos (6-MWD), con reducción media de dos metros desde la basal, en comparación con disminución de 10 metros en el grupo placebo (efecto del tratamiento: 12 m, IC 95%: -4 a 27).

Mejoría NT-proBNP. GRIPHON, en su análisis *post hoc*, mostró disminución significativa del NT-proBNP en el grupo tratado (mediana: -55,5 ng/L), frente a un aumento en el grupo placebo (mediana: +13 ng/L), con diferencia estimada de tratamiento de -140 ng/L (IC 95%: -265 a -51), lo que sugiere mejora en la carga cardíaca.

Hemodinamia (presión AD, índice cardíaco, saturación venosa de oxígeno, índice de volumen latido de VD). Wang et al. realizaron un metaanálisis donde se compararon 13 estudios, mostrando respuesta favorable en índice cardíaco con aumento de 0,30 L/min/m² (95% CI: 0,15–0,46 L/min/m², $p = 0,0001$) a dosis media (600 mcg a 1.000 mcg), en presión de aurícula derecha no se observó diferencia entre los grupos de intervención y placebo⁹⁹.

Eventos adversos ARE. Los principales efectos adversos observados fueron: cefalea (64%), diarrea (41%), náusea (33%), dolor mandibular (27%), emesis (17%), dolor en las extremidades (17%), disminución del apetito (17%), artralgias (17%).

Recomendación. Se recomienda el uso de selexipag en pacientes con HAP-ES, con riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto, que requieren intensificación del tratamiento, en combinación con ARE o PDE5-i, en pacientes seleccionados.

Calidad de la evidencia: De baja ⊕⊕○○ a Moderada ⊕⊕⊕○
Condicional a favor.

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de Riociguat para el tratamiento de la HAP-ES?

Riociguat es un fármaco estimulador de guanilato ciclasa soluble cuyo mecanismo de acción dual permite tanto estimular directamente la guanilato ciclasa como aumentar la sensibilidad al óxido nítrico endógeno. Además de su efecto vasodilatador, posee propiedades antifibróticas, antiproliferativas y antiinflamatorias. Puede utilizarse en combinación con antagonistas del receptor de endotelina o análogos de prostaciclina, pero no debe combinarse con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5i), debido al riesgo de efectos adversos por la acción sobre la misma vía del óxido nítrico.

Sobrevida/muerte. En el análisis *post hoc* del estudio PATENT-2¹⁰², la sobrevida a dos años en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo (HAP-ETC) fue del 93%, comparable a la observada en pacientes con HAP idiopática. Este hallazgo resulta relevante, ya que estudios previos han reportado una menor supervivencia en la población con HAP-ETC. De forma complementaria, en el estudio RESPITE¹⁰³ (fase IIIb, abierto y no controlado), no se registraron muertes durante las 24 semanas de seguimiento.

Ocurriencia de falla clínica. En el estudio PATENT-1, a las 12 semanas de seguimiento, ningún paciente con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (HAP-ETC) tratado con riociguat presentó eventos clínicos de empeoramiento, en contraste con el 12% en el grupo placebo¹⁰². De manera similar, en el estudio RESPITE se observó una mejoría funcional sostenida, sin evidencia de empeoramiento clínico en la mayoría de los pacientes; sin embargo, la ausencia de grupo comparador y el diseño no controlado del estudio limitan la solidez de estas conclusiones¹⁰³.

Hospitalizaciones por empeoramiento de HAP o trasplante pulmonar o corazón/pulmón, septostomía arial o inicio de prostanoides. No reportadas específicamente como desenlace en PATENT o RESPITE.

Cambio en la caminata de seis minutos (absoluto $o > 15\%$). En el estudio PATENT-1, el grupo tratado con riociguat mostró una mejoría de cuatro metros en la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, mientras que el grupo placebo presentó una disminución de 37 metros. En el subgrupo específico de pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (HAP-ETC), el incremento medio fue de 28 metros (IC 95%: -4 a 61 m)¹⁰². Por su parte, en el estudio RESPITE, realizado en pacientes con respuesta insuficiente a inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, el cambio a riociguat se asoció con un aumento promedio de 31 metros en la caminata de seis minutos a las 24 semanas de seguimiento¹⁰³.

Mejoría NT-proBNP. En el estudio PATENT-1, los niveles de NT-proBNP disminuyeron en 98 pg/mL en el grupo tratado con riociguat, en contraste con un aumento de 142 pg/mL en el grupo placebo. Esta tendencia se mantuvo en el estudio de extensión PATENT-2, donde la reducción fue de 274 pg/mL en el grupo con riociguat, frente a 54 pg/mL en el grupo placebo¹⁰². De forma complementaria, en el estudio RESPITE también se observaron reducciones significativas en los niveles de NT-proBNP tras el cambio a riociguat, lo que sugiere un beneficio sostenido en este biomarcador¹⁰³.

Hemodinámica (presión AD, índice cardíaco, saturación venosa de oxígeno, índice de volumen latido de VD): En el estudio PATENT-1, la resistencia vascular pulmonar (PVR) disminuyó en -132 dyn \times s \times cm⁻⁵ en el grupo tratado con riociguat, comparada con reducción de -79 dyn \times s \times cm⁻⁵ en el grupo placebo. Esta mejoría fue aún más pronunciada en el estudio PATENT-2, con reducción de -181 dyn \times s \times cm⁻⁵ frente a -37 dyn \times s \times cm⁻⁵¹⁰². De manera consistente, en el estudio RESPITE también se documentó mejoría del índice cardíaco, así como reducciones significativas tanto en la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) como en la PVR, respaldando el beneficio hemodinámico del riociguat en pacientes con HAP¹⁰³.

Eventos adversos. El perfil de seguridad del riociguat fue similar en los pacientes con HAP-ETC y con HAP del grupo total incluido en el estudio. Las reacciones adversas más comunes incluyeron cefalea, dispepsia, gastritis, mareo, náusea, diarrea, hipotensión, vómito, anemia, reflujo gastroesofágico (RGE) y constipación. Eventos adversos menos comunes incluyeron palpitaciones, congestión nasal, epistaxis, disfagia, distensión abdominal, edema periférico y hemoptisis.

Recomendación. Se recomienda el uso de riociguat combinado con ARE o análogos de prostaciclina, como segunda línea de tratamiento en pacientes con HAP-ES que, tras evaluación de seguimiento (estratificación en cuatro grupos), se encuentren en riesgo intermedio-bajo y no hayan alcanzado objetivos clínicos adecuados con PDE5i.

No se debe combinar riociguat con los PDE5-i.

Certeza de la evidencia: Muy Baja ⊕○○○ a Baja ⊕⊕○○
Condicional a favor

Pregunta clínica: ¿se recomienda el uso de análogos de prostaciclina para el tratamiento de HAP-ES?

Iloprost

Es un análogo de la prostaciclina (PGI₂) con efectos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, mediados por el aumento de AMPc intracelular. Esta acción ayuda a disminuir el desequilibrio presente en la HAP asociada a ES, donde predominan mediadores como el tromboxano A₂ y la serotonina, que favorecen la vasoconstricción, el remodelamiento vascular y la trombosis. Además de mejorar el tono vascular, iloprost tiene efectos inotrópicos positivos y propiedades antirremodeladoras, contribuyendo al incremento del gasto cardíaco y ofreciendo beneficios clínicos en pacientes con HAP, especialmente cuando hay disminución en la producción endógena de prostaciclina. Está disponible en forma inhalada o IV; su vida media es corta (~30 min) y dilata selectivamente arterias pulmonares distales. La vía inhalada es preferida por su mejor tolerabilidad, administrándose 6-9 veces al día en dosis de 2,5 a 5 mcg mediante nebulizador ultrasónico.

Sobrevida/muerte. Un estudio observacional prospectivo de Ramjug et al. evaluó iloprost IV en pacientes con HAP idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo. Reportó sobrevida del 64% a 2 años, del 26% a 3 años y del 21% a 5 años en la cohorte con HAP-ETC¹⁰⁴.

Ocurrencia de falla clínica. El estudio de McLaughlin demostró que la combinación de iloprost inhalado + bosentán se asoció a un retraso en el tiempo al deterioro clínico ($p < 0,02$) comparado con bosentán solo. El desenlace compuesto incluía muerte relacionada con HAP, hospitalización, inicio de un nuevo tratamiento específico, trasplante pulmonar o septostomía atrial⁹⁶.

Hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP o trasplante pulmonar o de corazón/pulmón, septostomía atrial o inicio de prostanoides. Aunque no se reportó específicamente el número de hospitalizaciones en los estudios pivotaes, el desenlace compuesto de deterioro clínico en McLaughlin incluía hospitalizaciones y se observó una menor proporción de eventos en el grupo tratado con la combinación bosentán-iloprost.

Cambio en la caminata de seis minutos (absoluto $o > 15\%$). En el ensayo clínico de Olschewski (2002), iloprost inhalado incrementó significativamente la caminata en 36,4 metros frente al placebo ($p = 0,004$). En el estudio de McLaughlin, la combinación con bosentán mostró mejoría de 30 vs. 4 m con bosentán solo ($p = 0,05$).

Mejora de NT-proBNP. No se reportaron cambios en NT-proBNP en los estudios analizados con iloprost, específicamente en población con HAP-ETC o SSC. Este desenlace no fue abordado en los ensayos clave.

Hemodinámica (presión AD, índice cardíaco, saturación venosa de oxígeno, índice de volumen latido de VD). En el estudio de Olschewski (2002), tras 12 semanas de tratamiento, iloprost mostró una reducción significativa tanto en la presión arterial pulmonar media (PAPm) como en la resistencia vascular pulmonar (RVP), con efecto vasodilatador también en la circulación sistémica. En el seguimiento a dos años (Olschewski, 2010), se documentó una disminución de la PAPm de 11.2 ± 14.4 mmHg y de la RVP de -389 ± 353 dyn \times s \times cm⁻⁵, ambos con $p < 0,001$. Por su parte, en el estudio de McLaughlin, la combinación de iloprost inhalado con bosentán redujo significativamente la PAPm en 8 mmHg y la RVP en -254 dyn \times s \times cm⁻⁵ ($p < 0,001$).

Eventos adversos. El uso de iloprost se ha asociado con efectos adversos, más frecuentes por vía intravenosa que por inhalación. En estudios con iloprost inhalado se reportaron eritema facial (26,7%), tos (38,6%), cefalea (29,7%) y dolor mandibular (11,9%) con frecuencia significativamente mayor que con placebo. Por otro lado, con la administración intravenosa, utilizada principalmente en el tratamiento del fenómeno de Raynaud en pacientes con ES, los eventos adversos más comunes fueron cefalea (100%), náuseas y vómitos (83%), dolor mandibular (69%), mialgias (34%), diarrea (28%), hipotensión (14%) y arritmias (7%). Se prefiere iloprost inhalado por su perfil de seguridad.

Treprostinil

Treprostinil es un análogo sintético de prostaciclina (PGI₂) que actúa sobre receptores IP endoteliales, promoviendo la vasodilatación pulmonar y sistémica, la inhibición plaquetaria y los efectos antiproliferativos en el músculo liso vascular. Estos mecanismos ayudan a contrarrestar el remodelamiento vascular y la trombosis *in situ* característicos de la HAP-ES. Está disponible en las siguientes formulaciones: parenteral (IV o SC), inhalada y oral, lo que permite un tratamiento individualizado.

Sobrevida/muerte. En el estudio de Williams MH et al., se observó mejoría en la supervivencia de pacientes con HAP-ES tratados con prostanoides (incluyendo treprostinil) y bosentán en comparación con un grupo control histórico: 81% a un año y 71% a dos años, frente a 68% y 47%, respectivamente ($p = 0,016$)¹⁰⁵. El metanálisis de Khanna D. et al., también demostró que la adición de treprostinil (como parte de un régimen combinado) redujo en 36% el riesgo de eventos de morbimortalidad, tanto en la población general como en el subgrupo de HAP asociada a ETC (HR 0,64, IC 95% 0,51–0,81, $p < 0,001$)¹⁰⁶. Además, en el análisis *post hoc* del estudio FREEDOM-EV, Benza R. et al. mostraron un beneficio neto en la sobrevida, particularmente en pacientes con alto riesgo de muerte, aunque con heterogeneidad de la muestra¹⁰⁷.

Ocurrencia de falla clínica. El estudio FREEDOM-EV¹⁰⁸ demostró una disminución significativa de eventos de deterioro clínico con treprostinil oral en combinación con otras terapias, con razón de riesgo (RR) de 0,74 (IC 95%, 0,56–0,97; $p = 0,028$). McLaughlin V. et al.¹⁰⁹ también reportaron que la adición de treprostinil inhalado redujo los eventos de deterioro clínico en comparación con placebo. Simonneau G. et al.¹¹⁰ mostraron una disminución de los síntomas de disnea y un deterioro clínico con treprostinil subcutáneo. En el estudio de Rhee, el deterioro clínico (inicio de terapia de rescate, hospitalización o muerte) ocurrió en el 14% de los pacientes con HAP-ES, sin diferencias notables en comparación con HAP idiopática¹¹¹.

Hospitalizaciones por empeoramiento de HAP o trasplante pulmonar o de corazón/pulmón, septostomía auricular o inicio de prostanoides. Aunque no todos los estudios lo abordan directamente como desenlace primario, en el FREEDOM-EV se incluye la hospitalización por HAP dentro de la definición compuesta de deterioro clínico, en la que se observó una reducción significativa en el grupo tratado con treprostinil. No se reportaron hospitalizaciones relacionadas con efectos adversos en los estudios de treprostinil subcutáneo¹⁰⁸.

Cambio en la caminata de seis minutos (absoluto $o > 15\%$). Los efectos sobre la capacidad de ejercicio fueron consistentes, pero moderados. En FREEDOM-EV¹⁰⁸, se observó un incremento de 14 metros a la semana 24 con treprostinil oral. McLaughlin et al. (2010) reportaron mejoría de 21,6 m con treprostinil inhalado y el 52% de los pacientes aumentaron ≥ 20 metros. Simonneau et al.¹¹⁰ observaron un incremento de $36,1 \pm 10$ m con la vía subcutánea. En el metaanálisis de Khanna, la monoterapia con treprostinil se asoció a un incremento medio de 28,3 m en HAP-ETC (20,4 m para ES, $p < 0,001$), aunque en el subanálisis específico para ES, las diferencias no alcanzaron significancia estadística¹⁰⁶.

Mejora de NT-proBNP. McLaughlin et al.¹⁰⁹ documentaron una reducción media de 57 pg/ml de NT-proBNP en el grupo de treprostinil inhalado, frente a un aumento de 40 pg/ml en el grupo placebo. En FREEDOM-EV, también se reportó una disminución progresiva de NT-proBNP entre las semanas 12 y 48.

Hemodinamia (presión AD, índice cardíaco, saturación venosa de oxígeno, índice de volumen latido de VD). Treprostinil mostró beneficios hemodinámicos consistentes. Simonneau et al. reportaron una mejoría significativa en la presión auricular derecha, PAPm, índice cardíaco, RVP y la saturación venosa mixta. En el estudio de Williams et al., la RVP mejoró significativamente en el grupo actual de prostanoides vs. controles históricos. Grüning et al. también reportaron disminución significativa de RVP (-21,5%) y aumento del gasto cardíaco (+11,3%, $p = 0,005$)¹⁰⁵.

Eventos adversos. El perfil de eventos adversos varía según la vía de administración. Treprostinil oral se asoció frecuentemente a cefa-

lea (69%), náuseas (39%), diarrea (37%) y dolor mandibular (25%); en FREEDOM-EV, el 18,8% de los pacientes descontinuaron el tratamiento por efectos adversos. Con treprostinil inhalado el evento adverso más frecuente fue la tos (54%). Treprostinil SC se asoció principalmente con dolor en el sitio de aplicación (85%), sin infecciones documentadas. El 27% de los pacientes en un estudio de Keogh et al. abandonaron por esta causa.

El uso de estos fármacos debe individualizarse y reservarse para centros con experiencia, dada la complejidad de su administración y la necesidad de una titulación cuidadosa.

Recomendación. Se recomienda el uso de treprostinil endovenoso en pacientes con HAP-ES clasificados como de alto riesgo, como parte de la triple terapia inicial o de seguimiento, junto con PDE5-i o estimulador de la guanilato ciclasa soluble y ARE.

Calidad de la evidencia: De baja ⊕⊕○○ a Moderada ⊕⊕⊕○

Condicional a favor

Recomendación. Se recomienda el uso de treprostinil subcutáneo o iloprost en pacientes con HAP-ES clasificados como de riesgo intermedio como parte de la triple terapia de seguimiento, junto con PDE5-i o estimulador de la guanilatociclasa soluble y ARE.

Certeza de la evidencia: Muy Baja ⊕○○○ a Baja ⊕⊕○○

Condicional a favor

Perspectivas de tratamiento

Recientemente se publicó información relevante que discutiremos brevemente aquí, ya que podría integrarse en el arsenal terapéutico de la ES; sin embargo, no fue incluida en la revisión sistemática porque se publicó después de ella.

Sotatercept es una proteína de fusión compuesta por un dominio extracelular del receptor tipo IIA de la activina, fusionado con un dominio Fc de la IgG1 humana; actúa como ligando de activinas y de factores de diferenciación de crecimiento (proteínas de la superfamilia de TGF-β), lo que mejora el equilibrio entre la vía de los factores de diferenciación de crecimiento y la vía de la proteína morfogenética ósea (BMP, por sus siglas en inglés). La inhibición de estos ligandos mejora la homeostasis vascular pulmonar, favorece las vías que inhiben la proliferación celular y promueve la apoptosis. Los ensayos publicados sobre su eficacia y seguridad son PULSAR (fase 2) y STELLAR (fase 3)¹¹².

STELLAR fue un ensayo clínico de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó a 323 pacientes con HAP en tratamiento de base optimizado. De estos pacientes, 48 (14,9%) tenían HAP asociada a ETC, incluyendo ES. Sotatercept demostró mejoría significativa en la caminata de seis minutos a las 24 semanas (+40,8 m vs. placebo; $p < 0,001$), así como reducciones en resistencia vascular pulmonar ($-395,5 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$), NT-proBNP ($-1,041 \text{ pg/mL}$) y mejoría en el índice cardiaco ($+0,24 \text{ L/min/m}^2$). Además, redujo 84% el riesgo de empeoramiento clínico o muerte (HR 0,16; IC 95%: 0,08–0,35).

Los efectos adversos más comunes fueron epistaxis, hipertensión arterial, trombocitopenia y telangiectasias, con un perfil de seguridad manejable.

En la actualidad se están explorando nuevas terapias para la EPID-ES. Nerandomilast es un inhibidor de PDE4 que demostró su eficacia en el ensayo de fase III (FIBRONEER-ILD), con 1.176 pacientes con fibrosis pulmonar progresiva, de los cuales aproximadamente un tercio correspondía a EPID asociada a enfermedades autoinmunes, lo que refuerza su relevancia en este subgrupo. Nerandomilast (9 mg y 18 mg, dos veces al día) redujo significativamente el declive de la CVF a las 52 semanas frente a placebo (-84,6 ml y -98,6 ml, respectivamente, frente a -165,8 ml), con diferencias de 67 a 81 ml a favor del tratamiento ($p < 0,001$). En cuanto a seguridad, la diarrea fue el evento adverso más frecuente (36,6% con 18 mg, 29,5% con 9 mg vs. 24,7% con placebo), mientras que los eventos adversos graves ocurrieron en proporciones similares entre los grupos, sugiriendo un perfil globalmente manejable¹¹³.

Por otra parte, se están investigando otras dianas farmacológicas con eficacia en el lupus, como belimumab o anifrolumab, como estrategias

terapéuticas emergentes para detener la progresión en EPID-ES y en la afección cutánea, respectivamente.

Finalmente, cabe mencionar que, aunque algunas guías publicadas recientemente para el manejo de neumopatía intersticial en enfermedades autoinmunes recomiendan el uso de dosis altas de glucocorticoides en pacientes con neumopatía asociada a ECT refractaria o en el contexto del paciente crítico por progresión de la enfermedad intersticial¹¹⁶, no hay evidencia que sustente su uso en pacientes con EPID-ES.

Conclusión

Esta es la primera parte del primer documento de consenso de tratamiento para la ES en México, desarrollado por un grupo multidisciplinario e interdisciplinario de especialistas en el área, con metodología bibliográfica rigurosa que busca ayudar a los clínicos a tomar decisiones informadas, basadas en la mejor evidencia posible, para el manejo farmacológico sistémico de los pacientes con ES.

Para la afección cutánea en pacientes con ES difusa, se recomienda el uso de MMF como primera línea, otras opciones en casos en los que no se pueda utilizar MMF o en casos refractarios son CFM y rituximab. No se recomienda el uso de glucocorticoides en la afección cutánea. El metotrexate se recomienda solo en afección cutánea y articular leves y aisladas.

Para la neumopatía intersticial en pacientes con ES se recomienda el uso de MMF como primera línea, y la ciclofosfamida y el RTX como segunda línea. Se recomienda agregar nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar progresiva o con EPID extensa $> 10\%$. No se recomienda el uso de glucocorticoides para la afección pulmonar.

La utilidad de otros inmunosupresores y antifibróticos para la afección cutánea y pulmonar todavía no se puede determinar con claridad.

Para la HAP-ES, se recomienda un tratamiento combinado con dos o más fármacos de mecanismos de acción distintos. Los PDE5-i y los antagonistas de receptores de endotelina se recomiendan como primera línea combinados entre sí, y pueden agregarse los análogos de prostaciclina o los estimuladores de la guanilato ciclasa según la estratificación de riesgo.

Financiamiento

La revisión bibliográfica fue patrocinada mediante un donativo irrestricto de Boehringer Ingelheim al Colegio Mexicano de Reumatología. La compañía farmacéutica no ejerció ninguna influencia en la revisión bibliográfica, la metodología ni el contenido del manuscrito.

Contribución de los autores

KCHA, JRS, GMR y TSRR integraron el Comité Directivo y fueron responsables de la coordinación general del proyecto y de la redacción final del manuscrito.

OVL participó como revisora del documento.

El resto de los autores formó parte del proceso metodológico, incluyendo la elaboración de las preguntas PICO, la priorización de desenlaces, la revisión por pares de la evidencia, la participación en el consenso Delphi y la formulación de las recomendaciones.

La compañía AMEXHTA se limitó exclusivamente a la asesoría metodológica, incluyendo el apoyo en las estrategias de búsqueda, la construcción y evaluación de tablas GRADE, la síntesis metodológica de la evidencia y la facilitación técnica del proceso Delphi. AMEXHTA no tuvo participación ni voto en la selección de los temas clínicos, la elaboración de las preguntas PICO, la priorización de desenlaces, la selección de estudios, la redacción de las recomendaciones, la votación del consenso ni en la redacción final del documento.

Los miembros del Comité de Guías de Esclerosis Sistémica del Colegio Mexicano de Reumatología, además de los coautores de este manuscrito, son: Deshiré Alpizar, Emmanuel Abimelec Camacho, Ale-

Jandro Díaz Borjón, Marco Ulises Martínez Martínez, Graciela Meza López y Olguín, Luis Valdés y Carmen Zamora Medina.

Conflicto de intereses

Todos los participantes firmaron una declaración de conflicto de intereses (COI) al inicio del proyecto; dichas declaraciones están bajo el resguardo del Comité Directivo.

KCHA, JRS, NIRG, KPME, TSRR han recibido honorarios por conferencias de Boehringer Ingelheim.

Los demás autores no declararon conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las Mesas Directivas del Colegio Mexicano de Reumatología correspondientes a los años 2020, 2021, 2022, 2023, 2024 y 2025; a la compañía AMEXHTA por el apoyo metodológico; a Boehringer-Ingelheim por el donativo irrestricto otorgado al Colegio Mexicano de Reumatología y a los miembros del Comité de Guías de Esclerosis Sistémica del Colegio Mexicano de Reumatología por su colaboración en el desarrollo de este proyecto.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2026.502164>.

Bibliografía

- Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401:304–318, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01692-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0).
- Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis and Rheum*. 2014;44:208–219, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.010>.
- Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2:11–18, <http://dx.doi.org/10.5301/jrsd.5000231>.
- Steen VD, Medsger TA. The palpable tendon friction rub. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1146–1151, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400620>.
- Bautista Sanchez R, Khader Y, Khanna D. Management of cutaneous manifestations of systemic sclerosis: current approaches and emerging therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2025;37:167–175, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000001082>.
- Kersten BE, den Broeder N, van den Hoogen FHJ, Knaapen-Hans HAK, van den Ende CHM, Vonk MC. Treatment with cyclophosphamide i.v. pulse therapy is an option for effective treatment of skin fibrosis in patients with early systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2020;59:1550–1555, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez487>.
- Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;32:166–171.
- Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>.
- Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, Scorza R. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:135–139.
- Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:110–116, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.066985>.
- Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP. Factors predicting development of renal involvement progressive systemic sclerosis. *Am J Med*. 1984;76:779–786.
- Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:167–178, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0374-8>.
- Omar MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis: A systematic review. *PLoS One*. 2015;10:e0124205, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124205>.
- Boulos D, Ngian G-S, Rajadurai A, et al. Long-term efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil therapy in diffuse scleroderma skin disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:481–488, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13035>.
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708–719, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30152-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7).
- Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann*

- Rheum Dis*. 2017;76:1207–1218, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210503>.
- Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: Post hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res*. 2018;70:439–444, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23282>.
- Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86:301–307, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>.
- Nabai L, Kilani RT, Aminuddin F, Li Y, Ghahary A. Methotrexate modulates the expression of MMP-1 and type 1 collagen in dermal fibroblast. *Mol Cell Biochem*. 2015;409:213–224, <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-015-2526-8>.
- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1351–1358, doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6%3C1351::AID-ART227%3E3.0.CO;2-I.
- Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, Tomlinson GA. Shifting our thinking about uncommon disease trials: The case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36:323–329, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.071169>.
- van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364–372, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.364>.
- Brummaier T, Pohanka E, Studnicka-Benke A, Pieringer H. Using cyclophosphamide in inflammatory rheumatic diseases. *Eur J Intern Med*. 2013;24:590–596, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.02.008>.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655–2666.
- Kuster S, Jordan S, Elhai M, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort. *RMD Open*. 2022;8:e002477, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002477>.
- Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (fasScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387:2630–2640, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00232-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00232-4).
- Khanna SD, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab in systemicsclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:963–974.
- Khanna D, Lin CJF, Frust DE, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis–interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:674–684, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202103-07140C>.
- Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemicsclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (fasScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:212–220, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211682>.
- Tang R, Yu J, Shi Y, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106389, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106389>.
- Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e489–e497, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00107-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00107-7).
- Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4:e546–e555, [http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913\(22\)00131-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913(22)00131-x).
- Henrique-Neto Á, Vasconcelos MYK, Dias JBE, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: Brazilian experience. *Adv Rheumatol*. 2021;61:9, <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-021-00166-8>.
- Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:498–506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60982-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60982-3).
- van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490–2498, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.6368>.
- Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35–47, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1703327>.
- Keret S, Henig I, Zuckerman T, et al. Outcomes in progressive systemic sclerosis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation compared with combination therapy. *Rheumatology*. 2024;63:1534–1538, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kead457>.
- Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15:255–273, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.006>.
- Distler JHW, Jünger A, Huber LC, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:311–322, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22314>.
- Liakouli V, Ciaffi J, Ursini F, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:931–942, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2020.1813569>.

41. Chikhoun L, Poggi C, Moreau J, et al. JAK inhibitors (JAKI): Mechanisms of action and perspectives in systemic and autoimmune diseases. *Rev Med Interne*. 2025;46:89–106, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2024.10.452>.
42. You H, Xu D, Hou Y, et al. Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2021;60:2472–2477, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa613>.
43. Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, Matucci-Cerinic M, Batalov AZ. Tocifacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatol Int*. 2021;41:1743–1753, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04956-7>.
44. Hou Z, Su X, Han G, et al. JAK1/2 inhibitor baricitinib improves skin fibrosis and digital ulcers in systemic sclerosis. *Front Med*. 2022;9:859330, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.859330>.
45. Nadashkevich O, Davis P, Fritzier M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25:205–212, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-1157-y>.
46. Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, Sodagari F, Toofanjin N. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32:2431–2444, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-1967-y>.
47. Poormoghim H, Rezaei N, Sheidaie Z, et al. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement—a retrospective study. *Rheumatol Int*. 2014;34:1691–1699, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-3026-y>.
48. Hoffmann-Vold A-M, Allnare Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:219–227, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217455>.
49. Ma X, Tang R, Luo M, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:3185–3193, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05794-5>.
50. Panopoulos ST, Bournia V-K, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfrikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung*. 2013;191:483–489, <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-013-9499-8>.
51. Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:123, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1015-0>.
52. Fretheim H, Midtvedt Ø, Volkman E, Garen T, Lund MB, Aaløkken T, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease in a real life scenario. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):106, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.4819>.
53. Owen C, Ngian GS, Elford K, et al. Mycophenolate of etilisan effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 100):170–176.
54. Kim HJ, Tashkin DP, Gjerston DW, et al. Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1367–1371, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208929>.
55. Barnes H, Ghazipura M, Herman D, et al. Cyclophosphamide in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21:122–135, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202301-0530C>.
56. Borrirukwitsak S, Tantayakom P, Katchamart W. Efficacy and safety of rituximab on lung and skin involvement in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:2779–2789, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05542-1>.
57. Macrea M, Ghazipura M, Herman D, et al. Rituximab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21:317–327, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202301-0550C>.
58. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60:557–567, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa550>.
59. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology*. 2018;57:2106–2113, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key213>.
60. Ghazipura M, Macrea M, Herman D, et al. Tocilizumab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21:328–337, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202301-0560C>.
61. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1301–1310, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41668>.
62. Ciaffi J, van Leeuwen NM, Boonstra M, et al. Evolution of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease one year after hematopoietic stem cell transplantation or cyclophosphamide. *Arthritis Care Res*. 2022;74:433–441, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24451>.
63. Pugnet G, Petermann A, Collot S, et al. Changes on chest HRCT in systemic sclerosis-related interstitial lung disease after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Rheumatology*. 2023;62:SI32–SI42, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac319>.
64. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518–2528, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>.
65. Herman D, Ghazipura M, Barnes H, et al. Nintedanib therapy alone and combined with mycophenolate in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: systematic reviews and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21:474–485, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202301-0810C>.
66. Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol*. 2016;43:1672–1679, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.151322>.
67. Acharya N, Sharma SK, Mishra D, Dhooria S, Dhir V, Jain S. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease—a randomised controlled trial. *Rheumatol Int*. 2020;40:703–710, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04565-w>.
68. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:1030–1039, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-3420C>.
69. Khanna D, Spino M, Bernstein E, et al. Combination therapy of mycophenolatemofetil and pirfenidone vs mycophenolate alone: results from the Scleroderma Lung Study III. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:1045–1047, <http://dx.doi.org/10.1002/art.42355>.
70. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:147–157, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8).
71. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618–3731, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
72. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182–189, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1.182>.
73. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of b-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:209–221, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202009-3481OC>.
74. Rodolfi S, Ng CCM, Bejerano AMR, Kanitkar M, Ong VH, Denton CP. Impact of immunosuppression on development and outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43.
75. Hong JH, Kwon YS, Kim IY. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13:183–192, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1244265>.
76. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353.
77. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011;140:1274–1283, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2010.09.069>.
78. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Journal Rheumatol*. 2007;34:2417–2422.
79. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:768–774, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.004>.
80. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:894–901, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30307-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30307-1).
81. Lei Y, Zhang X, Lin H, Feng Y, Wang J, Luo R. The effects of oral treatment for systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2021;31:151–161, <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2019.1704125>.
82. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894–2903, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274>.
83. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1102–1110, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201507-1398OC>.
84. Sato T, Ambale-Venkatesh B, Lima JAC, et al. The impact of ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy on cardiac function in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension patients: cardiac magnetic resonance feature tracking study. *Pulm Circ*. 2018;8, <http://dx.doi.org/10.1177/2045893217748307>, 2045893217748307.
85. Wei A, Gu Z, Li J, et al. Clinical adverse effects of endothelin receptor antagonists: insights from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003896, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003896>.
86. Pan Z, Marra AM, Benjamin N, et al. Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study). *Arthritis Res Ther*. 2019;21:217, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-019-1981-0>.
87. Galiè N, Barberá JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834–844, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1413687>.

88. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1219–1227, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210236>.
89. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809–818, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>.
90. Souza R, Delcroix M, Galiè N, et al. Long-term safety, tolerability and survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with macitentan: results from the seraphin open-label extension. *Adv Ther.* 2022;39:4374–4390, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-022-02199-x>.
91. Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2017;38:1147–1155, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx025>.
92. Mehta S, Sastry BKS, Souza R, et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial. *Chest.* 2017;151:106–118, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1473>.
93. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail.* 2015;3:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.013>.
94. Channick R, Chin KM, McLaughlin VV, et al. Macitentan in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (CTD-PAH): real-world evidence from the combined OPUS/OrPHeUS Dataset. *Cardiol Ther.* 2024;13:315–339, <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-024-00361-w>.
95. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:808–814, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077149>.
96. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:10–15, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01688.x>.
97. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896–903, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012212>.
98. Erdogan M, Esatoglu SN, Kilickiran Avci B, Hatemi G. Treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2024;19:731–743, <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-024-03539-1>.
99. Wang S, Yan Y, Zhang J, et al. Comparing the efficacy and safety of low, medium, and high dosages of selexipag for treating pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Animal Model Exp Med.* 2024;7:56–70, <http://dx.doi.org/10.1002/ame2.12347>.
100. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522–2533, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>.
101. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50:1602493, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>.
102. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:422–426, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209087>.
103. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J.* 2017;50:1602425, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>.
104. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Long-term outcomes of domiciliary intravenous iloprost in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Respirology.* 2017;22:372–377, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12899>.
105. Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart.* 2006;92:926–932, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2005.069484>.
106. Khanna K, Zhao C, Saggarr R, et al. Long-term outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era: meta-analysis of randomized controlled trials and observational registries. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:837–847, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41669>.
107. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Farber HW, et al. Contemporary risk scores predict clinical worsening in pulmonary arterial hypertension - An analysis of FREEDOM-EV. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41:1572–1580, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2022.08.006>.
108. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:707–717, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-16400C>.
109. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1257–1263, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200603-3580C>.
110. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800–804, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079>.
111. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1111–1117, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201507-1456OC>.
112. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388:1478–1490, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
113. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 2024;76:1051–1069, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.25348>.