



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

**Avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia
Sistémica**

**Trabajo de Titulación para optar al título de
Médico**

Autor:

Pucha Aldaz Evelyn Paola
Pucha Aldaz Jhosselyn Gabriela

Tutor:

Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay

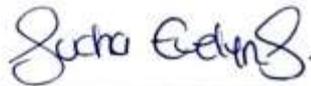
Riobamba, Ecuador. 2025

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Evelyn Paola Pucha Aldaz, con cédula de ciudadanía 0604743807 con cédula de ciudadanía 0604743807, autora del trabajo de investigación titulado: "Avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica", certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 01 de Julio, 2025.



Evelyn Paola Pucha Aldaz

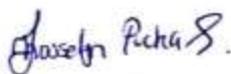
C.I: 0604743807

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, **Jhosselyn Pucha Pucha Aldaz**, con cédula de ciudadanía **0604743807** con cédula de ciudadanía **0604743815**, autora del trabajo de investigación titulado: "**Avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica**", certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 01 de Julio, 2025.



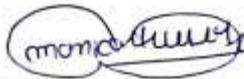
Jhosselyn Gabriela Pucha Aldaz

C.I: 0604743815

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **"Avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica"**, bajo la autoría de Evelyn Paola Pucha Aldaz y Jhosselyn Gabriela Pucha Aldaz; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto puedo informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 01 días del mes de Julio de 2025.



Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay

C.I: 0603583022

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

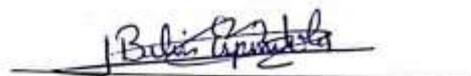
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica**, presentado por Evelyn Paola Pucha Aldaz, con cédula de identidad número 0604743807 y Jhosselyn Gabriela Pucha Aldaz con cédula de identidad número 0604743815, bajo la tutoría de la Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 03 días del mes de Julio del 2025.

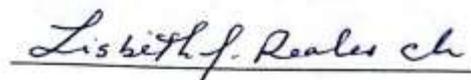
Dr. Washington Patricio Vásconez Andrade
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. María Belén Espindola Lara
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Lisbeth Josefina Reales Chacón
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **PUCHA ALDAZ EVELYN PAOLA** con CC: **0604743807**, estudiante de la Carrera **MEDICINA**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado " **Avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica**", cumple con el **4 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 30 de junio de 2025.

Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay
TUTORA



CERTIFICACIÓN

Que, **PUCHA ALDAZ JHOSSELYN GABRIELA** con CC: **0604743815**, estudiante de la Carrera **MEDICINA**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "Avances **en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica**", cumple con el **4 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 30 de junio de 2025.

Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay
TUTORA

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado en primer lugar, a Dios, quien ha sido mi refugio y guía durante todo este largo camino. A mis amados padres, Juan y Celia quienes han sido mi inspiración constante y los protagonistas de cada uno de mis sueños, gracias por su amor incondicional, paciencia y apoyo constante. A mi hermano mayor, Santiago, estoy eternamente agradecida por tus consejos, apoyo moral inquebrantable y por cuidar de nuestros padres durante nuestra ausencia.

Una dedicatoria especial a Jhosselyn, mi hermana gemela con quien no solo compartimos lazos de sangre, sino también las aulas, desafíos del internado, largas horas realizando nuestro trabajo de investigación, y pronto, la alegría de ser colegas. Gracias por ser mi compañera en cada etapa de nueva vida académica. A Oscar, por estar presente en cada logro obtenido y creer en mis capacidades. Sin olvidarme de mi grupo de amigos, Denisse, María José y Christopher quienes hicieron que la vida universitaria sea una experiencia inolvidable.

Evelyn Paola Pucha Aldaz

Primero y ante todo dedico este logro a Dios por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este camino. A mis amados padres Juan y Celia quienes han sido mi principal motor para cumplir cada uno de mis sueños, por su amor, sacrificio y por haberme extendido su mano desde el día uno para recorrer este arduo y hermoso camino a mi lado, gracias, padres por enseñarme que, con trabajo y esfuerzo, todo es posible.

A mi hermano Santiago que siempre ha estado presente con sus palabras de aliento y abrazos sinceros, a mi hermana Evelyn que sin duda ha sido la persona más fundamental en mi formación académica, gracias por haber recorrido este largo camino a mi lado, porque contigo jamás me he sentido sola, por ser quien me da los ánimos necesarios para no tirar la toalla y hoy estoy feliz de poder compartir este logro juntas.

A mis amigos Cristopher, Denisse y María José por ser incondicionales, por su cariño, consejos y por ser un regalo de la vida y de Dios. Finalmente, a mi enamorado por su perseverancia y amor quien ha estado junto a mí en altos y bajos.

Jhosselyn Gabriela Pucha Aldaz

AGRADECIMIENTO

Agradecemos profundamente a la Universidad Nacional de Chimborazo, por brindarnos la oportunidad de formarnos como médicos, dejándonos grandes enseñanzas para nuestra vida personal, académica y laboral.

A nuestra estimada tutora de tesis Dra. Mónica Caiza, a quien queremos reconocer el apoyo y la ayuda que nos otorgó, quien, con su gran vocación de docencia, compartió con nosotros sus conocimientos y guio en todas las etapas de la realización del presente trabajo de investigación.

Al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín que durante todo nuestro año de internado rotativo nos ha brindado un entorno propicio para el aprendizaje, la investigación y el crecimiento académico.

Finalmente queremos agradecer a nuestros amigos y compañeros de carrera que han vivido junto a nosotros momentos de lucha y alegría durante esta etapa académica. Su compañía y apoyo hicieron que esta experiencia fuera memorable y enriquecedora. Gracias a todos por formar parte de nuestro logro

- Evelyn y Jhosselyn Pucha Aldaz

ÍNDICE GENERAL:

DECLARATORIA DE AUTORÍA.....	
DECLARATORIA DE AUTORÍA.....	
DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR.....	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO.....	
DEDICATORIA.....	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE GENERAL:.....	
ÍNDICE DE TABLAS.....	
ÍNDICE DE FIGURAS	
RESUMEN.....	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1 Antecedentes.....	16
1.2 Planteamiento del problema	19
1.3 Justificación.....	19
1.4 Objetivos.....	21
1.4.1 General.....	21
1.4.2 Específicos.....	21
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	22
2.1 Esclerodermia Sistémica.....	22
2.2 Epidemiología.....	22
2.2.1 Datos Epidemiológicos A Nivel Mundial	22
2.2.2 Datos epidemiológicos a nivel nacional	22
2.2.3 Datos epidemiológicos a nivel local.....	23

2.3	Clasificación	23
2.4	Factores De Riesgo	24
2.5	Fisiopatología	24
2.5.1	Lesión vascular	24
2.5.2	Respuesta inmunitaria.....	25
2.5.3	Fibrosis	25
2.6	Presentación Clínica	26
2.6.1	Afectación de órganos principales.....	27
2.6.1.1	Manifestaciones cutáneas	27
2.6.1.2	Manifestaciones de la microvasculatura.....	28
2.6.1.3	Manifestaciones Gastrointestinales	28
2.6.1.4	Manifestaciones Cardíacas	29
2.6.1.5	Manifestaciones Pulmonares	30
2.6.1.6	Manifestaciones Renales	30
2.6.1.7	Manifestaciones Genitourinarias	30
2.6.1.8	Manifestaciones Musculoesqueléticas.....	31
2.6.1.9	Manifestaciones Neuromusculares	31
2.7	Diagnóstico.....	31
2.7.1	Criterios de EULAR/ACR.....	31
2.7.2	Pruebas de laboratorio	32
2.8	Tratamiento.....	33
2.8.1	Tratamiento farmacológico.....	33
2.8.1.1	Tratamiento para el fenómeno de Raynaud.....	33
2.8.1.2	Tratamiento para úlceras digitales.....	33
2.8.1.3	Tratamiento para la enfermedad pulmonar intersticial.....	34
2.8.1.4	Tratamiento para la fibrosis cutánea.....	34
2.8.1.5	Tratamiento para la crisis renal esclerodérmica	34

2.8.1.6 Tratamiento de la afectación gastrointestinal	34
2.8.2 Terapias Celulares	35
2.8.2.1 Terapia Con Células Madre Mesenquimales	35
2.8.2.2 Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TPH)	36
2.8.2.3 Terapias Con Células CAR-T Dirigidas A CD19	36
CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....	38
3.1 Tipo de Investigación.....	38
3.2 Diseño de Investigación.....	38
3.3 Técnicas de recolección de Datos.....	38
3.3.1 Criterios de inclusión.....	39
3.3.2 Criterios de exclusión	39
3.4 Población de estudio y tamaño de muestra.....	39
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
4.1 Resultados.....	40
4.2 Discusión	58
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	60
5.1 Conclusiones.....	60
5.2 Recomendaciones	60
BIBLIOGRAFÍA	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de la Esclerosis Sistémica.....	23
Tabla 2 Características clínicas de los principales tipos de esclerodermia sistémica.....	26
Tabla 3 Características clínicas de los subtipos de esclerodermia sistémica.....	27
Tabla 4 Criterios de clasificación de esclerodermia sistémica de EULAR/ACR 2013.....	31
Tabla 5 Artículos científicos incluidos de la investigación	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de artículos seleccionados para el estudio	40
---	----

RESUMEN

La esclerodermia sistémica es una condición autoinmune, asociada con múltiples procesos patológicos. Su compleja etiopatogenia se refleja por manifestaciones clínicas a nivel cutáneo, renal, cardiopulmonar y gastrointestinal. Actualmente existen diversos métodos de tratamiento, pero no han logrado satisfacer las necesidades clínicas, ni detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, gracias a los avances en la biomedicina y biología molecular se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas que muestran resultados prometedores.

Por ello el objetivo de esta investigación es analizar los avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica. La metodología usada es una investigación descriptiva y bibliográfica basada en la recolección, revisión y análisis cuidadoso de datos relacionados con el tema de investigación. Para garantizar un proceso de selección de artículos transparente se empleó el modelo PRISMA. Los resultados obtenidos sugieren que existen avances sobre los mecanismos patogenéticos, especialmente en la compleja por lo que han evaluado nuevos enfoques terapéuticos en ensayos clínicos. Se concluye que los factores de riesgo guardan relación con la fisiopatología y su presentación clínica, su estudio ha permitido continuar con investigaciones sobre el tratamiento dirigido a esta condición. Esto ha permitido desarrollar planes terapéuticos personalizados y combinarlos con métodos de tratamiento ya establecidos o tradicionales.

Palabras claves: Esclerodermia sistémica, fibrosis, EULAR, autoinmune, terapia celular, y daño vascular

ABSTRACT

Systemic scleroderma is an autoimmune condition associated with multiple pathological processes. Its complex etiopathogenesis is reflected by clinical manifestations in the skin, kidney, cardiopulmonary, and gastrointestinal tract. Currently, various treatment methods exist, but they have failed to meet clinical needs or halt disease progression. However, due to advances in biomedicine and molecular biology, new therapeutic options have been developed that show promising results. Therefore, the objective of this research is to analyze advances in the clinical and therapeutic characterization of systemic scleroderma. The methodology used is a descriptive and bibliographical survey based on the careful collection, review, and analysis of data related to the research topic. It was necessary to use the PRISMA model to ensure a transparent process for article selection. The results obtained suggest that advances have been made in pathogenetic mechanisms, especially in the complex form, and therefore, new therapeutic approaches have been evaluated in clinical trials. It was possible to conclude that risk factors are related to the pathophysiology and clinical presentation of the condition. Their study has enabled further research into targeted treatment for this condition. It has enabled the development of personalized therapeutic plans and their integration with established or traditional treatment methods.

Keywords: Systemic scleroderma, fibrosis, EULAR, autoimmune, cellular therapy, and vascular damage



Reviewed by:

Mgs. Jessica María Guaranga Lema

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0606012607

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La Esclerodermia es una enfermedad autoinmune, que forma parte de las diez principales enfermedades reumatológicas. Además, se caracteriza por un aumento de la producción y acumulación de colágeno en los tejidos, de esta manera, se pueden distinguir dos tipos de esclerodermia (localizada y sistémica). La esclerodermia localizada, compromete únicamente la piel y estructuras subyacentes, y, por otro lado, la esclerodermia sistémica, considerada el tipo más grave causa daño a nivel de los vasos sanguíneos y órganos internos. (Jaramillo et al., 2021)

Además, la esclerodermia sistémica es una enfermedad autoinmune crónica y progresiva del tejido conectivo, se caracteriza por una alteración vascular generalizada y por fibrosis progresiva que afecta a la piel y órganos internos principalmente al tubo digestivo, pulmones, corazón y riñones. Se distinguen dos formas clínicas la difusa y la limitada, esta enfermedad se encuentra asociada a una alta tasa de morbilidad que afecta de forma negativa a la calidad de vida de los pacientes que la padecen, es por ello, que su pronóstico dependerá del tipo y la gravedad de la afectación orgánica. (Chico et al., 2024)

En cuanto a la etiopatogenia no es del todo clara, sin embargo, se lo vincula con la triada patogénica que abarca: lesión microvascular, desregulación de la inmunidad adaptativa e innata y la activación aberrante de vías de señalización fibróticas que afectan piel y órganos internos. El tener un escaso conocimiento verídico y actual acerca de los mecanismos etiopatogénicos se convierte en un desafío para el diagnóstico clínico y establecimiento de una terapéutica adecuada para la enfermedad. (Noviani et al., 2023)

Por otra parte, en Ecuador la limitada comprensión de la etiopatogenia por la falta de información basada en evidencia sobre la esclerodermia sistémica, una enfermedad que tiene repercusión significativa en el estado de salud de quienes la padecen, se convierte en un desafío para el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento oportuno, por esta razón a surgido gran interés por investigar los principales componentes de la enfermedad tales como su etiopatogenia, factores de riesgo, características clínicas, métodos diagnósticos y terapéuticos que permitan controlar su progresión.

A continuación, se resumen diversos estudios e investigaciones de carácter internacional, nacional y local, que han sido realizadas previamente, que sirven como un referente para este estudio, además, incluyen los elementos más distintivos de la esclerodermia sistémica. En el contexto internacional destaca la investigación realizada por Zhang et al. (2023), en su estudio de “Avances en la investigación sobre células madre mesenquimales y sus exosomas en la esclerodermia sistémica”, tiene como objetivo resumir los últimos avances en la investigación acerca de células mesenquimales y exosomas en la esclerodermia sistémica, ofrece nuevas ideas para su tratamiento. Este estudio realizó una revisión exhaustiva de ensayos clínicos actuales en células madre mesenquimales donde se tomó en cuenta los tipos

de células, número de infusiones, seguridad del resultado, eficacia del resultado y fase de ensayo clínico.

Además, demostró que las células madres mesenquimales y los exosomas mejoran la función pulmonar, favorecen la neovascularización y reducen la fibrosis de la piel, así como también a nivel cardíaco, renal, digestivo y del sistema musculoesquelético, sin embargo, existen ciertas limitaciones, en cuanto, a las células madre mesenquimales son: su diferenciación local *in vivo*, su degradación funcional, su riesgo tumoral potencial y su envejecimiento, las cuales se han convertido un desafío para la investigación y su aplicación clínica. (Zhang et al, 2023).

En cuanto las limitaciones de los exosomas son: su bajo rendimiento extracelular, alta demanda y una capacidad terapéutica muy limitada, por esta razón, aunque el tratamiento tenga beneficios favorables en la esclerosis sistémica, es necesario realizar más ensayos clínicos exhaustivos para poder abordar algunas posibles preocupaciones sobre la dosis, frecuencia, métodos de administración, la etapa de la enfermedad y las características del donante como su edad y condición de salud. (Zhang et al., 2023).

Por otra parte, según Raghu et al. (2023), en su investigación “Tratamiento de la esclerosis sistémica asociada a la enfermedad pulmonar intersticial: recomendaciones basadas en la evidencia” tiene como objetivo brindar a los médicos recomendaciones de tratamiento fundamentados en evidencia para pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a la esclerodermia sistémica, basada en un exhaustivo análisis de la evidencia existente hasta octubre del 2022.

En cuanto a la metodología empleada en el estudio, fue un comité internacional conformado por 24 expertos con experiencia en el área de reumatología y neumología enfocados en la enfermedad intersticial pulmonar (EPI) , analizaron revisiones sistemáticas provenientes de MEDLINE, EMBASE, Registro Cochrane de ensayos controlados y otras bases de datos, considerando el equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables del tratamiento, su costo, su viabilidad y las repercusiones para la salud. (Raghu et al., 2023)

Además, en los resultados obtenidos, para los pacientes con esclerodermia sistémica asociada a la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), el comité recomienda el uso de micofenolato, realizar más investigaciones que abarquen tanto la seguridad y eficacia de la pirfenidona, así como, la combinación de micofenolato + pirfenidona, además sugieren el uso terapéutico de ciclofosfamida, rituximab, tocilizumab, nintedanib e incluso la combinación de nintedanib + micofenolato. También, se hace hincapié a que en futuras investigaciones se deberían enfocar en analizar la eficacia y seguridad de estas terapias según la etapa de la enfermedad. (Raghu et al., 2023)

Por otra parte, en la investigación de Kowalska (2022), con título “Esclerodermia sistémica: definición, cuadro clínico y diagnóstico de laboratorio”, tiene como objetivo brindar una amplia base de conocimiento actual acerca de la esclerodermia sistémica. La metodología

que se usó fue una revisión minuciosa de artículos científicos sobre esclerodermia sistémica, disponibles en la base de datos PubMed desde enero del año 1985 hasta diciembre del 2021, donde se analizó los orígenes históricos, epidemiología, etiología y patogénesis, cuadro clínico, diagnóstico de laboratorio y tratamiento.

En cuanto al criterio clínico más distintivo de la esclerodermia sistémica son las manifestaciones cutáneas, cuya gravedad y localización son variables. Estas manifestaciones se presentan en 3 fases: la primera se caracteriza por un empeoramiento del proceso de inflamación en las capas cutáneas y se manifiesta con edema sin fóvea en dedos y manos acompañado de picazón y dolor, es común que se presente el fenómeno de Raynaud. Ahora bien, en la segunda fase la piel de los dedos comienza a endurecerse de forma progresiva, suele acompañarse de ulceraciones, cicatrices y sobreinfecciones bacterianas, además, inicia la afectación cutánea del rostro con presencia de telangiectasias, deformidad de la nariz y surcos radiales alrededor de la boca. (Kowalska, 2022)

Por último, en la tercera fase que es poco frecuente, se caracteriza porque las capas superficiales cutáneas pueden ablandarse con el paso del tiempo, hasta regresar a su estado original, sin embargo, este cambio no afecta a la capa subcutánea, donde las lesiones fibrosas permanecen de manera permanente. (Kowalska, 2022)

Con referencia al contexto nacional, en Ecuador, también existen investigaciones que abordan el tema de esclerodermia sistémica, es así que, destaca una investigación realizada en Santo Domingo de los Tsáchilas, por Beltrán et al. (2023), con título de “Esclerosis sistémica progresiva son síndrome de CREST. Reporte de caso”, estudio que tiene como objetivo describir el cuadro clínico, exámenes complementarios y tratamiento a propósito de un caso detectado en Santo Domingo de los Tsáchilas, además, de compartir los hallazgos con la comunidad médica en general.

En cuanto, a los principales hallazgos clínicos del estudio destacan la piel muy elástica, acartonada, descamativa, presencia de telangiectasias y zonas de hipo e hiperpigmentación (piel sal y pimienta), conjuntivas pálidas, nódulos y calcinosis en el antebrazo derecho, esclerodactilia, atrofia palmar bilateral, y pulsos distales disminuidos en extremidades inferiores, además se encontró una lesión necrótica en el dedo pulgar del pie izquierdo clínica compatible con el síndrome de CREST. (Beltrán et al., 2023)

Además, en cuanto al tratamiento, se inició antibiotico por 14 días a base de Imipenem 1 g IV cada 8 horas, vancomicina 1 g IV cada 12 horas por infección de partes blandas. También se adiciono Prednisona 5 mg VO en la mañana y 2.5 mg VO por la noche y por la clínica se inició pentoxifilina 400 mg VO cada 8 horas, Nifedipino 20 mg VO cada 12 horas, Sildenafil 50 mg VO cada 12 horas y crema con urea al 10% en lesiones cada 12 horas. (Beltrán et al., 2023)

Finalmente concluyen que, a pesar de existir una amplia fuente bibliográfica sobre la esclerodermia sistémica en relación a su clínica y tratamiento útiles para sustentar el caso,

hacen hincapié que el desarrollo de estudios sobre el tema a nivel de Ecuador es muy escaso lo que obstaculiza encontrar datos estadísticos y epidemiológicos relevantes en fuentes confiables de nuestro país. (Beltrán et al., 2023)

1.2 Planteamiento del problema

La esclerodermia sistémica es una enfermedad reumática de las llamadas conectivopatías, crónica, compleja y progresiva, forma parte de las 10 principales enfermedades reumáticas, además es la más grave a nivel mundial, a pesar de tener una incidencia baja, también, genera complicaciones que comprometen significativamente la calidad de vida de los pacientes. Se estima que afecta de 1 a 2 personas por cada 10000 habitantes, y se manifiesta de forma agresiva, con opciones de tratamiento muy limitadas, Además, al menos la mitad de las personas afectadas por esta entidad clínica finalmente fallecen como resultado directo de la enfermedad o por desarrollar una de sus complicaciones. (Mahakkanukrauh et al., 2025)

Además, a pesar de que existen numerosos estudios sobre la fisiopatología, evolución natural y opciones terapéuticas, la esclerodermia sistémica no ha sido completamente comprendida, pues al ser una enfermedad autoinmune compleja, que origina fibrosis tanto en la piel como en órganos internos que puede llegar a ser extensa, la convierte en una patología difícil de tratar, donde la efectividad terapéutica se torna cada vez más difícil que incluso las terapias inmunosupresoras convencionales no logran resultados satisfactorios.

Por tal motivo, es necesario analizar de manera más detallada nuevas opciones terapéuticas que puedan emplearse de forma individual o a su vez sumarse a los ya establecidos para ofrecer a los pacientes con esclerodermia sistémica una mejor calidad de vida y evitar el progreso de la enfermedad. Sin duda la necesidad de realizar más estudios enfocados en opciones terapéuticas es esencial para ofrecer a los pacientes un mejor pronóstico y una mejor evolución clínica.

Por otro lado, se debe tomar en cuenta que la progresión rápida y las altas tasas de morbimortalidad que provoca la esclerodermia sistémica se deben al conocimiento parcial de su etiopatogenia y comportamiento clínico que varía de un paciente a otro. Por lo tanto, surge la necesidad de establecer mediante la investigación exhaustiva y análisis crítico de evidencia disponible, los avances en el conocimiento de la etiopatogenia, caracterización clínica, diagnóstico precoz basado en criterios clínicos estandarizados y certeros, así como un abordaje terapéutico desde etapas iniciales de la enfermedad para poder evitar su progresión y garantizar una mejor supervivencia en los pacientes.

1.3 Justificación

En la actualidad, existen diversas alternativas terapéuticas para abordar la esclerodermia sistémica, sin embargo, es imprescindible revisar las fuentes bibliográficas de cada estudio para identificar los esquemas metodológicos ejecutados en aquellas investigaciones, la eficacia y seguridad de los tratamientos propuestos, y las reacciones adversas que pudieran

ocasionar, solo de esta manera se tendrá una comprensión clara del beneficio real que se puede esperar con su uso.

Por otro lado, la esclerodermia sistémica al tener una baja incidencia, pero alta morbimortalidad, una etiopatogenia que aún no está completamente dilucidada, diversos cambios degenerativos, fibróticos y atróficos de la piel, músculos, tejido sinovial y la afectación de órganos internos, representan una elevada tasa de afectación en la calidad de vida de los pacientes, esto junto, con la falta de estudios sobre las opciones terapéuticas disponibles para lograr frenar su progresión, han sido motivos para ejecutar la presente investigación.

En resumen, la justificación para la realización de este trabajo de investigación se basa en tres componentes esenciales, la falta de estudios sobre la fisiopatología de la enfermedad, la variabilidad de la clínica en los pacientes, y la falta de estudios sobre los avances de las opciones terapéuticas de la enfermedad, con el objetivo de realizar una revisión sistemática para obtener información sobre los avances en la caracterización clínica y terapéutica de la esclerodermia sistémica.

Desde el punto de vista práctico, este estudio dio lugar a la aplicación de los conocimientos acerca de la búsqueda de información científica que se utiliza en el área de las ciencias de la salud, mediante el fortalecimiento de la capacidad en identificar descriptores de salud actualizados que están vinculados con el problema de investigación planteado para poder dar cumplimiento a los objetivos ya definidos, además, del uso de operadores booleanos con el fin de optimizar la precisión y efectividad de los resultados obtenidos durante la búsqueda de información.

Metodológicamente este estudio se justificó con el cumplimiento de los componentes fundamentales del método científico. Se inició por delimitar el problema de investigación, se definieron los objetivos, se ejecutó la búsqueda rigurosa de información en las bases de datos, se definió el esquema metodológico, se llevó a cabo la revisión de los referentes bibliográficos, mediante el marco teórico redactado se logró obtener los resultados que han sido analizados y discutidos para dar lugar a las conclusiones y recomendaciones que darán respuesta al problema de investigación planteado.

Desde el ámbito social se detallan dos tipos de beneficiarios: los directos e indirectos. Los beneficiarios directos de este estudio son los pacientes con diagnóstico de esclerodermia sistémica, quienes podrán contar con información actualizada, acerca de la clínica, el diagnóstico y las opciones terapéuticas. También, los profesionales de la salud podrán contar con un documento con alta calidad científica que contiene información actualizada relacionada con los avances en la caracterización clínica y terapéutica de la enfermedad.

Finalmente, en cuanto a los beneficiarios indirectos se incluye a los familiares directos y cuidadores de los pacientes con esclerodermia sistémica, quienes podrán contar con el acceso

a este estudio que servirá como una herramienta y fuente de conocimiento para fortalecer el conocimiento y ser un apoyo en el manejo de la enfermedad.

1.4 Objetivos

1.4.1 General

Analizar los avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica

1.4.2 Específicos

- Determinar los factores de riesgo que se presentan en los pacientes con esclerodermia sistémica.
- Describir los hallazgos más recientes en la fisiopatología y caracterización clínica de la esclerodermia sistémica.
- Identificar el tratamiento farmacológico actualizado para la esclerodermia sistémica.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Esclerodermia Sistémica

La Esclerodermia Sistémica es una enfermedad del tejido conectivo de carácter autoinmune, pertenece al grupo de patologías con evolución crónica, por tanto, produce altas tasas de morbimortalidad. Se caracteriza por el daño vascular generalizado, lesión endotelial, activación inmunitaria permanente y fibrosis a causa de la acumulación de colágeno que modifican la estructura normal de la piel y órganos internos. (Chen et al., 2025)

2.2 Epidemiología

Respecto a los datos epidemiológicos sobre la esclerodermia sistémica, es importante recalcar que se trata de una enfermedad poco frecuente. Por esta razón las investigaciones disponibles y publicadas se limitan a estudiar casos específicos, en consecuencia, los resultados reflejan variaciones importantes. (Kowalska, 2022)

2.2.1 Datos Epidemiológicos A Nivel Mundial

Efrimescu et al. (2023), indican que en los últimos 2 años a partir de 2021 existe una incidencia mundial de 8 a 56 casos nuevos por millón, al mismo tiempo, una prevalencia de 38 a 341 casos por millón. Por otro lado, Kowalska (2022), menciona que los últimos estudios publicados reportan una prevalencia es de 17,6 por 100.000 habitantes y una incidencia de 1,4 por 100.000 personas a nivel mundial. Además, afecta con mayor afinidad al sexo femenino, presenta una proporción de 4:1 en comparación con el sexo masculino, sin embargo, cuando un hombre la padece su evolución es más agresiva y la tasa de mortalidad ocurre de forma acelerada. (Kowalska, 2022)

Así mismo, la mortalidad guarda relación con la edad promedio de aparición considerada aproximadamente entre los 30 a 40 años. Según Efrimescu et al. (2023) hacen referencia que al menos 1/3 de pacientes fallecen dentro de los primeros 10 años desde el momento de su diagnóstico y atribuyen que es el resultado de complicaciones producidas por la patología y su rápida progresión.

En cuanto a la población pediátrica, su incidencia es muy baja y rara, pues representa apenas un 5% de todos los casos es esclerodermia sistémica. Sin embargo, puede llegar significativamente el desarrollo mortal y ser mortal. Un estudio francés titulado “An updated overview of Juvenile systemic sclerosis in a French cohort” reportó una incidencia de 0.3 por millón de niños, con una relación mayor en mujeres y una edad promedio de aparición entre 8 y 12 años. (Jacquel et al., 2025)

2.2.2 Datos epidemiológicos a nivel nacional

Ecuador cuenta con varios estudios donde se incluyen casos específicos o grupos reducidos de pacientes con esclerodermia sistémica. Uno de ellos se realizó en la ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas, en el Hospital Gustavo Domínguez donde se expone un caso de

síndrome de CREST, el primero reportado durante un periodo de 5 años donde se concluye que los datos epidemiológicos a nivel de Ecuador son muy escasos y se requiere de estudios nuevos que analicen medidas estadísticas en grupos de riesgo. (Beltrán et al., 2023)

Así mismo, un estudio realizado en el Hospital IESS Ambato, perteneciente a la provincia de Tungurahua y ubicada en la región interandina, trata de analizar los factores de riesgo en una población conformada por 58 personas entre hombre y mujeres. Obteniendo resultados estadísticamente significativos relacionado al sexo, edad y exposición al frío, sin embargo, no proporciona datos epidemiológicos precisos acerca de su prevalencia e incidencia. (Martínez et al., 2024)

2.2.3 Datos epidemiológicos a nivel local

Actualmente, no se cuenta con datos epidemiológicos actualizados a nivel de Chimborazo, sin embargo, hay investigaciones realizadas en el Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín de Quito, Hospital IESS Ambato de Tungurahua y en el hospital Vicente Corral Moscoso de Cuenca que cubren áreas fuera del ámbito local. Además, la provincia de Chimborazo forma parte de la región sierra con una temperatura promedio de 13 °C, misma que varía entre los 6 °C y 20 °C. Notablemente, estas condiciones climáticas guardan relación con el desarrollo de la enfermedad, por ello es necesario realizar más estudios a nivel local que analicen su epidemiología para comprender su impacto y distribución.

2.3 Clasificación

La esclerodermia sistémica tiene dos tipos principales que son la esclerodermia sistémica cutánea difusa y la esclerodermia sistémica cutánea limitada, en la tabla 1 se detallan las principales características de cada tipo, es importante mencionar que la difusa es la de peor pronóstico. Además, existen subtipos como la esclerodermia sistémica sin esclerodermia y aquella con síndrome de superposición. (Mahakkanukrauh et al., 2025)

Tabla 1 Clasificación de la Esclerosis Sistémica

Esclerodermia sistémica difusa	Esclerodermia sistémica limitada
Progresión rápida	Progresión lenta
Afectación cutánea proximal (extremidades, tronco y cara)	Afectación cutánea distal (rodillas y codos) y zona perioral
Compromiso visceral precoz (5 años)	Compromiso visceral menos frecuente y tardío
Capilaroscopia: predominio de áreas avasculares sobre megaasas	Capilaroscopia: predominio de megaasas sobre áreas avasculares
Anticuerpos anticentrómero < 5	Anticuerpos anticentrómero hasta en el 80% de pacientes
	Síndrome de CREST
	Esclerodermia sistémica sin esclerodermia

Fuente: Pucha, E & Pucha, J. (2025)

La esclerosis sistémica cutánea limitada, se distingue por presentar dedos con edema distales a las articulaciones metacarpofalángicas, tirantez cutánea distal a codos, rodillas, cara y cuello, junto con la presencia de rasgos clínicos vasculares como el fenómeno de Raynaud y telangiectasia mucocutánea, finalmente algunos pacientes pueden tener características del síndrome de CREST. Por otro lado, la esclerosis sistémica cutánea difusa se caracteriza por manos edematizadas con engrosamiento cutáneo que va desde los dedos hasta la parte superior de los brazos, muslos o tronco. (Varga, 2025)

En cuanto a la esclerodermia sistémica sin esclerodermia, se trata de una entidad poco frecuente que se caracteriza por que no existe afectación cutánea que pueda ser detectada clínicamente, pero tiene manifestaciones clínicas típicas, además de reportar autoanticuerpos específicos de la enfermedad. Finalmente, los pacientes con esclerosis sistémica con síndrome de superposición se acompañan de características de otra enfermedad reumática sistémica. (Varga, 2025)

2.4 Factores De Riesgo

Los factores de riesgo están vinculados de forma directa con los mecanismos etiopatogénicos de la esclerodermia sistémica, debido a esto es importante analizarlos. Así pues, los factores modificables más frecuentes relacionados con el desarrollo de la esclerodermia son los de tipo ambiental, el tabaquismo, exposición al gadolinio y tratamientos oncológicos. Por otro lado, los factores no modificables más frecuentes corresponden a la edad, sexo, genética, autoanticuerpos, y la etnia. (Efrimescu et al., 2023)

En cuanto a la etnia, varias investigaciones en afroamericanos han demostrado que son más propensos a desarrollar esclerodermia. En consecuencia, se atribuye la relación del genoma y autoanticuerpos presentes en esta etnia. Por otra parte, la exposición a sustancias ocupacionales, como el polvo de sílice y resina, aumentan la probabilidad de padecer esclerodermia, por tal motivo los trabajadores en contacto cercano con estas sustancias deben ser monitorizados constantemente. (Peng, 2025)

2.5 Fisiopatología

A pesar de la poca claridad sobre los procesos involucrados en la fisiopatología de la esclerodermia sistémica Zhao et al. (2022) señalan que los factores hormonales, genéticos y ambientales tanto endógenos y exógenos son los responsables de desencadenar un daño endotelial, lesión microvascular y activación autoinmunitaria prolongada. En consecuencia, estos cambios hacen que exista una diferenciación anormal de los fibroblastos y provoquen la acumulación de colágeno en los tejidos. (Zhao et al., 2022)

2.5.1 Lesión vascular

Es un evento que ocurre de forma temprana en la esclerodermia sistémica, donde las células endoteliales sufren un proceso de activación por interacción de cualquier factor (ambiental,

genético u hormonal). De acuerdo con Kowalska (2020) menciona que estas células producen sustancias encargadas de regular el tono vascular, la inflamación y coagulación. Sin embargo, cuando se activan producen mayores niveles de endotelina-1 y factor de Von Willebrand, como consecuencia los niveles de óxido nítrico disminuyen e incrementa la expresión de moléculas de adhesión que contribuye al daño microvascular hipoxia tisular y estrés oxidativo (Zanin et al., 2021)

Además, las moléculas de adhesión (selectinas e integrinas) se encargan de la angiogénesis, conservar la integridad endotelial y permeabilidad vascular. En esta perspectiva, la sobreexpresión de adhesinas detectadas en etapas tempranas de la enfermedad se relaciona directamente con la gravedad y posible afectación visceral que puede producir quienes la padecen. (Zanin et al., 2021)

2.5.2 Respuesta inmunitaria

Los macrófagos intervienen en procesos inflamatorios y fibróticos, a su vez, generan citocinas proinflamatorias. Así mismo, son capaces de generar una activación clásica (M1), esta puede estar aumentada en etapas tempranas de la esclerodermia, también producen una activación alternativa (M2) que inhibe las respuestas de M1, liberando citocinas antiinflamatorias IL-4, IL-13 e IL-10, por tanto, son considerados como factores patogénicos claves. (Zhao et al., 2022)

Por otro lado, las células T afectan la síntesis de autoanticuerpos y suelen estar presentes en la piel y los pulmones, específicamente las de tipo T CD4+ y CD8+. En tal sentido, las células T CD4+ iniciales (Th0) se diferencia en Th1, Th2, Th17, Treg (T-reguladoras) y Tfh (T-auxiliares foliculares), donde las células Th2 son las encargadas de producir citocinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-13, además se encargan de la síntesis de células Th17, todas estas suelen estar elevadas en pacientes con esclerodermia, finalmente las células Treg guardan relación con la progresión de la enfermedad. (Zhao et al., 2022)

Así mismo, los linfocitos B se encargan de regular la respuesta inmune humoral y celular, mediante la síntesis de anticuerpos, secreción de citocinas y presentación de antígenos. Que facilitan la activación de células inmunitarias, tal como los linfocitos de memoria con mayor expresión de CD95, CD86 y células B de sangre periférica con afinidad a CD19, de esta forma favorecen a la progresión de enfermedad. (Zhao et al., 2022)

2.5.3 Fibrosis

El daño tisular caracterizado por endurecimiento del tejido se lo denomina “fibrosis” y en la esclerodermia ocurre de forma gradual, esto se atribuye a la fibrogénesis sostenida, inflamación y activación de las células inmunitarias. Para Zhao et al. (2022), la fibrosis se acompaña de acumulación proteica propia de la matriz extracelular y señalan que intervienen mediadores fibróticos, entre ellos el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PDGF). Los niveles de CTGF se relacionan con el grado de fibrosis y junto con la endotelina-1 y angiotensina II participan en la inducción de fibrosis. (Zhao et al., 2022)

2.6 Presentación Clínica

La esclerodermia sistémica se manifiesta clínicamente de acuerdo a la extensión de afectación cutánea, el patrón de compromiso de órganos internos y la aparición de características de otras enfermedades reumáticas sistémicas. Es así que en la tabla 2 se evidencian las principales características clínicas tanto de la esclerodermia sistémica difusa como de la limitada. Por otro lado, también es importante hacer hincapié que existen subtipos como la esclerodermia sistémica sin esclerodermia y con síndrome de superposición cuyas manifestaciones se observaran en la tabla 3. (Varga, 2025)

Tabla 2 Características clínicas de los principales tipos de esclerodermia sistémica

Esclerodermia sistémica difusa	Temprano (< 3 años después del inicio)	Tardío (>3 años del inicio)
Constitucional	Fatiga y pérdida de peso	Aumento de peso mínimo y típico
Vascular	Fenómeno de Raynaud leve	Fenómeno de Raynaud severo, telangiectasias
Cutáneo	Progresión rápida, involucra a la cara, brazos y tronco	Estable o regresión
Musculoesquelético	Artralgia prominente, mialgia, rigidez, debilidad muscular y rozaduras tendinosas	Contracturas y deformidades en flexión, síntomas musculares y articulares menos prominentes
Gastrointestinal	Acidez estomacal y disfagia	Sintomatología más pronunciada, complicaciones muy comunes del intestino medio y anorrectales
Cardiopulmonar	Riesgo alto de miocarditis, derrame pleural intersticial	Riesgo reducido de una nueva afectación, pero existe progresión de la fibrosis visceral establecida
Renal	Riesgo alto de crisis renal en los primeros 5 años	Riesgo bajo de crisis renal, poco común después de los 5 años
Esclerodermia sistémica limitada	Temprano (< 10 años después del inicio)	Tardío (>10 años del inicio)
Constitucional	Ninguno	Sólo secundaria a complicaciones viscerales
Vascular	Raynaud: telangiectasia grave y de larga duración	El fenómeno de Raynaud persiste y en ocasiones causa ulceración digital o gangrena

Cutáneo	Leve esclerosis con poca progresión en cara y tronco	Estable, calcinosis prominente
Musculoesquelético	Rigidez articular ocasional	Contracturas leves en flexión
Gastrointestinal	Disfagia y acidez estomacal	Síntomas pronunciados, complicaciones del intestino medio y anorrectales más comunes
Cardiopulmonar	Generalmente no existe participación	Puede desarrollarse fibrosis pulmonar, comúnmente progresa lentamente. El anti – SCL – 70 predice un mayor riesgo de fibrosis grave. Riesgo máximo es de desarrollar hipertensión pulmonar aislada e insuficiencia ventricular derecha secundaria
Renal	Sin participación	La anti – ARN polimerasa predice un alto riesgo de afectación renal

Fuente: Pucha, E & Pucha, J. (2025)

Tabla 3 Características clínicas de los subtipos de esclerodermia sistémica

Subtipo	Manifestaciones clínicas
Esclerodermia sistémica sin esclerodermia	Se presenta con fibrosis pulmonar o enfermedad renal, cardíaca o gastrointestinal. No tiene afectación de la piel Suele estar presente el síndrome de Raynaud Pueden estar presentes anticuerpos antinucleares.
Esclerodermia sistémica con síndrome de superposición	Características clínicas de la esclerodermia sistémica que coexisten con las de una enfermedad reumática autoinmune (LES, artritis reumatoide, vasculitis o enfermedad de Sjögren).

Fuente: Pucha, E & Pucha, J. (2025)

2.6.1 Afectación de órganos principales

2.6.1.1 Manifestaciones cutáneas

La característica más distintiva de la esclerodermia sistémica es la presencia de lesiones a nivel cutáneo presente en casi todos los pacientes. El nombre de la enfermedad proviene del término griego “scleros” que describe una piel engrosada y endurecida, esta suele estar

acompañada de una sensación de tirantez, y posteriormente, aparece la hinchazón con edema y eritema, donde las primeras zonas afectadas son los dedos, manos y cara. (Varga, 2025)

Además, se identifican 3 fases de afectación cutánea, la primera denominada “fase de dedos hinchados” en esta fase aparece un empeoramiento de la inflamación en las capas de la piel, que promueve la presencia de edema sin fovea a nivel de dedos y manos, acompañado de dolor y picazón. Por otro lado, la presión que ejerce este proceso sobre las estructuras internas suele originar neuropatía, también, es muy común que en esta fase se presente el fenómeno de Raynaud. (Kowalska, 2022)

La segunda fase llamada “fase fibrótica prolongada” aquí se origina esclerodactilia a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas acompañado de ulceraciones, cicatrices y sobreinfección bacteriana, además, durante esta etapa se afecta la piel del rostro, aparecen telangiectasias, nariz con deformidad, microstomía adquirida y surcos radiales a nivel bucal. La tercera fase conocida como “fase de ablandamiento de la piel” es muy poco frecuente, aquí las capas superficiales cutáneas suelen ablandarse con el paso del tiempo regresando a su estado basal, sin embargo, se debe tomar en cuenta que este cambio no afecta a la capa subcutánea por lo que permanentemente presentara lesiones fibrosas. (Kowalska, 2022)

Otra de las manifestaciones cutáneas tardías son las calcificaciones cutáneas causadas por la disfunción en el suministro de sangre en la piel y tejido subcutáneo. La calcinosis puede estar presente tanto en pacientes con esclerodermia sistémica limitada, como en pacientes con esclerodermia sistémica difusa. (Kowalska, 2022)

2.6.1.2 Manifestaciones de la microvasculatura

Las telangiectasias suelen presentarse y afectar las manos, mucosas e incluso el tronco, se deben a la dilatación de vasos sanguíneos, principalmente de las vénulas en la piel de los pacientes. Es importante mencionar que existe un patrón esclerodérmico que puede evaluarse mediante capilaroscopia del pliegue ungueal, que se caracteriza por la presencia de capilares gigantes o la presencia de anormal de la morfología vascular acompañado de un número reducido de capilares. (Kowalska, 2022)

Por otro lado, otra de las manifestaciones de la microvasculatura son las úlceras digitales isquémicas que se desarrollan en al menos el 50 % de los pacientes durante el progreso de la enfermedad, suele aparecer dentro de los primeros 5 años desde su diagnóstico. Su aparición se relaciona con mala calidad de vida porque causan dolor intenso que limita la funcionalidad de la mano, tienen mayor riesgo de complicaciones como infecciones, gangrena y amputación digital. (Kayser et al., 2024)

2.6.1.3 Manifestaciones Gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales se presentan en alrededor del 90% de los pacientes tanto con esclerodermia sistémica localizada y difusa, por otro lado, cerca de la mitad experimenta síntomas de moderados a graves y comúnmente la región que se afecta con más

frecuencia es el esófago, sin embargo, se debe tomar en cuenta que cualquier parte del tracto gastrointestinal puede afectarse. (Torres et al., 2023)

Al respecto, de la afectación esofágica los síntomas que distinguen a la afectación del tracto gastrointestinal superior son la disfagia, atragantamiento, ronquera, acidez estomacal, tos después de tragar, sensación de llenura y distensión abdominal. Por otro lado, los síntomas que distinguen a la afectación del tracto gastrointestinal inferior son el estreñimiento y diarrea alternantes, proliferación bacteriana en el intestino delgado con malabsorción, pseudoobstrucción episódica e incontinencia fecal. (Kowalska, 2022)

Por otro lado, en cuanto a la afectación gástrica más frecuente esta la gastroparesia y la ectasia venosa antral gástrica también se suele observar en algunos pacientes. Por un lado, la gastroparesia es poco frecuente, sin embargo, si se encuentra en una etapa avanzada ocasiona dolor abdominal, náuseas y vómitos, para posteriormente producir pérdida de peso y deficiencias nutricionales, de igual forma, la ectasia vascular antral gástrica puede manifestarse con sangrado agudo, y hemorragia gastrointestinal de bajo grado, es por ello, que los pacientes presentan anemia ferropénica. (Barrett & Denton, 2025)

También, en relación a la afectación del intestino delgado aproximadamente un 10 % al 30 % de los pacientes con esclerodermia sistémica presentan un sobrecrecimiento bacteriano, además, se acompaña de manifestaciones clínicas como distensión abdominal, flatulencia y malestar abdominal. También, estos pacientes pueden presentar hipomotilidad, pseudoobstrucción intestinal y desnutrición. (Barrett & Denton, 2025)

Siguiendo con el tema, la afectación colónica se presenta en entre un 10 % al 50 % de los pacientes con esclerodermia sistémica, así pues, el anorrecto es la zona más afectada, los síntomas frecuentes son el estreñimiento e incontinencia fecal y los menos frecuentes son el prolapso rectal, perforación espontánea e infarto colónico. Para finalizar, la afectación hepática o pancreática es rara, pero la enfermedad hepática debida a colangitis biliar primaria puede presentarse, en forma cutánea limitada. (Barrett & Denton, 2025)

2.6.1.4 Manifestaciones Cardíacas

Respecto a la afectación a nivel cardíaca es frecuente que, en los pacientes con esclerodermia sistémica, se comprometan todas las partes anatómicas del corazón, en ese sentido, las manifestaciones clínicas están relacionadas con la enfermedad vascular, con el sistema de conducción y afectación pericárdica y miocárdica. (Mukherjee et al., 2023)

Así pues, en cuanto a la enfermedad coronaria microvascular, esta se encarga de afectar a las arterias pequeñas y arteriolas. Por otro lado, el vasoespasmo arteriolar coronario y la disfunción microvascular coronaria son manifestaciones más prevalentes y estos pacientes se distinguen por presentar dolor torácico anginoso, sin embargo, puede existir una fase asintomática preclínica de disfunción microvascular coronaria. (Mukherjee et al., 2023)

Además, con respecto a la enfermedad del sistema de conducción, esta abarca a las taquiarritmias supraventriculares sintomáticas que son las más frecuentes, por otro lado, las arritmias ventriculares son menos comunes vinculadas con una alta tasa de mortalidad, así pues, las manifestaciones clínicas relacionados a los defectos de la conducción abarcan al presíncope o síncope, intolerancia al ejercicio y fatiga, aparte, en las taquiarritmias las manifestaciones representativas son las palpitaciones, disnea de esfuerzo y fatiga generalizada. (Mukherjee et al., 2023)

También, es frecuente la presencia de insuficiencia autonómica, aparece en etapas tempranas manifestándose con mareos posicionales, hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio, y sudoración. Por otro lado, la afectación pericárdica puede presentarse en los pacientes en forma de derrames pericárdicos, pericarditis aguda, y pericarditis constrictiva. Finalmente, se puede presentar insuficiencia cardíaca que se distingue por disnea, fatiga, manifestaciones de retención de líquidos, ortopnea, disnea paroxística nocturna, aumento de peso y sobrecarga de volumen. (Mukherjee et al., 2023)

2.6.1.5 Manifestaciones Pulmonares

Respecto a las manifestaciones pulmonares, se estima que más de un 80% de los pacientes con diagnóstico de esclerodermia sistémica presentan durante el desarrollo de la enfermedad un algún grado de afectación pulmonar. Las afecciones pulmonares más representativas son la Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) y la Enfermedad Vascolar Pulmonar, que suele progresar a hipertensión arterial pulmonar (HAP). (King & Axford, 2024)

Además, el porcentaje de presentación de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) oscila entre el 50 al 65 % de pacientes, asimismo, se considera como una causa de alta mortalidad en la esclerodermia sistémica. Por otro lado, la enfermedad vascular pulmonar especialmente la hipertensión arterial pulmonar (HAP), tiene una tasa de presentación de alrededor del 10% al 40%, aparte, los síntomas iniciales son disnea de esfuerzo y disminución de la tolerancia al ejercicio, sin embargo, el paciente puede estar asintomático hasta que la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se encuentre en etapas avanzadas. (King & Axford, 2024)

2.6.1.6 Manifestaciones Renales

En cuanto a la complicación renal más importante y grave de la esclerodermia sistémica, se encuentra la crisis renal esclerodérmica, es más, afecta a al menos un 10% de los pacientes, además, se caracteriza por la presencia de hipertensión aguda y lesión renal que requieren una monitorización continua, también, esta condición afecta sobre todo a pacientes con diagnóstico temprano, progresión rápida de afectación cutánea y presencia de anti-ARN polimerasa III. (Kayser et al, 2024)

2.6.1.7 Manifestaciones Genitourinarias

En lo que concierne a las manifestaciones genitourinarias, es relevante mencionar que en los paciente hombres se vincula frecuentemente la disfunción eréctil, además, se puede presentar como una manifestación precoz de la patología. Por otro lado, las pacientes mujeres suelen

presentar disfunción sexual, esto se justifica por la disminución de la lubricación vaginal o constricción del introito vaginal. (Varga, 2025)

2.6.1.8 Manifestaciones Musculoesqueléticas

En lo relativo a las manifestaciones clínicas de tipo musculoesqueléticas abarcan a la artralgia, artritis, tendinitis, roces tendinosos y contracturas de las articulaciones tanto grandes como pequeñas. Además, en los pacientes con esclerodermia sistémica difusa las primeras manifestaciones en aparecer son la hinchazón y rigidez de los dedos, la artralgia, la mialgia y la fatiga, asimismo, es bastante común las contracturas en los dedos y en articulaciones grandes que afectan las muñecas, codos, rodillas y tobillos. (Varga, 2025)

2.6.1.9 Manifestaciones Neuromusculares

En lo concerniente a las manifestaciones neuromusculares, la atrofia muscular (sarcopenia), la debilidad muscular y la miopatía son factores importantes con gran impacto en la morbilidad y mortalidad de la esclerodermia sistémica. Por otro lado, las anomalías neurológicas son menos frecuentes e incluyen a las neuropatías centrales, periféricas y autonómicas. (Varga, 2025)

2.7 Diagnóstico

2.7.1 Criterios de EULAR/ACR

Inicialmente, para el diagnóstico de la esclerodermia se utilizaban los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1980, pero solo era posible evaluar a pacientes con manifestaciones evidentes de la enfermedad, además contaban con una sensibilidad y especificidad baja para dar con el diagnóstico de la enfermedad. (Mahakkanukrauh et al., 2025)

Por esta razón, los criterios fueron revisados nuevamente en el 2006 y por tercera ocasión en el 2013, donde el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) en conjunto propusieron criterios de diagnóstico válidos hasta la actualidad. (Miedany et al., 2024). Hoy en día se los conoce como Criterios de Clasificación ACR/EULAR de 2013, descritos en la Tabla 4, con una sensibilidad del 91% y especificidad del 92%, aquellos pacientes con una puntuación mayor o igual a 9 serán considerados como casos de esclerodermia sistémica (Mahakkanukrauh et al., 2025)

Tabla 4 Criterios de clasificación de esclerodermia sistémica de EULAR/ACR 2013

Criterio	Sub - ítem	Puntuación
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas.		9

Engrosamiento de la piel de los dedos	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia de los dedos	4
Lesiones en las yemas de los dedos	Úlceras en los dedos	2
	Cicatrices en los dedos	3
	Telangiectasias	2
	Capilares anormales en el pliegue ungueal	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial	Hipertension arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
	Fenómeno de Raynaud	3
Anticuerpos relacionados con esclerodermia sistémica	Anticentrómero	
	Anti – topoisomerasa I	3
	Anti – RNA polimerasa III	

Fuente: Pucha, E & Pucha, J. (2025)

2.7.2 Pruebas de laboratorio

Actualmente, las pruebas de laboratorio empleadas para el diagnóstico de la esclerodermia sistémica no tienen un impacto importante, sin embargo, están basadas en la determinación de anticuerpos que se encuentran dentro de los criterios de ACR/EULAR 2013. Estos anticuerpos son el anticentrómero, antitopoisomerasa I y antiRNA polimerasa III, estos tres han demostrado una buena especificidad para detectar la enfermedad. Una de las pruebas es la detección de anticuerpos contra la topoisomerasa I, su identificación en suero se asocia con la extensión de afectación cutánea y con mayor riesgo para desarrollar lesiones a nivel de órganos internos. (Levin et al., 2022)

Por otro lado, la presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III también indica un mayor riesgo de desarrollar esclerodermia sistémica difusa. Estos pacientes tienden a tener un progreso más agresivo de la enfermedad acompañado de complicaciones a nivel renal, cardíaco, pulmonar, gastrointestinal y se relaciona con procesos neoplásicos. La detección de anticuerpos anticentrómero por su lado se asocian con un grado moderado de fibrosis

cutánea. Estos pacientes tienen una afectación más lenta, limitándose a los vasos de los dedos y al desarrollo de hipertensión pulmonar. (Levin et al., 2022)

2.8 Tratamiento

La esclerodermia sistémica al ser una enfermedad autoinmune y de evolución incierta, hace que su manejo sea complejo. Por ello, Miedany et al. (2024) señalan que representa un gran desafío tanto para los pacientes como para los médicos al momento de optar por un tratamiento que sea específico y brinde un buen pronóstico a largo plazo. Con respecto a la terapia basada en el uso de fármacos inmunosupresores, biológicos glucocorticoides, y antifibróticos corresponden el pilar terapéutico de la enfermedad en fase moderada y grave durante mucho tiempo, así mismo han logrado retardar la progresión de la enfermedad, pero solo de manera parcial. (Auth et al., 2024)

Además, los enfoques terapéuticos ya establecidos y empleados en la práctica médica habitual poseen limitaciones tales como, la duración del tratamiento, efectos secundarios significativos, capacidad terapéutica reducida y precios elevados, lo mencionado pone en manifiesto la necesidad de investigación sobre nuevas estrategias terapéuticas para brindar una esperanza más en cuanto al pronóstico de esta enfermedad. (Chen et al., 2025)

2.8.1 Tratamiento farmacológico

La Sociedad Brasileña de Reumatología (SBR) y la EULAR han establecido varias recomendaciones relacionadas con el tratamiento farmacológico y conservador para las diferentes manifestaciones clínicas que se presentan en la esclerodermia sistémica, que fueron publicadas en el 2023. (Kayser et al., 2024)

2.8.1.1 Tratamiento para el fenómeno de Raynaud

El tratamiento del fenómeno de Raynaud debe incluir la educación del paciente y modificaciones en el estilo de vida, previo al inicio de medicamentos. La SBR afirma los bloqueadores de los canales de calcio de tipo dihidropiridínico generalmente nifedipina oral, y los inhibidores de la PDE-5, específicamente el sildenafil, deben utilizarse como tratamiento de primera línea. (Del Galdo et al., 2024)

Además, Del Galdo et al. (2024) sugiere que para los casos de Fenómeno de Reynaud graves o que han tenido fracaso de la terapia oral, deben emplearse los análogos intravenosos de la prostaciclina. Estas recomendaciones deben acompañarse de cambios en el estilo de vida como evitar el clima frío, tabaquismo, estrés y la exposición a ciertos fármacos como bleomicina, clonidina y alcaloides del cornezuelo. (Pope et al., 2023)

2.8.1.2 Tratamiento para úlceras digitales

El tratamiento de las úlceras digitales, según las recomendaciones de la SBR, es el uso de los inhibidores de la PDE-5 como primera línea, también se pueden emplear los análogos de prostaciclina intravenosos como segunda línea. Además, para los casos graves y refractarios se recomienda el injerto de tejido adiposo. Para prevenir la recurrencia de úlcera digital está

indicado utilizar un antagonista dual de los receptores de endotelina, específicamente bosentán. (Kayser et al., 2024)

2.8.1.3 Tratamiento para la enfermedad pulmonar intersticial

Para esta condición la SBR recomienda utilizar como tratamiento de primera línea ciclofosfamida y micofenolato mofetilo y como fármacos de segunda línea se pueden emplear rituximab y tocilizumab. Para los casos refractarios se debe considerar el trasplante autólogo de células madre y adicional al tratamiento farmacológico es importante que los pacientes cuenten con vacunación dirigida a agentes infecciosos del aparato respiratoria, tal es el caso de neumococo, influenza y coronavirus (Kayser et al., 2024)

Así mismo, en aquellos casos de esclerodermia complicados donde la hipoxia es evidentemente marcada se necesita una intervención multidisciplinaria integral que debe incluir fisioterapia respiratoria con administración de oxígeno suplementario y terapia ocupacional para lograr mejorar la capacidad pulmonar y en consecuencia alcanzar saturaciones superiores a 90%. (Kayser et al., 2024)

2.8.1.4 Tratamiento para la fibrosis cutánea

Con respecto a las opciones terapéuticas para el daño fibrótico causado por la esclerodermia, la Sociedad Brasileña de Reumatología ha establecido nuevas recomendaciones, en las cuales incluyen como terapia de primera línea a fármacos como el metotrexato, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo. Además, la información disponible acerca de la eficacia del rituximab y el trasplante autólogo de células madre es limitada, por tal motivo deben reservarse únicamente para casos de enfermedad refractaria. (Kayser et al., 2024)

2.8.1.5 Tratamiento para la crisis renal esclerodérmica

La crisis renal esclerodérmica se relaciona con la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y se encarga de la sobreexpresión de receptores de endotelina B, estos en conjunto provocan vasoconstricción renal e isquemia (Zhang et al., 2023). Por lo tanto, el tratamiento debe ser precoz y la evidencia apoya el uso de IECA para el control de presión arterial y reducir la lesión renal. Además, para aquellos pacientes que no han logrado recuperar su función renal, se debe optar por el trasplante renal y su seguimiento deberá ser estricto. (Kayser et al., 2024)

2.8.1.6 Tratamiento de la afectación gastrointestinal

Según las últimas guías del manejo de enfermedades reumáticas brasileñas, francesas y egipcias publicadas en el 2023, recomiendan la administración de inhibidores de la bomba de protones para controlar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, a su vez ayudan a prevenir úlceras y estenosis esofágica. Además, manifiestan que es necesario el uso de procinéticos para corregir la alteración en la motilidad gastrointestinal e iniciar antibioticoterapia para controlar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino. (Del Galdo et al., 2024)

2.8.2 Terapias Celulares

En la actualidad gracias a los incansables avances en biomedicina y genética molecular han surgido nuevas alternativas consideradas como emergentes para el tratamiento de la esclerodermia sistémica. Es así, que aparecen las terapias celulares que utilizan células T y células madre mesenquimales, su objetivo es suprimir la respuesta inmunitaria alterada para detener los procesos fibróticos. (Chen et al., 2025)

Sin embargo, estas nuevas opciones de tratamiento desarrolladas con la finalidad de controlar la esclerodermia no satisfacen por completo las necesidades clínicas de los pacientes. En consecuencia, se ha integrado a la terapia celular, como una estrategia emergente y esta ofrece nuevas posibilidades para el tratamiento dirigido a los mecanismos fisiopatológico que generan la esclerodermia. (Chen et al., 2025)

2.8.2.1 Terapia Con Células Madre Mesenquimales

En el año de 1968, Friedenstein obtuvo por primera vez las células mesenquimales de la médula ósea, actualmente gracias a la investigación científica y los avances en la medicina, hasta el momento se han logrado aislar estas células en otros tejidos y órganos humanos como en el tejido adiposo, líquido sinovial, cartílago, piel, sangre periférica, sangre de cordón umbilical, hígado, pulmón y bazo. (Lee & Kwok, 2023)

De igual forma, estas células pueden ser obtenidas por métodos *in vitro* sin problema y conservando la misma capacidad celular que las obtenidas por métodos invasivos directamente de los tejidos. Aquellas células aisladas de la médula ósea y cordón umbilical tienen mayor afinidad para la cicatrización de heridas, sin embargo, únicamente las que proceden del cordón umbilical tienen efectos potentes de activación y proliferación de fibroblastos. Por lo tanto, al evaluar su uso terapéutico, debe tenerse en cuenta su tejido de origen y su relación con el nivel de eficacia que pueden ofrecer. (Zhao et al., 2023)

Por otro lado, estas células comparten características similares a la de los fibroblastos, pero se distinguen por no intervenir en el proceso de hematopoyesis. De acuerdo con Lee & Kwok (2023) mencionan que es necesario resaltar la capacidad de autorrenovación celular permanente que poseen, esto les da la facultad de actuar como inmunomoduladores y por lo tanto puede actuar como antimicrobianas. Además, cuentan con la capacidad de diferenciarse en líneas celulares mesodérmicas y no mesodérmicas, así como también en tipos celulares como osteoblastos, condrocitos y adipocitos. (Escobar et al., 2021)

Con respecto, a los efectos terapéuticos que producen estas células a nivel de la piel han sido demostrados mediante modelos preclínicos en animales sobre todo en roedores. Es así como se ha evidenciado una notable mejoría del estado fibrótico a nivel cutáneo, asegurando así su regeneración. Asimismo, su éxito terapéutico también ha sido comprobado mediante la infusión intravenosa de células mesenquimales en modelos humanos que padecen esclerodermia de progresión grave. (Zhang et al., 2023).

Además, entre los resultados más relevantes se mencionan que macroscópicamente hubo una reducción considerable del área cutánea necrótica, mejoró la cicatrización de úlceras digitales, aunque esto puede atribuirse también al aumento del flujo sanguíneo distal y a nivel microscópicamente se apreció un proceso de auto regeneración celular. De igual manera en aquellos pacientes con problemas cardiopulmonares se demostró una mejoría de la función cardíaca y una reducción de la hipertensión pulmonar, en otras palabras, hay una mejoría de la calidad de vida del paciente con esclerodermia sistémica. (Chen et al., 2025)

Definitivamente, estos hallazgos superan las expectativas iniciales de los investigadores, respaldando la capacidad proangiogénica de las células mesenquimales, que es representada por su potencial de diferenciación y secreción de factores que estimulan la angiogénesis. Por esta razón son una alternativa terapéutica prometedora para el control de enfermedades autoinmunes e inflamatorias de curso crónico. (Lee & Kwok, 2023)

2.8.2.2 Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TPH)

Respecto, al trasplante de células madre hematopoyética en los últimos años ha ocupado un lugar importante en la investigación, por tal motivo es considerada como una terapia innovadora para el control de la esclerodermia. De esta forma el TPH alogénico tiene como objetivo reemplazar el sistema inmune alterado por un sistema inmune sano, sin embargo, en pacientes con una enfermedad autoinmune asociada a una afección hematológica produce adversos de manera descontrolada efectos, por lo tanto, en estos casos una opción de tratamiento menos tóxica son los TPH autólogos. (Levin et al., 2022)

Además, otras indicaciones para acceder al TPH corresponden a los casos con pronóstico desfavorable y con afectación de órganos internos. Por otro lado, Pope (2023) señala que deben incluirse también aquellos casos en los cuales su tasa de supervivencia esperada es menor al 50% y en pacientes con progresión acelerada de la enfermedad. De acuerdo con los datos de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y la Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), existen al menos 800 registros de pacientes intervenidos con este tratamiento que cuentan con seguimiento y resultados positivos tras su administración. (Levin et al., 2022)

Por último, es importante mencionar el índice elevado de mortalidad post TPH, esto se puede asociar a la falta de profesionales con experiencia en estas terapias debido a que es un procedimiento al que no se accede fácilmente. De igual forma a la mala estadificación del estado clínico del paciente previo al procedimiento y al desarrollo de neoplasias malignas que provocan infecciones de forma temprana o tardía. (Levin et al., 2022)

2.8.2.3 Terapias Con Células CAR-T Dirigidas A CD19

El uso de estas terapias fue aprobado desde el año 2017, ya que se demostró los beneficios terapéuticos que se lograba en enfermedades oncológicas especialmente en aquellas neoplasias tipo hematológico. Es así como en Julio del 2023 ya se contaba en el mercado con 6 productos en base a estas células aprobadas por la FDA, mismos que estaban dirigidos

a tratar el linfoma de células B grandes refractario, recaída de mieloma múltiple, linfoma de células del manto y leucemia linfoblástica aguda. (Lyu et al., 2024)

Por lo tanto, este avance en la medicina ha sido una inspiración para desarrollar terapias combinadas para el manejo de enfermedades reumatológicas. Además, es importante señalar que las células CAR-T corresponden a linfocitos T genéticamente modificados, capaces de identificar y eliminar células tumorales, pero también de forma selectiva células B, inhibiendo así la síntesis de autoanticuerpos, para poder equilibrar la actividad del sistema inmune. (Chen et al., 2024)

Así mismo, las células B previo a ser fagocitadas se encargan de la producción de citocinas, síntesis de anticuerpos y reacción de antígenos, donde los CD19 actúan como reguladores de señalización de las células B, por esta razón pueden controlar eficazmente la progresión de la enfermedad y es en este punto donde actúa esta terapia celular. (Chasov et al., 2024)

Además, los beneficios de las células CAR-T comparados con los fármacos biológicos como el rituximab son varios y más potentes. Entre los cuales se menciona, la capacidad que tienen para destruir células B de tejidos profundos asegurando efectos terapéuticos a largo plazo, de igual forma producen efectos antineoplásicos prologados y actúan como inmunomoduladores de células T. De acuerdo con la evidencia disponible se refleja que existe una eficacia terapéutica elevada basada en células CAR-T dirigidas a CD19 para el tratamiento de patologías autoinmunes, entre ellas a la esclerodermia. (Chen et al., 2024)

Finalmente, son evidentes las limitaciones frente a su utilización, entre las cuales se encuentra el costo elevado para poder acceder a la terapia, así como la falta de estudios que muestren con claridad los posibles riesgos de recaída o efectos secundarios tras su administración. De igual forma, la seguridad y éxito terapéutico de estas nuevas opciones dependerá del lugar donde sean administrados, es decir, de la infraestructura, equipos médicos adecuados, protocolos para el manejo de efectos adversos y especialistas capacitados. (Kayser et al., 2024)

CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

3.1 Tipo de Investigación.

El presente trabajo investigación corresponde a una revisión sistemática de la literatura retrospectivo y transversal, con un enfoque cuantitativo basado en las directrices de la declaración PRISMA. Se enfocó en la recolección, revisión y análisis minucioso de información relacionada con los avances en la caracterización clínica y terapéutica de la esclerodermia sistémica. Mediante el respectivo análisis de la información recopilada permitirá una actualización detallada acerca de la clínica de la patología y de las diferentes opciones terapéuticas existentes que ayudaran a determinar un diagnóstico precoz para poder evitar la progresión de la enfermedad y lograr mejor la calidad de vida de los pacientes.

3.2 Diseño de Investigación

El diseño de la presente investigación está basado en la estrategia PRISMA, misma que se basa en la búsqueda y selección cuidadosa de información relevante al tema que se está investigando. Este método garantiza la alta calidad de la información obtenida, además, permite la ejecución del marco teórico respaldado con evidencia científica válida, así pues, previamente se establecen bases de datos específicas para realizar la búsqueda de información.

3.3 Técnicas de recolección de Datos

La recopilación de los datos utilizados y analizados en este documento se ejecutó a través de una revisión sistemática de la literatura disponible en diferentes bases de datos confiables, tales como PubMed, UpToDate, Scielo, Google Académico, y ScienceDirect. Además, es de suma importancia el uso de palabras claves que nos abastecerá de la información que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, información que permite el desarrollo del presente trabajo investigativo.

Con el propósito de cumplir los objetivos planteados se plantea la siguiente estrategia de búsqueda de la información que se basa en la recolección de artículos originales, estudios clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, y guías de práctica clínica, obtenidas en las bases de datos antes mencionadas con ayuda del uso de operadores booleanos como “AND” y “OR”. Por otro lado, se utilizó filtros de búsqueda como la fecha de publicación dentro de los últimos 5 años (2021- 2025), que el idioma sea en inglés o español, y se utilizó términos para la búsqueda como “esclerodermia”, “esclerodermia sistémica”, “clínica esclerodermia”, y “tratamiento esclerodermia”.

Para el proceso de selección de las fuentes de información, se utilizó una base de datos realizada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, que cuenta con 3 fases. La fase 1 es

aquella en donde se especificó la información detallada de cada artículo seleccionado, dentro de la información que se tomó encuentra se incluye: autor/a, título, año de publicación, idioma, URL o DOI de acceso, tipo de estudio y la base de datos de donde fue obtenido.

En la fase 2 se analizó cada uno de los artículos seleccionados y se verificó que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, pasando finalmente a la fase 3 aquellos artículos que cumplieron con todos los criterios de inclusión, mientras que aquellos artículos que cumplieron con algún criterio de exclusión fueron descartados para la presente investigación.

3.3.1 Criterios de inclusión

- Estudios como artículos originales, estudios clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, y guías de práctica clínica, publicados en los últimos 5 años.
- Estudios redactados y publicados en idioma inglés o español.
- Estudios relacionados con el tema: Avances en la caracterización clínica y terapéutica de la esclerodermia sistémica.
- Estudios con acceso libre y disponibles en texto completo para una mejor comprensión de la información

3.3.2 Criterios de exclusión

- Estudios o casos experimentales que utilicen animales como sujetos de estudio.
- Estudios como reseñas, cartas al editor, y artículos de opinión.
- Estudios con alto riesgo de sesgo que comprometan la validez de la información.
- Estudios que no tengan resultados claros, precisos o suficientes para su análisis.

3.4 Población de estudio y tamaño de muestra

En la presente revisión sistemática, la población de estudio comprende a todos los documentos con evidencia científica relacionados con los avances en la caracterización clínica y terapéutica de la esclerodermia sistémica realizado en humanos, es así, que la muestra se conformó por un total de 23 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión planteados previamente en base a al tema principal de investigación y sus objetivos.

La muestra está conformada únicamente por los documentos científicos que lograron cumplir con los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente en base a al tema principal de investigación y sus objetivos.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

Los estudios identificados sumaron un total de 110, que se obtuvieron mediante la búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos de alto impacto (PubMed, UpToDate, Scielo, Google Académico, y ScienceDirect). Además, se registró un total de 40 estudios adicionales mediante otras fuentes. Por otro lado, en la etapa de cribado el número de estudios registrados tras eliminar las citas duplicadas suman un total de 60 y el número de registros excluidos fue de 90 estudios. Finalmente, un total de 23 estudios fueron incluidos en la investigación, mismos que cumplieron en su totalidad con los criterios de inclusión planteados, esta selección de estudios está representada el diagrama de flujo de la figura 1.

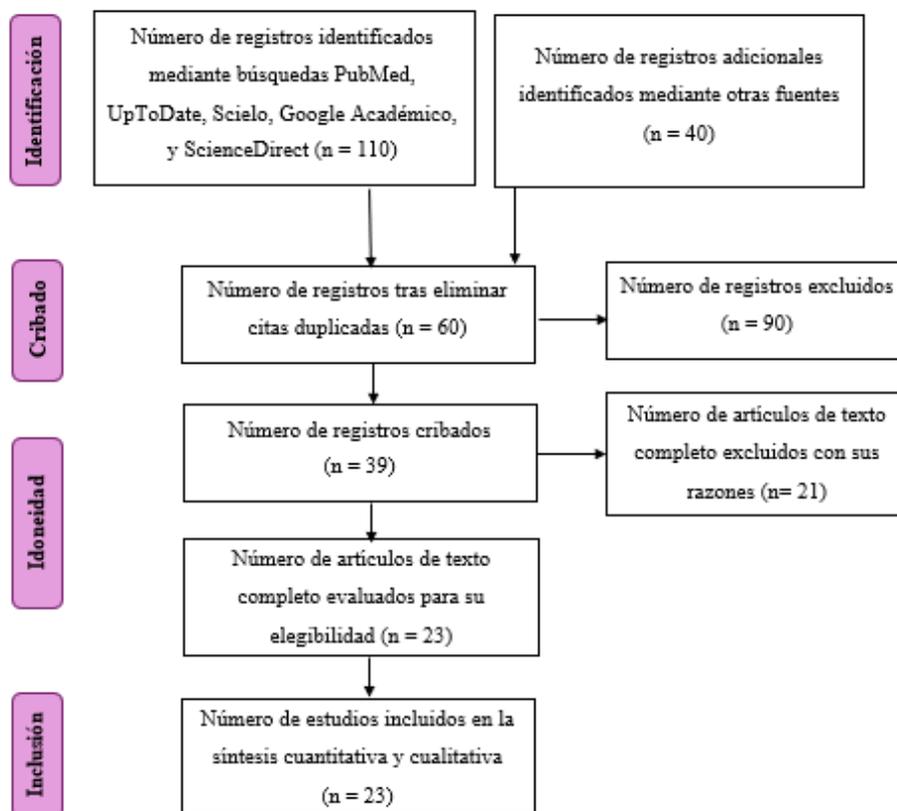


Figura 1. Diagrama de flujo de artículos seleccionados para el estudio

Por otro lado, en la sección de resultados se demuestra la información actualizada provenientes del análisis de los estudios evaluados en relación con los avances en la caracterización clínica y terapéutica de la Esclerodermia Sistémica, en la tabla 5, se detallan cada uno de estos 23 estudios seleccionados, tomando en cuenta su título, autores, año de publicación, objetivo, metodología, resultados y conclusiones.

Tabla 5 Artículos científicos incluidos de la investigación

N°	Autores y Año	Título	Objetivos y Metodología	Resultados	Conclusiones
1	Auth, J., Müller, F., Völkl, S., & colaboradores. 2024	CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: a case series	<p>Presentar un análisis detallado de los efectos de la terapia con linfocitos T CAR dirigidos al CD19 en pacientes con esclerosis sistémica.</p> <p>Se incluyeron 6 pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa que tenían al menos 2 tratamientos previos fallidos con tecnología de punta, fueron reclutados al departamento de medicina interna para recibir tratamiento de células T CAR dirigidas a CD19 y se evaluó a los 3, 6, 9 y 12 meses mediante la aplicación de escalas como mRSS, ACR-CRISS, imágenes, y evaluación de laboratorio.</p>	<p>La mediana de tiempo de seguimiento fue de 487 días, no se produjo ningún evento dentro del período observacional, la probabilidad de mejoría en la puntuación ACR-CRISS aumentó a una mediana del 100% a los 6 meses, la mediana de mRSS disminuyó en un 31% (8 puntos) en 100 días, la extensión de la enfermedad disminuyó en la TAC a una mediana del 4%.</p>	<p>Se necesitará un seguimiento a largo plazo para aclarar la sostenibilidad del tratamiento con células T CAR dirigidas a CD19 en pacientes con esclerosis sistémica, a fin de descartar factores patogénicos inherentes que podrían contribuir a la activación de fibroblastos independientemente de la autoinmunidad.</p>
2	Lescoat, A., Bertoldo, E., Colic, J., & colaboradores. 2024	Results from the international collaborative systematic literature review informing the 2023 EULAR	<p>Proporcionar una revisión con evidencia actualizada sobre el tratamiento de la esclerodermia sistémica que respalden las recomendaciones EULAR</p> <p>Se realizó 30 búsquedas basadas en preguntas de investigación variadas y</p>	<p>Las opciones terapéuticas para las manifestaciones clínicas se encontraban enfocadas a nuevas recomendaciones y limitadas a las ya establecidas. Las nuevas</p>	<p>Este estudio proporciona y resume el más alto nivel de evidencia disponible sobre la actualización de las recomendaciones de la EULAR para el</p>

		recommendations for the treatment of systemic sclerosis	estas se compararon con las recomendaciones establecidas en la guía EULAR publicadas previamente y la más actual	intervenciones incluyeron terapias dirigidas como abatacept, inhibidores de la cinasa y las nuevas recomendaciones incorporan los resultados de ensayos controlados.	tratamiento de la esclerodermia. Sin embargo, la evidencia sobre estas intervenciones requiere de estudio continuo para el seguimiento adecuado del paciente.
3	Beltrán, A., Cuzco, A., Macias, L., Obregón, L & Coloma. M. 2023	Esclerosis Sistémica Progresiva con Síndrome de CREST. Reporte de Caso	Describir el cuadro clínico, los exámenes complementarios, el tratamiento de este paciente y compartir estos hallazgos con la comunidad médica. Se incluyó a una paciente femenina de 54 años, reside en Santo Domingo de los Tsáchilas, con antecedente de esclerodermia diagnosticada hace 6 años, Presenta palidez marcada, cansancio e intensificación del dolor en dedos del pie izquierdo, razón por la que acude al Hospital Gustavo Domínguez.	La paciente presenta clínica compatible con síndrome de CREST: calcinosis, alteraciones esofágicas, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias.	La esclerosis sistémica es un tema con poca investigación a nivel de Ecuador, por lo que es difícil encontrar datos estadísticos y epidemiológicos en fuentes confiables de nuestro país y la información sobre el tema tanto para las personas que padecen esta enfermedad y para el personal médico es limitada.
4	Chasov, V., Zmievskaia, E.,	Immunotherapy Strategy for	Describir los nuevos enfoques terapéuticos basados en células CAR-T y	La terapia con células CAR-T tiene efectos secundarios	La terapia con células CAR-T requiere un

	Ganeeva, I., & colaboradores. 2024	Systemic Autoimmune Diseases: Betting on CAR-T Cells and Antibodies	anticuerpos para enfermedades autoinmunes sistémicas Este artículo científico analiza los avances actuales en inmunoterapia y la investigación futura en este campo para el tratamiento exitoso de las enfermedades autoinmunes, utilizando como ejemplos el LES, la ESC y la AR, mediante de revisiones sistemáticas.	graves cuando se utiliza en pacientes con cáncer, causando el síndrome de liberación de citocinas que es mortal. La terapia basada en mAb y BsAb es más flexible y versátil ya que los anticuerpos no se desarrollaron para ser tratamientos personalizados para los pacientes por lo que son más accesibles a un costo mucho menor y permite un control más sencillo de la dosis y regímenes de tratamiento ajustados según la respuesta del paciente	proceso de fabricación bastante complejo lo que limita su disponibilidad, mientras que los anticuerpos son más accesibles. Sin embargo, la terapia con células CAR.T es más prometedora para la práctica y curación de los pacientes.
5	Zavarro, A., Velier, M., Arcani, R., & colaboradores. 2023	Adipose Tissue and Adipose-Tissue Derived Cell Therapies for the Treatment of the Face and Hands of Patients Suffering	Sintetizar la evidencia clínica para determinar los efectos del uso de estos productos biológicos para el tratamiento de la afectación cutánea a nivel de cara y manos provocada por la esclerodermia. Se analizaron estudios controlados aleatorizados, multicéntricos, doble ciego,	Los ensayos controlados que son estratificado por gravedad de la enfermedad son necesarios para confirmar el potencial terapéutico de los injertos de grasa y las terapias con	Las células del tejido adiposo pueden utilizarse con fines terapéuticos, considerando las ventajas o desventajas de cada procedimiento

	from Systemic Sclerosis	con alrededor de 80 participantes, caracterizados por deterioro significativo de la función de la mano (CHFS > 20, fueron sometidos aleatoriamente al tratamiento con células derivadas del tejido adiposo para estudiar sus efectos.	células derivadas de tejido adiposo que permiten evaluar sus beneficios a largo plazo	realizado para su obtención, desde aquellas aisladas rápidamente hasta células madre de células adiposas expandidas mediante cultivo, ambos procedimientos requieren de la experiencia de un centro especializado.	
6	Chico, A., Estévez, M., Cruz, O., & Puente, R. 2024	Riesgo cardiovascular en pacientes con esclerosis sistémica	Determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con esclerosis sistémica. Se trata de un estudio transversal y descriptivo en pacientes protocolizados del Servicio de Reumatología, en el período de enero 2020 a enero 2022. Se recogieron variables demográficas, clínicas, y se aplicó la calculadora de riesgo cardiovascular Framingham	Se incluyeron 105 pacientes con edad media de 48,6 ± 15,3 años, el grupo más frecuente de 50 a 59 años predominó el sexo femenino. El valor promedio de la escala de gravedad modificada de Medsger fue 5,1 ± 2,7 y el 72,4 % con afectación leve. El fenómeno de Raynaud y la fibrosis pulmonar fueron más frecuentes Los factores	El riesgo cardiovascular en pacientes con esclerosis sistémica fue bajo, lo que permite realizar una evaluación a estos pacientes de manera anual.

				de riesgo cardiovascular más frecuentes fueron la HTA y dislipidemia. Predominó el riesgo cardiovascular bajo según score de Framingham.
7	Chen, L., Huang, R., Hang, C., Nong, G., Mo, Y., Lin, K & Chen, A. 2025	Cell therapy for scleroderma: progress in mesenchymal stem cells and CAR-T treatment	Determinar si la terapia CAR-T aportará nuevos avances en su el tratamiento de la esclerodermia sistémica Se trata de una revisión sistemática acerca del progreso de la investigación sobre terapias con células mesenquimales (MCS) y células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en la esclerodermia analizando los desafíos y las futuras líneas del desarrollo.	Las MSC tienen funciones, como la inmunomodulación, la antifibrosis y la promoción de la regeneración vascular, lo que puede potenciar simultáneamente diversos procesos patológicos de la esclerodermia. Por otra parte, la terapia con células CAR-T proporciona una nueva estrategia para la eliminación dirigida de células inmunes autorreactivas específicas, mostrando una mayor especificidad y un potencial personalizad
				En el futuro, es fundamental fortalecer la integración de la investigación básica y la aplicación clínica, establecer una preparación celular estandarizada y un control de calidad, desarrollar planes de tratamiento personalizados y combinar racionalmente la terapia celular con los métodos de tratamiento existentes.

8	<p>Del Galdo, F., Lescoat, A., Conaghan, P., & colaboradores. 2024</p> <p>EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update.</p>	<p>Actualizar las recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) de 2017 para el tratamiento de la esclerosis sistémica (ES), incorporando nueva evidencia y terapias.</p> <p>Se convocó un grupo de trabajo internacional de la EULAR. Se realizó la técnica de grupo nominal en dos rondas para definir las preguntas que fundamentarían una posterior revisión sistemática de la literatura. Se discutió la evidencia obtenida y se desarrollaron los principios generales, las recomendaciones y la agenda de investigación futura, mediante rondas de votación.</p>	<p>Se acordó 22 recomendaciones que abarcan 8 dominios clínicos / orgánicos. Estas nuevas recomendaciones para el uso de micofenolato de mofetilo, nintedanib, rituximab y tocilizumab para el tratamiento de estas manifestaciones cruciales de la enfermedad. Las recomendaciones también incluyeron intervenciones de primera y segunda línea, lo que aumenta su utilidad para los profesionales de la reumatología.</p>	<p>Estas recomendaciones actualizadas incluyen el primer conjunto de terapias dirigidas sintéticas y biológicas recomendadas para las manifestaciones fibróticas clave de la ESC, así como el tratamiento combinado de primera línea para la hipertensión arterial pulmonar recién diagnosticada, y priorizan una nueva agenda de investigación para los próximos años.</p>
9	<p>Rolón, J., & Sobarzo, P. 2021</p> <p>Características clínicas e inmunológicas de pacientes con esclerodermia que acudieron al Hospital Nacional</p>	<p>Describir las características clínicas e inmunológicas de pacientes con esclerodermia sistémica tanto internados como ambulatorios que acudieron al Hospital Nacional de Itauguá, 2018-2020.</p> <p>Se trata de un estudio observacional descriptivo de corte transversal, muestreo</p>	<p>La muestra estuvo constituida por 34 pacientes, siendo la media de 48±13 años, la mayoría de sexo femenino. La manifestación clínica más común fue el fenómeno de Raynaud y la</p>	<p>En la esclerodermia prevalecieron los adultos jóvenes y en sexo femenino. , la manifestación clínica más frecuente el fenómeno de Raynaud,</p>

			de Itauguá, 2018-2020.	no probabilístico de conveniencia. Se incluyó a pacientes varones y mujeres, mayores > 18 años de edad, portadores de esclerodermia, que acuden en el Hospital Nacional en el periodo desde enero del 2018 hasta octubre 2020. Se midieron variables sociodemográficas, clínicas, laboratoriales y tratamiento recibido.	forma clínica más frecuente fue la esclerodermia difusa, con mayor afectación a nivel cardiovascular y pulmonar. Se observaron anticuerpos anti-Topoisomerasa I en el 50% y anticuerpo anti-centrómero en el 12% de los pacientes con esclerodermia y el tratamiento más utilizado fue corticoide.	con más frecuencia de la forma difusa, con afectación de diferentes órganos internos.
10	Hachulla, E., Agard, C., Allanore, Y., & colaboradores.	French recommendations for the management of systemic sclerosis.	2021	Explicar a los profesionales de la salud el mejor tratamiento y curso de atención para un paciente con una enfermedad crónica denominada esclerosis sistémica. El presente protocolo ha sido elaborado con base en un análisis crítico de la literatura internacional, de acuerdo con el “Método de Elaboración del Protocolo Nacional de Diagnóstico y Atención de Enfermedades Raras” publicado por la HAS (2012), su contenido ha sido discutido y validado.	Se pueden proponer fármacos modificadores de la enfermedad según el tipo de presentación clínica y el posible daño víscera, además se debe tener en cuenta los tratamientos farmacológicos sintomáticos y las terapias no farmacológicas, como la rehabilitación funcional, que pueden disminuir la discapacidad relacionada con la ESC, pero su eficacia	Los tratamientos deben dirigirse especialmente al daño visceral causado por la ESC. Si en el futuro se implementarán tratamientos antifibróticos, las decisiones terapéuticas individuales deben basarse en una evaluación visceral inicial completa, la evaluación de la actividad y el

			depende de la adherencia del paciente al tratamiento.	pronóstico de la ESC con base en un seguimiento regular, y la evaluación de las comorbilidades.
11	Jaramillo, C., Esclerosis Bonilla, W., Sistémica Borja, M., & Macias, Y. 2021	Plasmar un esbozo acerca de las generalidades de la Esclerosis Sistémica, con énfasis en sus principales signos y síntomas. Se trata de una revisión de tipo documental o bibliográfica, pues estuvo constituido por material bibliográfico digitalizado mismo que fue localizado a través de ordenadores con conexión a internet. La información fue obtenida de bases de datos confiables.	El material seleccionado consistió en informes, protocolos, tesis de grado y otras clases de contenidos. La investigación fue llevada a cabo durante el mes de noviembre de 2021. Además, se describieron las diferentes manifestaciones clínicas asociados a los órganos internos	El conocimiento de las manifestaciones clínicas de la esclerodermia sistémica es importante para que los profesionales de salud puedan tomar acciones necesarias para la mejoría de cada paciente. Además, es necesario realizar más investigaciones que incluyan ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad, con la finalidad de determinar cada vez más, mejores opciones terapéuticas

en los pacientes que padecen la enfermedad.

12	Kayser, C., Delgado, S., Fontes, A., & colaboradores. 2024	2023 Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis.	Actualizar las recomendaciones de la Sociedad Brasileña de Reumatología, considerando la nueva evidencia disponible para el manejo farmacológico de la esclerosis sistémica. Se realizó una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos aleatorizados con preguntas predefinidas, elaboradas según la estrategia (PICO). La evaluación de la evidencia disponible se realizó según la metodología GRADE.	Se elaboraron seis recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico del fenómeno de Raynaud, el tratamiento y la prevención de úlceras digitales, afectación cutánea, EPI y afectación gastrointestinal en pacientes con ESC, con base en los resultados disponibles de ECA. Se incluyeron nuevos fármacos, como el rituximab, como opciones terapéuticas para la afectación cutánea, y el rituximab, el tocilizumab y el nintedanib como opciones terapéuticas para la EPI.	Estas pautas actualizaron e incorporaron nuevas opciones de tratamiento para el manejo de la ESC basadas en evidencia de la literatura y la opinión de expertos con respecto a la ESC, brindando apoyo para la toma de decisiones en la práctica clínica.
13	Kowalska A. 2022	Systemic Scleroderma Definition, Clinical Picture and	Revisar información sobre epidemiología, criterios de diagnóstico, patogénesis, variedad de cuadros clínicos y la posibilidad de diagnóstico de laboratorio	Los datos epidemiológicos no están completos, debido a que es una enfermedad poco frecuente, según la	La esclerodermia sistémica es una enfermedad polifacética. El

Laboratory Diagnostics.	en el diagnóstico y seguimiento de la esclerodermia sistémica.	literatura analizada sugiere que la incidencia de la esclerodermia sistémica aumenta a finales del año., la prevalencia es de 17,6 por 100.000 habitantes y la incidencia promedio 1,4 por cada 100.000 personas.	mecanismo fisiopatológico de los cambios cutáneos y orgánicos, así como la utilidad de muchos de los posibles biomarcadores aún no se comprenden por completo, a pesar de los numerosos descubrimientos en este campo, se recomiendan estudios adicionales para comprender primero los mecanismos de desarrollo de esta enfermedad y, posteriormente, mejorar el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes.	
14 Lee, B., & Kwok, S.	Mesenchymal Stem/Stromal Cell-	Presentar una visión general del estado actual de las terapias basadas en MSC para	Un ensayo clínico abierto de fase I informó sobre la	Las terapias basadas en MSC tienen el

2023	Based Therapies in Systemic Rheumatic Disease: From Challenges to New Approaches for Overcoming Restrictions	<p>enfermedades reumáticas sistémicas, destacando los desafíos y las limitaciones asociadas a su uso.</p> <p>Revisión de estudios preclínicos y clínicos recientes sobre enfermedades reumáticas (AR, LES y ESC) y presentación de nuevas estrategias para superar las desventajas, y se aportó información sobre la próxima generación de terapias basadas en MSC.</p>	<p>seguridad y la eficacia potencial del autólogo (FVE) en las manos de los pacientes, después de 6 meses se evidencio mejoría de los síntomas, el mismo resultado se demostró en un estudio con seguimiento a lo largo de 22 a 30 meses, la inyección subcutánea de FVE es una terapia eficaz.</p>	<p>potencial de tratar enfermedades reumáticas sistémicas. Sin embargo, es importante acotar varios que obstáculos incluyen la heterogeneidad, inmunogenicidad, estabilidad y función de la migración. Se están explorando enfoques, como el uso de células genéticamente modificadas y EV, para superar las limitaciones y mejorar la eficacia de estos tratamientos.</p>	
15	Levin, D., Osman, M., Durand, C., Kim, H., Hemmati, I., Jamani, K., Howlett, J., Johannson, K.,	Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Sclerosis: A Review	<p>Resumir el conocimiento actual sobre el TPH para la esclerodermia sistémica, incluidos sus mecanismos de acción propuestos, al tiempo que destaca las lagunas de conocimiento con esta modalidad de tratamiento y analizar futuras áreas de investigación en el campo.</p>	<p>Se han publicado 4 casos de alotrasplante de células hematopoyéticas, en estos se logró la remisión, que se prolongó hasta el final del seguimiento. A pesar de ser una modalidad de</p>	<p>La TPH es un tratamiento asociado con una mejor supervivencia y calidad de vida, pero aún queda mucho por hacer para reducir aún más la</p>

	Weatherald, J., Woo, M., Lee, J & Storek, J. 2022	Revisión de estudios relacionados con el trasplante de células hematopoyéticas como tratamiento para la esclerosis sistémica.	tratamiento superior para la ESC de rápida progresión, aún no está claro si debe ser un tratamiento inicial o de rescate para pacientes que no responden a las terapias convencionales.	morbilidad y la mortalidad, así como la incidencia de recaídas y TAD. El candidato ideal para el TPH parece ser un paciente con una enfermedad temprana, pero de rápida progresión, con afectación leve de órganos internos.
16	Escobar, C., Mejía, R., Aguilera, N., Alzate, J., Mendoza, C., Munguia, P., Méndez, C., García, M & Rojas, A. 2021	Human mesenchymal stem cells for the management of systemic sclerosis. Systematic review. Evaluar la eficacia y la seguridad de las CMM humanas en pacientes con ES mediante una revisión sistemática de la literatura. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos MEDLINE/OVID, LILACS, EMBASE y Cochrane/OVID, hasta julio del 2020, se tomaron en cuenta todos los tipos de estudios clínicos en pacientes > 18 años y tratamientos con células madre mesenquimales en humanos.	Se identificaron 508 artículos, de los cuales 11 fueron finalmente incluidos, estos incluyeron a 101 pacientes, la calidad de la evidencia se cumplió. SWiM mostró que la afectación cutánea vascular y el dolor asociado fueron los resultados predominantes. Se utilizaron hMSC expandidas en 24 pacientes	Hay poca información disponible para llegar a conclusiones definitivas sobre el uso de hMSC en pacientes con ESC. Es necesario de más estudios con mejores diseños epidemiológicos para evaluar el beneficio de las hMSC en pacientes con ESC.

				y otras fuentes celulares en los pacientes restantes.	
17	Zhang, Y., Yang, Y., Gao, X & Zhang L. 2023	Research progress on mesenchymal stem cells and their exosomes in systemic sclerosis.	Resumir los últimos avances en la investigación sobre células madre mesenquimales (MSC) y exosomas en la esclerosis sistémica (ESC), ofreciendo nuevas ideas para su tratamiento. Revisión de los últimos avances sobre células madre mesenquimales y exosomas en la esclerosis sistémica como opción terapéutica.	Las MSC y los exosomas mejoran la función pulmonar, reducen la fibrosis cutánea, promueven la neovascularización y mitigan la fibrosis en el corazón, los riñones, el tracto digestivo y el sistema musculoesquelético en diversos grados. Sin embargo, es innegable que la investigación y el uso de las MSC y sus exosomas presentan limitaciones por su etapa inicial.	Apesar que las MSC y sus exosomas ofrecen amplios beneficios en el tratamiento de la ESC, se requieren más ensayos clínicos para abordar algunas posibles preocupaciones.
18	Mahakkanukrauh, A., Ngamjarus, C., Pattanittum, P., Suwannaro, S., Pongkulkiat, P., Onchan, T & Foocharoen, C.	Epidemiology of systemic sclerosis in the AsiaPacific region: a systematic review and metaanalysis.	Estimar la incidencia y la prevalencia combinadas de la esclerosis sistémica (ES) en los países de Asia y el Pacífico. Se realizó una revisión sistemática basados en PRISMA de 2020. Las bases de datos buscadas incluyen PubMed, SCOPUS, CINAHL y ProQuest, y	Se identificaron 456 registros en las búsquedas, y se incluyeron 10 artículos para su revisión. Los análisis de subgrupos, categorizados por el período de estudio antes y después del lanzamiento de los	La epidemiología de la ES varió considerablemente en la región Asia-Pacífico, dependiendo de la metodología y el período de estudio. Se estimó que la

	2025		búsqueda manual, con un enfoque en publicaciones del 1 de enero de 2000 al 31 de julio de 2023.	Criterios de Clasificación ACR/EULAR de 2013 para la ES, demostraron que tanto la incidencia como la prevalencia de la ES fueron significativamente diferentes entre los subgrupos.	incidencia de la ES en la región Asia-Pacífico fue mayor tras la implementación de los nuevos criterios de clasificación.
19	Martínez, R., Altamirano, O & Guida, G. 2024	Relación entre la enfermedad de Raynaud y factores de riesgo en pacientes de Ecuador.	Relacionar la enfermedad de Raynaud con el sexo, la exposición al frío, el tabaquismo, y los antecedentes familiares, en pacientes de un hospital de Tungurahua, en Ecuador. Estudio investigativo relacional y de tipo analítico, observacional, prospectivo y transversal. La muestra conformada por 58 pacientes. Se empleó la técnica de muestreo aleatorio simple. Se utilizó el coeficiente Phi.	Existió una distribución casi equitativa entre sexos, no se halló asociación significativa entre la enfermedad de Raynaud y el sexo. todos los pacientes con Raynaud estuvieron expuestos al frío, demostrando una relación significativa entre la enfermedad y la exposición al frío. En cuanto a los antecedentes familiares, el 51,6 % de los pacientes con Raynaud tenía antecedentes familiares.	La enfermedad de Raynaud en pacientes del hospital de Tungurahua, Ecuador, parece estar más vinculada a la exposición al frío, el hábito de fumar y la presencia de antecedentes familiares que al sexo de los pacientes.

20	<p>Miedany, Y., Hadidi, K., Mohamed, M., Gaafary, M., Nasser, A., Azim, A., Hassan, W., Mortada, M., Alhamed, S., Saber, A., Amer, I., Shaker, E., Maria, D & Abu – Zaid, M.</p>	<p>Egyptian evidence-based consensus on clinical practice recommendations for the management of systemic sclerosis.</p>	<p>Desarrollar recomendaciones de práctica clínica para el manejo de la esclerosis sistémica.</p> <p>Desarrollo de una síntesis cualitativa de consenso y evidencia científica, utilizando tanto la experiencia clínica como la evidencia científica disponible. En este proceso de múltiples pasos, se siguió el procedimiento de la iniciativa "Guías Clínicas Basadas en la Evidencia"</p>	<p>Se recomiendan terapias no farmacológicas en todos los casos de SSC para evitar la discapacidad, además deben dejar de fumar y realizar ejercicio permanente. Además, las recomendaciones para el manejo en ES temprana son el reconocimiento y diagnóstico temprano con derivación a un centro especializado, estratificar riesgo, evaluación de comorbilidades y examen físico preciso.</p>	<p>Esta guía buscó abarcar las lagunas en la investigación que limitan las opciones de tratamiento. La estratificación de los pacientes según sus dominios patológicos ha ayudado a establecer vías de manejo secuenciales para cada dominio</p>
2024					
21	<p>Peng, C.</p> <p>2025</p>	<p>Uncovering the Non-Modifiable and Modifiable Risk Factors of Scleroderma: A Review</p>	<p>Descubrir más factores de riesgo para permitir una mejor comprensión de cómo tratar los síntomas y prevenir el desarrollo de esta enfermedad autoinmune mortal.</p> <p>Revisión sistemática basado en las directrices PRISMA modificadas, acerca de factores de riesgo modificables y no modificables de la esclerodermia.</p>	<p>Inicialmente se obtuvieron 297 artículos, luego de su análisis un total 38 artículos se usaron, se demostró que los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la esclerosis sistémica pueden atribuirse a factores no modificables</p>	<p>Los estudios más actuales acerca de los factores de riesgo analizados en esta revisión sistemática se superponen con los anteriores, lo que sugiere que se deben realizar más estudios</p>

				como a factores modificables.	para consolidar estos posibles factores de riesgo como factores de riesgo definitivos.
22	Raghu, S., Montesi, R., Tanzib, M., & colaboradores 2023	Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.	Proporcionar a los médicos recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia para pacientes con (EPI) asociada con esclerosis sistémica basadas en un análisis de la evidencia disponible hasta octubre de 2022. Se discutió revisiones sistemáticas sobre tratamientos de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, por un comité internacional de guías de expertos compuesto por 24 personas con experiencia en EPI-ES.	En el tratamiento de pacientes con EPI-ES, el comité: recomienda uso de micofenolato, realizar más investigación sobre la seguridad y eficacia de pirfenidona y la combinación de pirfenidona más micofenolato; y recomienda el uso de ciclofosfamida, rituximab, tocilizumab, nintedanib y la combinación de nintedanib más micofenolato.	Las recomendaciones expuestas proporcionan una guía de práctica clínica basada en evidencia para el tratamiento de pacientes con EPI-ES y están destinadas a servir como base para la toma de decisiones informada y compartida por parte de médicos y pacientes.
23	Torres, D., Fierro, A., Chávez, M & Ycaza, M. 2023	Esclerodermia sistémica	Describir los hallazgos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la esclerodermia sistémica. Investigación basada en una revisión bibliográfica de tipo documental, relacionado a la esclerodermia sistémica.	La esclerosis sistémica se distribuye en subgrupos limitada, generalizada y sin esclerodermia, tiene manifestaciones clínicas a nivel cutáneo y a nivel de órganos internos. El	La importancia de poder dar un diagnóstico precoz permite con las acciones terapéuticas y farmacológicas disponibles, retrasar la

La técnica para la recolección de datos diagnóstico es clínico, con progresión de la está constituida por materiales impresos y apoyo de las pruebas enfermedad. Los electrónicos estos últimos como Google complementarias y el tratamientos se aplican Académico, Scielo, PubMed, etc. tratamiento consiste en dependiendo de la tratar cada una de las afectación de la complicaciones. esclerodermia a otros órganos del cuerpo, como se ha evidenciado en la presente investigación.

Fuente: Pucha, E & Pucha, J. (2025)

4.2 Discusión

La esclerodermia sistémica representa un desafío clínico tanto para el personal médico como para los pacientes que la padecen. Su complejidad se debe a su amplia fisiopatología, en donde los autoanticuerpos y la acumulación de colágeno comprometen la arquitectura tisular normal, como consecuencia se produce una fibrosis cutánea descontrolada y disfunción multiorgánica. Su progresión suele ser rápida, esto retrasa el diagnóstico y tratamiento oportuno que se relaciona con las altas tasas de mortalidad que provoca. (Zhang et al., 2023)

De acuerdo con Kowalsaka (2022), destaca que la esclerodermia sistémica al ser una enfermedad poco frecuente, los datos epidemiológicos son escasos y poco confiables, sin embargo, recomiendan utilizar datos publicados por el grupo Europeo de Ensayos e Investigación sobre la Esclerodermia (EUSTAR) que brindan un enfoque general de estos pacientes. Por otra parte, Mahakkanukrauha et al. (2025) en su estudio titulado “Epidemiology of systemic sclerosis in the Asia-Pacific region” concluyen que la prevalencia e incidencia tuvieron variaciones considerables, pues varios casos incluidos en su estudio no tuvieron la aplicación de los criterios EULAR/ ACR 2013.

Por otro lado, los factores de riesgo involucrados con el desarrollo de la esclerodermia sistémica son numerosos y guardan relación con su etiopatogenia. Para Efrimescu et al. (2022) los factores de riesgo involucrados directamente con el desarrollo de la enfermedad incluyen a la etnia nativa y afroamericana, exposición a radioterapia, gadolinio, solventes orgánicos y administración previa de quimioterapia en base a bleomicina, taxanos y gemcitabina. Así mismo, Levin et al. (2022) señalan que los factores de riesgo asociados con la progresión de la enfermedad son de tipo demográficos y clínicos, entre ellos el sexo masculino, edad avanzada y antecedentes de tabaquismo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, Ostergaard, (2023) menciona que la patogénesis de la esclerodermia implica una alteración del sistema inmune relacionado con la producción de depósitos de colágeno, como consecuencia produce fibrosis cutánea y de órganos internos. Por lo contrario, Jiménez et al. (2024) aseguran que, a pesar de contar con estudios genéticos, bioquímicos y moleculares, los mecanismos patogénicos no son claros, pero plantean que su desarrollo resulta de la interacción conjunta de daño vascular, respuesta inmune desregulada y activación fibroblástica.

Asimismo, la esclerodermia se clasifica en dos tipos principales: cutánea limitada y esclerodermia cutánea difusa, por lo tanto, las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con su clasificación. La de tipo difuso conforme a lo descrito por Benfaremo et al. (2022) se caracteriza por presentar compromiso cutáneo extenso, con afinidad a nivel de extremidades distales y se asocia a una progresión rápida de la enfermedad. A diferencia de lo anterior, Denton et al. (2024) señala que la esclerodermia difusa se divide en temprana y tardía, diferenciándose por el tiempo en el que tarda en aparecer la sintomatología desde su diagnóstico. Sin embargo, cualquiera de las dos es capaces de generar complicaciones, responsables de la alta tasa de mortalidad. (Jiménez et al., 2024)

De igual forma, el tratamiento va a depender del subtipo, estadio y gravedad de la enfermedad, sin embargo, el manejo apropiado está basado en el diagnóstico precoz. Según Sun et al. (2024) manifiestan que el tratamiento debe ser individualizado, además se debe incluir educación al paciente y su familia. Por su parte Chen et al. (2024) aseguran que la eficacia de los tratamientos con fármacos como los glucocorticoides y ciclofosfamida usados de forma usual es limitada, la enfermedad progresa pese a largos periodos de tratamiento y los efectos secundarios asociados causan inconformidad en los pacientes.

Además, la investigación realizada por Escobar et al. (2023) resalta que el uso de terapias con células mesenquimales como nueva opción terapéutica para detener la progresión de esclerodermia sistémica han demostrado efectividad y seguridad frente al tratamiento farmacológico convencional. Por otro lado, Zanin et al (2021) coinciden con el efecto terapéutico positivo de estas células sobre todo en úlceras digitales, daño vascular y dolor asociado y aseguran que estos efectos se atribuyen a las propiedades antifibróticas, proangiogénicas e inmunosupresoras que poseen.

Del mismo modo, el uso de células CAR-T como nueva opción terapéutica ha sido estudiando por varios investigadores entre ellos Liu et al. (2024) se enfocaron en analizar ensayos clínicos que demuestran la eficacia de esta terapia y aseguran que estas células específicamente las dirigidas a CD19 logran la progresión de la enfermedad sin la necesidad de fármacos inmunosupresores. A su vez Auth et al. (2024) recalcan que las células CAR T dirigidas a CD19 son capaces de bloquear la activación inmunitaria de los fibroblastos, además describen observaciones similares con el trasplante autólogo de células madre.

Por último, Kowalsaka (2022) en su revisión acerca del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), concluye que es una terapia que debe reservarse exclusivamente para pacientes con esclerosis sistémica grave, es decir aquella que involucra afectación de órganos internos, progresión rápida y refractar a terapia inmunosupresora. A pesar de contar con varios estudios que respalden la efectividad de estas nuevas terapias celulares, aún existen desafíos en su aplicación clínica asociados al elevado costo, posibles efectos adversos y riesgo de recurrencia de la enfermedad. (Chen et al., 2024)

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Las manifestaciones clínicas de la esclerodermia sistémica incluyen a las afecciones cutáneas producidas por la fibrosis, disminución de la apertura bucal, signo de sal y pimienta, úlceras digitales, calcinosis, edema, fenómeno de Raynaud, reflujo gastroesofágico y enfermedad pulmonar intersticial
- El desarrollo de la esclerodermia se vincula directamente a los factores modificables que incluye los de tipo ambientales, ocupacional y antecedentes de tabaquismo, se igual forma de relaciona con los factores no modificables, tales ales como el sexo, edad y la etnia. Su comprensión permite al médico estratificar a los pacientes en grupos de mayor riesgo, facilitando el diagnóstico precoz, así como un tratamiento y seguimiento oportuno.
- La fisiopatología de la esclerodermia sistémica es multifactorial y compleja, se produce en tres fases (vascular, daño endotelial temprano y activación autoinmunitaria permanente), y es desencadenado por la interacción con factores genéticos, ambientales y hormonales a los que el paciente puede estar expuesto, dando como resultado la disfunción mitocondrial.
- Los avances en el tratamiento farmacológico cada vez se vuelven más individualizado tomando en cuenta las manifestaciones clínicas, tiempo de aparición y progresión de la enfermedad, por lo tanto, el uso combinado de bloqueantes de calcio, azatioprina, micofenolato, corticoides, rituximab, ciclofosfamida, y terapias celulares tienen como objetivo controlar las manifestaciones vasculares, regular la función del sistema inmune y detener la fibrosis.

5.2 Recomendaciones

- Es necesario promover la investigación a nivel nacional y local en grupos de mayor vulnerabilidad, tales como jóvenes con antecedes familiares de esclerodermia, trabajadores expuestos a sustancias químicas tóxicas, población que reside en regiones interandinas, para obtener datos epidemiológicos reales.
- Es importante que se realice capacitaciones periódicas a los estudiantes de medicina y profesionales médicos sobre las nuevas estrategias terapéuticas tanto farmacológicas como inmunomoduladoras en base a células para que puedan ser utilizadas con seguridad, además se puedan mejorar los recursos sanitarios para adaptarlo a nuestra población

BIBLIOGRAFÍA

1. Auth, J., Müller, F., Völkl, S., Bayerl, N., Distler, J., Tur, C., Raimondo, M., Fakhouri, S., Atzinger, A., Coppers, B., Eckstein, M., Liphardt, M., Bäuerle, T., Tascilar, K., Aigner, M., Kretschmann, S., Wirsching, A., Taubmann, J., Hagen, M., Györfi, A., Kharboutli, S., Krickau, T., Dees, C., Spörl, S., Rothe, T., Harrer, T., Bozec, A., Bouyer, R., Fuchs, F., Kuwert, T., Berking, C., Horch, R., Uder, M., Mackensen, A., Schett, G & Bergmann, C. (2024). CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: a case series. *The Lancet Rheumatology Journal*, 7 (2). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39542003/>
2. Barret, S., & Denton, C. (2025). Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *UpToDate*. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/gastrointestinal-manifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma?search=esclerosis%20sitemica&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
3. Beltrán, A., Cuzco, A., Macias, L., Obregón, L & Coloma, M. (2023). Esclerosis Sistémica Progresiva con Síndrome de CREST: Reporte de Caso. *Revista de Medicina Clínica*, 7(01). Obtenido de <https://medicinaclinica.org/index.php/rmc/article/view/483/540>
4. Benfaremo, D., Svegliati, S., Paolini, C., Agarbati, S & Moroncini, G. (2022). Systemic Sclerosis: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*, 10(1). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052842/>
5. Chasov, V., Zmievskaia, E., Ganeeva, I., Gilyazova, E., Davletshin, D., Khaliulin, M., Kabwe, E., Davidiyuk, Y., Vliullina, A., Rizvanov, A & Bulatov, E. (2024). Immunotherapy Strategy for Systemic Autoimmune Diseases: Betting on CAR-T Cells and Antibodies. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, 13(1). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38390871/>
6. Chico, A., Estévez, M., Cruz, O., & Puente, R. (2024). Riesgo cardiovascular en pacientes con esclerosis sistémica. *Revista Cubana de Medicina*. Obtenido de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232024000100002
7. Chen, L., Huang, R., Hang, C., Nong, G., Mo, Y., Lin, K & Chen, A. (2025). Cell therapy for scleroderma: progress in mesenchymal stem cells and CAR-T treatment. *Frontiers in Medicine Journal*, 11(2). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39882532/>
8. Del Galdo, F., Lescoat, A., Conaghan, P., Bertoldo, E., Calic, J., Santiago, T., Suliman, Y., Cerinic, M., Gabrielli, A., Distler, O., Hoffmann-Vold, A., Castellvi, I., Gurman, A., Vonck, M., Ananyeva, L., Rednic, S., Tarasova, A., Ostojic, P., Galletti, I., Denton, C & Allanore, Y. (2024). EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *BMJ Journals. Annals of the Rheumatic Diseases* Obtenido de <https://ard.bmj.com/content/early/2024/10/17/ard-2024-226430>

9. Efrimescu, C., Donnelly, S & Buggy, D. (2023). Systemic sclerosis. Part I: epidemiology, diagnosis and therapy. *BJA education*, 23(2), Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686888/>
10. Escobar, C., Mejía, R., Aguilera, N., Alzate, J., Mendoza, C., Munguia, P., Méndez, C., García, M & Rojas, A. (2021). Human mesenchymal stem cells for the management of systemic sclerosis. Systematic review. *Autoimmunity reviews*, 20(6) Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878487/>
11. Hachulla, E., Agard, C., Allanore, Y., Avouac, J., Bader-Meunier, B., Belot, A., Berezne, A., Bouthors, A., Condetto-Wojtasik, G., Constans, J., De Groote, P., Diot, E., Dumas, F., Jegou, P., Joly, F., Launay, D., Le Guern, V., Le Quintrec, J., Lescaille, G., Meune, C., Moulin, B., Nguyen, C., Sitbon, O., Sobansko, V., Truchetet, M. & Mouthon, L. (2021). French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15 (2). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304732/>
12. Jacquél, L., Bechara, R., Terzic, J., Rameau, A., Chatelus, E., Semerano, L., Paut, I., Meinzer, U., Lemelle, I., Rebelle, C., Urbina, D., Pillet, P., Choquer, P., Maamari, J & Zaloszyk, A. (2025). An updated overview of Juvenile systemic sclerosis in a French cohort. *Pediatric Rheumatology*, 23(1). Obtenido de <https://link.springer.com/article/10.1186/s12969-024-01043-6>
13. Jaramillo, C., Bonilla, W., Borja, M., & Macias, Y. (2021). Esclerosis Sistémica. *Revista recimundo*. Obtenido de: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1378>
14. Jiménez, S., Mendoza & Velázquez, S. (2024). A review of recent studies on the pathogenesis of Systemic Sclerosis: focus on fibrosis pathways. *Frontiers in immunology*, 16. Obtenido de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12040652/>
15. Kayser, C., Delgado, S., Fontes, A., Coelho, A., Toledo, A., Souza, C., Zumstein, C., Michelini, C., Moraes, D., Rosero, E., Santos, F., Sekiyama, J., Scussel, L., Oliveira, L., Campos, M., Bredermeier, M., Oliveira, M., Fonseca, M., Miossi, R., Araujó, S., Hax, V., Tavares, A & Barros, D. (2024). Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis. *Advances in rheumatology*, 64(1). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38987832/>
16. King, T., & Axford, J. (2024). Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma). *UpToDate*. Obtenido de: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pulmonary-complications-of-systemic-sclerosis-scleroderma?search=esclerosis%20sitemica&topicRef=7539&source=see_link
17. Kowalska A. (2022). Systemic Scleroderma-Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *Journal of clinical medicine*, 11(9). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35566425/>
18. Lee, B & Kwok, S. (2023). Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Based Therapies in Systemic Rheumatic Disease: From Challenges to New Approaches for Overcoming

- Restrictions. *International journal of molecular sciences*, 24(12). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37373308/>
19. Lescoat, A., Bertoldo, E., Colic, J., Santiago, T., Suliman, Y., Emmel, J., Conaghan, P., Allanore, Y & Galdo, F. (2024). Results from the international collaborative systematic literature review informing the 2023 EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 84(1). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39874237/>
 20. Levin, D., Osman, M., Durand, C., Kim, H., Hemmati, I., Jamani, K., Howlett, J., Johannson, K., Weatherald, J., Woo, M., Lee, J & Storek, J. (2022). Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Sclerosis: A Review. *Journal Cells*, 11 (23). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497169/>
 21. Lyu, X., Gupta, L., Tholouli, E & Chinoy, H. (2024). Chimeric antigen receptor T cell therapy: a new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology Oxford*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37982747/>
 22. Mahakkanukrauh, A., Ngamjarus, C., Pattanittum, P., Suwannaro, S., Pongkulkiat, P., Onchan, T & Foocharoen, C. (2025). Epidemiology of systemic sclerosis in the Asia-Pacific region:a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*, 57(1). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40116702/>
 23. Martínez, R., Altamirano, O & Guida, G. (2024). Relación entre la enfermedad de Raynaud y factores de riesgo en pacientes de ecuador. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. Obtenido de <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3246/1467>
 24. Miedany, Y., Hadidi, K., Mohamed, M., Gaafary, M., Nasser, A, Azim, A., Hassan, W., Mortada, M., Alhamed, S., Saber, A., Amer, I., Shaker, E., Maria, D & Abu – Zaid, M. (2024). Egyptian evidence-based consensus on clinical practice recommendations for the management of systemic sclerosis. *Egypt Rheumatol Rehabil*, 51 (1). Obtenido de <https://erar.springeropen.com/counter/pdf/10.1186/s43166-024-00239-8.pdf>
 25. Noviani, J., Vasuki, C., & Ling, A. (2023). The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: The Origin of Fibrosis and Interlink with Vasculopathy and Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*. Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37762589/>
 26. Ostergaard. M. (2023), Scleroderma: Pathogenesis, Clinical Features, and Management. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 18 (6). Obtenido de <https://www.openaccessjournals.com/articles/scleroderma-pathogenesis-clinical-features-and-management.pdf>
 27. Peng, C. (2025). Uncovering the Non-Modifiable and Modifiable Risk Factors of Scleroderma: A Review. *Critical Debates in Humanities, Science and Global Justice*, 5 (1). Obtenido de <https://criticaldebateshsgj.scholasticahq.com/article/133202-uncovering-the-non-modifiable-and-modifiable-risk-factors-of-scleroderma-a-review>

28. Pope, J., Denton, C., Johnson, S., Fernández, A., Hudson, M & Nevskaya, T. (2023). State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nature reviews. Rheumatology*, 19(4). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849541/>
29. Raghu, S., Montesi, R., Tanzib, M., Derrick, H., Ayodeji, A., Arata, L., Gardner, K., Highland, M., Kaner, R., Scholamd, M., Carey, T., Volkman, E., Wigley, F., Kemper, K., & Ghazipura, M. (2023). Treatment of Systemic Sclerosis–associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Thoracic society documents*. Obtenido de. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37772985/>
30. Rolón, J., & Sobarzo, P. (2021). Características clínicas e inmunológicas de pacientes con esclerodermia que acudieron al Hospital Nacional de Itauguá, 2018-2020. *Revista Paraguaya de Reumatología*. Obtenido de <https://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/140>
31. Torres, D., Fierro, A., Chávez, M & Ycaza, M. (2023). Esclerodermia sistémica: artículo de revisión. *RECIAMUC Journal*. Guayaquil. Obtenido de <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1040>
32. Varga, J. (2025). Clinical manifestations and diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. *UpToDate*. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults?search=esclerosis%20sitemica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
33. Zanin, D., Santana, M., Kawashim, M & Oliveira, M. (2021). Management of Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis: Current and Developing Strategies. *Frontiers in medicine*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004754/>
34. Zavarro, A., Velier, M., Arcani, R., Abellan, M., Simoncini, S., Benyamine, A., Pinho, Q., Coatmeur, R., Wang, J., Xia, J., Barone, L., Casanova, D., Dignat, F., Sabatier, F., Granel, B., Magalón, J & Daumas, A. (2023). Adipose Tissue and Adipose-Tissue-Derived Cell Therapies for the Treatment of the Face and Hands of Patients Suffering from Systemic Sclerosis. *Biomedicines*, 11(2). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830886/>
35. Zhang, Y., Yang, Y., Gao, X & Zhang L. (2023). Research progress on mesenchymal stem cells and their exosomes in systemic sclerosis. *PubMed*, 14. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37693906/>
36. Zhao, K., Kong, C., Shi, N., Jiang, J & Li, P. (2022). Potential angiogenic, immunomodulatory, and antifibrotic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*, 14. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251412/>