

República Dominicana

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

**CORRELACIÓN ENTRE ECOGRAFÍA PULMONAR Y
TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA
RESOLUCIÓN EN ESCLEROSIS SISTÉMICA
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE
BILLINI, SANTO DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA.
ENERO-JULIO 2022**

Realizado por:

Jennifer Santana Peralta de Heyaime. Matricula: 20-1083

Asesorado por:

Asesor metodológico: Dr. Ángel Salvador Campusano, MD, PhD

Asesor clínico: Dr. Roberto Muñoz Louis

Los conceptos expuestos
en la presente investigación
son de la exclusiva
responsabilidad del autor.

Santo Domingo, Distrito Nacional.

2024

Tabla de Contenido

Contenido	Páginas
Introducción	9
Capítulo 1: El problema	11
1.2 Pregunta de investigación	11
1.3 Objetivos	12
1.3.1 Objetivo General	12
1.3.2 Objetivos específicos	12
1.4 Hipótesis	12
1.5 Justificación	13
1.6 Limitaciones	16
Capítulo 2: Marco teórico:	16
2.1 Antecedentes	16
2.1.1 Marco conceptual	18
2.1. Definición	18
2.1.2 Esclerosis sistémica	19
2.1.3 Epidemiología	19
2.1.4 Supervivencia	20
2.1.5 Etiopatogenia	22
2.1.6 Factores epigenéticos y ambientales	23
2.1.6.1 Exposición ambiental	23
2.1.7 Agentes infecciosos y virus	25
2.1.7.1 Microquimerismos	25
2.1.7.2 Autoanticuerpos	26
2.1.7.3 Fibrosis tisular	27
2.1.7.4 Manifestaciones clínicas	30
2.1.7.5 Piel	31
2.1.7.6 Vasculopatía y Fenómeno de Raynaud	32
2.1.7.7 Pulmones	33
2.1.7.8 Corazón	34

2.1.7.9 Sistema Gastrointestinal	35
2.1.7.10 Riñones	36
2.1.8 Criterios Diagnósticos y Fenotipos	37
2.1.8.1 Clinimetría	41
2.1.9 Enfermedad Pulmonar Intersticial	41
2.1.9.1 Epidemiología	42
2.1.9.2 Factores de Riesgo	43
2.1.9.3 Evaluación y Diagnóstico	44
2.1.10 Ecografía Pulmonar (LUS)	44
2.1.11 Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TACAR)	46
2.1.12 Correlación entre Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TACAR) y Ecografía Pulmonar (LUS)	50
2.3 Contextualización	51
2.3.1 Reseña del sector	51
2.3.2 Reseña institucional	52
2.3.3 Aspectos sociales	53
2.3.4 Marco especial	53
Capítulo 3: Diseño metodológico	53
Contexto	53
Modalidad del proyecto	54
3.1 Tipo de estudio	54
3.2 Variables y sus operacionalizaciones	54
3.3 Método y técnica de investigación	56
3.4 Instrumento de recolección de datos	56
3.5 Selección de población y muestra	56
3.5.1 Universo	56
3.5.2 Población	56
3.5.3 Muestra	57
3.5.4 Criterios de inclusión	57
3.5.5 Criterios de exclusión	57
3.6 Procesamiento y análisis de datos	57
3.7 Consideraciones éticas	57

Capítulo 4: Resultados	59
4.1 Resultados	59
Capítulo 5: Discusión de los resultados	69
5.1. Comprobación de los resultados	69
5.2. Conclusiones	72
Capítulo 6: Recomendaciones	74
6.1. Recomendaciones	74
Bibliografías	75
Anexos	93

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios, en la persona de JESUS, quien siempre ha sido mi guía, porque siempre ha estado conmigo en todos mis momentos, por suplir para todas mis necesidades, por poner en mi la firmeza para poder resistir los embates de la vida que se presentaban en la residencia, por acompañarme a cada paso de este camino y de mi vida, guiándome para salir airoso en todas las batallas que tuve que librar y porque a pesar de mis desvaríos nunca me ha dejado solo.

A mi Madre María del Carmen Peralta por ser esa madre entregada, incondicional, sostén, ayuda y por poner siempre mis intereses sobre los suyos cual madre abnegada, por tus consejos, por tu ayuda durante todo este tiempo y por sufrir mis sufrimientos como tuyos. Te amo, gracias mami.

A mi Padre Andrés Manuel Santana por siempre tener fe en mí, por su amor incondicional, el orgullo que mostraba al decir que tiene una hija médica y por siempre ser ese ser humano cuya sonrisa y forma de ser hacía que cualquiera olvidara sus problemas.

A mi Esposo Jorge Luis Heyaime, por ser el motor que me impulsa cada día a ser mejor, por haberme dado el mayor de los tesoros, el ser madre, por tus consejos, tus cuidados, tu sufrir ante mis vicisitudes y por tu constante apoyo durante este camino tan lleno de tropiezos, tu paciencia y tu amor. Te amo Moy.

A mis hijos, Sophia Isabella y Ezequiel David, mis tesoros y regalos del cielo, ser su mami es lo más espectacular y maravilloso que me ha pasado, doy gracias a Dios por ustedes, mi motor, quienes iluminan mis mañanas con su sonrisa y su canto, Dios los bendiga rica y abundantemente y me permita ser mejor cada día para poder servir de ejemplo para ustedes en el señor y estén orgullosos de mí.

A mis hermanos Andrés y Carlos quienes han sido una bendición para mí y de mucha ayuda durante este largo camino.

A mis pastores Pedro (Tito) y Sugeilis Rosario quienes han sabido aconsejar y dar amor a mi familia en momentos de dificultad. Muchas gracias.

Al Hospital Docente Padre Billini y su servicio de Reumatología, por formarme no solo como profesional clínico, sino por explotar mis habilidades hasta el máximo, en un ambiente de respeto y disciplina que caracteriza a cada profesional egresado de esta institución.

Estaré eternamente agradecida con ustedes, porque gracias a su empeño y su ayuda, hoy estoy culminando una etapa y abriendo otras puertas como profesional.

El sustentante

DEDICATORIAS

A Dios, YAHWEH, JESUS Y ESPIRITU SANTO.

Por ser mi sustento y mi roca firme, mi refugio en las tribulaciones, quien borra mis iniquidades y me ha sustentado con el poder de su diestra, quien fuerzas al caído y vida a los enfermos, solo por ti esto fue posible, a ti sea toda gloria y honor por siempre.

A mis Madre María del Carmen Peralta

Por ser la piedra angular en mi vida, por ser mi motivo para superarme, mi ayuda en tiempos de aflicción, la mano que impulsa mis logros y el motivo de mi esfuerzo para hacerla sentir orgullosa de mí, mi amor por ti es infinito, y jamás podre describir con palabras mi eterno agradecimiento y amor hacia ti.

A mi esposo Jorge Luis Heyaime

Por estar siempre a mi lado, por darme las fuerzas que necesito para seguir adelante apoyándome en los momentos difíciles y celebrando mis éxitos en el camino, hemos llegado a una más de nuestras metas.

A mis hijos Sophia Isabella y Ezequiel David

Mis milagros, a ustedes les dedico este logro, para que te sientan orgullosos de su mami y que pueda servirte de ejemplo, para que en un futuro si es la voluntad de Dios, también logren sus sueños.

A la familia Peralta

Mis queridos tíos y primos quienes con sus palabras de aliento y cariño me alentaron a seguir adelante.

A mis hermanos de lucha, Claudio Albuquerque, Lucía Pérez:

Hermanos que me dio DIOS por medio a la residencia, quienes ocupan un lugar muy especial en mi corazón, por los momentos buenos, por soportarme en los momentos malos, por ser directos y ver mis defectos y ayudarme a mejorar, solo me queda decir gracias porque por cada uno de ustedes me esforcé para ser mejor cada día, conquistamos nuestro sueño, vamos por más, pues el regocijo y la gloria se han de medir por la magnitud de lo conquistado.

Jennifer Santana Peralta

RESUMEN

Estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal. Se realizó ecografía pulmonar con un equipo Siemens Acuson X150, con transductor de 13MHz, en el período de agosto-noviembre 2021 de la consulta externa de reumatología. 22 pacientes cumplieron criterios de inclusión. 80% femeninas. Fenotipo: Difusa 81.8% (18), limitada 18.2% (4). El 58.1% (13) >5 años y el 40.9% (9) de los pacientes tienen una duración de la enfermedad <5 años. mRSS Leve: 22.7% (5), moderado 18.2% (4), severo 27.3% (6), terminal 31.8% (7). ANA+ 45.5% (10), Scl-70 18.2% (4). Hallazgos ecográficos: normal 9.09% (2), > 5 líneas B: 45.5% (10), ≤5 líneas B 22.7% (5), irregularidades pleurales 22.7% (5). TACAR normales 54.5% (12), patológicas 45.4% (10): patrón NSIP 80% (8), UIP 20% (2). Pacientes con irregularidades pleurales y NSIP % (3), <5 líneas B y patrón NSIP (1), >5 líneas B y patrón UIP (1), >5 líneas B y NSIP (4), TACAR normal y UIP (1), >5 líneas B y TACAR normal (4), sin hallazgos patológicos en ecografía pulmonar ni en TACAR 31.8% (8). $rP=.754$. En este estudio se demostró que la ecografía pulmonar es una herramienta útil en la evaluación del compromiso intersticial temprano, dado por la presencia de irregularidad pleural y líneas B. El subtipo más frecuente fue en el difuso, se sugiere realizar el estudio de ecografía pulmonar en pacientes con síntomas iniciales de afección respiratoria. Estas alteraciones fueron encontradas en mayor proporción en el grupo de paciente con más de 5 años de diagnóstico, en comparación al grupo de menos de 5 años de diagnóstico, lo que nos suscita a determinar los factores y a realizar un seguimiento más estrecho del compromiso pulmonar. Nuestro estudio demostró una relación positiva, con respecto a TACAR.

Palabras claves: esclerosis sistémica, ecografía pulmonar, TACAR.

ABSTRACT

Prospective, descriptive, longitudinal study. Lung ultrasound was performed with a Siemens Acuson X150 equipment, with a 13mHz transducer, in the period from August to November 2021 at the rheumatology outpatient clinic. 22 patients met inclusion criteria. 80% female. Phenotype: Diffuse 81.8% (18), limited 18.2% (4). 58.1% (13) >5 years and 40.9% (9) of patients have disease duration <5 years. Mild mRSS: 22.7% (5), moderate 18.2% (4), severe 27.3% (6), terminal 31.8% (7). ANA+ 45.5% (10), Scl-70 18.2% (4). Ultrasound findings: normal 9.09% (2), > 5 B lines: 45.5% (10), ≤5 B lines 22.7% (5), pleural irregularities 22.7% (5). Normal HRCT 54.5% (12), pathological 45.4% (10): NSIP pattern 80% (8), UIP 20% (2). Patients with pleural irregularities and NSIP % (3), <5 B lines and NSIP pattern (1), >5 B lines and UIP pattern (1), >5 B lines and NSIP (4), normal HRCT and UIP (1), >5 B lines and normal HRCT (4), without pathological findings on lung ultrasound or HRCT 31.8% (8). $rP=.754$. In this study, it was shown that lung ultrasound is a useful tool in the evaluation of early interstitial involvement, given the presence of pleural irregularity and B lines. The most frequent subtype was diffuse, it is suggested to perform the lung ultrasound study in patients with initial symptoms of respiratory disease. These alterations were found in a greater proportion in the group of patients with more than 5 years of diagnosis, compared to the group with less than 5 years of diagnosis, which prompts us to determine the factors and to carry out a closer follow-up of pulmonary involvement. Our study demonstrated a positive relationship, with respect to HCRT.

Keywords: systemic sclerosis, lung ultrasound, HRCT.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad crónica, autoinmune y multisistémica que se caracteriza por fibrosis y vasculopatía. Se presenta en sujetos con mayor susceptibilidad genética donde actúan una multitud de factores genéticos.¹²

La misma cuenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde fatiga, fenómeno de Raynaud, hasta complicaciones más serias como hipertensión arterial pulmonar y neumopatía intersticial.³⁴ Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, es sobrerrepresentada en el sexo femenino, con una incidencia acumulada de hasta 5 veces por encima del sexo masculino, a razón 4.6-1. De acuerdo a (Bairkdar et al., 2021), su prevalencia ronda por 17.6-20.5 casos por 100,000 habitantes.⁵ Sin embargo, en una cohorte del Reino Unido, se estimó una prevalencia mundial alrededor de 307 casos/millón.⁶ Se ha reportado una edad pico de inicio de la enfermedad entre los 20-50 años, en otros estudios entre 55-69 años. A raíz del fuerte componente genético se observa una distribución mundial con diferencia en determinadas etnias y con perfil autoinmune diverso, siendo la raza negra y el sexo masculino donde se comporta con mayor agresividad, sin embargo, en una revisión extensa de 48 años por (Yen et al., 2021) se expresa que, en la última década y media, la tendencia es que sea más agresiva en la raza blanca y el sexo femenino.⁷⁸⁹

Los pacientes con SSc pueden ser caracterizados por el grado de inclusión de la piel: en SSc cutánea limitada (lcSSc), la piel impactada está confinada a las manos, la parte inferior de los brazos, los pies y la cara, mientras que en pacientes con SSc cutánea difusa (dcSSc), el compromiso de la piel se extiende proximal a los codos y puede incluir el

¹ Morrisroe, K., Stevens, W., & Sahhar, J. (2019). The clinical and economic burden of systemic sclerosis related interstitial lung disease. *Rheumatology*, 0(1), 1-11.

² Hughes, M., & Herrick, A. (2019). Systemic sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(9), 530-536. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.9.530>

³ Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*, 11, 257-273. <https://doi.org/10.2147/clep.s191418>

⁴ Efthimiou, P. (2019). *Absolute Rheumatology Review* (1st ed., pp. 263-275). Springer.

⁵ Bairkdar, M., Rossides, M., Westerlind, H., Hesselstrand, R., Arkema, E., & Holmqvist, M. (2021). Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 60, 1121-1333. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>

⁶ Royle, J., Lanyon, P., Grainge, M., Abhishek, A., & Pearce, F. (2018). The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clinical Rheumatology*, 37(8), 2103-2111. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4182-3>

⁷ Yen, E., Singh, D., & Singh, R. (2021). Trends in Systemic Sclerosis Mortality Over Forty-Eight Years, 1968–2015: A US Population–Based Study. *Arthritis Care & Research*, 73(10), 1502-1510. <https://doi.org/10.1002/acr.24411>

⁸ Ng, S., & Low, A. (2022). Systemic sclerosis in Asians: Are there racial differences?. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/23971983221074749>

⁹ Hughes, M., Pauling, J., Armstrong-James, L., Denton, C., Galdas, P., & Flurey, C. (2020). Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 19(4), 102494. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102494>

tronco. El mayor compromiso cutáneo se relaciona con manifestaciones extremas de órganos, un pronóstico desafortunado y notable incapacidad.¹⁰

Los pulmones se afectan con gran frecuencia, siendo precedidos por el compromiso en piel y seguido por la afectación vascular y esofágica. La SSc se relaciona con una alta mortalidad, la cual es atribuible a la afección de órganos internos, donde la neumopatía intersticial es una de las principales causas de muerte.¹¹ La mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica que cursan con enfermedad intersticial pulmonar se puede multiplicar hasta 3 veces en comparación con los sujetos que no la presentan.^{12,13} Basado en reportes de centros especializados se estima que entre el 70 al 90% de los pacientes con Esclerosis sistémica, presentan enfermedad pulmonar intersticial.¹⁴ La ecografía pulmonar en años recientes ha habido un aumento en cuanto al interés de su uso en reumatología y han servido como herramientas de cribado de la enfermedad intersticial pulmonar por un relativo corto tiempo, limitando su uso en ensayos clínicos y consulta reumatológica especializada.¹⁵ Recientemente, se ha propuesto que la ecografía pulmonar puede tener un papel para evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. Su evaluación está determinada por la detección y cuantificación de las líneas B, las cuales son artefactos que se extienden desde la superficie del pulmón hasta los septos interlobulares subpleurales engrosados que son detectables entre los espacios intercostales pulmonares.^{16,17}

El objetivo de nuestro estudio es correlacionar los hallazgos por ecografía pulmonar con los de tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax en los pacientes con esclerosis sistémica.

¿Existe correlación entre los hallazgos ecográficos y TACAR pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica del Hospital Docente Padre Billini enero-julio 2022?

¹⁰ Kumánovics, G., Péntek, M., Bae, S., Opris, D., Khanna, D., Furst, D., & Czirják, L. (2017). Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 56(suppl_5), v53-v66.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex202>

¹¹ Denton, C., Wells, A., & Coghlan, J. (2018). Major lung complications of systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*, 14(9), 511-527. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0062-0>

¹² Cottin, V., & Brown, K. (2019). Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0980-7>

¹³ Forman, C., Olson, S., Gordon, S., Hughes, J., Stitt, R., & Bailey, W., et al. (2021). Association of Race and Risk of Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *Arthritis Care & Research*. <https://doi.org/10.1002/acr.24807>

¹⁴ Odion, J., Guraya, A., Muojieje, C., Idolor, O., Sanwo, E., & Aihie, O. (2021). Lung involvement in systemic sclerosis is associated with adverse hospital outcomes: insights from the National Inpatient Sample. *Journal of Investigative Medicine*, 69(5), 1022-1026. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001743>

¹⁵ Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., Iagnocco, A., Bertolazzi, C., D'Agostino, M.A., Delle Sedie, A. (2020). Ultrasound in the Assessment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47, 991-1000.

¹⁶ Volpicelli, G. (2020). Lung ultrasound B-lines in interstitial lung disease. *Chest*, 158(4), 1323-1324. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.528>

¹⁷ Gasperini, M., Gigante, A., Iacolare, A., Pellicano, C., Lucci, S., & Rosato, E. (2019). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04725-5>

Capítulo 1. El problema

El compromiso pulmonar, en la forma de enfermedad pulmonar intersticial, ocurre con mayor frecuencia en la esclerosis sistémica, más que en las que otras enfermedades del tejido conectivo, y es la principal causa de morbilidad y mortalidad.¹⁴

Recientemente se descubrió que las manifestaciones clínicas no estaban siempre presentes en las etapas iniciales de la neumopatía intersticial, además de que las pruebas de función pulmonar pueden ser inespecíficas a pesar de existir un compromiso establecido. Es por esto que en este contexto resultan tan útil el uso de las imágenes médicas, ya que pueden detectar de manera precisa cambios más sutiles. La radiografía de tórax se ha utilizado tradicionalmente como primer recurso para evaluar la enfermedad intersticial pulmonar, pero es de muy baja sensibilidad en las primeras etapas y limita el uso actual como herramienta de evaluación para los primeros cambios. Con respecto a la tomografía computarizada de alta resolución es una técnica bastante sensible y comúnmente utilizada para la evaluación del intersticio y ha demostrado utilidad en el diagnóstico, actividad de la enfermedad y monitorización terapéutica. Asimismo, ha demostrado capacidad para detectar cambios pulmonares tempranos y afectación pulmonar subclínica. Sin embargo, tiene un uso de rutina limitado debido primeramente a los excesivamente altos costos y a la utilización de radiaciones ionizantes.^{17,18}

Recientemente, se ha propuesto que la ecografía pulmonar puede tener un papel para evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. Su evaluación está determinada por la detección y cuantificación de las líneas B, las cuales son artefactos que se extienden desde la superficie del pulmón hasta los septos interlobulares subpleurales engrosados que son detectables entre los espacios intercostales pulmonares.¹⁹

Las pautas actuales para su detección recomiendan ecocardiograma transtorácico una vez anualmente o cuando los síntomas aparecen por primera vez, pero como limitante, no se refieren a otras modalidades de cribado, como la ecografía pulmonar.

1.2. Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la frecuencia de pacientes con esclerosis sistémica que presentan neumopatía intersticial durante el periodo de estudio del servicio de reumatología del HDPB?
 - ¿Cuál es el subtipo clínico de esclerosis sistémica que se tenían más afección pulmonar durante el periodo de estudio del servicio de reumatología del HDPB?
- * ¿Qué porcentaje de pacientes con esclerosis sistémica presentan hallazgos en ecografía pulmonar y no en TACAR?

1.3. Objetivos del estudio.

1.3.1. Objetivo General

Correlacionar los hallazgos ecográficos y por tomografía axial computarizada de alta resolución en pulmones de pacientes con esclerosis sistémica, Servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana, enero-julio 2022.

1.3.2. Objetivos específicos.

- Determinar la edad en la que con más frecuencia se presenta neumopatía intersticial.
- Determinar el sexo en el que con más frecuencia se presenta neumopatía intersticial.
- Estimar la asociación del subtipo de esclerosis sistémica donde se presentan neumopatía intersticial.
- Identificar la relación del tiempo de diagnóstico de la enfermedad con la presencia de neumopatía intersticial.
- Enumerar los patrones de anticuerpos antinucleares que se relacionan con la presencia de neumopatía intersticial.
- Cuantificar el grado de severidad de neumopatía intersticial por ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución de tórax.

1.4. Hipótesis

1.4.1. Hipótesis nula (H0)

H0: La ecografía pulmonar y TACAR no se correlacionan en los hallazgos pulmonares.

1.4.2. Hipótesis alternativa (H1)

H1: La ecografía pulmonar y TACAR tienen una buena correlación en los hallazgos pulmonares

1.5. Justificación

El compromiso pulmonar, en la forma de enfermedad pulmonar intersticial, ocurre con mayor frecuencia en la esclerosis sistémica, más que en las que otras enfermedades del tejido conectivo, y es la principal causa de morbilidad y mortalidad.¹⁸

La ecografía pulmonar (LUS) ha surgido como una herramienta prometedora para evaluar la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con esclerosis sistémica (SSc). Los estudios de Gargani et al., Delle Sedie et al. y Barskova et al. han demostrado una buena concordancia entre los hallazgos de LUS (particularmente la presencia y el número de líneas B) y la TACAR de tórax, el Gold standard para diagnosticar la EPI. En particular, LUS parece ser particularmente sensible en la detección temprana de SSc, lo que sugiere su papel potencial en el diagnóstico temprano.^{19, 20, 21}

Un metaanálisis de 3818 pacientes mostró una prevalencia de hipertensión arterial pulmonar del 9% y se identificaron como factores de riesgo, edad avanzada identificada, mayor duración de la enfermedad. Humbert, et al mostraron recientemente una mejoría supervivencia en pacientes que fueron proactivamente examinados y tratados temprano durante el curso de su enfermedad.^{22, 23}

Los investigadores también han explorado el uso de sistemas de puntuación LUS para evaluar la gravedad de la EPI. Tardella et al. desarrollaron una puntuación LUS

¹⁸ Kato, M., & Atsumi, T. (2017). Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(2), e12876. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621419/>

¹⁹ Gargani, L., Doveri, M., D'Errico, L., et al. (2009). Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*, 48(10), 1382-1387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717549/>

²⁰ Varskova, T., Gargani, L., Guiducci, S., et al. (2013). Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(4), 390-395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22589373/>

²¹ Delle Sedie, A., Doveri, M., Frassi, F., et al. (2010). Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A useful tool to detect lung interstitial fibrosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28(Suppl. 54), S54-S57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717549/>

²² Gladue, H., Steen, V., Allanore, Y., et al. (2013). Combination of Echocardiographic and Pulmonary Function Test Measures Improves Sensitivity for Diagnosis of Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: Analysis of 2 Cohorts. *The Journal of Rheumatology*, 40(10), 1706-1711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950183/>

²³ Humbert, M., Yaici, A., de Groote, P., et al. (2011). Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis & Rheumatism*, 63(11), 3522-3530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21769843/>

semicuantitativa basada en el número de líneas B en diferentes regiones del tórax. Esta puntuación mostró una correlación positiva con las puntuaciones de la TACAR y las pruebas de función pulmonar, lo que sugiere su potencial para controlar la progresión de la enfermedad.^{24, 25}

Por el contrario, Gutiérrez et al. y Mohammadi et al. investigaron el uso de evaluaciones LUS simplificadas centrándose en áreas específicas del tórax. Estos enfoques simplificados también demostraron una buena precisión en el diagnóstico de la EPI en comparación con la TACAR.^{26, 27}

Más allá de las líneas B, Moazedi-Fuerst et al. exploraron el uso de irregularidades pleurales en LUS para diagnosticar SSc. Encontraron una mayor prevalencia de líneas B y engrosamiento pleural en pacientes con SS en comparación con los controles sanos. Esto sugiere que el análisis tanto de las líneas B como de las anomalías pleurales puede mejorar la precisión del diagnóstico.^{28, 29}

Varios estudios han investigado la correlación entre los hallazgos de LUS y las características específicas observadas en la TACAR, como la opacidad en vidrio esmerilado y la panalización. Estos estudios, incluidos los de Hasan et al. y Sperandeo et al., sugieren

²⁴ Tardella, M., Gutierrez, M., Salaffi, F., et al. (2012). Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: Correlation with high-resolution computed tomography. *Journal of Rheumatology*, 39(8), 1641-1647. <https://academic.oup.com/mr/advance-article/doi/10.1093/mr/roae053/7685093>

²⁵ Singh, A. K., Mayo, P. H., Koenig, S., et al. (2018). The use of M-mode ultrasonography to differentiate the causes of B lines. *Chest*, 153(3), 689-696.

²⁶ Gutierrez, M., Gomez-Quiroz, L. E., Clavijo-Cornejo, D., et al. (2016). Ultrasound in the interstitial pulmonary fibrosis. Can it facilitate a best routine assessment in rheumatic disorders? *Clinical Rheumatology*, 35(9), 2387-2395.

²⁷ Mohammadi, A., Oshnoei, S., & Ghasemi-rad, M. (2014). Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Medical Ultrasonography*, 16(1), 27-31.

²⁸ Moazedi-Fuerst, F. C., Kielhauser, S., Brickmann, K., et al. (2015). Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(Suppl 91), S87-91.

²⁹ Moazedi-Fuerst, F. C., Kielhauser, S. M., Scheidl, S., et al. (2014). Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32(2), 199-203.

que los hallazgos de LUS pueden reflejar la patología pulmonar subyacente observada en la TACAR.^{30, 31}

Buda et al. exploraron más a fondo la relación entre los hallazgos de LUS y la gravedad de la EPI. Desarrollaron criterios LUS basados en irregularidades pleurales y líneas B, y encontraron una correlación positiva con la gravedad de la EPI observada en la TACAR. Curiosamente, también observaron una progresión de las anomalías pleurales desde los campos pulmonares inferiores a los superiores a medida que la enfermedad empeoraba.³²

Finalmente, Gigante et al. y Santana et al. investigó la relación entre los hallazgos de LUS, la TACAR y las pruebas de función pulmonar. Descubrieron que el número de líneas B se correlacionaba positivamente con las puntuaciones de la TACAR y negativamente con la capacidad de difusión de los pulmones para los valores de monóxido de carbono (DLCO), lo que respalda el uso de LUS para evaluar la función pulmonar.^{33, 34}

El diagnóstico de neumopatía intersticial es desafiante ya que los síntomas como la disnea en reposo, fatiga, mareos y palpitaciones) generalmente se superponen con otras manifestaciones relacionadas con Esclerosis sistémica, que a menudo conduce a un diagnóstico retrasado o perdido.

En tal caso esta investigación identificara los factores asociados de manera más frecuente y el tipo de esclerosis sistémica más afectado, el perfil inmunológico asociado, pero sobre todo generalizar el uso y aumentar el valor diagnóstico de una herramienta tan asequible

³⁰ Hasan, A. A., & Makhlof, H. A. (2014). B-lines: Transthoracic chest ultrasound signs useful in the assessment of interstitial lung diseases. *Annals of Thoracic Medicine*, 9(2), 99-103.

³¹ Sperandeo, M., De Cata, A., Molinaro, F., et al. (2015). Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 44(5), 389-398.

³² Buda, N., Piskunowicz, M., Porzezinska, M., et al. (2016). Lung ultrasonography in the evaluation of interstitial lung disease in systemic connective tissue diseases: criteria and severity of pulmonary fibrosis—analysis of 52 patients. *Ultraschall in der Medizin*, 37(4), 379-385.

³³ Gigante, A., Rossi Fanelli, F., Lucci, S., et al. (2016). Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Internal and Emergency Medicine*, 11(2), 213-217.

³⁴ Santana, P. V., Prina, E., Albuquerque, A. L. P., et al. (2016). Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. *Journal of the Brazilian Pneumology*, 42(2), 88-94.

como la ecografía pulmonar, y así crear protocolos de atención, agilizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con compromiso pulmonar.

1.6. Limitaciones

- Negación de los pacientes a la realización de la ecografía pulmonar y/o TACAR
- Historia de enfermedad pulmonar preexistente

Capítulo 2. Marco teórico.

2.1. Antecedentes y referencias

Gutiérrez M, Soto-Fajardo C, Pineda C y Bertolazzi C et al realizaron una revisión sistemática de artículos desde el 1997 hasta el 2017, utilizando las bases de datos EMBASE y PubMed, donde de 300 artículos analizados, luego de aplicar las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y la verificación de la calidad de los artículos por medio de los estatutos Oxford para medicina basada en la evidencia, se seleccionaron 12 artículos para análisis, los cuales correspondían a la evaluación de enfermedad intersticial pulmonar por medio de ecografía pulmonar, de los cuales 11 compararon los resultados obtenidos en la ecografía con tomografía computarizada de alta resolución. Se evaluaron un total de 613 pacientes con Esclerosis sistémica, de los cuales tenían una media de tenían pacientes por estudio de 36.5, la mayoría correspondía a mujeres y con una media de duración de la enfermedad de 5.3 años, encontrándose en la sexta década de la vida.³⁵

Coghlan G. et al, realizaron en 2013 un estudio multicéntrico en 62 centros especializados de Europa, Norte América y Asia, donde detectaron que los adultos con Esclerosis sistémica tienen riesgo aumentado de padecer de hipertensión arterial pulmonar, de 466 pacientes con este riesgo, a 87 se les confirmó el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, donde el 67% correspondía a la clasificación de Leve.³⁶

³⁵ Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., & Bertolazzi, C. (2019). Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180940>

³⁶ Coghlan, J., Denton, C., & Khanna, D. (2013). Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), 1340-1349.

Simeón-Aznar C, et al realizaron recientemente un estudio retrospectivo en una cohorte de 879 pacientes, de los cuales 138 fallecieron, de estos, 67 fueron a causa directa de la esclerosis sistémica y 23 pacientes a causa de la hipertensión pulmonar siendo las causas más comunes de muerte correspondiendo la segunda al 17% de los pacientes. Las tasas de mortalidad aumentaron con respecto al tiempo de inicio de síntomas de un 96%, 93%, 83% y 73% a los 5, 10, 20 y 30 años, respectivamente. El pertenecer al sexo masculino, tener esclerosis sistémica difusa, inicio de la enfermedad luego de los 65 años, enfermedad intersticial pulmonar e hipertensión arterial pulmonar, presencia de anticuerpos anti topoisomerasa I, ausencia de anticuerpos anti centrómero mostraron una tasa de supervivencia reducida.³⁷

Los resultados de este estudio concuerdan con los hallazgos de Steen V. y Medsger, quienes en 2007 documentaron los cambios en la supervivencia y compromiso multiorgánico en las causas de muerte de pacientes con esclerosis sistémica durante 30 años, desde 1972 hasta 2002. Evidenciaron un aumento de la proporción de pacientes que fallecían por fibrosis pulmonar de un 6% al 33%. La frecuencia de hipertensión pulmonar independiente del compromiso intersticial también aumento durante este periodo, demostrando que ambas son las causas principales de morbilidad en pacientes con esclerosis sistémica.^{38,39}

En un estudio realizado por Tardella M, Gutiérrez M, Salaffi F et al, investigaron la correlación entre la presencia de líneas B en ecografía pulmonar y los hallazgos en tomografía axial computarizada de alta resolución en la evaluación de fibrosis pulmonar en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Para esto tomaron 34 pacientes con este diagnóstico. Le realizaron a cada uno examen clínico completo, pruebas de función pulmonar, la tomografía y ecografía pulmonar por un radiólogo experimentado, así como por un reumatólogo. Un segundo reumatólogo luego verifico los resultados de la primera ecografía pulmonar para validar la examinación interevaluada. En cada paciente se evaluaron 50 espacios intercostales en las caras anterior, lateral y posterior, con sus

³⁷ Simeón-Aznar, C., Fonollosa-Plá, V., Tolosa-Vilella, C., Espinosa-Garriga, G., Campillo-Grau, M., & Ramos-Casals, M. et al. (2015). Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis. *Medicine*, 94(43), e1728. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001728>

³⁸ Steen, V., & Medsger, T. (2007). Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(7), 940-944.

³⁹ Sundaram, S., & Chung, L. (2018). An update on systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a review of the current literature. *Current Rheumatology Reports*, 20(2).

referencias anatómicas. El número de líneas B fue cuantificado y graduado de acuerdo a una escala semicuantitativa. Se encontró una correlación lineal significativa entre los hallazgos de la ecografía y de la tomografía de alta resolución. Este estudio demostró que la evaluación de líneas B por ecografía pulmonar puede ser un aditamento útil y confiable en la evaluación imagenológica de la fibrosis pulmonar en pacientes con conectivopatías.⁴⁰

2.1.1. Marco conceptual

2.1.2 Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo que se caracteriza por fibrosis de la piel y órganos internos, alteraciones notables de la microvasculatura y anomalías frecuentes de la inmunidad celular y humoral.⁴¹

Se habla también del llamado espectro de la esclerodermia que engloba los conceptos de: Vasculopatía en el contexto del fenómeno de Raynaud, cutáneo localizado y sistémico, afectando órganos. La distinción entre esclerodermia localizada y esclerosis sistémica se basa en la presentación clínica y la afectación visceral. La esclerodermia localizada se limita a la afectación fibrótica de la piel y los tejidos subcutáneos, mientras que la ES también afecta a órganos internos. La esclerodermia localizada y las formas sistémicas de la enfermedad comparten un gran número de características histopatológicas, patogénicas y serológicas, lo que sugiere la existencia de mecanismos patogénicos similares y la posibilidad de una predisposición genética o ambiental común.⁴² En su etapa inicial, la SSc puede estar dominada por manifestaciones clínicas que reflejan inflamación y lesión vascular; en estadios avanzados de SSc, fibrosis e insuficiencia vascular subyacen a las manifestaciones clínicas prominentes. Sin embargo, hay una enorme variabilidad en la presencia, severidad y progresión entre pacientes.⁴³

⁴⁰ Tardella, M., Gutierrez, M., Salaffi, F., Carotti, M., Ariani, A., & Bertolazzi, C. et al. (2012). Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: correlation with high-resolution computed tomography. *The Journal of Rheumatology*, 39(8), 1641-1647.

⁴¹ Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.

⁴² Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.

⁴³ Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (10th ed., Vols. I & II). Philadelphia, PA: Elsevier.

2.1.3 Epidemiología y prevalencia

Dada la complejidad del diagnóstico y la baja prevalencia, es difícil caracterizar exactamente la extensión y el impacto de la SSc a nivel mundial, se han hecho estimaciones poblacionales, pero igualmente estas varían bastante, ya que dependen del año y extensión. Baranbes y cols, describieron en 2012 la prevalencia reportada de 4 casos por millón de habitantes para el período 1947 a 1952 a 580 casos por millón.⁴⁴ Mientras que, en Estados Unidos, durante el período de 1947-1968 pasó de 2.7 por millón de habitantes⁴⁵ y en 1989-1991 pasó a 21 por millón de habitantes⁴⁶, de acuerdo a los estudios de Medsger y Mayes.

Más recientemente Pope y Zhong, estimaron una prevalencia en Europa de 10-35 casos por 100.000 habitantes⁴⁷. Esta gran diferencia se debe principalmente a los diferentes marcos temporales, diseños de estudios, fuentes de datos (base de datos de hospitales, médicos generales, datos de salud pública) y criterios de clasificación. Algunos factores ambientales pueden también influir en la prevalencia de SSc que parece ser mayor en el sur de Europa.

En un estudio que se extendió desde 2003-2017, en la provincia de Toscana, Italia, se realizó un levantamiento de los datos correspondientes teniendo en cuenta la prevalencia e incidencia, supervivencia, comorbilidades y medicamentos, mediante el uso de un enfoque basado en la población de múltiples bases de datos. La prevalencia en la población de Toscana resultó ser de 22,2 por 100.000, con la prevalencia más alta observado para los casos con edad ≥ 65 años, predominando en el sexo femenino. Sin embargo, los varones presentaron una enfermedad más severa, con menor supervivencia

⁴⁴ Barnabe, C., Joseph, L., Belisle, P., et al. (2012). Prevalence of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis in the First Nations population of Alberta, Canada. *Arthritis Care & Research*, 64(1), 138-143.

⁴⁵ Medsger, T. A., Jr., & Masi, A. T. (1971). Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of Internal Medicine*, 74(4), 714-721.

⁴⁶ Mayes, M. D., Lacey, J. V., Jr., Beebe-Dimmer, J., et al. (2003). Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism*, 48(8), 2246-2255.

⁴⁷ Zhong, L., Pope, M., Shen, Y., Hernandez, J., & Wu, L. (2019). Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(12), 2096-2107.

y diferencias significativas en complicaciones respiratorias y comorbilidades como afectación pulmonar y la insuficiencia cardiaca congestiva.⁴⁸

Bairkdar, Rossides et al, en el pasado 2021, realizaron un extenso metaanálisis de 6983 artículos originales, donde la prevalencia acumulada correspondió al 17.6% por 100.000 habitantes y una incidencia acumulada de 1.7 por 100.000 años-personas.⁴⁹

2.1.4. Supervivencia

En los últimos años se han informado mejores tasas de supervivencia para pacientes con SSc en comparación con los datos de supervivencia publicados previamente. En un estudio de 915 pacientes italianos con SSc mostró que los pacientes reclutados desde 1986 a 1999 tuvo una tasa de supervivencia de 10 años significativamente más alta en comparación con los matriculados entre 1955 y 1985 (76,8 % frente a 60,6 %; P <0,001). Sin embargo, las tasas de supervivencia a 10 años de estudios recientes también varían, oscilando entre el 55,1% a 76,8%. La mejora observada en la supervivencia podría ser secundaria a diagnóstico más temprano en los últimos años. Además de las mejoras recientes en el tratamiento de las complicaciones potencialmente mortales de la SSc también contribuyen probablemente. En un metaanálisis que incluyó 17 estudios de 1964 a 2005, se mejoró la tasa de supervivencia de 87,6% y 74,2% a los 5 y 10 años, respectivamente, desde el momento de inicio del fenómeno de Raynaud.

Similar a las diferencias en el subtipo de enfermedad clínica, hay diferencias en perfil de autoanticuerpos entre varios grupos étnicos. En un metaanálisis internacional de datos de pacientes individuales entre 1645 casos incidentes de siete centros médicos en los Estados Unidos, Europa y Japón en todas las cohortes mostraron índices de mortalidad estandarizados significativamente mayores basados en un comparación con la mortalidad esperada basada en datos específicos del país emparejados por edad y sexo Sin embargo, las tasas de mortalidad variaron ampliamente, desde 1,5 a 7,2, según el país y la base de

⁴⁸ Gorini, F., Coi, A., Mezzasalma, L., Baldacci, S., Pierini, A., & Santoro, M. (2021). Survival of patients with rare diseases: A population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01819-6>

⁴⁹ Bairkdar, M., Rossides, M., Westerlind, H., Hesselstrand, R., Arkema, E., & Holmqvist, M. (2021). Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab526>

referencia del centro participante. Después de ajustar por edad, sexo y año, la presencia de anticuerpos anti topoisomerasa I (ATA-1), así como compromiso renal, cardíaco y pulmonar, independientemente aumentó el riesgo de muerte.⁵⁰

La mortalidad entre los pacientes con esclerosis sistémica es alta, con la mayoría de las muertes se atribuyen directamente a las manifestaciones de la enfermedad. De hecho, el pronóstico es muy variable, y la supervivencia está influenciada por el subtipo de la enfermedad, el grado de afectación de órganos internos y condiciones comórbidas. Los factores asociados con un mal pronóstico incluyen enfermedad cutánea difusa, la presencia de enfermedad pulmonar (particularmente (HAP), hipertensión arterial pulmonar, afectación renal o cardíaca, insuficiencia GI grave, compromiso multisistémico, edad avanzada al inicio de la enfermedad y la presencia de anemia. Un peor curso de la enfermedad y una mayor mortalidad también se ha informado en pacientes afroamericanos. La razón de mortalidad estandarizada (SMR) es la medida utilizada para evaluar la mortalidad relativa de una enfermedad en comparación con la población en general. En encuestas a pacientes con SSc versus la población general se reporta una tasa de mortalidad estandarizada de 1.46 a 7.1.⁵¹

En un metaanálisis reciente por Rubio-Rivas et al. en 2014, encontraron una razón de mortalidad general estandarizada (SMR) de 2.72, oscilando entre 1,05 y 5,40 en todos los estudios.⁵² Incluso en años más recientes, los estudios en todo el mundo han informado consistentemente un SMR más alto (rango 1.39–5.10)^{53,54,55} y esto es un reflejo de la complejidad de la SSc. La crisis renal fue una de las principales causas de muerte hasta que se inició el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), sin embargo, desde entonces ha cambiado a complicaciones cardiopulmonares como

⁵⁰ Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (Eds.). (2019). *Rheumatology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.

⁵¹ Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (10th ed., Vols. I & II). Philadelphia, PA: Elsevier.

⁵² Rubio-Rivas, M., Royo, C., Simeón, C. P., et al. (2014). Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(2), 208-219.

⁵³ Elhai, M., Meune, C., Boubaya, M., et al. (2017). Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(11), 1897-1905.

⁵⁴ Hao, Y., Hudson, M., Baron, M., et al. (2017). Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis & Rheumatology*, 69(5), 1067-1077.

⁵⁵ Kang, G. W., Jung, K. H., Lee, Y. S., et al. (2018). Incidence, prevalence, mortality and causes of death in systemic sclerosis in Korea: a nationwide population-based study. *British Journal of Dermatology*, 178(6), e37-e39.

HAP, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), pericarditis y miocarditis. Más recientemente infecciones/septicemia y tumores malignos han sido reportados como principales causas de muerte no relacionados con SSc.⁵⁶

2.1.5. Etiopatogenia

Ni la causa de SSc ni la contribución precisa de la susceptibilidad genética se entiende completamente. La evidencia indica que los agentes infecciosos, las toxinas ambientales y las drogas, como, así como el microquimerismo, podrían ser desencadenantes potenciales.⁵⁷

Sin embargo, la inicial manifestación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con SSc es el fenómeno de Raynaud, lo que indica un papel principal para la lesión vascular. Liberación de citocinas profibróticas y conocimientos recientes sobre pericitos y la biología de las células madre mesenquimales proporciona pistas tentadoras sobre los vínculos entre lesión vascular e inflamación y fibrosis en SSc. Investigaciones que utilizan cultivos celulares in vitro, modelos de enfermedades in vivo con cepas de ratones modificadas genéticamente, perfiles de expresión génica de todo el genoma, proteómica y transcriptómica. Los enfoques de biología están comenzando a producir una imagen integrada, anotando los tipos de células, vías de señalización, moléculas, genes y marcadores epigenéticos que están desregulados en SSc. La activación de ambos los sistemas inmunes innato y adaptativo en individuos genéticamente predispuestos puede causar lesión de las células endoteliales y daño vascular, alternativamente se plantea, una lesión vascular secundaria a una exposición infecciosa o ambiental que podría desencadenar inflamación perivascular y autoinmunidad recurrente o sostenida da como resultado respuestas inmunitarias persistentes y vasculopatía obliterante con la consiguiente hipoxia tisular en múltiples órganos.⁵⁸

Se han propuesto varios factores ambientales como posibles causas de la enfermedad. El más comúnmente descrito es el polvo de sílice y numerosos informes han documentado

⁵⁶ Poudel, D., & Derk, C. (2018). Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(6), 588-593.

⁵⁷ Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (10th ed., Vols. I & II). Philadelphia, PA: Elsevier.

⁵⁸ Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (Eds.). (2019). *Rheumatology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.

inicialmente la enfermedad en mineros del oro y del carbón expuestos a sílice cristalina. Este factor desencadenante se observa con más frecuencia en la SSc masculina, que se caracteriza por un periodo de latencia prolongado y manifestaciones clínicas indistinguibles de la enfermedad idiopática.

En los últimos años, la ES y otras enfermedades parecidas a la esclerodermia se han relacionado con la exposición a distintas sustancias en ámbitos industriales. Algunos ejemplos son el cloruro de vinilo utilizado en la fabricación de plásticos, las resinas epoxídicas y numerosos disolventes, como tricloroetileno, benceno, xileno y tolueno. Entre los individuos con exposición laboral a disolventes, los varones tienen un mayor riesgo que las mujeres de desarrollar la enfermedad.

Otros factores candidatos que ayudarían a contribuir a la progresión de la enfermedad son el microquimerismo, agentes infecciosos como citomegalovirus y la propensión a estrés oxidativo, con la generación consiguiente de radicales libres.⁵⁹

2.1.6 Factores epigénéticos

Dos grandes estudios de asociación de todo el genoma han confirmado un amplio estudio anterior sobre la asociación de HLA con la susceptibilidad a la esclerosis sistémica. Además, más de 30 variantes genéticas del complejo de histocompatibilidad no mayor se han asociado con una mayor susceptibilidad. La mayoría de estos genes tienen similitud a los identificados para el lupus sistémico eritematoso (LES), artritis reumatoide e involucran vías tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo. Sin embargo, con pocas excepciones, la identificación exacta de las variantes causales y su papel en la contribución a la autoinmunidad no se han explicado. Las asociaciones genéticas particulares son más sorprendentes cuando la enfermedad se subdivide en grupos de autoanticuerpos, lo que sugiere que la contribución genética a la patogenia de la esclerosis sistémica difiere en estos subconjuntos. Diferencias geográficas en la distribución alélica del HLA, así como variantes genéticas no HLA, pueden contribuir a una variación geográfica en las tasas de ocurrencia de la enfermedad.⁶⁰

⁵⁹ Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.

⁶⁰ Ferri, C., Arcangeletti, M., Caselli, E., Zakrzewska, K., Maccari, C., Calderaro, A., et al. (2021). Insights into the knowledge of complex diseases: Environmental infectious/toxic agents as potential

2.1.6.1 Exposición ambiental

El agrupamiento geográfico de casos sugiere que la exposición ambiental puede ser responsable de la enfermedad, pero faltan pruebas definitivas. Epidemias de enfermedades similares a la esclerodermia después de la exposición a alimentos (L-triptófano o aceite de colza adulterado), ocupacional (sílice) o farmacológicos. (p. ej., medios de contraste a base de bleomicina y gadolinio) toxinas apoyan la teoría de que la exposición ambiental puede provocar una enfermedad fibrótica.⁶¹

La esclerodermia típica se encuentra entre los mineros del carbón y los trabajadores expuestos a la sílice, en particular los hombres trabajadores. Se encontró un metaanálisis del riesgo de exposición a la sílice en el que el estimador combinado de riesgo relativo fue 1.03 (95% intervalo de confianza [IC], 0,74 a 1,44) en mujeres y 3,02 (95% IC, 1.24 a 7.35) en hombres. Aunque la exposición ocupacional a solventes (por ejemplo, diluyentes o removedores de pintura, alcoholes minerales, tricloroetileno, tricloroetano, percloroetano, gasolina, hidrocarburos alifáticos, halogenados hidrocarburos y disolventes BTX que contienen benceno, tolueno o xileno) o cloruro de polivinilo, el papel de estos agentes en causar la enfermedad es controvertido y sigue sin probarse. Asimismo, los informes de casos han sugerido a la silicona presente en los implantes mamarios, pero grandes encuestas epidemiológicas no han encontrado una mayor incidencia de lo esperado en mujeres con implantes mamarios o exposición a la silicona. Medicamentos implicados como potencialmente causantes de enfermedades similares a la esclerosis sistémica incluyen bleomicina, pentazocina y cocaína. Curiosamente, fumar cigarrillos no está asociado con un mayor riesgo de esclerodermia. En realidad, un estudio realizado en Canadá indicó que fumar se asoció con una disminución de la gravedad de la afección cutánea de la esclerodermia, aunque los mecanismos para este hallazgo no están claros.⁶²

etiopathogenetic factors of systemic sclerosis. *Journal of Autoimmunity*, 124, 102727. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102727>

⁶¹ Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (10th ed., Vols. I & II). Philadelphia, PA: Elsevier.

⁶² Ferri, C., Arcangeletti, M., Caselli, E., Zakrzewska, K., Maccari, C., Calderaro, A., et al. (2021). Insights into the knowledge of complex diseases: Environmental infectious/toxic agents as potential etiopathogenetic factors of systemic sclerosis. *Journal of Autoimmunity*, 124, 102727. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102727>

2.1.7 Agentes infecciosos y virus

Aunque se ha sospechado durante mucho tiempo que los patógenos microbianos y virales son desencadenantes en esclerosis sistémica, ninguna infección se ha relacionado de manera convincente con la patogénesis.

Algunos de los pacientes con esclerosis sistémica tienen anticuerpos séricos dirigidos contra UL83 y UL94 epítomos proteicos del citomegalovirus humano. Además, los anticuerpos ATA I pueden reaccionar de forma cruzada con proteínas derivadas de citomegalovirus humano, lo que sugiere el mimetismo molecular como mecanismo que vincula la infección por citomegalovirus y la esclerosis sistémica. Ya que los anticuerpos contra UL94 pueden activar los fibroblastos e inducir la apoptosis de las células endoteliales *in vitro*, la respuesta inmune anti-CMV podría tener un papel causal en daño vascular y fibrosis. Además, el CMV se ha implicado en vasculopatía del aloinjerto, una complicación común del trasplante de órganos sólidos caracterizada por formación de neointima y proliferación de músculo liso, parecida a la vasculopatía obliterante asociada a esclerosis sistémica. También se ha documentado infección por parvovirus B19 humano en algunos casos de esclerosis sistémica.⁶³

2.1.7.1 Microquimerismos

El microquimerismo se ha definido como la presencia de un pequeño número de células circulantes transferidas de un individuo a otro, durante el embarazo, por transfusión sanguínea o después de trasplante de médula ósea u órganos sólidos. Se ha observado una mayor presencia de células microquiméricas en sangre periférica y tejidos de pacientes con esclerosis sistémica. Se ha planteado la hipótesis de que estas células pueden ser activadas por un segundo suceso, que provoque una reacción de tipo injerto contra huésped y la desencadene. Sin embargo, las diferencias entre pacientes con esclerosis sistémica y controles son cuantitativas y pueden reflejar otros aspectos de la enfermedad, como el tratamiento. Además, se observa microquimerismo en otras patologías. Es

⁶³ Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (Eds.). (2019). *Rheumatology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.

posible que actúe como estímulo para el sistema inmunitario del huésped, más que como enfermedad injerto contra huésped genuina.⁶⁴

2.1.7.2 Autoanticuerpos

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune, y una de las características es la presencia de distintos anticuerpos antinucleares (ANA). Estos son en gran medida restringidos por enfermedades, y llama la atención la superposición clínica entre los casos que manifiestan los diversos patrones de ANA; de esta manera, el patrón puede usarse para identificar casos con mayor riesgo de complicaciones específicas relacionadas con la SSc. El panorama serológico de la SSc es uno de los aspectos más convincentes de la enfermedad que separa a la SSc de otras condiciones. La exclusividad mutua de los subtipos de ANA generalmente se ve y parece reflejar los antecedentes inmunogenéticos de los casos afectados. Los haplotipos principales de histocompatibilidad de clase II pueden predecir el desarrollo de anticuerpos particulares, y los estudios *in vitro* han aclarado el mecanismo que están implicados y los epítomos a los que se dirigen. Los patrones de inmunofluorescencia en células Hep2, aunque basada en microesferas o inmunotransferencia en fase sólida se usan más ampliamente con confirmación por contra inmunoelectroforesis (CIE) o inmunoprecipitación. Los patrones distintivos de ANA de anti centrómero (ACA), anti topoisomerasa (ATA) y anticuerpos antirreticulina (ARA) que son patognomónicos de SSc están incluidos en los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para la enfermedad.⁶⁵

En este momento, el papel directo de los anticuerpos antinucleares relacionados con la SSc, como los anticuerpos anti topoisomerasa I (ATA I), centrómero y antiRNA polimerasa III (RNAP III), sigue siendo desconocido, aunque se propone un papel potencial del anticuerpo anti-topoisomerasa I. Sin embargo, la estrecha asociación de estos anticuerpos con manifestaciones clínicas sugiere que las células B alteradas posiblemente se correlacionen con la anomalía central que impulsa la progresión de esta

⁶⁴ Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). EULAR Textbook on Rheumatic Diseases (3rd ed.). London: BMJ.

⁶⁵ Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (Eds.). (2019). Rheumatology (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.

enfermedad a través de los mecanismos genéticos y epigenéticos compartidos con otros tipos de células, y/o el complejo interacción con otras células inmunes y no inmunes.⁶⁶⁶⁷

2.1.7.3 Fibrosis tisular

La fibrosis, el último paso en la patogénesis de la SSc, es responsable de las manifestaciones clínicas más prominentes de la enfermedad. Es debida a una mayor producción fibroblástica de colágeno, especialmente de los tipos 1 y 3, entre los cuales el tipo 1 es el más abundante, además de otros colágenos fibrilares, junto con fibronectina; elastina; proteína oligomérica de cartílago (COMP); periostina y osteopontina; y proteoglicanos como decorina, fibromodulina y lumican, así como moléculas de la matriz extracelular, como SPARC y tenascina-C. El proceso está relacionado con aumento de la rigidez e interrumpe la arquitectura tisular, que resulta en una disfunción progresiva y eventual insuficiencia de los órganos diana. No se sabe si la producción excesiva de tejido conjuntivo representa una respuesta alterada a una lesión desconocida o si es consecuencia de una alteración primaria en la regulación de la expresión de genes de proteínas de la matriz.⁶⁸ La activación persistente de genes del colágeno diferencia la fibrosis incontrolada en la SSc de la respuesta normal a una lesión. La expresión de genes del colágeno puede ser estimulada por diversas citocinas y factores de crecimiento liberados por células inflamatorias tisulares. El factor β de crecimiento transformador (TGF β), producido por linfocitos y monocitos activados, desempeña un papel crucial en la fibrosis relacionada con SSc, dado que estimula la síntesis de matriz extracelular; sin embargo, también reduce la producción de colágeno al degradar metaloproteinasas y estimula la producción de inhibidores de proteasas (como el inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1), que impiden la degradación de la matriz extracelular. La producción de TGF β está constantemente regulada al alza en los pacientes con SSc y

⁶⁶ Yoshizaki, A., Fukasawa, T., Miura, S., Takahashi, T., Sumida, H., & Sato, S. (2019). Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Journal of Dermatology*, 46(11), 1006-1013. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15048>

⁶⁷ Yoshizaki, A. (2018). Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunology Letters*, 195, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.12.006>

⁶⁸ Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.

mantiene los fibroblastos en un estado activado. Por otra parte, los fibroblastos expresan un mayor número de receptores de TGF β , lo que intensifica la producción de colágeno.⁶⁹ La activación del receptor de TGF- β da como resultado la fosforilación y activación de proteínas SMAD en el citoplasma. TGF- β también activa las tres proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) ramas de señalización, quinasa c-Jun N-terminal (JNK), p38 y quinasas 1 reguladas por señales extracelulares y 2 (ERK1 y 2) todos los cuales pueden promover la señalización inflamatoria. La producción de colágeno inducida por TGF- β de fibroblastos dérmicos sanos y con esclerosis sistémica es dependiente de p38. La activación de JNK también ha sido implicado en la fibrosis. La activación de ERK inhibió la producción de colágeno tipo I en los fibroblastos de la piel, mientras que la activación de p38 regulaba la producción de colágeno tipo III.⁷⁰

La interleucina 6 (IL-6), es una citocina proinflamatoria clásica y también considerada como una proteína importante en la inmunopatogénesis de la SSc. Por ejemplo, los niveles de IL-6 aumentan en el suero de pacientes con SSc y en piel. Los niveles de IL-6 también se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. En un modelo murino con desarrollo de enfermedad autoinmune con engrosamiento de la piel y la fibrosis pulmonar se encontró que estaba mediada por la señalización de IL-6. La señalización IL-6 a través de la transeñalización parece ser importante, y encontraron que la IL-6 y la forma soluble del receptor de IL-6 son necesarios para la producción de colágeno y mostró en el mismo estudio que esto era crítico, dependiente del transductor de señal de la molécula de señalización y el activador de la transcripción (STAT)-3.⁷¹ Un primer paso crucial planteado como hipótesis para activar el sistema inmunitario anomalías y fibrosis en SSc es la vasculopatía, incluyendo el daño y la apoptosis de las células endoteliales, lo que resulta en la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMP), que pasan a activar y reclutar células

⁶⁹ Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). EULAR Textbook on Rheumatic Diseases (3rd ed.). London: BMJ.

⁷⁰ Brown, M., & O'Reilly, S. (2019). The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 195(3), 310-321. <https://doi.org/10.1111/cei.13261>

⁷¹ Gaud, G., Lesourne, R., & Love, P. E. (2018). Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 18, 485-497. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0006-2>

inmunitarias. Se encontró que IL-6 media la activación endotelial y apoptosis, lo que sugiere que puede desempeñar un papel importante en las primeras etapas de SSc.⁷²

La interleucina 13 (IL-13), es producida predominantemente por células Th2 activadas. Se estableció como un importante agente profibrótico, por primera vez, en un modelo de fibrosis hepática. La IL-13 inhibe la metaloproteinasa de matriz inducida por IL-1 β (MMP)-1 y MMP-3 la producción del inhibidor tisular de metaloproteinasa (TIMP)-1 y aumenta la generación de colágeno en fibroblastos. En el modelo de SSc inducido por bleomicina los niveles de IL-13 aumentaron con la afección pulmonar, mientras que la neutralización de IL-13 atenuó los niveles de fibrosis inducidos por bleomicina.⁷³ El potente inductor de fibrosis, TGF- β , también puede contribuir a un aumento de la IL-13 de origen Th2 porque amplifica expresión en las células T de la proteína de unión a GATA 3 (GATA-3) lo que resulta en un aumento en la síntesis de IL-13. Así como CD4+CD8+ células T positivas dobles, las células positivas simples CD8+ tienen se han descrito que producen niveles exuberantes de IL-13.⁷⁴

Otra citoquina, la interleucina 17 (IL-17), muy frecuente en el suero de pacientes con SSc, también implica a las los linfocitos Th17, que se caracterizan por producción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 y están elevados en la piel. Así, las células Th17 y la IL-17 que producen puede jugar un papel importante en SSc, sin embargo, los roles de Th17 e IL-17 en SSc son controvertidos.⁷⁵ Es importante destacar que algunos estudios no han detectado diferencias en los niveles de IL-17 entre pacientes con SSc y controles sanos mientras que IL-17 se ha demostrado que tanto aumentar como disminuir la producción de colágeno. Las razones de las diferencias en estos estudios entre los efectos profibróticos o antifibróticos de la IL-17 no están claros y puede reflejar la fuente de la proteína recombinante. Se ha registrado una reducción de las células T reguladoras en las lesiones cutáneas de pacientes con SSc, lo que sugiere que existe una capacidad

⁷² Henderson, J., Bhattacharyya, S., Varga, J., & O'Reilly, S. (2018). Targeting TLRs and the inflammasome in systemic sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 192, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.07.006>

⁷³ Brown, M. L., Lobbins, M. L., et al. (2018). Chronic exposure of interleukin-13 suppress the induction of matrix metalloproteinase-1 by tumour necrosis factor alpha in normal and scleroderma dermal fibroblasts through protein kinase B/Akt. *Clinical and Experimental Immunology*, 191(1), 84-95. <https://doi.org/10.1111/cei.13055>

⁷⁴ Li, G., Larregina, A. T., Domsic, R. T., et al. (2017). Skin-resident effector memory CD8(+)/CD28(-) T cells exhibit a profibrotic phenotype in patients with systemic sclerosis. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(5), 1042-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.12.012>

⁷⁵ Chizzolini, C., Dufour, A. M., & Brembilla, N. C. (2018). Is there a role for IL-17 in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Immunology Letters*, 195, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.11.013>

comprometida para regular el sistema inmunitario.⁷⁶ Un estudio reciente identificó un desequilibrio de células T reguladoras y células Th17, con una disminución de la primera y un aumento de la segunda en la periferia sangre de pacientes con SSc en comparación con controles sanos. Además, un estudio más reciente ha confirmado que Th2 y las células Th17 se encuentran en frecuencias más altas en SSc pacientes, y se encontró que esto se correlacionaba positivamente con niveles de IL-35, aunque no se ha establecido una relación causal.⁷⁷ Evidencia adicional de interrupción de la homeostasis de las células T proviene de un estudio que muestra que pacientes con esclerosis sistémica que presentan complicaciones vasculares periféricas graves tienen una expansión de células T angiogénicas y esta expansión demuestran un vínculo entre la activación de las células inmunitarias y la vasculopatía en SSc.⁷⁸

2.1.7.4 Manifestaciones Clínicas

En la esclerosis sistémica se presenta con una variedad de síntomas clínicos, que incluyen esclerosis de la piel, úlceras digitales, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis cardíaca, afectación gastrointestinal (GI), disfunción hepática y crisis renal esclerodérmica (SRC), todos los cuales son causados por una cascada patológica a través de múltiples órganos y patologías específicas de órganos adicionales.⁷⁹

La angiogénesis desregulada y la vasculogénesis defectuosa promueven anomalías estructurales vasculares, como pérdida de capilares y estenosis arteriolar, mientras que las células endoteliales activadas de forma anómala facilitan la infiltración de células inmunitarias circulantes en áreas perivasculares de varios órganos. La estenosis arteriolar provoca directamente hipertensión arterial pulmonar, crisis renal esclerodérmica y úlceras

⁷⁶ Krasimirova, E., Velikova, T., Ivanova-Todorova, E., et al. (2017). Treg/ Th17 cell balance and phytohaemagglutinin activation of T lymphocytes in peripheral blood of systemic sclerosis patients. *World Journal of Experimental Medicine*, 7(2), 84-96. <https://doi.org/10.5493/wjem.v7.i2.84>

⁷⁷ Tang, J., Lei, L., Pan, J., Zhao, C., Wen, J., Manetti, M., et al. (2017). Angiogenic T cell expansion correlates with severity of peripheral vascular damage in systemic sclerosis. *PLOS ONE*, 12(8), e0183102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183102>

⁷⁸ Manetti, M., Guiducci, S., & Matucci-Cerinic, M. (2017). Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(5), 924-934. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210962>

⁷⁹ Asano, Y. (2020). The pathogenesis of systemic sclerosis: An understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional organ-specific pathologies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>

digitales. La inflamación crónica activa persistente en los fibroblastos intersticiales conduce a la fibrosis irreversible de múltiples órganos. La cascada patológica interactúa con una variedad de factores modificadores en cada órgano, como queratinocitos y adipocitos en la piel, epitelio escamoso estratificado esofágico y sistema nervioso mientérico en el tracto gastrointestinal, vasoespasmo de las arteriolas en el corazón y el riñón, y microaspiración de contenido gástrico. en el pulmón.⁸⁰⁸¹

2.1.7.5 Piel

La fibrosis de la piel, el sello distintivo de SSc, se acompaña de una marcada expansión de la dermis con obliteración de los folículos pilosos, glándulas sudoríparas, y glándulas sebáceas y otros apéndices de la piel. La acumulación de fibras de colágeno es más prominente en la dermis reticular y compromete progresivamente el tejido adiposo subyacente. Las biopsias de piel revelan edema dérmico y, a veces, llamativos infiltrados celulares perivasculares compuestos por linfocitos T y monocitos. Con menos frecuencia, también se pueden detectar mastocitos y eosinófilos.⁸² La proporción de miofibroblastos positivos para α -actina de músculo liso, un tipo de célula mesenquimatosa que es intermedia entre los fibroblastos y las células del músculo liso contráctil y juega un papel importante papel en la fibrogénesis, ya que aumentan en la piel lesionada.⁸³

Con la progresión de la enfermedad, la piel se atrofia con pérdida de las crestas epidérmico-dérmicas y borramiento de las zónulas oclusivas que recuerdan los cambios observados en el envejecimiento de la piel. La dermis fibrótica es en gran parte acelular y contiene una densa acumulación de haces compactos de colágeno hialinizado, fibronectina, ácido hialurónico y otras proteínas estructurales. La capa adiposa intradérmica interpuesta entre la dermis y el músculo se borra. Hay reducción en el número de vasos linfáticos lo que contribuye a acumulación de líquido intersticial y

⁸⁰ Varga, J., & Marangoni, R. (2017). Dermal white adipose tissue implicated in SSc pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(2), 71-72. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.206>

⁸¹ Yamashita, T., Lakota, K., Taniguchi, T., Yoshizaki, A., Sato, S., Hong, W., et al. (2018). An orally-active adiponectin receptor agonist mitigates cutaneous fibrosis, inflammation and microvascular pathology in a murine model of systemic sclerosis. *Scientific Reports*, 8(1), 1511-1519. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19518-8>

⁸² Asano, Y. (2017). Systemic sclerosis. *The Journal of Dermatology*, 45(2), 128-138. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14155>

⁸³ Manetti, M., Guiducci, S., & Matucci-Cerinic, M. (2017). Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(5), 924-934. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210962>

edema cutáneo. La escasez de capilares dérmicos, también conocida como rarefacción, se asocia con hipoxia tisular crónica, que aumenta la expresión de factores angiogénicos como el crecimiento del endotelio vascular factor (VEGF).⁸⁴

2.1.7.6 Vasculopatía y fenómeno de Raynaud

Dado que la mayoría de los factores genéticos de la SSc están relacionados con la inmunidad y la inflamación, la activación aberrante del sistema inmunológico después de la exposición a ciertas influencias ambientales parece ser la primera paso del proceso. De acuerdo con esta noción, los autoanticuerpos específicos ya están presentes antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos asociados con la SSc, como el fenómeno de Raynaud, puffy fingers y rigidez matutina.⁸⁵ Como se ha observado en la capilaroscopia se cree que el objetivo inicial de los ataques autoinmunes son las células endoteliales de vasos capilares, incluidas las arteriolas. Hasta ahora, en experimentos in vitro con muestras clínicas han sugerido que los anticuerpos anticélulas endoteliales y células T comprenden una parte de los aspectos inmunológicos que causan la lesión vascular inicial.

Algunas de las células endoteliales atacadas sobreexpresan moléculas de adhesión celular, quimiocinas, citoquinas y factores de crecimiento, mejorando la interacción con las células circulantes como leucocitos y plaquetas y aumentando la sujeción, el rodamiento, la adhesión firme, la extravasación y la infiltración tisular. Generalmente, la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y dependiente de glicosilación molécula de adhesión-1 (GlyCAM-1) en las células endoteliales regulan la acumulación de células Th2/Th17, macrófagos y mastocitos, mientras que la selectina E y la selectina P regulan la infiltración de células Th1. Por lo tanto, las células

⁸⁴ Bosello, S., Angelucci, C., Lama, G., Alivernini, S., Proietti, G., Tolusso, B., et al. (2018). Characterization of inflammatory cell infiltrate of scleroderma skin: B cells and skin score progression. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1625-1>

⁸⁵ Burbelo, P., Gordon, S., Waldman, M., Edison, J., Little, D., Stitt, R., et al. (2019). Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis. *PLOS ONE*, 14(3), e0214202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214202>

endoteliales de SSc teóricamente poseen la propiedad de promover la infiltración de células Th2 y Th17, macrófagos y mastocitos.⁸⁶

El fenómeno de Raynaud es esencialmente universal, pero en SSc, hay una insuficiencia vascular fija que complica la perfusión tisular. Este se asocia con complicaciones que incluyen dolor isquémico, cambios tróficos, úlceras digitales y en las situaciones más extremas con isquemia digital crítica. Esto es análogo a otras manifestaciones de SSc con casos gravemente afectados que tienen una carga de enfermedad mucho mayor y mayor riesgo de complicaciones que incluyen infección, dolor y deterioro funcional. En general, más de la mitad de los casos se ven afectados por úlceras digitales en algún momento en el curso de su enfermedad, y esto tiene un gran impacto en la calidad de vida y puede predecir el desarrollo de otras manifestaciones vasculares de la enfermedad. La vasculopatía digital grave conduce a gangrena y amputación, así como ulceración y complicaciones infecciosas.⁸⁷

2.1.7.7 Pulmones

En la SSc en etapa temprana, los pulmones muestran una infiltración irregular de la paredes alveolares con linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, y eosinófilos. En esta etapa, la tomografía computarizada de alta resolución pulmonar puede mostrar un patrón de opacificación en vidrio esmerilado. Con la progresión, se desarrolla fibrosis intersticial y daño vascular, a menudo coexistiendo dentro de las mismas lesiones. En el engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares, mejor visto con tinción de elastina, subyace PAH y en la autopsia a menudo se encuentra asociado con embolia pulmonar.^{88,89} La fibrosis pulmonar en SSc se caracteriza por la expansión del intersticio alveolar como resultado de la acumulación de colágeno y otras proteínas del tejido conectivo. El típico patrón histológico de enfermedad pulmonar intersticial asociada a SSc es la neumopatía

⁸⁶ Asano, Y. (2020). The pathogenesis of systemic sclerosis: An understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional organ-specific pathologies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>

⁸⁷ Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (2019). *Rheumatology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby / Elsevier.

⁸⁸ Elhai, M., Meune, C., Boubaya, M., Avouac, J., Hachulla, E., Balbir-Gurman, A., et al. (2017). Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 1897-1905. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210997>

⁸⁹ Duarte, A., Cordeiro, A., Loureiro, M., & Ferreira, F. (2020). Pulmonary veno-occlusive disease: a probably underdiagnosed cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*, 39(5), 1687-1691. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04930-0>

intersticial inespecífica, que se caracteriza por inflamación intersticial de leve a moderada, hiperplasia de neumocitos tipo II y distribución uniforme de fibrosis. Con menor frecuencia, la SSc se asocia con patrón de neumonía intersticial usual que se caracteriza por dispersión de focos fibroblásticos, distribución parcheada de fibrosis y tiene peor pronóstico. El engrosamiento progresivo del tabique alveolar finalmente resulta en la obliteración de los espacios de aire y panalización, así como la consiguiente pérdida de vasos sanguíneos. Este proceso altera el intercambio de gases y contribuye al empeoramiento de la hipertensión pulmonar. La fibrosis pulmonar también puede predisponer a carcinoma.⁹⁰

2.1.7.8 Corazón

De acuerdo con el examen histológico de tejidos de autopsia de pacientes con SSc sin síntomas de cardiopatía antes de fallecer, todos los pacientes muestran evidencia de enfermedad miocárdica. Por lo tanto, la afectación cardíaca ocurre en casi todos los pacientes, pero a menudo es clínicamente oculta. Una vez clínicamente evidente, sin embargo, la afectación cardíaca tiene un pronóstico muy malo. Existe una amplia gama de manifestaciones clínicas relacionadas con la afectación cardíaca primaria en la SSc, que incluyen arritmias, defectos del sistema de conducción, miocarditis, pericarditis, sistólica y disfunción diastólica ventricular e insuficiencia cardíaca.⁹¹ La afectación miocárdica primaria representa ~30% de las muertes en los pacientes. Aunque el mecanismo molecular de la miocardiopatía relacionada con la SSc sigue sin estar claro, existe la teoría de que la enfermedad microvascular juega un papel central; es decir, las anomalías vascular estructurales, como pérdida capilar y estenosis arteriolar, inducen hipoxia tisular, promoviendo posteriormente la inflamación y la producción de matriz extracelular excesiva por los fibroblastos cardíacos. De hecho, la evaluación histológica de muestras de miocardio demostró inflamación, cambios vasculares y deposición de matriz extracelular mayores que los observados en muestras de sujetos de autopsia de control emparejados por edad y sexo. Apoyando el papel crítico de la microvasculatura,

⁹⁰ Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). Kelley and Firestein's textbook of rheumatology (10th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.

⁹¹ Asano, Y. (2020). The pathogenesis of systemic sclerosis: An understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional organ-specific pathologies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>

pero no en las arterias coronarias, los cambios fibróticos en el miocardio a menudo son irregulares y se distribuyen por ambos ventrículos, independientemente de los territorios de irrigación de las arterias coronarias.⁹²

2.1.7.9. Sistema gastrointestinal

Los síntomas GI se experimentan en ~90% de los pacientes con SSc y son la principal causa de morbilidad, caracterizado por hipomotilidad, dismotilidad y alteración de la secreción de enzimas digestivas en cualquier región desde la cavidad oral hasta el ano. Las frecuencias de los síntomas intestinales superiores e inferiores son alrededor del 70-90% y 20-70%, respectivamente. El esófago es el más frecuentemente afectado, seguido por la región anorrectal, el intestino delgado, el estómago y el colon. La disfunción esofágica, incluyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la disfagia, siendo esta última la manifestación GI más común, mientras que una variedad de síntomas del intestino inferior puede ocurrir, como el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, malabsorción, desnutrición, diarrea, pseudoobstrucción, estreñimiento, neumatosis intestinal e incontinencia fecal.⁹³ El mecanismo fundamental que subyace a la patogenia de las manifestaciones GI probablemente implican inflamación, autoinmunidad, fibrosis y vasculopatía; sin embargo, factores adicionales tales como medicamentos, microbiota, dieta y otras comorbilidades son probablemente contribuyentes. Por lo tanto, la afectación GI asociada a SSc se atribuye a hipomotilidad y dismotilidad, debido a la extensa atrofia y fibrosis del músculo liso entérico y la alteración del sistema nervioso entérico. De hecho, la disfunción esofágica asociada a SSc consta de los siguientes tres componentes patológicos: reducción de la presión del esfínter esofágico inferior, peristaltismo esofágico ineficaz del cuerpo, y falta de coordinación de la peristáltica.⁹⁴

⁹² Bruni, C., & Ross, L. (2021). Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 35(3), 101668. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101668>

⁹³ Luquez-Mindiola, A., Atuesta, A., & Gómez-Aldana, A. (2021). Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis: An updated review. *World Journal of Clinical Cases*, 9(22), 6201-6217. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i22.6201>

⁹⁴ Hoffmann-Vold, A., & Volkman, E. (2019). Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Effects on morbidity and mortality and new therapeutic approaches. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 6(1), 37-43. <https://doi.org/10.1177/2397198319877987>

Un subconjunto de pacientes con SSc tiene anticuerpos contra las neuronas mientéricas, incluido un anticuerpo contra el receptor muscarínico de acetilcolina M3. Estos anticuerpos interactúan con neuronas mientéricas e interrumpen el peristaltismo intestinal en modelos animales. Además, los pacientes con SSc con títulos más altos del anticuerpo antirreceptor de acetilcolina muscarínico M3 muestran fenotipos GI más graves, lo que sugiere que este anticuerpo es patógeno en humanos.⁹⁵

Otro componente importante de la patología GI específica es la microbiota intestinal que afecta el desarrollo y función del sistema inmunitario, y parecen desempeñar un papel en las enfermedades autoinmunes a través de la disfunción inmune relacionada con la microbiota. En SSc, varias cohortes han demostrado que la composición de la microbiota intestinal difiere de la de los individuos sanos; en particular, disminuyó niveles de bacterias comensales, como *Faecalibacterium*, *Clostridium* y *Bacteroides*, y niveles elevados de bacterias patobiontes, como *Fusobacterium* y *Proteobacterias*. En este momento, no está claro si los cambios en la microbiota precipitan y perpetúan la autoinmunidad, o si es resultado de la propia SSc y/o terapias relacionadas.^{96,97}

2.1.7.10 Riñones

Hasta el 10% de los pacientes con SSc se complican con la crisis renal esclerodérmica (SRC), que se observa con mayor frecuencia en dcSSc, especialmente dentro de los primeros 3 años después del inicio. El anticuerpo anti-RNAP III está significativamente asociado con el desarrollo de SRC, y una asociación con el anticuerpo anti-topoisomerasa I. La rápida progresión de la esclerosis de la piel, que se observa con frecuencia en pacientes con anticuerpos contra los antígenos RNAP III y topo I, más las altas dosis de terapia con corticosteroides son factores de riesgo para esta complicación. Aunque todavía controvertido el uso de bloqueadores de canales del calcio, estos reducen el riesgo,

⁹⁵ Ahmed, F., Maclean, R., Nihtyanova, S., Ong, V., Murray, C., & Denton, C. (2021). Autoantibody predictors of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 61(2), 781-786. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab284>

⁹⁶ Pigatto, E., Schiesaro, M., Caputo, M., Beggio, M., Galozzi, P., Cozzi, F., et al. (2021). POS0329 Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Pathogenetic role of gut microbiome, cytokines and adipokines. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1), 392.1-392. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.254>

⁹⁷ Kafaja, S., Valera, I., Divekar, A., Saggarr, R., Abtin, F., Furst, D., et al. (2018). pDCs in lung and skin fibrosis in a bleomycin-induced model and patients with systemic sclerosis. *JCI Insight*, 3(9). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98380>

mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina antes de la aparición de SRC empeoran su pronóstico.⁹⁸

2.1.8 Criterios Diagnósticos y fenotipos

Un subcomité del Colegio americano de Reumatología (ACR) estableció criterios diagnósticos “preliminares” en 1980 basado en un consenso de expertos que evaluó una encuesta multicéntrica de pacientes con esclerodermia en comparación con otros grupos de pacientes. El propósito de estos criterios era proporcionar certeza diagnóstica y consistencia para la investigación. En consecuencia, a pesar de una alta especificidad, su sensibilidad era pobre, y los pacientes con SSc en etapa temprana y el 20% de aquellos con enfermedad cutánea limitada no cumplen estos criterios.⁹⁹ Desde entonces, el conocimiento sobre la relevancia pronóstica de los autoanticuerpos específicos de la esclerosis sistémica ha mejorado significativamente, y el uso de la capilaroscopia del pliegue ungueal se ha convertido en un diagnóstico confiable y una herramienta ampliamente aceptada, apoyando la recomendación de algunos expertos de revisar los criterios de clasificación de 1980 para que sean más inclusivos de pacientes con manifestaciones tempranas de la enfermedad. Por esta razón, ACR y la Alianza Europea de asociaciones de Reumatología (EULAR) establecieron un comité conjunto para definir nuevos criterios de clasificación, que se publicaron en 2013.¹⁰⁰ El hallazgo de engrosamiento de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángica (MCP) sigue siendo un criterio que es totalmente suficiente para clasificar a un paciente con esclerodermia. Si el engrosamiento de la piel se encuentra solo distal a la MCP, luego se aplica un sistema de puntos basado en la presencia de otras siete manifestaciones específicas. Estas manifestaciones incluyen engrosamiento de la piel de los dedos, lesiones en la punta de los dedos, telangiectasias, capilares anormales en el pliegue ungueal evaluado por capilaroscopia, PAH y/o ILD, RP y autoanticuerpos relacionados

⁹⁸ Iliopoulos, G., & Daoussis, D. (2021). Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatology International*. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04852-3>

⁹⁹ Araújo, F., Camargo, C., & Kayser, C. (2017). Validation of the ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in patients with early scleroderma. *Rheumatology International*, 37(11), 1825-1833. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3822-2>

¹⁰⁰ Jordan, S., Maurer, B., Toniolo, M., Michel, B., & Distler, O. (2013). OP0034 Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(Suppl 3), A60.1-A60. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1455>

con la SSc. Los pacientes con una puntuación combinada de 9 o más puntos clasifican. Los nuevos criterios tienen una especificidad de 0,91 y una sensibilidad de 0,92, que en general representan un rendimiento mucho mejor en comparación con los anteriores. No obstante, los pacientes sin engrosamiento de la piel, pero con la presencia de fenómeno de Raynaud, capilares anormales del pliegue ungueal, y autoanticuerpos específicos positivos aún no cumplen con los criterios ACR/EULAR 2013. Encuestas longitudinales confirman que en un alto porcentaje de pacientes con este fenotipo "temprano", desarrollan manifestaciones "completas" dentro de un período de seguimiento de 2 a 4 años. Por lo tanto, aunque los criterios de clasificación son útiles para definir casos con fines de investigación, el médico debe tener en cuenta las características sutiles de la enfermedad para hacer una evaluación temprana, diagnóstico e instaurar un manejo oportuno. La mayoría de los expertos aceptaría el hallazgo de tres de las cinco características del anteriormente llamado Síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) para hacer un diagnóstico clínico de SSc. En la práctica clínica, se necesita reconocer que, aunque algunos los pacientes no experimentan cambios en la piel, tienen una enfermedad sistémica (esclerosis sistémica sine esclerodermia), y que muchos pacientes presentarán sólo expresión parcial de la enfermedad, con una enfermedad bien definida que se desarrolla más tarde. Expertos argumentan que los pacientes que tienen expresión parcial, especialmente cuando un autoanticuerpo específico relacionado con la esclerodermia está presente, se debe considerar tener un diagnóstico de SSc y ser tratado en consecuencia.¹⁰¹¹⁰²

¹⁰¹ Sáez-Comet, L., Pérez-Conesa, M., Vallejo-Rodríguez, C., Fonollosa-Pla, V., Colunga-Argüelles, D., Egurbide-Arberas, M., et al. (2022). SAT0324 Comparison of ACR 1980's and ACR/EULAR 2013's systemic sclerosis classification criteria in the RESCLE cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*.

¹⁰² Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology Volumes I and II (10th ed.)*. Philadelphia, PA: Elsevier.

CRITERIOS ACR/EULAR PARA LA CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA 2013		
Ítem	Sub-ítem(s)	Peso / puntuación
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)	-	9
Engrosamiento de la piel de los dedos (sólo cuenta la puntuación más alta)	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales)	4
Lesiones en la punta de los dedos (sólo cuenta la puntuación más alta)	Úlceras digitales	2
	Cicatrices en las yemas de los dedos	3
Telangiectasia	-	2
Capilares del lecho ungueal anormales	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (puntuación máxima es 2)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia (anticentrómero, anti-topoisomerasa I [anti-Scl-70], anti-RNA polimerasa III) (puntuación máxima es 3)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)	
	Anti-RNA polimerasa III	

Tomado de: Cátedra de Clínica Médica - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario [Internet]. Clinica-unr.com.ar. 2022 [cited 13 June 2022]. Available from: <http://www.clinica-unr.com.ar/seminarios-centrales/532/532-discu.php>¹⁰³

El proceso de la enfermedad de la esclerodermia es complejo y su expresión clínica es muy heterogénea, de modo que la enfermedad es expresada en varios fenotipos clínicos distintos. Clasificando pacientes en subtipos es útil tanto para fines de investigación como para la práctica clínica. Un subtipo específico puede definir mayor riesgo de afectación de órganos internos y, en general, pronóstico. La forma tradicional de clasificar a los pacientes es por el grado de engrosamiento de la piel determinado por el examen físico.

La piel se marca pellizcando un pliegue y decidiendo si está anormalmente engrosada debido a la esclerodermia. Un comité de expertos decidió por consenso que dos grandes grupos de pacientes pueden ser identificados basados sobre la distribución de los cambios en la piel, la clínica asociada y resultados de laboratorio. Los pacientes son considerados tener una enfermedad difusa de la piel (dcSSc) si se encuentran cambios en la piel proximales a los codos y/o rodillas o en el tronco, excluyendo la cara. Estos pacientes tienden a tener un mayor riesgo de enfermedad multisistémica y escasa supervivencia. Los pacientes son considerados tener una enfermedad limitada (lcSSc) si se producen cambios en la piel distales a los codos y/o las rodillas y no sobre el tronco. El engrosamiento de la piel facial puede estar presente en el grupo limitado. Algunos

¹⁰³Cátedra de Clínica Médica - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario. (2022). Retrieved from <http://www.clinica-unr.com.ar/seminarios-centrales/532/532-discu.php>

médicos argumentan que el término síndrome CREST debería eliminarse y que estos pacientes deben clasificarse en el grupo de piel limitada. Otro sistema de clasificación menos popular divide a los pacientes en tres grupos según los cambios en la piel: limitada (dedos solamente), intermedio (piel en los codos o las rodillas), y difusa (piel por encima de los codos y/o rodillas y/o tronco).¹⁰⁴ Los estudios que utilizan esta clasificación han encontrado que el intermedio grupo tuvo distintos resultados clínicos, incluyendo una supervivencia intermedia entre limitada (mejor) y difusa (peor). Un subtipo de enfermedad con ausencia de engrosamiento cutáneo es la llamada SSc sine escleroderma. Los estudios serológicos han demostrado que la presencia de autoanticuerpos específicos predice las características clínicas de la enfermedad, lo que sugiere que la clasificación podría basarse en el tipo de autoanticuerpo.¹⁰⁵

A pesar de la compleja naturaleza multiorgánica de la SSc, los subconjuntos anteriormente definidos dan una idea de la progresión de la enfermedad; sin embargo, dentro de lcSSc y dcSSc, el curso de la enfermedad es altamente variable entre pacientes. Con una perspectiva más moderna, nuestra comprensión de los subconjuntos de SSc está cambiando. Una combinación de compromiso multisistémico, perfil de anticuerpos, marcadores genéticos, y las diferencias en la proteómica pueden jugar un papel en el pronóstico y opciones de tratamiento. La definición adicional de subconjuntos de pacientes con SSc puede ayudar a pronosticar, especialmente en la enfermedad temprana.¹⁰⁶ Una colaboración internacional para desarrollar nuevos criterios para el subconjunto SSc está en marcha.¹⁰⁷

¹⁰⁴ Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). Kelley and Firestein's textbook of rheumatology Volumes I and II (10th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier..

¹⁰⁵ Van den Hoogen, F., Matucci-Cerinic, M., & Pope, J. (2020). Systemic sclerosis: To subset or not to subset, that is the question. *European Journal of Rheumatology*, 7(3), 222-227. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.19122>

¹⁰⁶ Johnson, S., Khanna, D., Van Den Hoogen, F., Matucci-Cerinic, M., Denton, C., Medsger, T., et al. (2017). There is a need for new systemic sclerosis subset criteria: A content analytic approach. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 47(1), 62-70. <https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1309075>

¹⁰⁷ Pope, J., van den Hoogen, F., Khanna, D., Matucci-Cerinic, M., & Denton, C. (2021). Systematic analysis of the literature in search of defining systemic sclerosis subsets. *The Journal of Rheumatology*, 48(11), 1698-1717. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201112>

2.1.8.1 Clinimetría

Uno de los retos en el estudio o cuidado de pacientes con SSc consiste en determinar y medir la actividad de la enfermedad, severidad y daño. Estas medidas no son independientes unos de otros y, por lo tanto, no pueden ser considerados en aislamiento. La actividad es una medida de la enfermedad en curso que es dinámico y reversible; es un reflejo directo de procesos biológicos como la inflamación mediada por autoinmunidad y la fibrosis tisular progresiva. La medición de los cambios en el grosor de la piel (modificación del índice de Rodnan, mRSS) se utiliza como una medida sustituta de la enfermedad gravedad y un predictor de la extensión de la afectación de órganos y el pronóstico general. También se utiliza como un indicador cuantificable, fácilmente obtenible y válido que cambia con el tiempo en respuesta a la terapia. De este modo la puntuación de la piel ahora se usa con frecuencia en ensayos clínicos como principal medida de resultado. En pacientes con enfermedad difusa de la piel, la mejora en la puntuación de la piel se asocia con un mejor resultado clínico.¹⁰⁸

2.1.9 Enfermedad pulmonar Intersticial

La afectación pulmonar, como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), son la principal causa de mortalidad relacionada con la SSc. La EPI es causada por la cascada patológica común específica de SSc y puede ser modificada por la microaspiración de contenido gástrico por enfermedad por reflujo gastroesofágico. SSc-HAP se atribuye a la estenosis arteriolar pulmonar debido a fibrosis vascular oclusiva, mientras que otros tipos están asociados con compromiso cardíaco y EPI. De hecho, estas distintas patologías pueden coexistir en grados variables, contribuyendo juntas a la elevación de la presión arterial pulmonar en pacientes con SSc.¹⁰⁹¹¹⁰

¹⁰⁸ Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). Kelley and Firestein's textbook of rheumatology Volumes I and II (10th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.

¹⁰⁹ Frantz, C., Balbir-Gurman, A., Riemekasten, G., Siegert, E., Lazzaroni, M., & Matucci-Cerinic, M. (2020). Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. *Autoimmunity Reviews*, 19(2), 102452. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102452>

¹¹⁰ Duarte, A., Cordeiro, A., Loureiro, M., & Ferreira, F. (2020). Pulmonary veno-occlusive disease: a probably underdiagnosed cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*, 39(5), 1687-1691. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04980-4>

En su mayoría progresan dentro de los 4 años posteriores al inicio, y luego la progresión se vuelve lenta o se detiene por completo, incluso sin ningún tratamiento. El patrón histológico más comúnmente observado es neumonía intersticial no específica (NSIP), que se observa en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La neumonía intersticial usual (NIU) está presente en una minoría de pacientes y puede estar asociado con peores resultados.

Histológicamente, la NSIP asociada con SSc-ILD se estratifica en cuatro etapas. La inicial se caracteriza por el sobredesarrollo de microvasos con estructuras anormales, así como el engrosamiento de los tabiques alveolares con un gran número de miofibroblastos - SMA-positivos. En la segunda etapa, el grado de deposición de matriz extracelular es sustancial y progresiva, con los bordes septales de los alvéolos irregulares y oscuros. Los microvasos están más lejos se desorganiza estructuralmente y se obliteran los vasos sanguíneos más grandes. Además, el desorden parcial y la pérdida del epitelio alveolar es evidente. En la tercera etapa, la progresión de la fibrosis daña las estructuras vitales del pulmón, incluidos los alvéolos y la vasculatura. En la etapa final, el pulmón se transforma en un órgano fibroso contraído que carece de alvéolos y vasculatura. Los cambios iniciales de los microvasos y los cambios fibrosos progresivos subsiguientes apoyan la noción de que la SSc-EPI es mediada por la cascada patológica común específica de SSc, como es el caso con otros órganos.¹¹¹

2.1.9.1 Epidemiología

La EPI se detecta en el 50-60% de los pacientes con SSc mediante tomografía computarizada de alta resolución (TACAR).¹¹² En otras literaturas, la prevalencia de EPI en SSc oscila entre 19% y 52%¹¹³. La tasa de incidencia de ILD en SSc sigue siendo desconocida. Se ha descrito una incidencia acumulada de síntomas clínicamente significativos de 34% y 16% en los subgrupos dcSSc y lcSSc a los cinco años de

¹¹¹ Nihtyanova, S., & Denton, C. (2020). Pathogenesis of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 5(2_suppl), 6-16. <https://doi.org/10.1177/2397198320913534>

¹¹² Asano, Y. (2020). The pathogenesis of systemic sclerosis: An understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional organ-specific pathologies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>

¹¹³ Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*, 11, 257-273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S194576>

seguimiento. La mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar restrictiva en el primer cinco años y que podría incluso ser la primera presentación clínica.¹¹⁴ También se sabe que la extensión de la fibrosis pulmonar se correlaciona con la morbilidad. Hasta hace poco, no había consenso sobre cómo EPI-SSc debe ser diagnosticado, y cómo los pacientes deben ser evaluados para la progresión de la EPI, lo que resulta en discrepancias en la evaluación y la frecuencia informada de aparición y progresividad. En 2018, una encuesta mostró que solo la mitad de la generación reumatólogos generales y dos tercios de los expertos en SSc obtienen rutinariamente una tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) en pacientes con SSc recién diagnosticados.¹¹⁵

2.1.9.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de SSc-ILD incluyen dcSSc, etnia afroamericana, menor duración de la enfermedad, mayor edad al inicio de la enfermedad y la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I y/o ausencia de ACA. EPI típicamente ocurre temprano en el curso de dcSSc, especialmente dentro de los 3 años después del inicio de la enfermedad, mientras que puede ocurrir en cualquier momento del curso de la enfermedad en lcSSc. El curso clínico de la SSc-EPI es variable; algunos pacientes muestran estabilidad en la capacidad vital forzada (FVC), mientras que otros muestran una disminución progresiva de la función pulmonar.¹¹⁶

¹¹⁴ Rubio-Rivas, M., Corbella, X., Pestaña-Fernández, M., Tolosa-Vilella, C., Castillo, A., Colunga-Argüelles, D., et al. (2018). First clinical symptom as a prognostic factor in systemic sclerosis: results of a retrospective nationwide cohort study. *Clinical Rheumatology*, 37(8), 2303-2304. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4135-2>

¹¹⁵ Bernstein, E., Khanna, D., & Lederer, D. (2018). Screening high-resolution computed tomography of the chest to detect interstitial lung disease in systemic sclerosis: A global survey of rheumatologists. *Arthritis & Rheumatology*, 70(6), 971-972. <https://doi.org/10.1002/art.40528>

¹¹⁶ Chowaniec, M., Skoczyńska, M., Sokolik, R., & Wiland, P. (2018). Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Challenges in early diagnosis and management. *Reumatologia/Rheumatology*, 56(4), 249-254. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.77991>

2.1.9.3 Evaluación y diagnóstico

Recientemente, los expertos de SSc acordaron que la TACAR es el estándar de oro para el diagnóstico de la EPI.^{117118 119} Goh et al. propuso un algoritmo de fácil aplicación para la estadificación en pacientes con SSc como ILD limitada o extensa basada en la identificación de la extensión de la enfermedad en TACAR, combinado con la estimación de la capacidad vital forzada (FVC) en casos con enfermedad indeterminada en HRCT.¹²⁰ Una vez que se ha diagnosticado la EPI, es importante organizar un seguimiento estricto ya que tiene un curso clínico variable. La mayoría de los pacientes experimenta una disminución lenta en la función pulmonar, pero algunos progresarán rápidamente después del inicio de la enfermedad.¹²¹¹²² Recientemente se propuso una definición óptima de "EPI progresiva" por el grupo de trabajo Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) CTD-ILD, basado en FVC y capacidad de monóxido de carbono (DLCO) para evaluar la progresión de la EPI.¹²³

2.1.10 Ecografía Pulmonar

La utilidad de la ecografía pulmonar (LUS) en el diagnóstico de EPI en SSc y su potencial para la detección de EPI-SSc en pacientes preclínicos asintomáticos, la investigación

¹¹⁷ Hoffmann-Vold, A., Fretheim, H., Halse, A., Seip, M., Bitter, H., Wallenius, M., et al. (2019). Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(10), 1258-1266. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0547OC>

¹¹⁸ Roofeh, D., Jaafar, S., Vummidi, D., & Khanna, D. (2019). Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(3), 241-249. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000604>

¹¹⁹ Smith, V., Scirè, C., Talarico, R., Airo, P., Alexander, T., Allanore, Y., et al. (2018). Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*, 4(Suppl 1), e000782. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000782>

¹²⁰ Holguín Arias, L. L., Sorrentino, L., Brigante, A., et al. (2022). AB0736 Association between erythrocyte distribution width and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81, 1494-1495. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.3919>

¹²¹ Cottin, V., & Brown, K. (2019). Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1093-7>

¹²² Hoffmann-Vold, A., Allanore, Y., Alves, M., Brunborg, C., Airó, P., Ananieva, L., et al. (2020). Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(2), 219-227. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218329>

¹²³ Khanna, D., Mittoo, S., Aggarwal, R., Proudman, S., Dalbeth, N., Matteson, E., et al. (2018). Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) — Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *The Journal of Rheumatology*, 42(11), 2168-2171. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180510>

reciente se ha centrado en el valor predictivo de LUS, que es prometedor como método de detección de EPI-SSc en la práctica clínica. Aunque estos son fuertes argumentos a favor de la aplicación de LUS, hasta la fecha, no existe un consenso unánime sobre el papel que juega la LUS en el diagnóstico y/o pronóstico de SSc-ILD.¹²⁴¹²⁵

Los principales signos para la evaluación de EPI-SSc son las líneas B y las alteraciones de la línea pleural. La línea B, generalmente no presente en los pulmones de sujetos sanos, es definido como un artefacto de reverberación hiperecoico de base estrecha, que se extiende como un láser haz hasta el borde de la pantalla¹²⁶. Las líneas B son excelentes marcadores de afectación pulmonar intersticial, cualquiera que sea la etiología. Sin embargo, no hay que olvidar que también se han notificado artefactos de la línea B en pacientes con edema pulmonar cardiogénico, neumonía viral y hemorragia alveolar difusa. También se debe tener en cuenta que la línea B en pacientes diagnosticados con ILD ocurren tanto en lesiones en desarrollo activo (como el hallazgo de vidrio esmerilado en HRCT) y los ya existentes (p. ej., panal de abejas).

Los transductores convexos se consideran los mejores para la identificación de líneas B, especialmente con fines de cuantificación/semicuantificación. Cuando las líneas B se pueden identificar singularmente, se pueden enumerar una por una. Sin embargo, cuando son confluentes, como en las etapas avanzadas de la EPI, es útil evaluar el porcentaje de señal hiperecoica generada por las líneas B debajo de la pleura y luego dividirlo por 10.¹²⁷ Algunos estudios se han centrado en la evaluación de la gravedad de la fibrosis pulmonar basada en el número de artefactos de la línea B. Se describe que mientras mayor número de líneas B, más grave era la afectación pulmonar. Esto, a su vez, a menudo se asoció con un peor intercambio de gases a nivel pulmonar expresado en las pruebas de función.¹²⁸

¹²⁴Reyes-Long, S., Gutierrez, M., Muñoz-Louis, R., Cruz-Arenas, E., & Bertolazzi, C. (2021). Subclinical interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: A pilot study on the role of ultrasound. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 17(3), 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.12.006>

¹²⁵ Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., et al. (2019). Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47(7), 991-1000. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190261>

¹²⁶ Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., et al. (2019). Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47(7), 991-1000. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190261>

¹²⁷ Manolescu, D., Oancea, C., Timar, B., Traila, D., Malita, D., & Birsasteanu, F., et al. (2019). Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. *The Clinical Respiratory Journal*, 14(1), 54-63. <https://doi.org/10.1111/crj.13091>

¹²⁸ Wang, Y., Chen, S., Hoffmann-Vold, A., & Matucci-Cerinic, M. (2021). The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification

Las anomalías dentro de la línea pleural incluyen irregularidad, líneas pleurales gruesas, fragmentadas, borrosas y/o engrosadas.¹²⁹ Con referencia a los datos del metaanálisis de 2019, que analizó 11 estudios que involucraron 487 pacientes con enfermedades del tejido conectivo (CTD). La sensibilidad y especificidad totales de LUS fueron 85.9% y 83.9% respectivamente. Sin embargo, la mayoría de los estudios presentan la incidencia y/o determinación semicuantitativa de presencia y número de líneas B.¹³⁰ La presentación del modelo de ultrasonido de la enfermedad pulmonar intersticial aún no es preciso. Las líneas B tienen una sensibilidad de entre el 59 % y el 100 % y un valor predictivo negativo entre el 51,7% y el 100%, mientras que las alteraciones de la línea pleural tienen una sensibilidad entre el 74% y 85%.¹³¹ Además, se ha informado que las líneas B tienen una alta especificidad y un valor predictivo positivo de 59% a 99% y de 90,6% a 95,1%, respectivamente y las anomalías pleurales tienen una especificidad casi perfecta (99% a 100%). Es más, LUS es una técnica rápida (el examen toma, en promedio, 5-7 min).¹³²¹³³

2.1.11 Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TACAR)

La EPI es una complicación frecuente en la SSC y sigue siendo la principal causa de muerte entre los pacientes, a pesar de los avances en el tratamiento.¹³⁴ La detección

of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02458-x>

¹²⁹Volpicelli, G. (2020). Lung ultrasound B-lines in interstitial lung disease. *Chest*, 158(4), 1323-1324. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.528>

¹³⁰Xie, H., Zhang, W., Sun, D., Chen, X., Yuan, S., Gong, Z., et al. (2019). A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1885-2>

¹³¹Gasparini, M., Gigante, A., Iacolare, A., Pellicano, C., Lucci, S., & Rosato, E. (2019). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04725-5>

¹³²Bruni, C., Mattolini, L., Gargani, L., Guiducci, S., & Matucci-Cerinic, M. (2021). POS0842 LUNG ULTRASOUND TO ASSESS THE SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1), 675.1-675. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.3429>

¹³³Chokhani, A., Srivastava, G., Verma, A., & Siddiqui, Z. (2020). Transthoracic ultrasonography in patients with interstitial lung disease. *Lung India*, 37(5), 400. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_284_19

¹³⁴Volkman, E. R., Tashkin, D. P., Sim, M., Li, N., Goldmuntz, E., Keyes-Elstein, L., Pinckney, A., Furst, D. E., Clements, P. J., Khanna, D., Steen, V., Schraufnagel, D. E., Arami, S., Hsu, V., Roth, M. D., Elashoff, R. M., & Sullivan, K. M. (2018). Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(1), 122-130. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213708>

temprana es crucial para un tratamiento eficaz. Las imágenes desempeñan un papel vital en el tratamiento, siendo la TACAR de tórax el estándar actual para diagnosticarla.¹³⁵ En la SSc temprana, la TACAR suele mostrar un patrón de inflamación pulmonar No específico (NSIP) con opacidades en vidrio esmerilado (ground glass opacities) (GGO) y reticulación. Un patrón menos común, la neumonía intersticial usual (NIU), muestra panalización y bronquiectasias por tracción. Durante las exploraciones con el tiempo pueden mostrar el cambio y/o la transición de opacidades en vidrio esmerilado hacia panalización y bronquiectasias.¹³⁶¹³⁷ Si bien la TACAR es la mejor herramienta de diagnóstico, su alto costo y su exposición a la radiación la hacen inadecuada para exámenes de detección frecuentes, especialmente para mujeres jóvenes con SSc temprana, sin embargo no es ideal para exámenes de detección frecuentes.¹³⁸ La ecografía pulmonar (LUS) está surgiendo como una alternativa prometedora para evaluar la SSc-EPI, incluso en etapas tempranas. LUS es excelente para descartar problemas pulmonares importantes. Además, se están desarrollando sistemas de puntuación basados en los hallazgos de LUS para evaluar la gravedad.¹³⁹ Investigaciones recientes sugieren que LUS puede predecir la progresión de la enfermedad.¹⁴⁰ Estas ventajas de LUS abren puertas para su uso en la práctica clínica. Los estudios iniciales muestran correlaciones prometedoras entre LUS y TACAR en la detección de EPI en pacientes establecidos con SSc. Sin embargo, el papel de LUS en el diagnóstico y predicción del curso de SSc-ILD aún no está claro.¹⁴¹

¹³⁵ Ruaro, B., et al. (2021). High-resolution computed tomography and lung ultrasound in patients with systemic sclerosis: Which one to choose? *Diagnostics*, 11(12), 2293.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11122293>

¹³⁶ Volpicelli, G. (2020) 'Lung ultrasound B-lines in interstitial lung disease', *Chest*, 158(4), pp. 1323–1324. doi:10.1016/j.chest.2020.05.528.

¹³⁷ Hoffmann-Vold, A.-M., & Molberg, Ø. (2020). Detection, screening, and classification of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 32(6), 497-504.

<https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000741>

¹³⁸ Morrisroe, K., et al. (2019). The economic burden of systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension in Australia. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0989-1>

¹³⁹ Fairchild, R., et al. (2021). Development and assessment of novel lung ultrasound interpretation criteria for the detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*, 73(9), 1338-1342. <https://doi.org/10.1002/acr.24338>

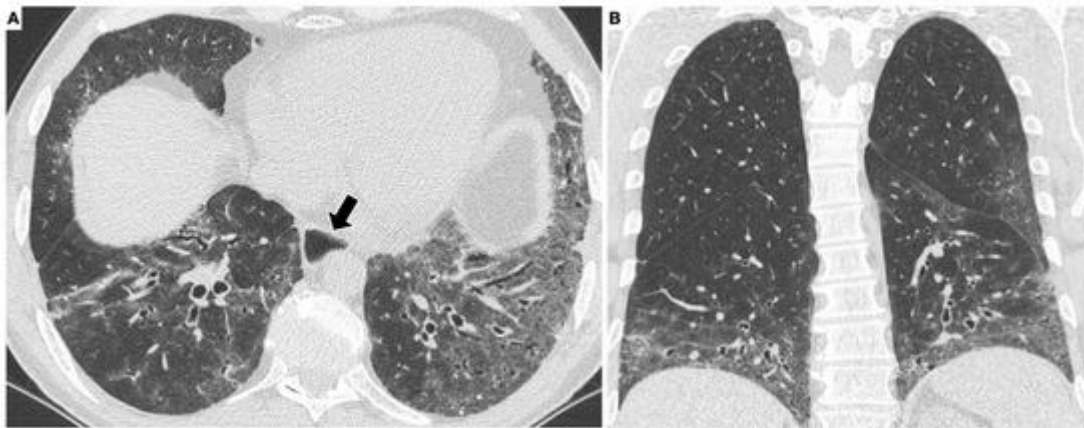
¹⁴⁰ Murdaca, G., et al. (2021). A machine learning application to predict early lung involvement in scleroderma: A feasibility evaluation. *Diagnostics*, 11(10), Article 1880.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11101880>

¹⁴¹ Man, M. A., et al. (2019). Correlation between transthoracic lung ultrasound score and HRCT features in patients with interstitial lung diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), Article 1199.

<https://doi.org/10.3390/jcm8081199>

Para un diagnóstico preciso, las exploraciones TACAR deben seguir un protocolo establecido. Al reportar las anomalías pulmonares observadas en la exploración, es esencial utilizar los términos estandarizados descritos en el glosario de imágenes de tórax de la Sociedad Fleischner.¹⁴² En las primeras etapas de la SSc, el patrón más común observado en la TACAR es la neumonía intersticial inespecífica (NSIP). Este patrón se caracteriza por más opacidades en forma de nube (opacificación en vidrio esmerilado) y menos (patrón en forma de malla) en comparación con otros patrones.¹⁴³



Tomado de: Baratella, E. et al. (2021b) 'High-Resolution Computed Tomography and Lung Ultrasound in Patients with Systemic Sclerosis: ¿Which One to Choose?', *Diagnostics*, 11(5), p. 762. doi:10.3390/diagnostics11050762.

TACAR de un paciente con esclerosis sistémica. La exploración axial (A) muestra opacidades en vidrio esmerilado, simétricas, bilaterales y difusas en el parénquima pulmonar. Las alteraciones tienen predominio basal, como se aprecia mejor en la reconstrucción coronal (B). Obsérvese el esófago dilatado (flecha en A), un hallazgo accesorio importante en esta enfermedad.

Aunque es menos común, a veces se puede observar otro patrón llamado neumonía intersticial habitual (NIU). Este patrón se caracteriza por una apariencia de panal y vías respiratorias estiradas (bronquiectasias por tracción).¹⁴⁴

¹⁴² Lynch, D. A., et al. (2018). Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society white paper. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(2), 138-153. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30433-2)

¹⁴³ Baratella, E., et al. (2021). Evaluation of correlations between genetic variants and high-resolution computed tomography patterns in idiopathic pulmonary fibrosis. *Diagnostics*, 11(5), Article 762. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050762>

¹⁴⁴ Baratella, E., et al. (2021b). High-Resolution Computed Tomography and Lung Ultrasound in Patients with Systemic Sclerosis: Which One to Choose? *Diagnostics*, 11(5), Article 762. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050762>

Varios investigadores, incluidos Goh et al. y Warrick et al., han desarrollado sistemas de puntuación para estimar visualmente la gravedad de la EPI en pacientes con ES. Estos sistemas de puntuación clasifican el grado de afectación pulmonar (limitada o extensa) basándose en la evaluación visual, siendo habitualmente utilizado un punto de corte del 20%.¹⁴⁵¹⁴⁶ Más recientemente, los avances tecnológicos han permitido la cuantificación objetiva de la EPI utilizando software específico e inteligencia artificial.¹⁴⁷ Este software analiza exploraciones pulmonares y calcula varios parámetros relacionados con la densidad pulmonar. Los estudios de Yabuuchi et al., Ninaber et al., Marten et al. y Koyama et al. han demostrado fuertes correlaciones entre estos métodos cuantitativos y los sistemas de puntuación semicuantitativos establecidos.¹⁴⁸

Además, Salaffi et al. encontraron una excelente concordancia entre la puntuación de Warrick (un sistema semicuantitativo) y las medidas cuantitativas de afectación pulmonar. Además, Ariani et al. demostró que la evaluación pulmonar cuantitativa (QLA) no solo puede predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con SSc, sino que también puede usarse para monitorear la respuesta al tratamiento y evaluar la recuperación pulmonar después del trasplante de células madre.¹⁴⁹¹⁵⁰

¹⁴⁵ Goh, N. S., et al. (2017). Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 69(8), 1670-1678. <https://doi.org/10.1002/art.40130>

¹⁴⁶ Albera, C., et al. (2021). Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A current perspective. *Biomedicine*, 9(9), Article 1237. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9091237>

¹⁴⁷ Salaffi, F., et al. (2015). Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: Correlation with visual reader-based score and physiologic tests. *BioMed Research International*, 2015, Article 834262. <https://doi.org/10.1155/2015/834262>

¹⁴⁸ Salaffi, F., et al. (2016). Computer-aided tomographic analysis of interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSC). Correlation with pulmonary physiologic tests and patient-centred measures of perceived dyspnea and functional disability. *PLOS ONE*, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149240>

¹⁴⁹ Sambataro, D., et al. (2021). POS0322 correlation between quantitative computed tomography and disease activity in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.4261>

¹⁵⁰ Kim, H. J., Tashkin, D. P., Gjerston, D. W., Brown, M. S., Kleerup, E., Chong, S., Belperio, J. A., Roth, M. D., Abtin, F., Elashoff, R., Tseng, C., Khanna, D., & Goldin, J. G. (2016). Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(7), 1367-1371. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208929>

2.1.12 Correlación entre Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TACAR) y Ecografía Pulmonar (LUS)

Múltiples estudios han demostrado un vínculo entre las anomalías pulmonares detectadas por TACAR y LUS.¹⁵¹¹⁵² Por ejemplo, un patrón reticular en la TACAR a menudo corresponde a líneas pleurales irregulares, gruesas y fragmentadas y líneas B únicas o múltiples en LUS.¹⁵³ De manera similar, los tabiques interlobulillares engrosados en la TACAR se correlacionan fuertemente con una apariencia de "pulmón blanco" en la LUS. Además, las bronquiectasias inflamadas a menudo aparecen como una línea pleural irregular, gruesa y fragmentada en el LUS. La formación de panal en la TACAR se asocia frecuentemente con consolidaciones pequeñas (<5 mm), artefactos de la línea B que forman un patrón de "pulmón blanco" y una línea pleural borrosa en la LUS.¹⁵⁴¹⁵⁵¹⁵⁶

Algunas investigaciones sugieren un vínculo entre las líneas B y el daño vascular (según los patrones de capilaroscopia y la cantidad de úlceras digitales).¹⁵⁷ Otros estudios han encontrado una correlación entre las líneas pleurales anormales (aumento de espesor o irregularidades) en LUS y los hallazgos en la TACAR. Estas líneas pleurales anormales pueden ser más efectivas que las líneas B para detectar EPI. Curiosamente, existe una

¹⁵¹ Luna Gargani, Cosimo Bruni, Chiara Romei, Paolo Frumento, Antonella Moreo, Gergely Agoston, Serena Guiducci, Silvia Bellando-Randone, Gemma Lepri, Laura Belloli, Alessandra Della Rossa, Andrea Delle Sedie, Chiara Stagnaro, Michele De Nes, Stefano Salvadori, Marta Mosca, Fabio Falaschi, Oscar Epis, Eugenio Picano, Marco Matucci-Cerinic. (2020). Prognostic Value of Lung Ultrasound B-Lines in Systemic Sclerosis. *Chest*, 158(4), 1515-1525. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.075>

¹⁵² Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., Iagnocco, A., Bertolazzi, C., D'Agostino, M.A., Delle Sedie, A. (2020). Ultrasound in the Assessment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47, 991-1000.

¹⁵³ Gasperini, M.L., Gigante, A., Iacolare, A., et al. (2020). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04686-z>

¹⁵⁴ Barbara Ruaro, Andrea Casabella, Sabrina Paolino, Carmen Pizzorni, Elisa Alessandri, Chiara Seriola, Giulia Botticella, Luigi Molfetta, Patrizio Odetti, Vanessa Smith, Maurizio Cutolo. (2018). Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology*, 57(9), 1548-1554. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key130>

¹⁵⁵ Occhipinti, M., Bruni, C., Camiciottoli, G., et al. (2020). Quantitative analysis of pulmonary vasculature in systemic sclerosis at spirometry-gated chest CT. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1210-1217.

¹⁵⁶ Ferro, F., Delle Sedie, A. (2018). The use of ultrasound for assessing interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(Suppl. 114), 165-170.

¹⁵⁷ Occhipinti, M., Bruni, C., Camiciottoli, G., et al. (2020). Quantitative analysis of pulmonary vasculature in systemic sclerosis at spirometry-gated chest CT. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1210-1217.

correlación negativa entre las líneas B y las pruebas de función pulmonar, como la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad vital forzada.¹⁵⁸

También se ha explorado el potencial de LUS para predecir el curso de la enfermedad. Los estudios de Gasparini et al. y Gargani et al. sugieren que la presencia y el número de líneas B pueden predecir cambios en la DLCO y el empeoramiento o desarrollo de la afectación pulmonar, respectivamente.¹⁵⁹¹⁶⁰¹⁶¹

2.3. Contextualización

2.3.1. Reseña del sector

La ciudad colonial es el lugar donde empezó la historia del nuevo mundo. Se encuentra ubicado a un lado de la desembocadura del río Ozama. Fue fundada por Bartolomé Colón el 5 de agosto de 1498 y trasladada en el 1502 por Nicolás de Ovando, fue además la primera ciudad a la que la Corona Española otorgó la Carta Real y sede central de la administración del nuevo mundo.

El Hospital Padre Billini se encuentra en la dirección calle Santomé 155 en la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana, como se puede ver en el mapa que le muestra cómo llegar a la empresa. El teléfono principal de Hospital Padre Billini es 809-221-8272.

¹⁵⁸ Reyes-Long, S., Gutierrez, M., Clavijo-Cornejo, D., Alfaro-Rodríguez, A., González-Sámamo, K., Cortes-Altamirano, J.L., Muñoz-Louis, R., Cruz-Arenas, E., Camargo, K., Gonzalez, F., et al. (2019). Subclinical Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: A Pilot Study on the Role of Ultrasound. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 17(3), 144-149.

¹⁵⁹ Gasparini, M.L., Gigante, A., Iacolare, A. et al. (2020). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39, 119–123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04686-z>

¹⁶⁰ Manolescu, D., Oancea, C., Timar, B., Traila, D., Malita, D., Birsasteanu, F., & Tudorache, V. (2019). Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Respiratory Journal*, 14, 54–63..

¹⁶¹ Tardella, M., Di Carlo, M., Carotti, M., Filippucci, E., Grassi, W., & Salaffi, F. (2018). Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine*, 97(18), e0566.

base a los avances y actualizaciones continuas del Colegio Americano de Reumatología ACR y de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR); al mismo tiempo que realizan un período de formación académica internacional en centros de reconocimiento mundial de la reumatología.

2.3.3 Aspecto Social

La población a estudiar es de nivel escasos recursos económicos, que acuden al servicio de reumatología procedente de todas las regiones del país. Son pacientes a partir de los 18 años de edad, sin distinción de sexo, condición socioeconómica y nacionalidad.

2.3.4 Marco espacial.

El Hospital Docente Padre Billini se encuentra delimitado, al Norte, por la calle arzobispo Noel; al Sur, por la calle Padre Billini; al Este, por la calle Sánchez, y al Oeste, por la calle Santomé de la zona Colonial en el Distrito Nacional y pertenece al área V de salud de la región metropolitana.

Capítulo 3: Diseño metodológico

3.1. Contexto

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad crónica y multisistémica de origen autoinmune, caracterizada por fibrosis y vasculopatía. Esta condición afecta predominantemente a los pulmones, siguiendo una secuencia que generalmente comienza con compromiso cutáneo y es seguido por afectaciones vasculares y esofágicas.

La SSc se asocia con una elevada tasa de mortalidad, principalmente atribuida a la afectación de órganos internos, siendo la neumopatía intersticial una de las causas de muerte más importantes. Los estudios indican que la mortalidad puede ser hasta tres veces mayor en pacientes con SSc que tienen enfermedad intersticial pulmonar en comparación con aquellos sin esta condición. Se estima que entre el 70% y el 90% de los pacientes con SSc presentan enfermedad pulmonar intersticial.

En los últimos años, la ecografía pulmonar ha ganado interés en la reumatología como una herramienta emergente para el cribado de la enfermedad intersticial pulmonar, aunque su uso clínico sigue siendo limitado en comparación con otras modalidades como la tomografía computarizada. La ecografía pulmonar se centra en la detección y cuantificación de líneas B, artefactos que se observan entre los espacios intercostales pulmonares y que son indicativos de septos interlobulares subpleurales engrosados.

Nuestro estudio tiene como propósito establecer una correlación entre los resultados obtenidos mediante ecografía pulmonar y los de tomografía axial computarizada de alta resolución del tórax en pacientes diagnosticados con esclerosis sistémica del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana, enero-julio 2022

Modalidad del proyecto

El presente estudio está diseñado bajo la modalidad de proyecto de evaluación, este detalla con precisión y claridad el plan de investigación, con el fin de evaluar la correlación estadística entre ecografía pulmonar y tomografía de alta resolución de tórax en pacientes con esclerosis sistémica del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana.

3.1. Tipo de estudio

Se realizará un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal basado en la revisión de historias clínicas y evaluación por ecografía pulmonar y TACAR de pacientes con esclerosis sistémica del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, El estudio tiene carácter prospectivo porque la información de la población sujeta a estudio fue obtenida a través del tiempo. Es longitudinal debido a que los datos de las variables de estudio serán obtenidos en diferentes períodos.

3.2. Variables y su operacionalización

Variables	Definición	Tipo y Subtipo	Indicador
Sexo	Condición orgánica que diferencia al macho de la hembra, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos, plantas o animales.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none">• Femenino• Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa Discreta	<ul style="list-style-type: none">• 18-29 años• 30- 39 años• 40- 49 años• >50 años
Fenotipo SSc	Distribución del compromiso cutáneo, de acuerdo a si es distal o proximal a las articulaciones	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none">• Limitada• Difusa

	metacarpofalángicas de ambas manos		
Tiempo de evolución de la Esclerosis Sistémica	Duración desde el diagnóstico de la enfermedad con respecto a el momento de la investigación.	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> • 1-3 años • 3-5 años • >5 años
Índice de Rodnan modificado (mRSS)	Índice clinimétrico que se utiliza para medir y relacionar el grado de compromiso cutáneo	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderado • Severo • Terminal
Fenómeno de Raynaud	Vasooclusión transitoria que causa periodos de isquemia y reperfusión digital.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Anticuerpos Antinucleares	Inmunoglobulinas que reaccionan contra elementos celulares, en este caso núcleo celular.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • ANA • ACA • Scl-70 (Topoisomerasa I) • U3-RNP
Neumopatía intersticial por Ecografía Pulmonar	Tipo de artefacto de reverberación de base estrecha, hiperecoico, que se propaga como un rayo láser hasta el borde de la pantalla.	Cuantitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • (≤ 5 líneas B), = Normal • (6 a 15 líneas B), = Leve • (16 a 30 líneas B), = Moderado • (≥ 30 líneas B) = Severo
Tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax	Técnica especializada que realiza reconstrucciones con	Cuantitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso intersticial <20% • Compromiso intersticial >20%

		una reconstrucción espacial de 0.1-0.3mm.		
Patrones EPI-SSc por TACAR		Classification de acuerdo a American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • UIP • NSIP • LIP • OIP

3.3. Métodos y técnicas de investigación

Estudio prospectivo, descriptivo, de corte transversal, de evaluación de pacientes y revisión de documentos, con el objetivo de correlacionar el grado de neumopatía intersticial evaluada por ecografía pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Todos los pacientes son normalmente seguidos prospectivamente en la unidad de reumatología del Hospital Docente Padre Billini.

3.4. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos de la información se elaboró un formulario. Este estuvo redactado en un formato 8 ½ x 11 y comprende rubros referentes a los datos sobre la identidad del paciente: sexo, edad (ver anexos: instrumento de recolección de datos) así como la información relacionada con el diagnóstico de esclerosis sistémica. Las preguntas contenidas en el formulario son de tipo cerrada y se llenaron a través de la revisión de expedientes de los pacientes involucrados en el estudio. Los formularios con datos que posiblemente puedan identificar a los pacientes, son manejados como agregados, y los mismos son guardados en archivos bajo llave.

3.5. Selección de Población y Muestra

3.5.1. Universo

Este estará comprendido por un total de 63 pacientes registrados en base de datos del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini desde el periodo enero-julio 2022.

3.5.2 Población

La población estará constituida por los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica que asistieron a consulta de reumatología del Hospital Docente Padre Billini.

3.5.3. Muestra

Está compuesta por 22 pacientes diagnosticados con esclerosis sistémica, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión

3.5.4. Criterios de inclusión

- Todo paciente con diagnóstico de esclerosis según los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2013.
- Edad 18 años o más

3.5.5. Criterios de exclusión

- Pacientes con 50% o más del expediente clínico incompleto.
- Pacientes con historia de enfermedad pulmonar preexistente.

3.6. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos

La información fue recolectada mediante la elaboración de un cuestionario, el cual fue completado a partir de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica, registrados en la base de datos del servicio de Reumatología del HDPB.

Este fue aplicado a los distintos pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica del servicio de reumatología.

Previo a esto se les suministro un consentimiento informado, detallando la aplicación de dicha información y en la cual se omitirá datos personales del paciente que acepte.

Todos los análisis se realizarán con el programa de análisis estadístico SPSS V23.

3.7. Consideraciones éticas

La presente investigación fue ejecutada con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS).

Confidencialidad y anonimato de los nombres de los pacientes, en la información obtenida durante la revisión de expedientes clínicos, que permitió proteger la identidad de los pacientes.

El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para la misma fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética del hospital y de la coordinación de la Unidad de investigación, así como a la Unidad de enseñanza del hospital Docente Padre Billini, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificativos obtenidos del archivo del Hospital Docente Padre Billini, los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/las informantes contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente pueda identificar a cada personal de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente investigación, tomada de los autores, será justificada por su llamada correspondiente.

Capítulo 4: Resultados

4.1. Resultados

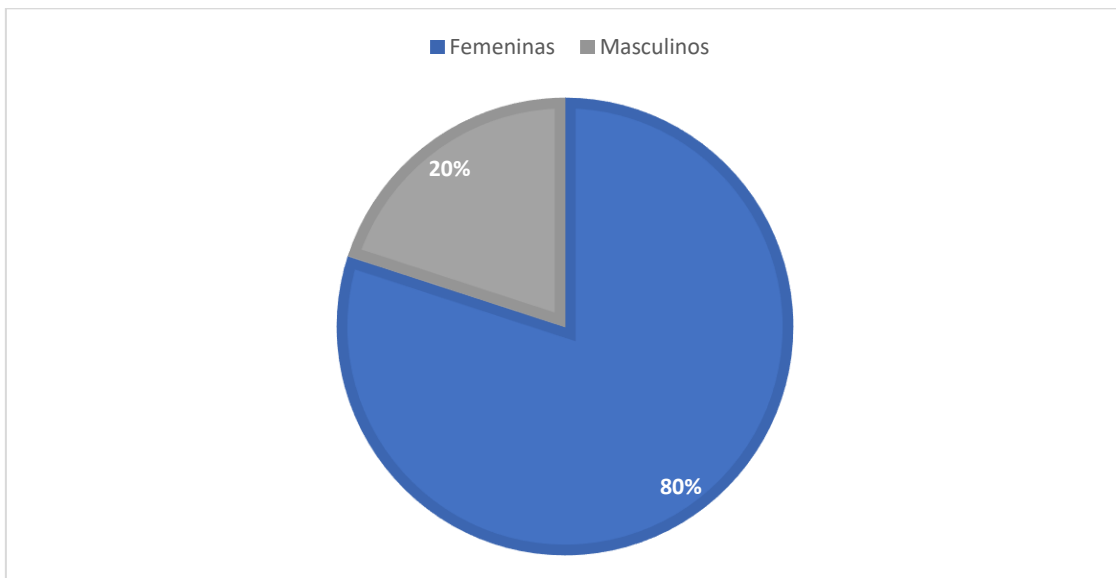
Cuadro 1. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según sexo.

Sexo	No. De casos	%
Femeninos	18	80
Masculinos	4	20

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 80 por ciento de los pacientes pertenecen al sexo femenino.

Gráfico 1. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según sexo.



Fuente: cuadro 1

Cuadro 2. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según edad.

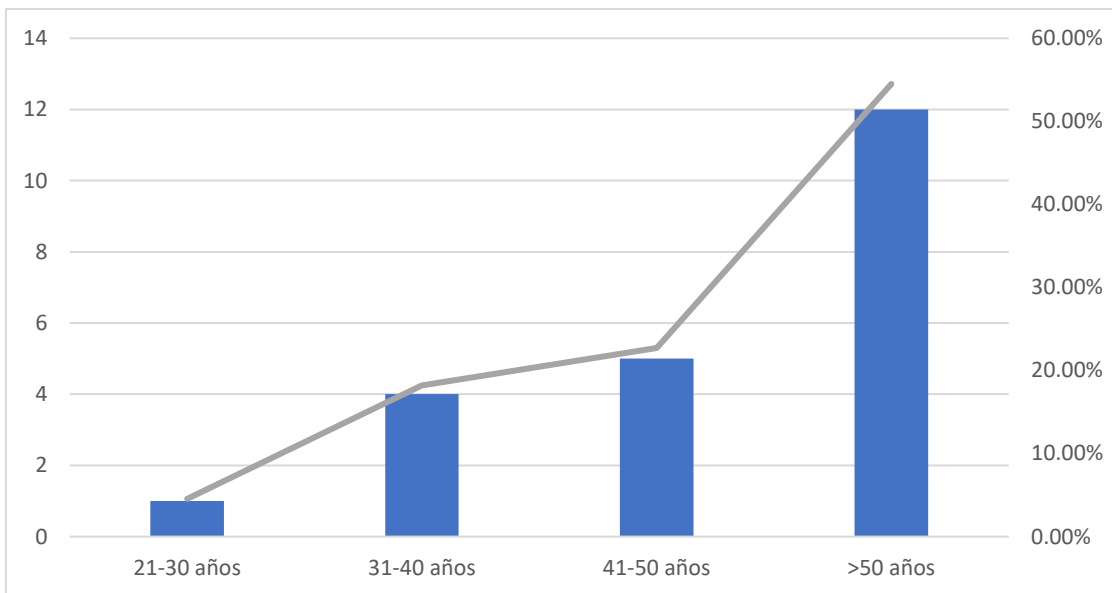
Edad	No. De casos	%
18-29 años	1	4.54
30-39 años	4	18.2
40-49 años	5	22.7
>50 años	12	54.5

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 54.5 por ciento de los pacientes tuvieron edad por encima de 50 años.

La media de edad 54 ± 17 años.

Gráfico 2. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según edad.



Fuente: cuadro 2

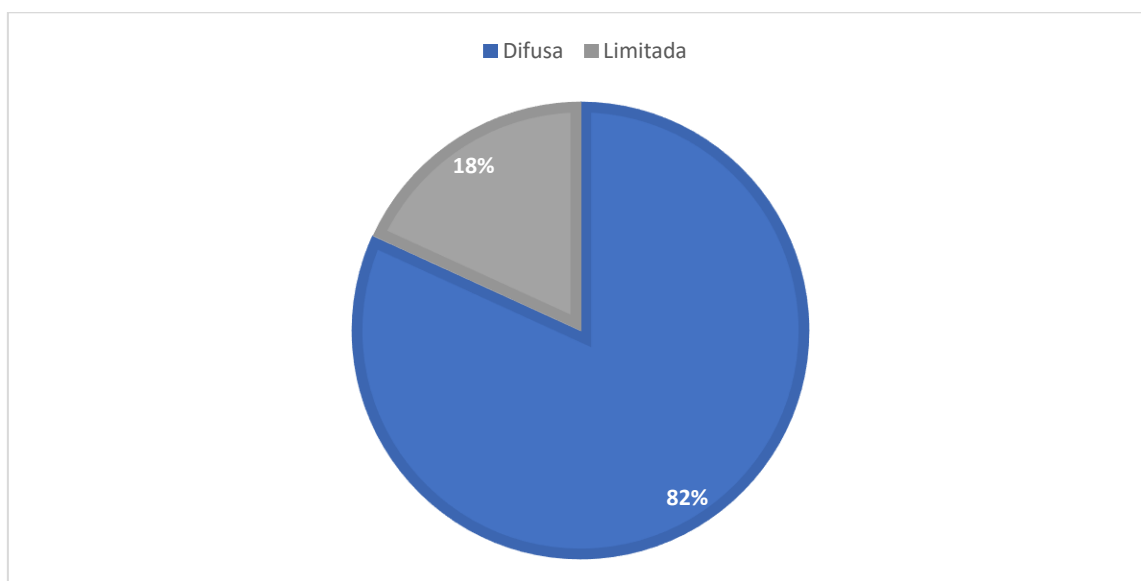
Cuadro 3. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según fenotipo de SSc.

Fenotipo	No. De casos	%
Difusa	18	81.8
Limitada	4	18.2

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 81.8 por ciento de los pacientes con esclerosis sistémica cursaron con un fenotipo difuso.

Gráfico 3. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según fenotipo de SSc.



Fuente: cuadro 3

Cuadro 4. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según duración de la SSc.

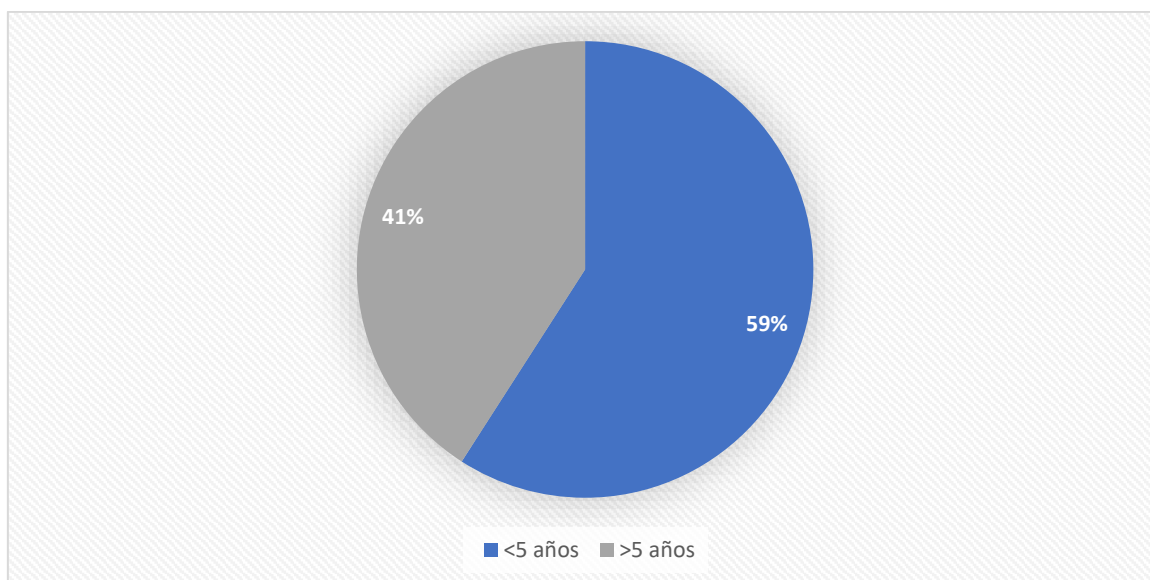
Duración de la enfermedad	No. De casos	%
<5 años	13	59.1
>5 años	9	40.9

Fuente: Instrumento de recolección de datos

El 59.1 por ciento de los pacientes tiene más de 5 años de duración de la enfermedad.

Promedio de duración de la enfermedad 15.3 ± 9.2 años.

Gráfico 4. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según duración de la SSc.



Fuente: cuadro 4

Cuadro 5. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según mRSS.

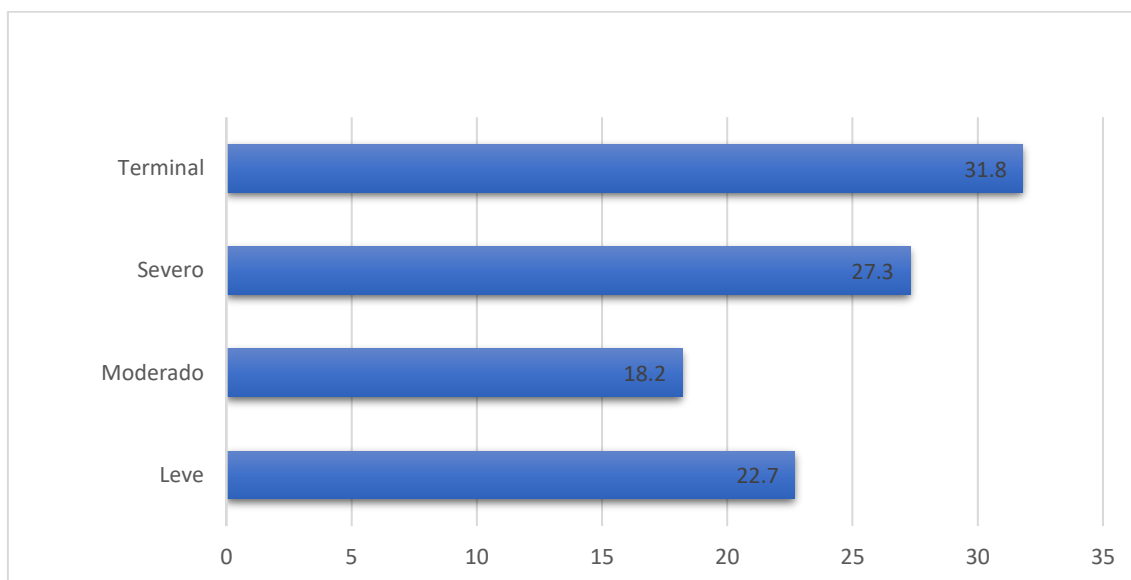
mRSS	No. De casos	%
Leve	5	22.7
Moderado	4	18.2
Severo	6	27.3
Terminal	7	31.8

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 31.8 por ciento de los pacientes tienen compromiso cutáneo terminal, seguido por el estadio severo con 27.3 por ciento.

mRSS promedio 19.4 ± 13.2

Gráfico 5. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según mRSS.



Fuente: cuadro 5

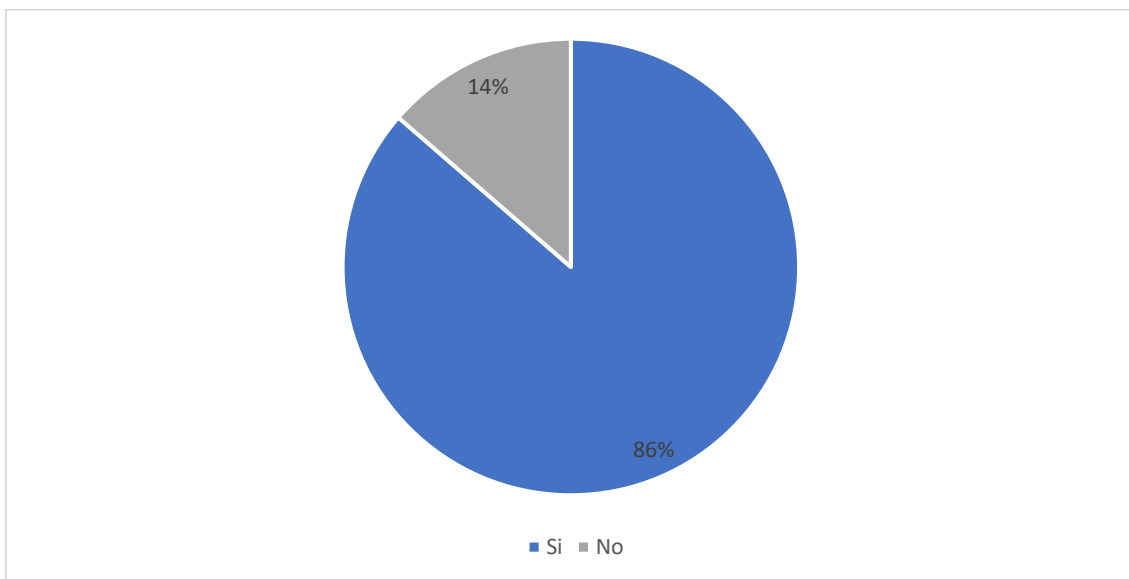
Cuadro 6. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según presencia de Fenómeno de Raynaud.

Fenómeno de Raynaud	No. De casos	%
Si	19	86.3
No	3	13.6

Fuente: Instrumento de recolección de datos

El 86.3 por ciento de los pacientes tuvieron presencia de fenómeno de Raynaud.

Gráfico 6. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según presencia de Fenómeno de Raynaud.



Fuente: cuadro 6.

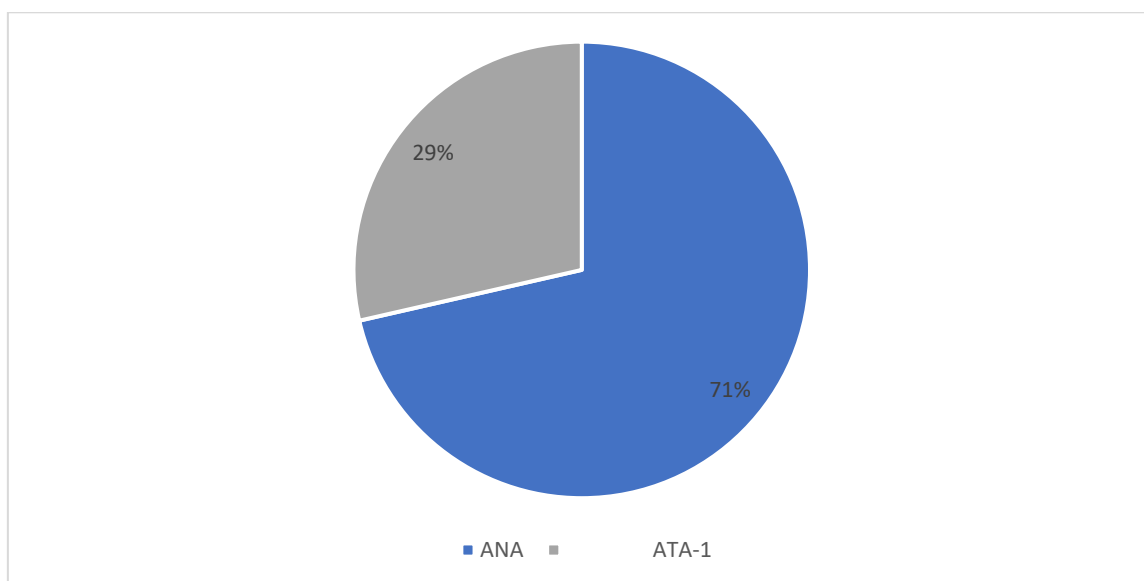
Cuadro 7. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según presencia anticuerpos antinucleares.

Anticuerpos	No. De casos	%
ANA	10	45.4
ATA-1	4	18.1

Fuente: Instrumento de recolección de datos

El 45.4 por ciento de los pacientes contaban con Anticuerpos antinucleares positivos, el 18.1 por ciento contaban con anti-topoisomerasa I.

Gráfico 7. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según presencia anticuerpos antinucleares.



Fuente: cuadro 7

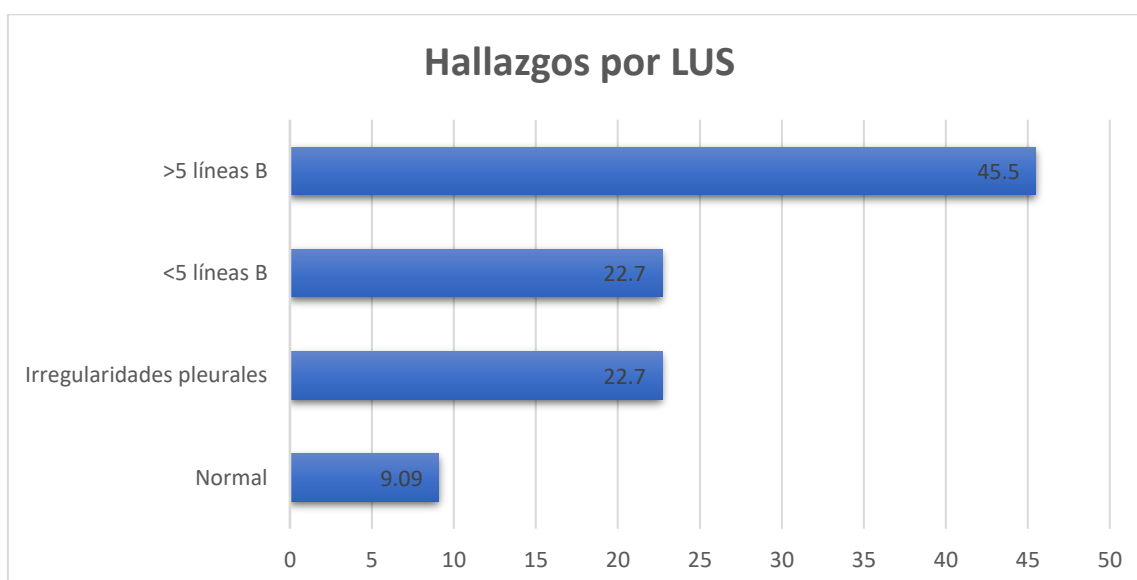
Cuadro 8. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según hallazgos ecocardiográficos (LUS).

LUS	No. De casos	%
Normal	2	9.09
Irregularidades pleurales	5	22.7
<5 líneas B	5	22.7
>5 líneas B	10	45.5

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 45.5 por ciento de los pacientes contaban con más de 5 líneas B en la ecografía pulmonar.

Gráfico 8. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según hallazgos ecocardiográficos (LUS).



Fuente: cuadro 8

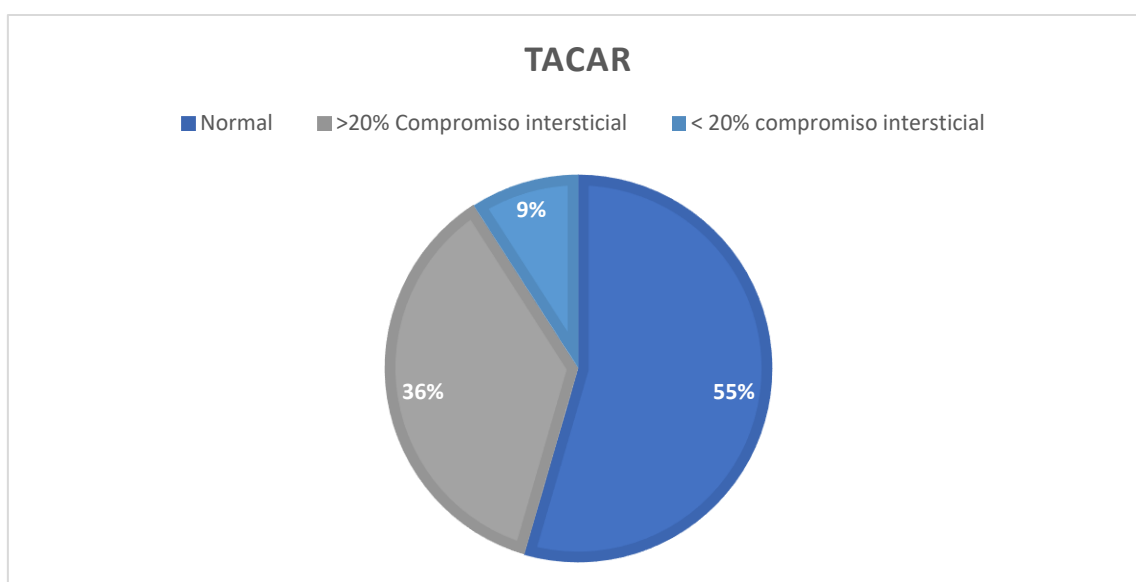
Cuadro 9. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según hallazgos de Tomografía de Alta resolución de Tórax (TACAR).

TACAR	No. De casos	%
Normal	12	54.5
<20% Compromiso pulmonar	8	36.4
>20% Compromiso pulmonar	2	9.1

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 45.5 por ciento de los pacientes tuvieron TACAR que mostró compromiso pulmonar.

Gráfico 9. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según hallazgos de Tomografía de Alta resolución de Tórax (TACAR).



Fuente: cuadro 9.

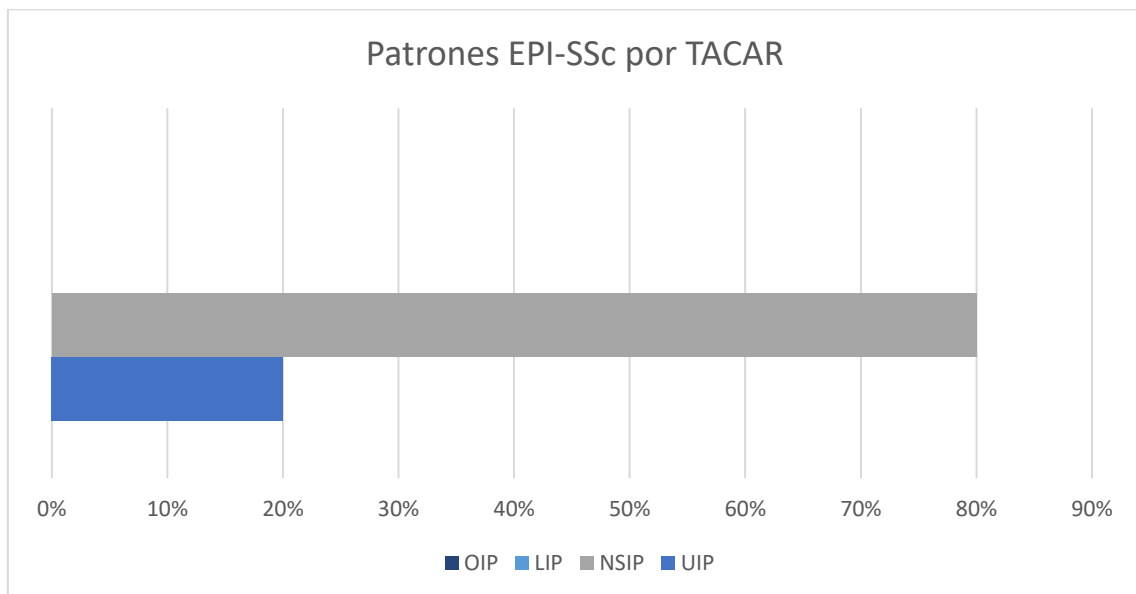
Cuadro 10. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según patrones EPI-SSc de Tomografía de Alta resolución de Tórax (TACAR).

Patrones EPI-SSc por TACAR	No. De casos	%
UIP	8	80%
NSIP	2	20%
LIP	0	0%
OIP	0	0%

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 80% de los pacientes tenían un patrón UIP (Usual interstitial pneumonia) en la TACAR.

Gráfico 10. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022. Según patrones EPI-SSc de Tomografía de Alta resolución de Tórax (TACAR).



Fuente: cuadro 10

Cuadro 11. Correlación entre ecografía pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución en esclerosis sistémica, Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Enero-julio 2022.

Correlaciones			
		TACAR	ECOGRAFIA
TACAR	Correlación de Pearson	1	.574**
	Sig. (bilateral)		.005
	N	22	22
ECOGRAFI A	Correlación de Pearson	.574**	1
	Sig. (bilateral)	.005	
	N	22	22
** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).			

Nuestro estudio demostró una relación positiva, con respecto a TACAR, el hallazgo más frecuente fue NSIP, y en ecografía la presencia de líneas B.

Capítulo 5: Discusión de los resultados

5.1. Comprobación de los objetivos.

Luego de ser presentados los resultados de la investigación en tablas y gráficos se procedió a la discusión y análisis de los mismos de una manera sencilla y explícita, siendo necesaria una revisión de la bibliografía concerniente a los hallazgos ecográficos pulmonares en pacientes con esclerosis sistémica, y en particular los resultados de este estudio ya desarrollado. En relación a la incidencia de la esclerosis sistémica.

En un estudio que se extendió desde 2003-2017, en la provincia de Toscana, Italia, se realizó un levantamiento de los datos correspondientes teniendo en cuenta la prevalencia e incidencia, supervivencia, comorbilidades, mediante el uso de un enfoque basado en la población de múltiples bases de datos. La prevalencia en la población de Toscana resultó ser de 22,2 por 100.000, con la prevalencia más alta observado para los casos con edad \geq 65 años, predominando en el sexo femenino.¹⁶²¹⁶³

Acerca al estudio, el análisis se hace en función de 22 casos de pacientes mayores de 20 años diagnosticados con esclerosis sistémica, el rango de edad más afectado fueron los pacientes con edad por encima de 50 años, con un 54.4 por ciento, lo cual coincide con el estudio de Gorini y Coi y donde la edad más frecuente fueron los mayores de 65 años.

En relación al sexo de los pacientes afectados, el predominio fue del sexo femenino con 80 por ciento lo cual coincide con la literatura donde la esclerosis sistémica en EE. UU tiene una relación de 10:1, mujer: hombre.¹⁶⁴ Al igual que en la gran mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

De acuerdo a lo revisado en la literatura, el fenotipo clínico más frecuente corresponde al SSc difuso, que compromete en la piel proximales a los codos y/o rodillas o en el tronco, excluyendo la cara.¹⁶⁵ Estos pacientes tienden a tener un mayor riesgo de enfermedad multisistémica y escasa supervivencia. Estos hallazgos contrastan con los encontrados en

¹⁶² Gorini, F., Coi, A., Mezzasalma, L., Baldacci, S., Pierini, A. and Santoro, M., 2021. Survival of patients with rare diseases: a population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1).

¹⁶³ Gutierrez M, Soto-Fajardo C, Pineda C, Bertolazzi C. Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis. A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*. 2019;jrheum.180940

¹⁶⁴ Sakkas L. Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Absolute Rheumatology Review*. 2019;:263-275.

¹⁶⁵ Simeón-Aznar C, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis. *Medicine*. 2015;94(43):e1728.

este estudio donde la esclerosis sistémica difusa representó el 81.8 por ciento de todos los pacientes evaluados.

El 59.1 por ciento de los pacientes tiene más de 5 años de duración de la enfermedad, lo cual coincide con los resultados de Gutiérrez M, Soto-Fajardo C, Pineda C y Bertolazzi C et al donde realizaron una revisión sistemática de artículos los cuales correspondían a la evaluación de enfermedad intersticial pulmonar por medio de ecografía pulmonar. Se evaluaron un total de 613 pacientes con Esclerosis sistémica, de los cuales tenían una media de mujer: hombres pacientes por estudio de 36.5, la mayoría correspondía a mujeres y con una media de duración de la enfermedad de 5.3 años, encontrándose en la sexta década de la vida.¹⁶⁶

El 86.3 por ciento de los pacientes tuvieron presencia de fenómeno de Raynaud, el cual es esencialmente universal, pero en SSc, hay una insuficiencia vascular fija que complica la perfusión tisular, este hallazgo es similar a lo encontrado en el estudio de Asano et al.¹⁶⁷

Solo el 45.4 por ciento de los pacientes contaban con Anticuerpos antinucleares positivos, el 18.1 por ciento contaban con antitopoisomerasa I, esto difiere de la literatura, donde al menos el 90 por ciento de los pacientes con esclerosis sistémica tienen positividad para los anticuerpos antinucleares y/o ACA.¹⁶⁸ Esto es una debilidad del sistema de salud, debido a que el acceso a este tipo de estudio serológico es limitado por el costo, disponibilidad de la realización y experticia del bioanalista.

El 31.8 por ciento de los pacientes tienen compromiso cutáneo terminal, seguido por el estadio severo con 27.3 por ciento, lo que coincide con lo descrito por Rivas et al, donde la mayor proporción de los pacientes presentaban compromiso cutáneo difuso en grado terminal.¹⁶⁹

¹⁶⁶ Gutierrez M, Soto-Fajardo C, Pineda C, Bertolazzi C. Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis. A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*. 2019;jrheum.180940.

¹⁶⁷ Asano Y. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2687.

¹⁶⁸ Chowanec M, Skoczyńska M, Sokolik R, Wiland P. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management. *Reumatologia/Rheumatology*. 2018;56(4):249-254.

¹⁶⁹ Rubio-Rivas M, Corbella X, Pestaña-Fernández M, Tolosa-Vilella C, Guillen-del Castillo A, Colunga-Argüelles D et al. First clinical symptom as a prognostic factor in systemic sclerosis: results of a retrospective nationwide cohort study. *Clinical Rheumatology*. 2017;37(4):999-1009.

El 45.5 por ciento de los pacientes contaban con más de 5 líneas B en la ecografía pulmonar, el cuál es un hallazgo similar a lo descrito por Tardella M, Gutiérrez M, Salaffi F et al, cuando investigaron la correlación entre la presencia de líneas B en ecografía pulmonar y los hallazgos en tomografía axial computarizada de alta resolución en la evaluación de fibrosis pulmonar en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. En cada paciente se evaluaron 50 espacios intercostales en las caras anterior, lateral y posterior, con sus referencias anatómicas. El número de líneas B fue cuantificado y graduado de acuerdo a una escala semicuantitativa. Este estudio demostró que la evaluación de líneas B por ecografía pulmonar puede ser un aditamento útil y confiable en la evaluación imagenológica de la fibrosis pulmonar en pacientes con conectivopatías.¹⁷⁰

Nuestro estudio demostró una relación positiva, con respecto a TACAR, el hallazgo más frecuente fue NSIP, y en ecografía la presencia de líneas B.

¹⁷⁰ Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C et al. Ultrasound in the Assessment of Pulmonary Fibrosis in Connective Tissue Disorders: Correlation with High-Resolution Computed Tomography. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(8):1641-1647.

5.2. Conclusiones

Luego de discutir y analizar los resultados, se arriba a las siguientes conclusiones:

- La distribución por sexo tuvo predominio por el sexo femenino, con 80 por ciento de los pacientes.
- El rango de edad más afectado fueron los pacientes con edad por encima de 50 años con un 54.5 por ciento.
- El fenotipo clínico más frecuente fue el subtipo difuso con 81.8 por ciento de los pacientes con esclerosis sistémica.
- El 31.8 por ciento de los pacientes tienen compromiso cutáneo terminal, seguido por el estadio severo con 27.3 por ciento.
- El 86.3 por ciento de los pacientes tuvieron presencia de fenómeno de Raynaud.
- Solo el 45.4 por ciento de los pacientes contaban con Anticuerpos antinucleares positivos, el 18.1 por ciento contaban con antitopoisomerasa I.
- El 59.1 por ciento de los pacientes tiene más de 5 años de duración de la enfermedad.
- El 45.5 por ciento de los pacientes contaban con más de 5 líneas B en la ecografía pulmonar.
- El 45.5 por ciento de los pacientes tuvieron TACAR que mostró compromiso pulmonar.
- El 80% de los pacientes tenían un patrón UIP (Usual interstitial pneumonia) en la TACAR.
- Nuestro estudio demostró una relación positiva, con respecto a TACAR, el hallazgo más frecuente fue NSIP, y en ecografía la presencia de líneas B. *P= .754*

CAPITULO 6. RECOMENDACIONES.

6.1. Recomendaciones.

Al Ministerio de Salud Pública (MSP)

Se recomienda:

- Desarrollar protocolos de acuerdo a las normas de las sociedades y grupos de trabajo internacionales para la detección de neumopatía intersticial para que sean identificados precozmente y de esta manera mejorar el pronóstico de los pacientes.
- Desarrollar estudios donde se identifiquen los factores pronósticos de progresión rápida de neumopatía intersticial, como por ejemplo el estudio de anticuerpos antinucleares, uso de inmunofluorescencia, además de establecer equipos y personal capacitados en ecografía pulmonar en centros especializados de diagnóstico, para que de esta manera los pacientes sean identificados a tiempo y pueda llevarse a cabo un tratamiento temprano y de esa manera mejorar la supervivencia.

Al Hospital Docente Padre Billini,

Se recomienda:

- Se recomienda correlacionar con pruebas de función pulmonar.
- Continuar con la protocolización mediante el servicio de reumatología, de la realización de la ecografía pulmonar a los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica desde el primer contacto asistencial.
- Desarrollar campañas de promoción y programas de detección en los pacientes con SSc.
- Continuación del estudio para conocer las tasas internas de supervivencia de los pacientes tratados en el centro con dicha enfermedad.
- Continuación del estudio para conocer más adelante la evolución y tratamiento de los pacientes investigados.

Referencias Bibliográficas:

1. Morrisroe, K., Stevens, W., & Sahhar, J. (2019). The clinical and economic burden of systemic sclerosis related interstitial lung disease. *Rheumatology*, 0(1), 1-11.
2. Hughes, M., & Herrick, A. (2019). Systemic sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(9), 530-536. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.9.530>
3. Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*, 11, 257-273. <https://doi.org/10.2147/cep.s191418>
4. Efthimiou, P. (2019). *Absolute Rheumatology Review* (1st ed., pp. 263-275). Springer.
5. Bairkdar, M., Rossides, M., Westerlind, H., Hesselstrand, R., Arkema, E., & Holmqvist, M. (2021). Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 60, 1121-1333. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>
6. Royle, J., Lanyon, P., Grainge, M., Abhishek, A., & Pearce, F. (2018). The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clinical Rheumatology*, 37(8), 2103-2111. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4182-3>
7. Yen, E., Singh, D., & Singh, R. (2021). Trends in Systemic Sclerosis Mortality Over Forty-Eight Years, 1968–2015: A US Population–Based Study. *Arthritis Care & Research*, 73(10), 1502-1510. <https://doi.org/10.1002/acr.24411>
8. Ng, S., & Low, A. (2022). Systemic sclerosis in Asians: Are there racial differences? *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/23971983221074749>
9. Hughes, M., Pauling, J., Armstrong-James, L., Denton, C., Galdas, P., & Flurey, C. (2020). Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 19(4), 102494. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102494>
10. Kumánovics, G., Péntek, M., Bae, S., Opris, D., Khanna, D., Furst, D., & Czirják, L. (2017). Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 56(suppl_5), v53-v66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex202>

11. Denton, C., Wells, A., & Coghlan, J. (2018). Major lung complications of systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*, 14(9), 511-527. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0062-0>
12. Cottin, V., & Brown, K. (2019). Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0980-7>
13. Forman, C., Olson, S., Gordon, S., Hughes, J., Stitt, R., & Bailey, W., et al. (2021). Association of Race and Risk of Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *Arthritis Care & Research*. <https://doi.org/10.1002/acr.24807>
14. Odion, J., Guraya, A., Muojieje, C., Idolor, O., Sanwo, E., & Aihie, O. (2021). Lung involvement in systemic sclerosis is associated with adverse hospital outcomes: insights from the National Inpatient Sample. *Journal of Investigative Medicine*, 69(5), 1022-1026. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001743>
15. Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., Iagnocco, A., Bertolazzi, C., D'Agostino, M.A., Delle Sedie, A. (2020). Ultrasound in the Assessment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47, 991-1000.
16. Volpicelli, G. (2020). Lung ultrasound B-lines in interstitial lung disease. *Chest*, 158(4), 1323-1324. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.528>
17. Gasperini, M., Gigante, A., Iacolare, A., Pellicano, C., Lucci, S., & Rosato, E. (2019). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04725-5>
18. Kato, M., & Atsumi, T. (2017). Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(2), e12876. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621419/>
19. Gargani, L., Doveri, M., D'Errico, L., et al. (2009). Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*, 48(10), 1382-1387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717549/>
20. Varskova, T., Gargani, L., Guiducci, S., et al. (2013). Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Annals of the*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22589373/>

21. Delle Sedie, A., Doveri, M., Frassi, F., et al. (2010). Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A useful tool to detect lung interstitial fibrosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28(Suppl. 54), S54-S57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717549/>
22. Gladue, H., Steen, V., Allanore, Y., et al. (2013). Combination of Echocardiographic and Pulmonary Function Test Measures Improves Sensitivity for Diagnosis of Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: Analysis of 2 Cohorts. *The Journal of Rheumatology*, 40(10), 1706-1711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950183/>
23. Humbert, M., Yaici, A., de Groote, P., et al. (2011). Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis & Rheumatism*, 63(11), 3522-3530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21769843/>
24. Tardella, M., Gutierrez, M., Salaffi, F., et al. (2012). Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: Correlation with high-resolution computed tomography. *Journal of Rheumatology*, 39(8), 1641-1647. <https://academic.oup.com/mr/advance-article/doi/10.1093/mr/roae053/7685093>
25. Singh, A. K., Mayo, P. H., Koenig, S., et al. (2018). The use of M-mode ultrasonography to differentiate the causes of B lines. *Chest*, 153(3), 689-696.
26. Gutierrez, M., Gomez-Quiroz, L. E., Clavijo-Cornejo, D., et al. (2016). Ultrasound in the interstitial pulmonary fibrosis. Can it facilitate a best routine assessment in rheumatic disorders? *Clinical Rheumatology*, 35(9), 2387-2395.
27. Mohammadi, A., Oshnoei, S., & Ghasemi-rad, M. (2014). Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Medical Ultrasonography*, 16(1), 27-31.
28. Moazedi-Fuerst, F. C., Kielhauser, S., Brickmann, K., et al. (2015). Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(Suppl 91), S87-91.

29. Moazedi-Fuerst, F. C., Kielhauser, S. M., Scheidl, S., et al. (2014). Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32(2), 199-203.
30. Hasan, A. A., & Makhlof, H. A. (2014). B-lines: Transthoracic chest ultrasound signs useful in the assessment of interstitial lung diseases. *Annals of Thoracic Medicine*, 9(2), 99-103.
31. Sperandeo, M., De Cata, A., Molinaro, F., et al. (2015). Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 44(5), 389-398.
32. Buda, N., Piskunowicz, M., Porzezinska, M., et al. (2016). Lung ultrasonography in the evaluation of interstitial lung disease in systemic connective tissue diseases: criteria and severity of pulmonary fibrosis—analysis of 52 patients. *Ultraschall in der Medizin*, 37(4), 379-385.
33. Gigante, A., Rossi Fanelli, F., Lucci, S., et al. (2016). Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Internal and Emergency Medicine*, 11(2), 213-217.
34. Santana, P. V., Prina, E., Albuquerque, A. L. P., et al. (2016). Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. *Journal of the Brazilian Pneumology*, 42(2), 88-94.
35. Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., & Bertolazzi, C. (2019). Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180940>
36. Coghlan, J., Denton, C., & Khanna, D. (2013). Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), 1340-1349.
37. Simeón-Aznar, C., Fonollosa-Plá, V., Tolosa-Vilella, C., Espinosa-Garriga, G., Campillo-Grau, M., & Ramos-Casals, M. et al. (2015). Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis. *Medicine*, 94(43), e1728. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001728>
38. Steen, V., & Medsger, T. (2007). Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(7), 940-944.

39. Sundaram, S., & Chung, L. (2018). An update on systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a review of the current literature. *Current Rheumatology Reports*, 20(2).
40. Tardella, M., Gutierrez, M., Salaffi, F., Carotti, M., Ariani, A., & Bertolazzi, C. et al. (2012). Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: correlation with high-resolution computed tomography. *The Journal of Rheumatology*, 39(8), 1641-1647.
41. Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.
42. Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.
43. Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (10th ed., Vols. I & II). Philadelphia, PA: Elsevier.
44. Barnabe, C., Joseph, L., Belisle, P., et al. (2012). Prevalence of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis in the First Nations population of Alberta, Canada. *Arthritis Care & Research*, 64(1), 138-143.
45. Medsger, T. A., Jr., & Masi, A. T. (1971). Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of Internal Medicine*, 74(4), 714-721.
46. Mayes, M. D., Lacey, J. V., Jr., Beebe-Dimmer, J., et al. (2003). Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism*, 48(8), 2246-2255.
47. Zhong, L., Pope, M., Shen, Y., Hernandez, J., & Wu, L. (2019). Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(12), 2096-2107.
48. Gorini, F., Coi, A., Mezzasalma, L., Baldacci, S., Pierini, A., & Santoro, M. (2021). Survival of patients with rare diseases: A population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01819-6>
49. Bairkdar, M., Rossides, M., Westerlind, H., Hesselstrand, R., Arkema, E., & Holmqvist, M. (2021). Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab526>

50. Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (Eds.). (2019). *Rheumatology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.
51. Rubio-Rivas, M., Royo, C., Simeón, C. P., et al. (2014). Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(2), 208-219.
52. Elhai, M., Meune, C., Boubaya, M., et al. (2017). Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(11), 1897-1905.
53. Hao, Y., Hudson, M., Baron, M., et al. (2017). Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis & Rheumatology*, *69*(5), 1067-1077.
54. Kang, G. W., Jung, K. H., Lee, Y. S., et al. (2018). Incidence, prevalence, mortality and causes of death in systemic sclerosis in Korea: a nationwide population-based study. *British Journal of Dermatology*, *178*(6), e37-e39.
55. Poudel, D., & Derk, C. (2018). Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. *Current Opinion in Rheumatology*, *30*(6), 588-593.
56. Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (10th ed., Vols. I & II). Philadelphia, PA: Elsevier.
57. Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (Eds.). (2019). *Rheumatology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.
58. Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.
59. Ferri, C., Arcangeletti, M., Caselli, E., Zakrzewska, K., Maccari, C., Calderaro, A., et al. (2021). Insights into the knowledge of complex diseases: Environmental infectious/toxic agents as potential etiopathogenetic factors of systemic sclerosis. *Journal of Autoimmunity*, *124*, 102727. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102727>
60. Yoshizaki, A., Fukasawa, T., Miura, S., Takahashi, T., Sumida, H., & Sato, S. (2019). Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Journal of Dermatology*, *46*(11), 1006-1013. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15048>

61. Yoshizaki, A. (2018). Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunology Letters*, *195*, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.12.006>
62. S, Yoshizaki, A., Fukasawa, T., Miura, S., Takahashi, T., Sumida, H., et al. (2019). Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Journal of Dermatology*, *46*(11), 1006-1013. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15048>
63. Yoshizaki, A. (2018). Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunology Letters*, *195*, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.12.006>
64. Bijlsma, J., Hachulla, E., & Silva, J. (Eds.). (2018). *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (3rd ed.). London: BMJ.
65. Brown, M., & O'Reilly, S. (2019). The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, *195*(3), 310-321. <https://doi.org/10.1111/cei.13261>
66. Gaud, G., Lesourne, R., & Love, P. E. (2018). Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, *18*, 485-497. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0006-2>
67. Henderson, J., Bhattacharyya, S., Varga, J., & O'Reilly, S. (2018). Targeting TLRs and the inflammasome in systemic sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, *192*, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.07.006>
68. Brown, M. L., Lobbins, M. L., et al. (2018). Chronic exposure of interleukin-13 suppress the induction of matrix metalloproteinase-1 by tumour necrosis factor alpha in normal and scleroderma dermal fibroblasts through protein kinase B/Akt. *Clinical and Experimental Immunology*, *191*(1), 84-95. <https://doi.org/10.1111/cei.13055>
69. Li, G., Larregina, A. T., Domsic, R. T., et al. (2017). Skin-resident effector memory CD8(+)CD28(-) T cells exhibit a profibrotic phenotype in patients with systemic sclerosis. *Journal of Investigative Dermatology*, *137*(5), 1042-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.12.012>
70. Chizzolini, C., Dufour, A. M., & Brembilla, N. C. (2018). Is there a role for IL-17 in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Immunology Letters*, *195*, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.11.013>
71. Krasimirova, E., Velikova, T., Ivanova-Todorova, E., et al. (2017). Treg/ Th17 cell balance and phytohaemagglutinin activation of T lymphocytes in peripheral

- blood of systemic sclerosis patients. *World Journal of Experimental Medicine*, 7(2), 84-96. <https://doi.org/10.5493/wjem.v7.i2.84>
72. Tang, J., Lei, L., Pan, J., Zhao, C., Wen, J., Manetti, M., et al. (2017). Angiogenic T cell expansion correlates with severity of peripheral vascular damage in systemic sclerosis. *PLOS ONE*, 12(8), e0183102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183102>
73. Asano, Y. (2020). The pathogenesis of systemic sclerosis: An understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional organ-specific pathologies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>
74. Varga, J., & Marangoni, R. (2017). Dermal white adipose tissue implicated in SSc pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(2), 71-72. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.206>
75. Yamashita, T., Lakota, K., Taniguchi, T., Yoshizaki, A., Sato, S., Hong, W., et al. (2018). An orally-active adiponectin receptor agonist mitigates cutaneous fibrosis, inflammation and microvascular pathology in a murine model of systemic sclerosis. *Scientific Reports*, 8(1), 1511-1519. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19518-8>
76. Asano, Y. (2017). Systemic sclerosis. *The Journal of Dermatology*, 45(2), 128-138. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14155>
77. Manetti, M., Guiducci, S., & Matucci-Cerinic, M. (2017). Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(5), 924-934. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210962>
78. Bosello, S., Angelucci, C., Lama, G., Alivernini, S., Proietti, G., Toluoso, B., et al. (2018). Characterization of inflammatory cell infiltrate of scleroderma skin: B cells and skin score progression. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1625-1>
79. Burbelo, P., Gordon, S., Waldman, M., Edison, J., Little, D., Stitt, R., et al. (2019). Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis. *PLOS ONE*, 14(3), e0214202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214202>
80. Asano, Y. (2020). The pathogenesis of systemic sclerosis: An understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional

- organ-specific pathologies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2687.
<https://doi.org/10.3390/jcm9092687>
81. Smolen, J., Hochberg, M., Weisman, M., Weinblatt, M., Silman, A., & Gravallese, E. (2019). *Rheumatology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Mosby / Elsevier.
82. Elhai, M., Meune, C., Boubaya, M., Avouac, J., Hachulla, E., Balbir-Gurman, A., et al. (2017). Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 1897-1905. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210997>
83. Duarte, A., Cordeiro, A., Loureiro, M., & Ferreira, F. (2020). Pulmonary veno-occlusive disease: a probably underdiagnosed cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*, 39(5), 1687-1691. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04930-0>
84. Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology* (10th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
85. Bruni, C., & Ross, L. (2021). Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 35(3), 101668. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101668>
86. Luquez-Mindiola, A., Atuesta, A., & Gómez-Aldana, A. (2021). Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis: An updated review. *World Journal of Clinical Cases*, 9(22), 6201-6217. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i22.6201>
87. Hoffmann-Vold, A., & Volkmann, E. (2019). Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Effects on morbidity and mortality and new therapeutic approaches. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 6(1), 37-43. <https://doi.org/10.1177/2397198319877987>
88. Ahmed, F., Maclean, R., Nihtyanova, S., Ong, V., Murray, C., & Denton, C. (2021). Autoantibody predictors of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 61(2), 781-786. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab284>
89. Pigatto, E., Schiesaro, M., Caputo, M., Beggio, M., Galozzi, P., Cozzi, F., et al. (2021). POS0329 Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Pathogenetic role of gut microbiome, cytokines and adipokines. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1), 392.1-392. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.254>

90. Kafaja, S., Valera, I., Divekar, A., Saggar, R., Abtin, F., Furst, D., et al. (2018). pDCs in lung and skin fibrosis in a bleomycin-induced model and patients with systemic sclerosis. *JCI Insight*, 3(9). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98380>
91. Iliopoulos, G., & Daoussis, D. (2021). Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatology International*. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04852-3>
92. Araújo, F., Camargo, C., & Kayser, C. (2017). Validation of the ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in patients with early scleroderma. *Rheumatology International*, 37(11), 1825-1833. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3822-2>
93. Jordan, S., Maurer, B., Toniolo, M., Michel, B., & Distler, O. (2013). OP0034 Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(Suppl 3), A60.1-A60. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1455>
94. Sáez-Comet, L., Pérez-Conesa, M., Vallejo-Rodríguez, C., Fonollosa-Pla, V., Colunga-Argüelles, D., Egurbide-Arberas, M., et al. (2022). SAT0324 Comparison of ACR 1980's and ACR/EULAR 2013's systemic sclerosis classification criteria in the RESCLE cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*.
95. Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology Volumes I and II* (10th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
96. Cátedra de Clínica Médica - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario. (2022). Retrieved from <http://www.clinica-unr.com.ar/seminarios-centrales/532/532-discu.php>
97. Van den Hoogen, F., Matucci-Cerinic, M., & Pope, J. (2020). Systemic sclerosis: To subset or not to subset, that is the question. *European Journal of Rheumatology*, 7(3), 222-227. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.19122>
98. Johnson, S., Khanna, D., Van Den Hoogen, F., Matucci-Cerinic, M., Denton, C., Medsger, T., et al. (2017). There is a need for new systemic sclerosis subset criteria: A content analytic approach. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 47(1), 62-70. <https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1309075>
99. Pope, J., van den Hoogen, F., Khanna, D., Matucci-Cerinic, M., & Denton, C. (2021). Systematic analysis of the literature in search of defining systemic sclerosis subsets. *The Journal of Rheumatology*, 48(11), 1698-1717. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201112>

100. Firestein, G., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2017). *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology Volumes I and II* (10th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
101. Frantz, C., Balbir-Gurman, A., Riemekasten, G., Siegert, E., Lazzaroni, M., & Matucci-Cerinic, M. (2020). Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. *Autoimmunity Reviews*, *19*(2), 102452. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102452>
102. Duarte, A., Cordeiro, A., Loureiro, M., & Ferreira, F. (2020). Pulmonary veno-occlusive disease: a probably underdiagnosed cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*, *39*(5), 1687-1691. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04980-4>
103. Nihtyanova, S., & Denton, C. (2020). Pathogenesis of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, *5*(2_suppl), 6-16. <https://doi.org/10.1177/2397198320913534>
104. Asano, Y. (2020). The pathogenesis of systemic sclerosis: An understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional organ-specific pathologies. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(9), 2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>
105. Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*, *11*, 257-273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S194576>
106. Rubio-Rivas, M., Corbella, X., Pestaña-Fernández, M., Tolosa-Vilella, C., Castillo, A., Colunga-Argüelles, D., et al. (2018). First clinical symptom as a prognostic factor in systemic sclerosis: results of a retrospective nationwide cohort study. *Clinical Rheumatology*, *37*(8), 2303-2304. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4135-2>
107. Bernstein, E., Khanna, D., & Lederer, D. (2018). Screening high-resolution computed tomography of the chest to detect interstitial lung disease in systemic sclerosis: A global survey of rheumatologists. *Arthritis & Rheumatology*, *70*(6), 971-972. <https://doi.org/10.1002/art.40528>
108. Chowaniec, M., Skoczyńska, M., Sokolik, R., & Wiland, P. (2018). Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Challenges in early diagnosis and

- management. *Reumatologia/Rheumatology*, 56(4), 249-254.
<https://doi.org/10.5114/reum.2018.77991>
109. Hoffmann-Vold, A., Fretheim, H., Halse, A., Seip, M., Bitter, H., Wallenius, M., et al. (2019). Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(10), 1258-1266.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0547OC>
110. Roofeh, D., Jaafar, S., Vummidi, D., & Khanna, D. (2019). Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(3), 241-249. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000604>
111. Smith, V., Scirè, C., Talarico, R., Airo, P., Alexander, T., Allanore, Y., et al. (2018). Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*, 4(Suppl 1), e000782. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000782>
112. Holguín Arias, L. L., Sorrentino, L., Brigante, A., et al. (2022). AB0736 Association between erythrocyte distribution width and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81, 1494-1495. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.3919>
113. Cottin, V., & Brown, K. (2019). Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1093-7>
114. Hoffmann-Vold, A., Allanore, Y., Alves, M., Brunborg, C., Airó, P., Ananieva, L., et al. (2020). Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(2), 219-227. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218329>
115. Khanna, D., Mittoo, S., Aggarwal, R., Proudman, S., Dalbeth, N., Matteson, E., et al. (2018). Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) — Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *The Journal of Rheumatology*, 42(11), 2168-2171. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180510>
116. Reyes-Long, S., Gutierrez, M., Muñoz-Louis, R., Cruz-Arenas, E., & Bertolazzi, C. (2021). Subclinical interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: A pilot study on the role of ultrasound. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 17(3), 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.12.006>

117. Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., et al. (2019). Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47(7), 991-1000. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190261>
118. Manolescu, D., Oancea, C., Timar, B., Traila, D., Malita, D., & Birsasteanu, F., et al. (2019). Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. *The Clinical Respiratory Journal*, 14(1), 54-63. <https://doi.org/10.1111/crj.13091>
119. Wang, Y., Chen, S., Hoffmann-Vold, A., & Matucci-Cerinic, M. (2021). The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02458-x>
120. Volpicelli, G. (2020). Lung ultrasound B-lines in interstitial lung disease. *Chest*, 158(4), 1323-1324. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.528>
121. Xie, H., Zhang, W., Sun, D., Chen, X., Yuan, S., Gong, Z., et al. (2019). A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1885-2>
122. Gasperini, M., Gigante, A., Iacolare, A., Pellicano, C., Lucci, S., & Rosato, E. (2019). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04725-5>
123. Bruni, C., Mattolini, L., Gargani, L., Guiducci, S., & Matucci-Cerinic, M. (2021). POS0842 LUNG ULTRASOUND TO ASSESS THE SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1), 675.1-675. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.3429>
124. Chokhani, A., Srivastava, G., Verma, A., & Siddiqui, Z. (2020). Transthoracic ultrasonography in patients with interstitial lung disease. *Lung India*, 37(5), 400. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_284_19

125. Volkman, E. R., Tashkin, D. P., Sim, M., Li, N., Goldmuntz, E., Keyes-Elstein, L., Pinckney, A., Furst, D. E., Clements, P. J., Khanna, D., Steen, V., Schraufnagel, D. E., Arami, S., Hsu, V., Roth, M. D., Elashoff, R. M., & Sullivan, K. M. (2018). Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(1), 122–130. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213708>
126. Ruaro, B., et al. (2021). High-resolution computed tomography and lung ultrasound in patients with systemic sclerosis: Which one to choose? *Diagnostics*, 11(12), 2293. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122293>
127. Hoffmann-Vold, A.-M., & Molberg, Ø. (2020). Detection, screening, and classification of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 32(6), 497-504. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000741>
128. Morrisroe, K., et al. (2019). The economic burden of systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension in Australia. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0989-1>
129. Fairchild, R., et al. (2021). Development and assessment of novel lung ultrasound interpretation criteria for the detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*, 73(9), 1338-1342. <https://doi.org/10.1002/acr.24338>
130. Murdaca, G., et al. (2021). A machine learning application to predict early lung involvement in scleroderma: A feasibility evaluation. *Diagnostics*, 11(10), Article 1880. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101880>
131. Man, M. A., et al. (2019). Correlation between transthoracic lung ultrasound score and HRCT features in patients with interstitial lung diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), Article 1199. <https://doi.org/10.3390/jcm8081199>
132. Lynch, D. A., et al. (2018). Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society white paper. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(2), 138-153. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30433-2)
133. Baratella, E., et al. (2021). Evaluation of correlations between genetic variants and high-resolution computed tomography patterns in idiopathic

- pulmonary fibrosis. *Diagnostics*, 11(5), Article 762. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050762>
134. Baratella, E., et al. (2021b). High-Resolution Computed Tomography and Lung Ultrasound in Patients with Systemic Sclerosis: Which One to Choose? *Diagnostics*, 11(5), Article 762. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050762>
135. Goh, N. S., et al. (2017). Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 69(8), 1670-1678. <https://doi.org/10.1002/art.40130>
136. Albera, C., et al. (2021). Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A current perspective. *Biomedicines*, 9(9), Article 1237. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091237>
137. Salaffi, F., et al. (2015). Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: Correlation with visual reader-based score and physiologic tests. *BioMed Research International*, 2015, Article 834262. <https://doi.org/10.1155/2015/834262>
138. Salaffi, F., et al. (2016). Computer-aided tomographic analysis of interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSC). Correlation with pulmonary physiologic tests and patient-centred measures of perceived dyspnea and functional disability. *PLOS ONE*, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149240>
139. Sambataro, D., et al. (2021). POS0322 correlation between quantitative computed tomography and disease activity in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.4261>
140. Kim, H. J., Tashkin, D. P., Gjerston, D. W., Brown, M. S., Klerup, E., Chong, S., Belperio, J. A., Roth, M. D., Abtin, F., Elashoff, R., Tseng, C., Khanna, D., & Goldin, J. G. (2016). Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(7), 1367-1371. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208929>
141. Luna Gargani, Cosimo Bruni, Chiara Romei, Paolo Frumento, Antonella Moreo, Gergely Agoston, Serena Guiducci, Silvia Bellando-Randone, Gemma Lepri, Laura Belloli, Alessandra Della Rossa, Andrea Delle Sedie, Chiara

- Stagnaro, Michele De Nes, Stefano Salvadori, Marta Mosca, Fabio Falaschi, Oscar Epis, Eugenio Picano, Marco Matucci-Cerinic. (2020). Prognostic Value of Lung Ultrasound B-Lines in Systemic Sclerosis. *Chest*, 158(4), 1515-1525. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.075>
142. Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., Iagnocco, A., Bertolazzi, C., D'Agostino, M.A., Delle Sedie, A. (2020). Ultrasound in the Assessment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47, 991-1000.
143. Gasperini, M.L., Gigante, A., Iacolare, A., et al. (2020). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04686-z>
144. Barbara Ruaro, Andrea Casabella, Sabrina Paolino, Carmen Pizzorni, Elisa Alessandri, Chiara Seriola, Giulia Botticella, Luigi Molfetta, Patrizio Odetti, Vanessa Smith, Maurizio Cutolo. (2018). Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology*, 57(9), 1548-1554. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key130>
145. Occhipinti, M., Bruni, C., Camiciottoli, G., et al. (2020). Quantitative analysis of pulmonary vasculature in systemic sclerosis at spirometry-gated chest CT. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1210-1217.
146. Ferro, F., Delle Sedie, A. (2018). The use of ultrasound for assessing interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(Suppl. 114), 165-170.
147. Reyes-Long, S., Gutierrez, M., Clavijo-Cornejo, D., Alfaro-Rodríguez, A., González-Sámano, K., Cortes-Altamirano, J.L., Muñoz-Louis, R., Cruz-Arenas, E., Camargo, K., Gonzalez, F., et al. (2019). Subclinical Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: A Pilot Study on the Role of Ultrasound. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 17(3), 144-149.
148. Gasperini, M.L., Gigante, A., Iacolare, A. et al. (2020). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39, 119–123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04686-z>

149. Manolescu, D., Oancea, C., Timar, B., Traila, D., Malita, D., Birsasteanu, F., & Tudorache, V. (2019). Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Respiratory Journal*, 14, 54–63.
150. Tardella, M., Di Carlo, M., Carotti, M., Filippucci, E., Grassi, W., & Salaffi, F. (2018). Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine*, 97(18), e0566.
151. Luna Gargani, Cosimo Bruni, Chiara Romei, Paolo Frumento, Antonella Moreo, Gergely Agoston, Serena Guiducci, Silvia Bellando-Randone, Gemma Lepri, Laura Belloli, Alessandra Della Rossa, Andrea Delle Sedie, Chiara Stagnaro, Michele De Nes, Stefano Salvadori, Marta Mosca, Fabio Falaschi, Oscar Epis, Eugenio Picano, Marco Matucci-Cerinic. (2020). Prognostic Value of Lung Ultrasound B-Lines in Systemic Sclerosis. *Chest*, 158(4), 1515-1525. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.075>
152. Gutierrez, M., Soto-Fajardo, C., Pineda, C., Alfaro-Rodriguez, A., Terslev, L., Bruyn, G., Iagnocco, A., Bertolazzi, C., D'Agostino, M.A., Delle Sedie, A. (2020). Ultrasound in the Assessment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review by the OMERACT Ultrasound Group. *The Journal of Rheumatology*, 47, 991-1000.
153. Gasperini, M.L., Gigante, A., Iacolare, A., et al. (2020). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04686-z>
154. Barbara Ruaro, Andrea Casabella, Sabrina Paolino, Carmen Pizzorni, Elisa Alessandri, Chiara Seriola, Giulia Botticella, Luigi Molfetta, Patrizio Odetti, Vanessa Smith, Maurizio Cutolo. (2018). Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology*, 57(9), 1548-1554. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key130>
155. Occhipinti, M., Bruni, C., Camiciottoli, G., et al. (2020). Quantitative analysis of pulmonary vasculature in systemic sclerosis at spirometry-gated chest CT. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1210-1217.
156. Ferro, F., Delle Sedie, A. (2018). The use of ultrasound for assessing interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(Suppl. 114), 165-170.

157. Occhipinti, M., Bruni, C., Camiciottoli, G., et al. (2020). Quantitative analysis of pulmonary vasculature in systemic sclerosis at spirometry-gated chest CT. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1210-1217.
158. Reyes-Long, S., Gutierrez, M., Clavijo-Cornejo, D., Alfaro-Rodríguez, A., González-Sámamo, K., Cortes-Altamirano, J.L., Muñoz-Louis, R., Cruz-Arenas, E., Camargo, K., Gonzalez, F., et al. (2019). Subclinical Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: A Pilot Study on the Role of Ultrasound. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 17(3), 144-149.
159. Gasperini, M.L., Gigante, A., Iacolare, A. et al. (2020). The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*, 39, 119–123. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04686-z>
160. Manolescu, D., Oancea, C., Timar, B., Traila, D., Malita, D., Birsasteanu, F., & Tudorache, V. (2019). Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Respiratory Journal*, 14, 54–63..
161. Tardella, M., Di Carlo, M., Carotti, M., Filippucci, E., Grassi, W., & Salaffi, F. (2018). Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine*, 97(18), e0566.
162. Santana Peralta, J., Garcia, D., et al. (2023). Correlation between lung ultrasound and high-resolution chest CT in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82, 2090. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.3886>

Anexos.

Anexo 1. Tablas cruzadas

1. Tabla cruzada DURACION DE LA ENFERMEDAD*ECOGRAFIA

Recuento

		ECOGRAFIA				Total
		Normal	Irregularidades pleurales	< 10 líneas B	> 10 líneas B	
DURACION DE LA ENFERMEDAD	<5 años	5	1	1	2	9
	>5 años	3	4	3	3	13
Total		8	5	4	5	22

2. Tabla cruzada DURACION DE LA ENFERMEDAD*mRSS

Recuento

		mRSS				Total
		Leve	Moderado	Severo	Terminal	
DURACION DE LA ENFERMEDAD	<5 años	3	3	2	1	9
	>5 años	2	1	4	6	13
Total		5	4	6	7	22

3. Tabla cruzada DURACION DE LA ENFERMEDAD*TACAR

Recuento

		TACAR			Total
		Normal	>20% Compromiso intersticial	< 20% compromiso intersticial	
DURACION DE LA ENFERMEDAD	<5 años	5	3	1	9
	>5 años	7	5	1	13
Total		12	8	2	22

4. Tabla cruzada Subtipo*ECOGRAFIA

Recuento

		ECOGRAFIA				Total
		Normal	Irregularidades pleurales	< 10 líneas B	> 10 líneas B	
Subtipo	Limitada	2	1	0	1	4
	Difusa	6	4	4	4	18
Total		8	5	4	5	22

5. Tabla cruzada Subtipo*TACAR

Recuento

		TACAR			Total
		Normal	>20% Compromiso intersticial	< 20% compromiso intersticial	
Subtipo	Limitada	4	0	0	4
	Difusa	8	8	2	18
Total		12	8	2	22

6. Tabla cruzada TACAR*ECOGRAFIA

Recuento

		ECOGRAFIA				Total
		Normal	Irregularidades pleurales	< 10 líneas B	> 10 líneas B	
TACAR	Normal	7	2	2	1	12
	>20% Compromiso intersticial	1	3	2	2	8
	< 20% compromiso intersticial	0	0	0	2	2
Total		8	5	4	5	22

Anexo 2. Cronograma de actividades

Actividad	Periodo de programación					
	Enero-2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Junio 2022	Julio 2022
Elementos para desarrollar						
Selección del problema a investigar						
Búsqueda antecedente e información bibliográfica						
Asesoría metodológica y clínica						
Elaboración de la propuesta (anteproyecto)						
Sometimiento y aprobación del anteproyecto						
Validación del protocolo						
Recolección de los datos						
Tabulación y análisis de los datos						
Redacción preliminar del informe						
Revisión del informe						
Impresión y encuadernación						
Entrega y presentación del informe						

Anexo 3. Presupuesto

Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un sustentante ▪ 1 asesor metodológico ▪ 1 asesor clínico ▪ Estadígrafo ▪ Personal de archivo 			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 ½ x 11)	2 resmas	300.00	600.00
Borras	1 unidad	7.00	7.00
Lápices	2 unidades	6.00	12.00
Bolígrafos	2 unidades	20.00	40.00
Impresora y Scanner EPSON L 380 series	2 unidades	2000.00	4000.00
Equipo ultrasonografía	1 unidad		
Información			
Referencias bibliográficas			
Revistas			
Adquisición de libros			
Otros documentos			
Económicos			
Papelería (copias)	135	5.00	675.00
Encuadernación	5 tomos	250.00	1,250.00
Alimentación			1,300.00
Transporte			4,500.00
Imprevistos			2,600.00
Pago anteproyecto a la universidad			10,000.00
Total			\$24, 987.00
Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.			

Anexo 4. Instrumento de recolección de datos.

Instrumento de recolección de datos

CORRELACION ENTRE EL GRADO DE NEUMOPATIA INTERSTICIAL EVALUADA POR ECOGRAFIA PULMONAR Y TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCION EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA EN EL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI ENERO-JULIO 2022

1. Edad (años): 18–29 30–39 40–49 >50 años
2. Sexo: masculino femenino
3. Tipo de Esclerosis Sistémica: a. Limitada Tipo I___ Tipo II___ b. Difusa ___
4. Tiempo de diagnóstico de Esclerosis Sistémica: a. ___1-3 años b. ___3-5 años c. ___> 5 años
5. Presencia de Fenómeno de Raynaud: SI ___ NO___
6. Anticuerpos Antinucleares: ANA___ Scl-70 (Topoisomerasa I) ___
U3-RNP___ ACA___
7. Manifestaciones clínicas: Disnea___ Fatiga___ Cianosis___ Palpitaciones___ Dolor torácico___
8. Grado de Neumopatía intersticial por ecografía: ___ (≤ 5 líneas B= Normal). ___ (6 a 15 líneas B= Leve) ___ (16 a 30 líneas B= Moderado) ___ (≥ 30 líneas B= Severo)
9. Grado de Neumopatía intersticial por TACAR*:
___ ($\leq 20\%$). ___ ($\geq 20\%$) *De acuerdo a la escala de Warnick

Anexo 5. Consentimiento Informado

Usted ha sido invitado/a participar en una investigación cuyo objetivo es Correlacionar los hallazgos ecográficos y por tomografía axial computarizada de alta resolución en pulmones de pacientes con esclerosis sistémica, servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana, enero-julio 2022

La investigación es avalada por el Hospital Docente Padre Billini. La misma es realizada por la Dra. *Jennifer Santana Peralta de Heyaime*, con la asesoría metodológica del Dr. *Ángel Salvador Campusano*, asesoría clínica del médico reumatólogo Dr. *Roberto Muñoz Louis*; con la finalidad de realizar la tesis posgrado para optar por el título de especialista en Reumatología.

Si usted acepta participar en este estudio, se le pedirá responder algunas preguntas a manera de entrevista. Le tomará aproximadamente 3-5 minutos de su tiempo. Algunos datos clínicos, laboratorios y estudios de imágenes serán extraídos de su expediente clínico en la Unidad de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini

Su participación es estrictamente voluntaria en este estudio. Ni el investigador, asesores, ni usted recibirán beneficio personal, viáticos, ni compensación económica.

Confidencialidad

Toda información suministrada por usted será confidencial y no serán utilizada para otro propósito fuera del objetivo de esta investigación y serán manejada exclusivamente por el investigador principal. Sus respuestas serán anónimas, no se revelarán sus datos personales, ni número de expediente clínico.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas, tiene usted derecho de hacérselo saber a los investigadores o de no responderlas. Usted tiene el derecho de retirarse o que sus datos sean excluidos de la investigación en cualquier momento o fase de la investigación, sin que esto le pueda acarrear ningún problema.

Aceptación de participación

He leído este documento y acepto participar voluntariamente. Reconozco que la información que provea en el curso de la investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito sin mi consentimiento. He sido informado/a de que

puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio a mi persona. Entiendo que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido.

Para esto puedo contactar a:

- Dra. Jennifer Santana Peralta de Heyaime
 - Teléfono: 849-208-1155
 - Correo electrónico: jennifersantanaperalta@gmail.com

Nombre y apellidos del participante: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

He explicado el contenido de este Consentimiento informado a él/la participante arriba firmante,

Nombre y firma del investigador