



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Intersticiopatía pulmonar subclínica en pacientes con esclerosis sistémica. Estudio piloto sobre el papel del ultrasonido

Samuel Reyes-Long^a, Marwin Gutierrez^{a,b,*}, Denise Clavijo-Cornejo^a, Alfonso Alfaro-Rodríguez^a, Karen González-Sámano^a, José Luis Cortes-Altamirano^a, Roberto Muñoz-Louis^c, Esteban Cruz-Arenas^a, Katia Camargo^a, Fernanda Gonzalez^a y Chiara Bertolazzi^a

^a Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México

^b Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, Ciudad de México, México

^c Hospital Docente Padre Billini, Grupo ERIC, Santo Domingo, República Dominicana

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2018

Aceptado el 6 de mayo de 2019

On-line el 7 de agosto de 2019

Palabras clave:

Esclerosis sistémica

Ultrasonido pulmonar

Enfermedad pulmonar intersticial

R E S U M E N

Introducción: La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una complicación común de la esclerosis sistémica (ES). El empleo de la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) se ve muy limitado, y el ultrasonido pulmonar (USP) puede ser un instrumento alternativo para la evaluación de la EPI.

Objetivo: Determinar la validez del USP en la detección temprana de la EPI en pacientes con ES.

Métodos: Se incluyeron 68 pacientes con ES \geq 18 años sin síntomas respiratorios. Un reumatólogo valoró el estado respiratorio subclínico, otro reumatólogo, cegado a la evaluación clínica realizó el USP. Para determinar la validez concurrente se realizó una TACAR.

Resultados: Un 41,2% de pacientes mostró EPI por USP, a diferencia de los controles sanos (4,8%) ($p=0,0001$). Las variables asociadas con los hallazgos de EPI al USP fueron anticuerpos anti-centrómero ($p=0,005$) y la puntuación de piel RSS ($p=0,004$). Se encontró una correlación positiva entre los hallazgos de EPI por USP y TACAR ($p=0,001$). La sensibilidad fue del 91,2% y la especificidad de 88,6%. Una buena confiabilidad entre observadores de los hallazgos por USP fue observada ($k=0,72$).

Conclusiones: Al ser una herramienta alternativa válida, confiable y factible, consideramos que el USP puede ser implementado para la detección temprana de EPI en ES.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Subclinical Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. A Pilot Study on the Role of Ultrasound

A B S T R A C T

Introduction: Interstitial lung disease (ILD) is a common comorbidity present in patients with systemic sclerosis (SSc). Employment of high-resolution computed tomography (HRCT) is very limited and lung ultrasound (LUS) can be an alternative tool for the early evaluation of ILD.

Objective: To determine the validity of LUS in the early detection of ILD in patients with SSc.

Methods: Sixty-eight patients with SSc \geq 18 years without respiratory symptoms were included. A rheumatologist rated the subclinical respiratory condition, another rheumatologist blinded to the clinical assessment performed the LUS. To determine validity HRCT was performed as well.

Results: Prevalence of ILD in SSc patients was 41.2% in contrast to the 4.8% healthy controls ($P=.0001$). Variables associated with LUS and HRCT findings were anti-centromere antibodies ($P=.005$) and the Rodnan skin score ($P=.004$). A positive correlation was present between the findings of HRCT and LUS ($P=.001$). Sensitivity and specificity were 91.2% and 88.6% respectively. Good reliability in the LUS findings was found between observers ($k=.72$).

Keywords:

Systemic sclerosis

Lung ultrasound

Interstitial lung disease

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.gmarwin@gmail.com (M. Gutierrez).

Conclusions: By proving to be a valid, trustworthy and feasible alternative tool, we consider that LUS can be implemented for the early detection of ILD in SSc.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una entidad clínica que afecta a más de la mitad de los pacientes con esclerosis sistémica (ES)^{1,2}. Por lo general se presenta antes del cuarto año de la ES y frecuentemente es subclínica o asintomática^{3,4}. Si bien la gravedad de la EPI varía considerablemente, esta llega a representar una de las principales causas de muerte en los pacientes con ES^{5,6}. Por ello, es importante crear conciencia de esta potencial complicación debido a que impacta considerablemente en el pronóstico, la calidad de vida y la respuesta al tratamiento del paciente con ES.

En la actualidad se cuenta con diferentes herramientas para detectar la EPI en pacientes con ES; además de la evaluación clínica, existen pruebas que evalúan la función respiratoria (PFR) y métodos de imagen. A pesar de que estos son los métodos más utilizados para la detección de EPI, recientemente se demostró que en etapas iniciales de la enfermedad los síntomas respiratorios pueden estar ausentes, mientras que el desarrollo de la EPI ya se ha iniciado. Aunado a ello, las pruebas complementarias, como las PFR, también presentan una baja sensibilidad para la detección de EPI en etapas iniciales, debido a que frecuentemente los pacientes no presentan alteraciones o apenas muestran algunos cambios restrictivos u obstructivos inespecíficos que no dan cuenta de la magnitud de la enfermedad⁷. En este contexto es donde los métodos de imagen pueden tener un papel clave en la detección de la EPI.

La radiografía de tórax es empleada ampliamente como primer método de imagen para la evaluación de la EPI. No obstante, posee una muy baja sensibilidad en las primeras etapas de la misma, lo que limita ampliamente su uso, especialmente para evaluar los cambios tempranos de la EPI.

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) es una técnica de imagen muy sensible debido a que ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la EPI^{8,9}; tiene el potencial de detectar cambios pulmonares muy tempranos⁸. A pesar de esto, su uso de rutina se ve ampliamente limitado por sus elevados costos, por la poca disponibilidad en centros de salud y por la considerable radiación que emana en cada examen.

Recientemente se ha propuesto que el ultrasonido (US) de pulmón puede tener un papel importante en la evaluación de la EPI en pacientes con ES^{10–14}. La totalidad de estos trabajos fueron realizados en pacientes con ES que ya tenían una EPI establecida, logrando demostrar resultados muy interesantes, por ejemplo, una adecuada correlación entre sus hallazgos y los de la TACAR, buena reproducibilidad entre operadores y sobre todo óptima factibilidad^{10–14}.

A pesar de la creciente evidencia respecto al uso del US pulmonar en EPI de pacientes con ES, en la actualidad no existen datos certeros acerca de su papel en la detección de EPI en etapas tempranas (incluidas fases asintomáticas o preclínicas), y sobre todo si dicho instrumento posee un papel predictivo en la evolución de la EPI. Haciendo énfasis en esta incertidumbre, nuestro equipo de investigadores decidió plantearse el objetivo de investigar la validez del US pulmonar en la detección temprana de la EPI.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyeron en el estudio pacientes consecutivos que acudieron al Instituto Nacional de Rehabilitación referidos por reumatólogos internos y externos con diagnóstico de ES en función de los criterios internacionales¹⁵. Los criterios de inclusión fueron: edad > 18 años, no fumadores y con diagnóstico de ES sin síntomas respiratorios (disnea y tos). Para evitar cualquier superposición de los hallazgos pulmonares los pacientes fueron excluidos si tenían un diagnóstico previo de EPI, antecedentes de enfermedades pulmonares distintas de EPI —como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edema pulmonar debido a insuficiencia cardíaca o signos mínimos de hipertensión pulmonar— y si alguna vez se habían sometido a cirugía pulmonar. La exclusión por otras causas de EPI se realizó principalmente sobre la base de manifestaciones clínicas. En aquellos pacientes con sospecha mínima de insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar se realizó una ecocardiografía para excluir la afectación cardíaca y determinar la presión arterial pulmonar.

Diseño del estudio

En el siguiente ensayo clínico controlado todos los pacientes y controles sanos fueron sometidos a evaluación clínica completa por parte de un reumatólogo experto para confirmar la ausencia de síntomas respiratorios. Se prestó especial atención a la detección de finas crepitaciones o «sonido de velcro» en las bases pulmonares durante la auscultación. Adicionalmente, se realizó la escala de disnea de Borg. La puntuación de piel *Rodnan skin score*, radiografía de tórax y PFR se realizaron únicamente en los pacientes con ES el mismo día, al igual que el US pulmonar, que fue realizado por un reumatólogo experto en la técnica, quien estaba ciego en relación con la evaluación clínica y los resultados de laboratorio.

Para determinar la validez concurrente se realizó la TACAR en los pacientes con ES dentro de los 7 días posteriores al US pulmonar. El operador en este caso también estaba cegado en relación con los hallazgos clínicos, de laboratorio y de US. Finalmente, se obtuvieron pruebas serológicas de todos los pacientes para determinar anticuerpos anti-centrómero y anti-Scl70. Para determinar la reproducibilidad interobservador, 2 reumatólogos con diferente experiencia en US y ciegos a los análisis clínicos evaluaron la mitad de los pacientes (un experto con más de 12 años de experiencia en US y un operador con un año de experiencia en US, quien además recibió previamente un un mes de capacitación en US pulmonar). Se incluyó un grupo control con sujetos sanos pareados por edad y género, que fueron reclutados entre el personal de salud de la institución y familiares de pacientes que acudían al área de US.

El presente estudio se realizó en acuerdo con la Declaración de Helsinki y las reglamentaciones locales. El Comité de Ética local aprobó el estudio INR/CI/42/15 y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

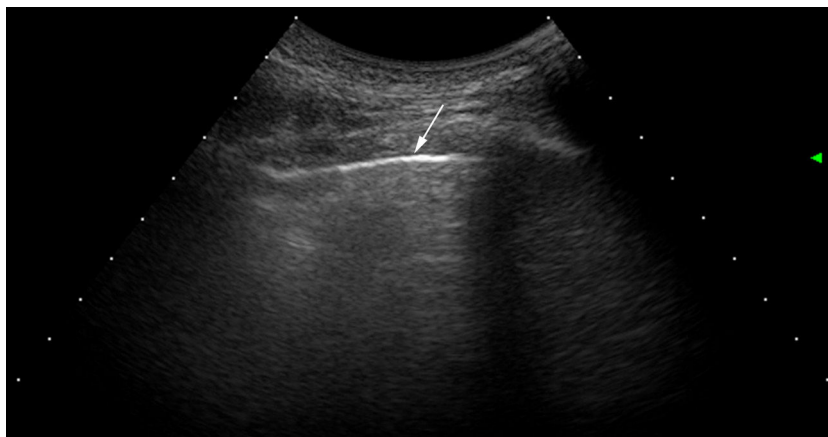


Figura 1. Examen de US pulmonar en sujeto sano. Nótase que la pleura es una banda hiperecogénica lineal y regular (flecha). No hay presencia de líneas B.

Evaluación del ultrasonido pulmonar

El examen de US pulmonar se realizó en el área de US de la división de enfermedades musculoesqueléticas y reumáticas (INR-LGII) con un equipo MyLab Seven (ESAOTE SpA) provisto de un transductor multifrecuencia lineal de 5-13 MHz, con pacientes en posición supina o casi supina (con los brazos elevados y las manos detrás del cuello) para la parte anterior y exploración lateral, y en posición sentada (con los brazos a lo largo del tronco) para exploración posterior. Los parámetros para el US de pulmón fueron los siguientes: frecuencia = 10-13 MHz; frecuencia de repetición de pulsos (PFR) = 1 y filtro de pared = 4. El protocolo de exploración se basó en el publicado anteriormente¹⁴.

Interpretación del ultrasonido

El hallazgo elemental a evaluar por US es la línea B, que se define como un artefacto de reverberación de base estrecha hiperecoica, que se extiende como un rayo láser hasta el borde de la pantalla. Estas líneas B por lo general no están presentes en pulmones de sujetos sanos^{16,17} (fig. 1). En cada espacio intercostal (EI) se registró el número de líneas B, posteriormente se registró y clasificó la suma total de todas las líneas B encontradas por el US pulmonar con base en la escala semicuantitativa propuesta anteriormente (0 = normal, ≤ 5 líneas B; 1 = leve, ≥ 6 y ≤ 15 líneas B; 2 = moderada, ≤ 16 y ≥ 30 líneas B; 3 = grave, ≥ 30 líneas B). Lo anterior con el objetivo de correlacionarse con los hallazgos de la TACAR.

Evaluación de tomografía axial computarizada de alta resolución

El examen de TACAR se realizó mediante protocolo estándar utilizando un escáner de potencia CT Light E Light Speed ??CT con un tubo de rotación con un tiempo de exploración de 0,65 segundos. Los escaneos se obtuvieron con aspiración completa desde el vértice hasta la base del pulmón con los pacientes en posición supina, a 120 kV y 300 mA, con un espesor de corte de 1,25 mm y un espaciado de 7 mm. En los casos que mostraban un aumento de opacidad en los segmentos posterobasales también se adquirió un número limitado de secciones a través de las zonas inferiores del pulmón, con el paciente en decúbito prono, para asegurar que la opacidad no se debiera a la perfusión dependiente de la gravedad. La evaluación de TACAR no incluyó el uso de agentes de medios de contraste.

La afectación pulmonar se evaluó mediante segmentos pulmonares de acuerdo con la puntuación de Warrick¹⁸. Para correlacionar con precisión los hallazgos de US con la HRCT se expresó en la siguiente puntuación semicuantitativa: (0 = normal

[0 puntos]; 1 = leve [< 8 puntos]; 2 = moderado [de 8 a 15 puntos] y 3 = marcado [> 15 puntos]).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata v13.0 (StataCorp., TX, EE. UU.). Los resultados descriptivos se expresaron como media y DE y mediana. Los datos categóricos se expresaron como proporciones. En análisis multivariado (para determinar las asociaciones entre las variables y los hallazgos de US) se realizó un modelo de regresión logística múltiple no condicional para la obtención de las razones de momios. El coeficiente de Spearman se usó para la correlación entre el US y la TACAR. La precisión (incluida sensibilidad y especificidad) se midió por el área bajo la curva ROC. La fiabilidad interobservador se calculó mediante una estadística kappa ponderada¹⁹. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Un total de 77 pacientes con diagnóstico de ES fueron remitidos para ser incluidos en el estudio. Ningún paciente presentó, en la fase de reclutamiento, sospecha alguna de hipertensión pulmonar. Nueve pacientes fueron excluidos, ya que presentaron al menos un criterio de exclusión. El estudio finalmente se realizó en 68 pacientes con ES y 68 controles sanos. Un total de 952 EI en 68 pacientes con ES fueron examinados por US pulmonar. Las características demográficas y clínicas de la población de estudio se ilustran en la tabla 1. Veintiocho de los 68 pacientes (41,2%) mostraron signos de EPI por US en contraste con los controles sanos (4,8%) ($p = 0,0001$). La figura 2 muestra diferentes cuadros de EPI detectados por US, incluyendo un cuadro de comparación entre US y TACAR.

La puntuación de piel *Rodnan skin score* y los anticuerpos anticentrómero ($p = 0,004$ y $p = 0,005$ respectivamente) fueron las variables clínicas y de laboratorio que mostraron asociación con EPI detectada por US. No se encontró asociación con sexo, edad, duración de la enfermedad, radiografía de tórax ni las PFR (tabla 2).

Se encontró una correlación positiva entre la evaluación de las líneas B del US y la evaluación de la TACAR con la puntuación Warrick (coeficiente de correlación de Spearman $\rho = 0,8022$; $p = 0,0001$).

La sensibilidad y especificidad de US en la detección de EPI calculada con respecto a la TACAR fueron 91,2% y 88,6% respectivamente, mientras que fueron 2,5% y 98,1%, 8,7% y 98,3%, 27,5% y 77,3% para la radiografía de tórax, PFR y auscultación pulmonar respectiva-

Tabla 1
Datos demográficos de la población estudiada

Variable	Media \pm SD o(%)
Género	
Hombres	7 (10,30)
Mujeres	61 (89,70)
Edad (años)	51,2 \pm 10,2
Duración de la enfermedad (años)	4,09 \pm 2,3
Tipo de ES	
Limitada	29 (42,6)
Difusa	39 (57,4)
Tratamientos	
Ninguno	26 (38,23)
Metotrexato	18 (26,47)
Micofenolato de mofetilo	20 (29,41)
Sildenafil	0 (0,00)
Azatiopirina	1 (1,47)
Bosentan	1 (1,47)
Ciclosporina	1 (1,47)
Ciclofosfamida	1 (1,47)
Fenómeno de Raynaud	
Positivo	59 (86,7)
Negativo	9 (13,3)
Puntaje de piel de Rodnan	10,9 \pm 7,9
Auscultación pulmonar	
Positivo	0
Negativo	68 (100)
Escala de disnea de Borg	
0	66 (97,05)
0,5	2 (2,95)
Anti-topoisomerasa (anti-Scl-70)	
Positivo	63 (92,64)
Negativo	5 (7,36)
Anti-centrómero	
Positivo	38 (55,88)
Negativo	30 (44,22)
Radiografía de tórax	
Positivo	2 (2,95)
Negativo	66 (97,05)
US pulmonar (escala semicuantitativa)	
0	28 (41,17)
1	26 (38,23)
2	14 (20,6)
3	0 (0)
TACAR (puntaje semicuantitativo)	
0	27 (39,70)
1	30 (44,11)
2	9 (13,23)
3	2 (2,94)
FEV1	93 \pm 24,5
FVC	96,9 \pm 26,2

TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; VEF: volumen espiratorio forzado; VEF 1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

mente. La [tabla 3](#) muestra más detalles sobre la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo y el área bajo la curva ROC.

Los valores globales de kappa para la confiabilidad entre observadores de la puntuación semicuantitativa de US mostraron un buen acuerdo entre los 2 investigadores ($k=0,72$). El tiempo medio empleado para realizar la evaluación por US pulmonar fue de 8,6 minutos (\pm SD 1,4; rango de 6 a 12 minutos).

Discusión

La detección temprana de la EPI representa uno de los principales retos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con ES^{20–22}. Actualmente la TACAR es el método de imagen de referencia para la evaluación de la EPI, que incluye el diagnóstico y pronóstico, con ella es posible detectar cambios pulmonares tem-

pranos y afectación pulmonar subclínica^{20–22}. En los últimos años ha surgido evidencia interesante acerca del potencial que posee el US pulmonar para evaluar la EPI en pacientes con ES. Diversas investigaciones proporcionaron importante información acerca de la correlación que existe entre los hallazgos de US y la TACAR en pacientes que padecen ES con EPI establecida^{14,23–25}. Aunado a esto se han publicado datos alentadores sobre el excelente desempeño del US pulmonar en términos de viabilidad y fiabilidad para evaluar la EPI^{13,25–28}. Lo anterior ha permitido que se abra una interesante ventana de investigación, centrada en la propuesta de las líneas B como novedosos biomarcadores de los cambios de la EPI en pacientes con ES.

A pesar de la literatura emergente, hasta la fecha, no hay estudios enfocados en evaluar el valor del US pulmonar en el diagnóstico temprano de la EPI, y hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio enfocado en lo expuesto anteriormente.

Nuestros resultados muestran, mediante US pulmonar, una alta prevalencia de EPI subclínica (41,2%) en pacientes con ES. Estos datos son de gran interés debido a que los pacientes evaluados se encontraban asintomáticos desde el punto de vista respiratorio. Adicional a esto, la escala de disnea de Borg y las PFR en los pacientes no mostraron anomalías respiratorias restrictivas y/o obstructivas al inicio ([tabla 1](#)). Esto puede sustentar la hipótesis de que la EPI puede permanecer en silencio durante varios años, antes de que aparezcan los síntomas respiratorios, como se demostró previamente en algunos estudios de TACAR^{20,22}. Estos datos inducen a reflexionar acerca de la utilidad de dichas herramientas, que son empleadas ampliamente para el cribado de la EPI en ES, en etapas muy tempranas.

Además, la sensibilidad y la especificidad del US pulmonar para evaluar la EPI fueron similares a la TACAR, mientras que la radiografía de tórax, la auscultación pulmonar y las PFR mostraron una sensibilidad y especificidad deficientes. Como se esperaba, se demostró una correlación positiva entre la evaluación de líneas B del US pulmonar y la evaluación de la puntuación de Warwick. Los resultados de la confiabilidad interobservador también fueron altamente significativos, así como la factibilidad, ya que el examen pulmonar completo (US pulmonar) se realizó en una media de $8,6 \pm$ SD 1,4 minutos, lo cual es relevante para integrar el examen de US pulmonar durante la consulta rutinaria diaria.

A partir de un análisis más detallado de nuestros resultados se pueden hacer algunas consideraciones adicionales: en primer lugar, la radiografía de tórax se confirma como una herramienta de imagen de nula sensibilidad para la evaluación de la EPI, especialmente en etapas tempranas. En segundo lugar, la auscultación clínica y las PFR pueden omitir una EPI en fases tempranas. En tercer lugar, el US pulmonar ofrece muchas ventajas para la evaluación pulmonar; es un procedimiento de cabecera ampliamente disponible, de bajo costo y fácilmente aceptado por el paciente. En cuarto lugar, las máquinas portátiles, incluso sin Doppler de potencia, pueden ser suficientes para una evaluación pulmonar completa y detallada, como se demostró anteriormente²⁸.

Estamos conscientes de que nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, el bajo número de pacientes inscritos, que no permite una evaluación precisa en términos de sensibilidad y especificidad que podría respaldar de una manera más firme los datos presentados. En segundo lugar, no se realizaron otras pruebas funcionales como la prueba de caminata de 6 minutos o capacidad de difusión pulmonar. En tercer lugar, otra limitación fue el hecho de que no se realizó un análisis intraobservador, esto debido principalmente a factores de tiempo y logísticos. En cuarto lugar no se realizaron exámenes como TACAR, PFR o radiografía de tórax en la población sana, lo que hubiera permitido medir con mayor precisión la sensibilidad y especificidad del US pulmonar. Por otro lado, otra limitación fue la ausencia de un análisis que determinara

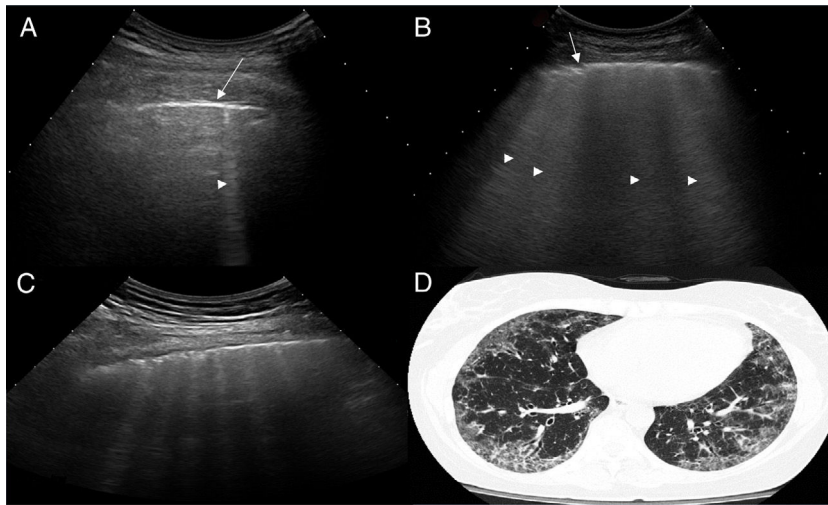


Figura 2. Exámenes de US que muestran diferentes cuadros de EPI basados en el número de líneas B.

A. Solo hay una línea B (punta de flecha). B. Se distinguen 4 líneas B (puntas de flecha). Ambos casos presentan irregularidad pleural (flechas). C. Examen de US mostrando un espacio intercostal con 6 líneas B y neta irregularidad de la pleura en comparación con el cuadro TACAR de EPI (D).

Tabla 2

Asociación entre signos del US-EPI y variables

Variable	OR (IC 95%)	p
Sexo	2,46 (0,64-9,41)	0,178
Edad (años)	1,03 (0,99-1,07)	0,107
Anti-topoisomerasa (anti-ScI-70)	2,34 (0,63-8,74)	0,205
Anti-centrómero	2,80 (1,37-5,72)	0,005
Duración de la enfermedad (años)	1,14 (0,98-1,34)	0,087
Fenómeno de Raynaud	0,70 (0,24-1,99)	0,501
Puntaje de piel de Rodnan	1,07 (1,02-1,13)	0,004
Escala de disnea de Borg	77,68 (3,86-156,08)	0,086
Radiografía de tórax	1,37 (0,12-15,57)	0,796
PFR	0,98 (0,96-1,01)	0,144

OR: razón de momios; IC: intervalo de confianza, PFR: pruebas de funcionamiento respiratorio.

Tabla 3

Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva ROC

	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV	AUC
TACAR					
Radiografía de tórax	2,5	98,1	66,6	40	0,503
Auscultación pulmonar	8,7	98,1	87,5	41,6	0,503
PFR	27,5	77,3	64,7	41,4	0,524
US pulmonar	91,2	88,6	92,4	87	0,899

AUC: área bajo la curva ROC; NPV: valor predictivo negativo; PFR: pruebas de función respiratoria; PPV: valor predictivo positivo.

si existían diferencias entre los pacientes con y sin tratamiento. Por último, solo las líneas B se consideraron como una lesión elemental de EPI en US pulmonar. Recientemente se ha propuesto la irregularidad pleural como una nueva lesión en la EPI que puede ser medida con US pulmonar. Sin embargo, su implicación clínica aún no está consolidada.

Conclusiones

El US pulmonar demostró ser una herramienta válida, confiable y factible para detectar la EPI temprana en la ES, incluso en fases preclínicas. A pesar de que queda mucho trabajo por hacer, los resultados preliminares expuestos en el presente estudio pueden representar un hito hacia una posible implementación, en un futuro cercano, del US pulmonar como una herramienta de cribado inocuo para un diagnóstico muy temprano de la EPI en ES.

Financiación

Este trabajo recibió un apoyo por parte de la Unidad de Investigación del Colegio Mexicano de Reumatología (CMR 06/18).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Michelfelder M, Becker M, Riedlinger A, Siegert E, Drömann D, Yu X, et al. Interstitial lung disease increases mortality in systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension without affecting hemodynamics and exercise capacity. *Clin Rheumatol*. 2017;36:381-90.
- Adler S, Huscher D, Siegert E, Allanore Y, Czirkák L, DelGallo F, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease-individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*. 2018;30:17-20.
- Salaffi F, Carotti M, Baldelli S, Bichi Secchi E, Manganelli P, Subiaco S, et al. Sub-clinical interstitial lung involvement in rheumatic diseases Correlation of high resolution computerized tomography and functional and cytological findings. *Radiol Med*. 1999;97:33-41.
- Manganelli P, Salaffi F, Pesci A. Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26:54-740.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crow-Son CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:32-722.
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:57-2550.
- Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, Hachulla AL, Sobanski V, Faivre JB, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PLOS ONE*. 2017;12:e0181692.
- Molberg Ø, Hoffmann-Vold AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:18-613.
- Bernstein EJ, Khanna D, Lederer DJ. Screening high resolution computed tomography of the chest to detect interstitial lung disease in systemic sclerosis: A global survey of rheumatologists. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:72-971.
- Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lufti A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33 4 Suppl 91:S87-91.
- Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology*. 2009;48:87-1382.
- Sperandeo M, de Cata A, Molinaro F, Trovato FM, Catalano D, Simeone A, et al. Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:98-389.
- Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C, et al. Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue dis-

- orders: Correlation with high-resolution computed tomography. *J Rheumatol.* 2012;39:47–1641.
14. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders—preliminary results. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R134.
 15. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:55–1747.
 16. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med.* 1999;25:88–383.
 17. Warnecke K, Galanski M, Peters E, Hansen J. Pneumothorax. Evaluation by ultrasound preliminary results. *J Thorac Imaging.* 1987;2:76–8.
 18. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Siver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* 1991;18:28–1520.
 19. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:74–159.
 20. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S. The differing patterns of subclinical pulmonary involvement in connective tissue diseases as shown by application of factor analysis. *Clin Rheumatol.* 2000;19:35–41.
 21. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM. Functional impairment in fibrosing alveolitis: Relationship to reversible disease on thin section computed tomography. *Eur Respir J.* 1997;10:85–280.
 22. Salaffi F, Carotti M, Baldelli S. Subclinical interstitial lung involvement in rheumatic diseases. Correlation of high resolution computerized tomography and functional and cytologic findings. *Radiol Med.* 1999;97:33–41.
 23. Aghdashi M, Broofeh B, Mohammadi A. Diagnostic performances of high resolution trans-thoracic lung ultrasonography in pulmonary alveoli-interstitial involvement of rheumatoid lung disease. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6:66–562.
 24. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:95–390.
 25. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2012;31:25–1621.
 26. Gigante A, Rossi Fanelli F, Lucci S, Barilaro G, Quarta S, Barbano B, et al. Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Intern Emerg Med.* 2016;11:17–213.
 27. Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemi-Rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic sclerosis. *Med Ultrason.* 2014;16:27–31.
 28. Delle Sedie A, Doveri M, Frassi F, Gargani L, D'Errico G, Pepe P, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A useful tool to detect lung interstitial fibrosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S54.