



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión

Utilidad del ultrasonido para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial en enfermedades difusas del tejido conectivo



Bruno Alexander Velazquez Guevara, Carlos Abud Mendoza*,
Lesly Rocío de Jesús Avilés Ramírez y Eva Santillán Guerrero

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de julio de 2022

Aceptado el 5 de diciembre de 2022

On-line el 7 de abril de 2023

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar intersticial
Enfermedades difusas del tejido conectivo
Ultrasonido pulmonar
Tomografía pulmonar de alta resolución

R E S U M E N

Las enfermedades difusas del tejido conectivo con frecuencia desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, lo que conlleva peor pronóstico y acorta la supervivencia. La tomografía axial computarizada de alta resolución es la prueba diagnóstica de elección, ya que esta es muy competitiva con la histopatología; sin embargo, el costo y la radiación pueden limitar su empleo, particularmente como escrutinio. El ultrasonido pulmonar, estudio rápido, de acceso fácil, reproducible y de menor costo, resulta muy atractivo para determinar la existencia de enfermedad pulmonar intersticial. Adicionalmente, se requiere de poca experiencia para determinar las alteraciones correlacionables con estos padecimientos pulmonares. Las líneas B y las irregularidades pleurales conforman el denominado síndrome intersticial ultrasonográfico, aunque debemos tener en mente que no es específico y estamos obligados a considerar anomalías hemodinámicas, cardiovasculares e infecciosas. En esta revisión, exponemos la alta prevalencia de esta enfermedad pulmonar en los principales padecimientos reumatológicos, con énfasis en la utilidad del ultrasonido pulmonar, su facilidad de realización y alto desempeño diagnóstico.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y

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

Ultrasound for diagnosis of interstitial lung disease in diffuse connective tissue diseases

A B S T R A C T

Patients with diffuse connective tissue diseases frequently develop interstitial lung disease, which carries a worse prognosis and shortens survival. High-resolution computed tomography is the first-choice test, and is competitive with histopathology, however, the cost and radiation may limit its use, particularly for screening. Lung ultrasound is a rapid, accessible, reproducible, and inexpensive study that is useful for diagnosis of interstitial lung disease. Furthermore, extensive training is not required to identify the alterations associated with these lung diseases. B lines and pleural irregularities compose the ultrasonographic interstitial syndrome, although it must be kept in mind that it is not specific, and it is necessary to rule out haemodynamic, cardiovascular, and infectious abnormalities. This review highlights the elevated prevalence of this lung condition in the main rheumatological diseases, with emphasis on the usefulness of pulmonary ultrasound.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Interstitial lung disease
Diffuse connective tissue disease
Pulmonary ultrasound
Computed pulmonary tomography

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: c.abud@hotmail.com, cabudm@hotmail.com
(C. Abud Mendoza).

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) están conformadas por un conjunto heterogéneo de padecimientos del parénquima pulmonar con similitudes en mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica e imagen radiológica¹. Se caracterizan

por daño y engrosamiento del intersticio que causa alteración en el intercambio gaseoso; los síntomas más frecuentes son disnea progresiva y tos no productiva persistente². Las EPI pueden ocasionarse por diversas enfermedades primarias (sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis pulmonar, proteinosis alveolar), exposición ambiental, toxicidad por medicamentos o radioterapia, asociarse a alguna enfermedad difusa del tejido conectivo (EDTC) o no tener causa identificable; en este caso se las denomina neumonías intersticiales idiopáticas (NII)³.

La clasificación internacional multidisciplinaria ATS/ERS de las NII se estableció en 2002⁴ y fue actualizada en 2013; de acuerdo con la más reciente, se clasifican en NII mayores, NII raras (NII linfoide y fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática) y NII no clasificables. A su vez, las mayores se subdividen en fibrosantes crónicas (fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial no específica), relacionadas con tabaquismo (neumonía intersticial descamativa y EPI asociada con bronquiolitis respiratoria) y aguda/subaguda (neumonía organizada criptogénica y neumonía intersticial aguda)⁵. Aunque no hay una clasificación elaborada específicamente para EPI-EDTC, los patrones histopatológicos/radiológicos descritos en las NII pueden observarse en EPI-EDTC, por lo que se usan los mismos patrones para describirlas^{6,7}.

A nivel mundial, la mayoría de los estudios apuntan a fibrosis pulmonar idiopática y sarcoidosis como las 2 causas más frecuentes de EPI, responsables de casi la mitad de los casos, mientras que aquellas asociadas a EDTC representan la tercera causa más frecuente (7-19,7%)⁸. En población mexicana, un estudio prospectivo señaló a las EDTC como la principal causa de EPI (58% de 110 pacientes)⁹.

Relevancia de la enfermedad pulmonar intersticial en enfermedades difusas del tejido conectivo

Pacientes con EDTC tienen un riesgo mayor de desarrollar EPI. Un estudio de cohorte basado en población nacional taiwanesa, del grupo de Ng et al., describió en pacientes recién diagnosticados con esclerosis sistémica (SSc) un cociente de riesgo de 172,6 para desarrollo de EPI, al comparar frente a pacientes sin EDTC emparejados por sexo y edad; de manera similar, el cociente de riesgo fue de 119; 84,9; 32,8 y 8,29 para pacientes con dermatomiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), respectivamente¹⁰.

El impacto en la morbimortalidad también es muy relevante: EPI representa la principal causa de muerte en pacientes con SSc¹¹; en

miopatías inflamatorias idiopáticas se asocia con menor calidad de vida y peor pronóstico, especialmente en pacientes con anticuerpos contra MDA5 y aminoacil ARNt sintetasa¹²; en AR con EPI la mortalidad es de 2 a 10 veces mayor, al compararse con controles con AR sin EPI emparejados por sexo y edad¹³.

Diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades difusas del tejido conectivo

El estándar de oro para diagnóstico de EPI-EDTC es la biopsia pulmonar; permite determinar el patrón histológico de acuerdo con la clasificación ATS/ERS y descartar otros diagnósticos diferenciales⁷. No obstante, por lo invasivo del método y la elevada morbimortalidad asociada con el procedimiento, especialmente alta en pacientes con EDTC, suele evitarse o se restringe para duda diagnóstica o diagnóstico diferencial¹⁴. Actualmente el método diagnóstico de elección es la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), con mejor sensibilidad que la radiografía de tórax; esta permite distinguir los patrones radiológicos, que tienen aceptable correlación con el patrón histológico, hecho de suma importancia para la toma de decisiones terapéuticas y el pronóstico^{7,15}.

El inconveniente más importante de la TACAR es la necesidad de exponer al paciente a radiaciones ionizantes; debido a esto, incluso en enfermedades reumatológicas con alta prevalencia de EPI como las miopatías inflamatorias idiopáticas, algunos expertos no la recomiendan como método de tamizaje¹⁶. La búsqueda de métodos de detección de EPI de bajo costo, fácil acceso y que no expongan al paciente a radiaciones ionizantes ha incrementado el interés por el ultrasonido pulmonar (USP)¹⁷.

Ultrasonido pulmonar

Las primeras descripciones de USP fueron realizadas por Lichtenstein y Axler en 1993¹⁸. En años posteriores, su uso de manera paulatina se generalizó principalmente en salas de terapia intensiva y urgencias, debido a que demostró tener mayor sensibilidad que la convencional telerradiografía de tórax para detectar entidades como neumotórax, consolidación pulmonar, síndrome intersticial y derrame pleural^{19–21}. El USP al pie de la cama del paciente críticamente enfermo puede identificar rápidamente la causa de falla respiratoria aguda como lo puntualizó el protocolo BLUE²², y orientar a la causa de falla circulatoria aguda en conjunto con ecocardiografía a través del protocolo FALLS²³. Hasta años más

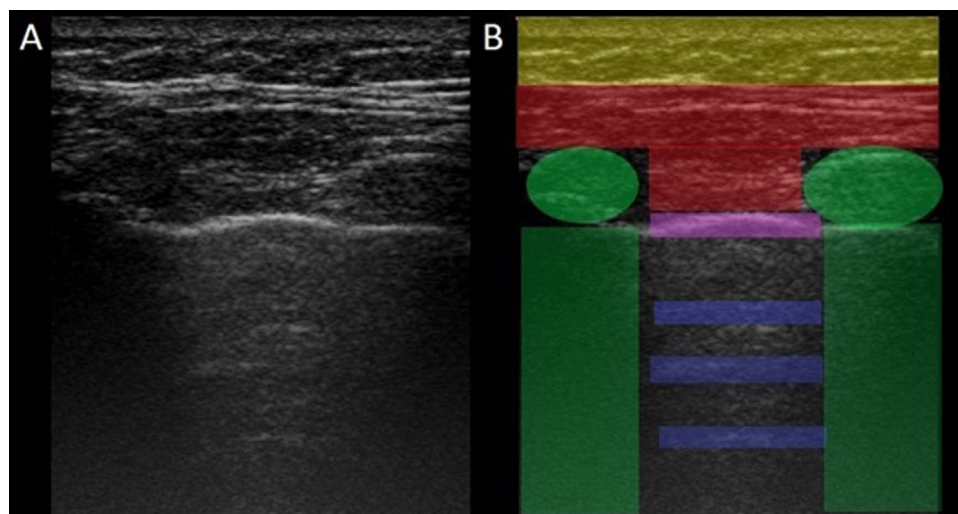


Figura 1. Imagen de ultrasonido normal realizado en paciente sano, obtenida con equipo GE Logiq 3 con transductor lineal multifrecuencia de 10-14 MHz, en el tercer espacio intercostal derecho, con paciente en posición decúbito supino y transductor en orientación longitudinal. A) Imagen original. B) Resaltado en amarillo piel y tejido celular subcutáneo; en rojo, capas miofasciales; en verde, costillas y la sombra acústica qgenran; en morado, línea pleural, y en azul, líneas A.

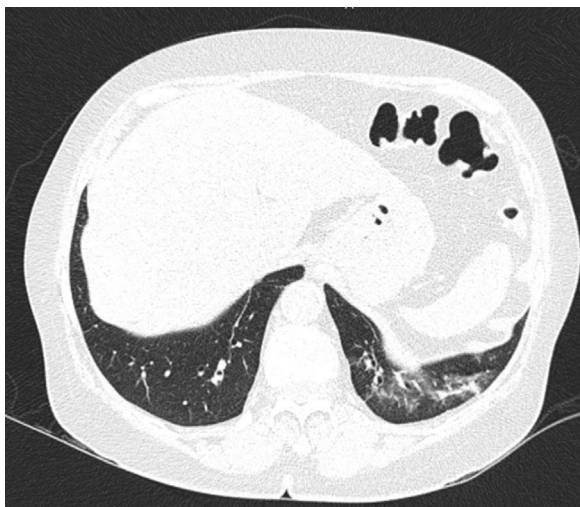


Figura 2. Tomografía de tórax de mujer de 62 años con artritis reumatoide seropositiva de larga evolución y enfermedad pulmonar intersticial.

recientes no se empezó a estudiar la utilidad del USP en el diagnóstico de las EPI.

El USP se realiza a través de los espacios intercostales con la sonda perpendicular a la superficie torácica en posición longitudinal, apoyando sus extremos proximal y caudal sobre las costillas superior e inferior que delimitan el espacio intercostal. Las referencias óseas son las crestas óseas costales. La pleura visceral y parietal se representan como una sola línea ubicada 0,5 cm por debajo de las crestas costales, llamada «línea pleural». La apariencia de las 2 imágenes costales con la línea pleural intermedia se conoce como el «signo del murciélago» (fig. 1).

En el pulmón normal, debido a la gran diferencia de impedancia acústica entre el aire y los tejidos blandos circundantes, la pleura se comporta como reflector casi perfecto de las ondas de ultrasonido; produce múltiples fenómenos de reverberación entre la línea pleural y la sonda. La línea pleural se visualiza hiperecoica, brillante, delgada y regular, con movimiento deslizante suave y sincrónico con la respiración llamado «deslizamiento pulmonar». Debajo de la línea pleural hay artefactos horizontales característicos: «líneas A», que son réplicas de la línea pleural dispuestas de forma

equidistante entre sí debido a la reverberación del ultrasonido en la línea pleural y artefactos resultantes de las capas miofasciales de la pared torácica debido a fenómenos de reverberación menores y efectos de espejo²⁴.

En la EPI se produce disminución de la impedancia acústica entre el aire pulmonar y los tejidos blandos de la pared torácica, porque parte del espacio inicialmente ocupado por el volumen de aire es sustituido por infiltración de células inflamatorias o tejido conectivo, provocando la aparición de alteraciones en la línea pleural y artefactos verticales llamados «líneas B». Las líneas B son indicativas de aumento de la densidad pulmonar subpleural antes de la consolidación y pueden estar causadas por la existencia, aunque no exclusivamente, de enfermedad intersticial²⁵. La línea pleural se vuelve irregular y engrosada y puede aparecer borrosa y fragmentada. Las líneas B se muestran como artefactos verticales en forma de rayo hiperecoico que surgen de la línea pleural y se extienden hasta el final de la pantalla sin desvanecerse, borran las líneas A y se mueven sincrónicamente con el deslizamiento pleural. La presencia de múltiples líneas B es el signo ecográfico que define al «síndrome intersticial»²⁶. En la figura 2 se muestra la TACAR de un paciente con AR y EPI; en la figura 3, los hallazgos de ultrasonido.

Búsqueda de la información

Para identificar artículos relevantes que evaluaran la utilidad del USP en pacientes con EDTC se realizó una búsqueda en el metabuscador especializado en salud PubMed. Los términos MeSH utilizados fueron «Ultrasonography», «Lung Diseases, Interstitial» y «Connective Tissue Diseases». Se construyó la estrategia de búsqueda con los descriptores y sus sinónimos usando los operadores booleanos «OR» y «AND»; en el anexo se encuentra la estrategia completa. Solo se incluyeron artículos originales. Se excluyeron duplicados, artículos de revisión, carteles y resúmenes de congresos, artículos con título/resumen no relacionado con el tema, idioma distinto al inglés o español y aquellos en los que no fue posible obtener el texto completo. Se eliminaron artículos con población pequeña (menos de 20 pacientes) y aquellos que incluyeron otras etiologías de EPI además de EDTC. La búsqueda realizada el 01/04/22 arrojó 178 registros; después de aplicar los criterios de exclusión y eliminación (proceso detallado en el flujograma que se muestra en la figura 4), el total de artículos incluidos fue 21. En la tabla 1 se resumen las características más relevantes.

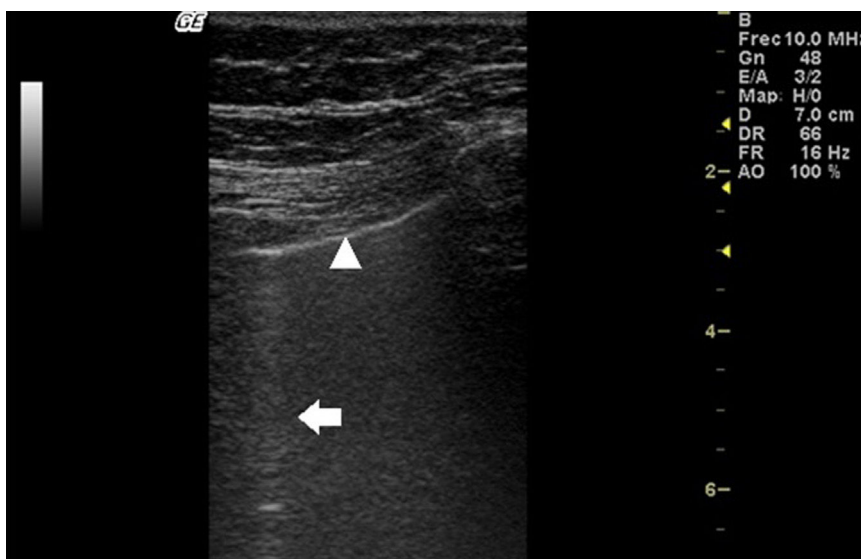


Figura 3. Ultrasonido pulmonar realizado a la misma paciente de la figura 2 con equipo GE Logiq 3, con transductor lineal multifrecuencia de 10-14 MHz, con la paciente en posición sentada y transductor en orientación longitudinal. La flecha señala una línea B. El triángulo señala la línea pleural, que se observa de aspecto irregular. Nótese la ausencia de líneas A.

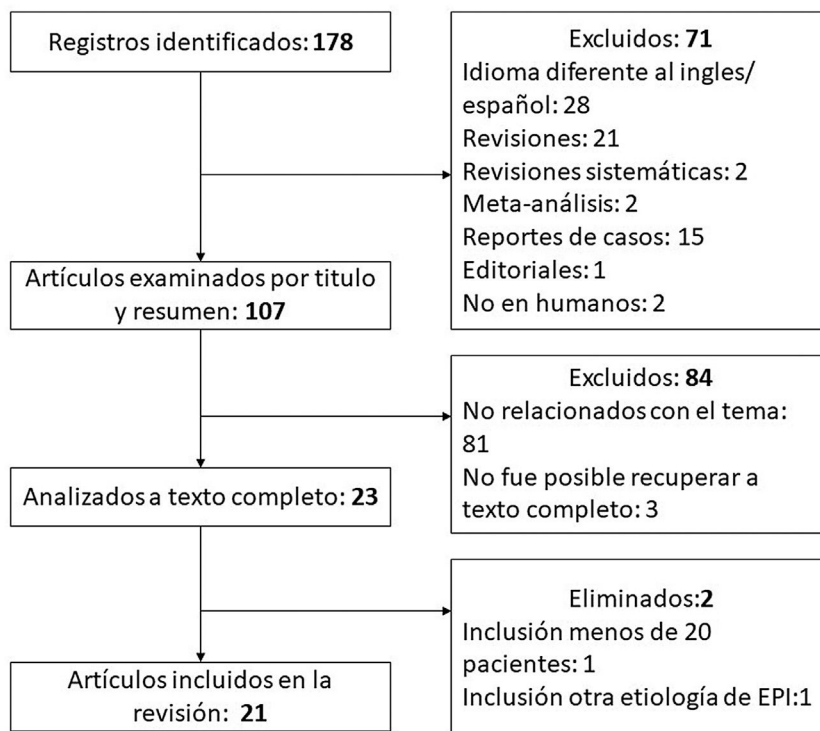


Figura 4. Flujograma que detalla el proceso de búsqueda y selección de los artículos utilizados.

Ultrasonido pulmonar en esclerosis sistémica

Detección de líneas B para diagnóstico de EPI

El primer estudio que exploró la validez del USP para el diagnóstico de EPI asociada a SSc fue publicado por Gargani et al. en 2009. En este se incluyeron 33 pacientes con diagnóstico de SSc a los que realizaron USP con transductor sectorial, mediante protocolo de exploración de 72 espacios intercostales (EIC) en tórax anterior y posterior, además de TACAR, pruebas de función respiratoria (PFT) y determinación de la capacidad pulmonar y la difusión de monóxido de carbono (DLCO). Definieron como positivo el hallazgo de 10 o más líneas B en la suma de los EIC evaluados; el 51% de los pacientes fueron positivos a este criterio y encontraron correlación positiva entre el puntaje ecográfico (número de líneas B) y la puntuación de Warrick (puntaje que evalúa la gravedad y la extensión de la EPI por tomografía) ($r=0,72$). También describieron una correlación inversa entre el número de líneas B y los valores de DLCO ($r=-0,60$). Cabe señalar que el tiempo empleado en el USP fue corto (<10 min), factible y reproducible en todos los pacientes²⁷. Posteriormente publicaron un segundo estudio, conformado por 23 de los 33 pacientes de la cohorte original, a los que realizaron TACAR y USP con transductor sectorial y lineal; el protocolo fue con 62 EIC, que demostraron una buena correlación intraclassa para el número de líneas B detectadas por ambos transductores (0,68). Además, confirmaron la correlación entre el número de líneas B y la puntuación de Warrick. Esta vez se calculó la sensibilidad (S) y la especificidad (E) y se usó como estándar de oro el resultado de la tomografía para el diagnóstico de EPI; se definieron distintos puntos de corte para el número de líneas B identificadas con el transductor sectorial (>5) y lineal (>11), debido a que el ancho del segundo puede aumentar el conteo de líneas B. Con dichos puntos de corte, el sectorial mostró S: 85% y E: 70%, comparable al desempeño del transductor lineal (S: 85% y E: 60%)²⁸.

En un diseño similar al de Gargani et al., Barskova et al. realizaron USP con transductor cardíaco y el mismo protocolo de

EIC, TACAR, ecocardiograma transtorácico y PFT a 55 pacientes con SSc. Definieron USP positiva para EPI ante la presencia de más de 3 líneas B en EIC contiguos o más de 5 líneas B en total. Confirmaron la factibilidad del USP al ser realizable en todos los pacientes y describieron variabilidad intra e interobservador aceptable: 5,1 y 7,4%, respectivamente. Encontraron una tasa de concordancia para el diagnóstico de EPI por TACAR y USP del 83%; todos los casos discordantes resultaron ser falsos positivos. Con TACAR como estándar de referencia, el 88% de los pacientes se diagnosticaron con EPI. Para determinar la utilidad del USP como método diagnóstico, realizaron curva ROC y cálculo del área bajo la curva (AUC) con un resultado de 0,94. La S y E del USP fueron de 100 y 55%, respectivamente, el valor predictivo positivo (VPP) de 78% y el valor predictivo negativo (VPN) de 100%²⁹.

En 2016 se publicó un estudio con 39 pacientes que corroboró la correlación entre el número de líneas B y la puntuación de Warrick, así como la correlación inversa de estas con la DLCO. Cabe señalar que, a diferencia de estudios previos, se usó un transductor convexo, no se exploraron regiones posteriores del tórax y se incluyeron hallazgos de capilaroscopia al análisis; pacientes con mayor daño en la capilaroscopia mostraban más líneas B³⁰. En la corriente de explorar menos EIC y con transductor lineal, podemos englobar los estudios publicados por Çakir Edis et al. en 2016 con 48 pacientes y Tardella et al. en 2018 con 34 pacientes. En ambos se usó protocolo de USP de 14 EIC. En el primero destacó que aun en protocolo reducido se mantiene una alta correlación entre el número de líneas B y el puntaje tomográfico de Warrick ($r=0,89$), además de una correlación inversa con DLCO y capacidad vital forzada. Calcularon un AUC de 0,94, usando los mismos criterios para considerar EPI por USP que Barskova et al., con observación de un rendimiento aún mayor: S del 100%, E del 84%, VPP del 90,6% y VPN del 100%³¹. Tardella et al. buscaron describir la utilidad del USP para el diagnóstico de EPI clínicamente relevante, lo que definieron como una puntuación de Warrick >7 por ser el punto de corte que correlaciona con alteración en las PFT en un estudio previo. Con el criterio de más de 10 líneas B,

Tabla 1
Resumen de los artículos incluidos

Autores	Año	Población	EIC	Transductor	Criterio de positividad	Resultados
<i>Estudios que incluyeron solo pacientes con SSc</i>						
Gargani et al. ²⁷	2009	33 SSc	72 EIC	Sectorial cardiaco	> 10 LB	Correlación (+) con puntaje de Warrick (r = 0,72)
Delle Sedie et al. ²⁸	2010	25 SSc	65 EIC	Sectorial cardiaco y lineal	> 5 LB lineal, > 11 LB sectorial	Lineal: S 85%, E 70%. Sectorial: S 85%, E 60%
Moazedi-Fuerst et al. ³³	2012	45 (25 SSc, 40 HC)	No descrito	Convexo y lineal	> 5 LB, LP > 2,8 mm	Correlación del 44% con EPI por TACAR. Mayor grosor pleural en SSc que en sanos
Barskova et al. ²⁹	2013	32 SSc	72 EIC/8 EIC	Sectorial cardiaco	> 3 LB en 2 EIC adyacentes o > 5 LB en total	S 100%, E 55%, VPN 100%, VPP 78%
Sperandeo et al. ³⁴	2015	175 SSc	No descrito	Lineal y convexo	LP > 3 mm convexo, > 1,6 mm lineal. Con o sin nódulos pulmonares	> 3-5 mm S 80%, E 99%. > 3,5 mm S 74%, E 99%. Para distintos patrones de EPI
Gigante et al. ³⁰	2016	39 SSc	No descrito	Convexo	> 3 LB en 2 EIC adyacentes o > 5 LB en total	Correlación (+) entre LB y puntaje Warrick (r = 0,81). Correlación (-) entre LB y DLCO (r = -0,63)
Çakir Edis et al. ³¹	2016	48 (15 dcSSc, 33 lcSSc)	14 EIC	Lineal	> 3 LB en 2 EIC adyacentes o > 5 LB en total	Correlación (+) con Warrick (r = 0,98) y (-) para DLCO (r = -0,65). > 24 LB S 100%, E 84% AUC 0,94
Tardella et al. ³²	2018	34 SSc	14 EIC	Lineal	> 10 LB	S 96%, E 92%, pLR 12,52
Gargani et al. ³⁶	2020	396 SSc	58 EIC	Sectorial	> 5 LB	S 92%, E 16%, VPN 92%, VPP 16%, AUC 0,67
Gasparini et al. ³⁵	2020	41 SSc (14 lcSSc, 27 dcSSc)	50 EIC	Convexo	> 10 LB/puntaje semicuantitativo.	Correlación (+) con TACAR y mayor daño capilar (r = 0,42). Correlación (-) con DLCO (r = -0,33)
<i>Estudios que incluyeron solo pacientes con AR</i>						
Moazedi-Fuerst et al. ³⁷	2014	104 (64 AR, 40 HC)	18 EIC	Convexo y lineal	LB en > 2 regiones o LP > 2,8 mm	S 97,1%, E 97,3%, VPP 94,3, VPN 98,6%
Cogliati et al. ³⁸	2014	39 AR	72/8 EIC	Convexo estándar y de bolsillo	72 EIC > 17 LB, 8 EIC > 10 LB	72 EIC: S 92%, E 72%. 8 EIC: S 69% E 88%
Mena-Vázquez et al. ⁴⁰	2021	71 (35 AR con EPI, 36 AR sin EPI)	72 EIC/8 EIC	Lineal	72 EIC > 10 LB, 8 EIC > 5 LB	AUC 0,91. 72 EIC: S 91%, E 52%, VPP 66,7%, VPN 86,9%. 8 EIC: S 65,7% E 94,1%
Fotoh et al. ³⁹	2021	150 AR	14 EIC	Lineal	> 5,5 LB	S 100, E 100, AUC 1
Di Carlo et al. ⁴¹	2022	72 AR	14 IEC	Lineal	> 9 LB	S 70%, E 97,6%, AUC 0,83 pLR 29,4
<i>Estudios que incluyeron diversas ETC</i>						
Gutierrez et al. ⁴²	2011	36 (28 SSc, 2 SSp, 1 EITC, 2 ASyS, 2 DM, 1 EMTC)	50 EIC/14 EIC	Convexo	> 10 LB	Correlación (+) con Warrick
Tardella et al. ⁴³	2012	34 (26 SSc, 2 ASyS, 2 DM, 1 EMTC, 1 EITC)	50 EIC	Convexo	> 10 LB	Correlación (+) con Warrick (r = 0,87)
Aghdashi et al. ⁴⁴	2013	31 (19 SSc, 8 AR, 2 superposición, 1 SSp, 1 DM)	10 EIC	Lineal	> 5 LB	S 73,5%, E 88,2%, VPP 95,2%, VPN 51,2%
Pinal-Fernandez et al. ⁴⁶	2015	37 (21 ASyS, 16 SSc)	72 EIC	Lineal	IP > 21%	AUC 0,93. S 79%, E 100%
Moazedi-Fuerst et al. ⁴⁵	2015	94 (25 AR, 6 LES, 14 SSc, 49 HC)	18 EIC	Convexo	Número de EIC con LB	Mayor número de LB en EPI
Buda et al. ⁴⁷	2021	176 (22 AR, 46 SSp, 30 SSc, 35 VAA, 25 LES, 18 DM)	16 EIC	Convexo y lineal	Anormalidades pleurales + LB bilaterales	S 99,3%, E 96,4%

AR: artritis reumatoide; ASyS: síndrome antisintetasa; AUC: área bajo la curva; dcSSc: esclerosis sistémica cutánea difusa; DM: dermatomiositis; E: especificidad; EIC: espacios intercostales; EITC: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; HC: controles sanos; IP: irregularidad pleural; LB: líneas B; lcSSc: esclerosis sistémica cutánea limitada; LES: lupus eritematoso sistémico; LP: línea pleural; pLR: razón de verosimilitud positiva; r: rho; S: sensibilidad; SSc: esclerosis sistémica; SSp: síndrome de Sjögren primario; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; VAA: vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

observaron: S del 96,3%, E del 92,3% y razón de verosimilitud de 12,52³².

Detección de anomalías pleurales para diagnóstico de EPI

Moazedi-Fuerst et al. describieron en 2012 una mayor frecuencia de alteraciones en USP en pacientes con SSc, que incluyó engrosamiento en línea pleural y apariencia fragmentada, al comparar con controles sanos³³. El trabajo de Sperandeo et al. profundizó en esta área y realizaron USP con transductor convexo en

tórax anterior y lateral, TACAR y PFT a 175 pacientes con SSc. El análisis de USP se enfocó en detectar alteraciones de la línea pleural; cuando se encontró > 3 mm, se calificó como engrosamiento, y > 5 mm como engrosamiento grave. Para establecer este punto de corte previamente se realizó USP en 200 controles sanos, con obtención de un grosor medio de la línea pleural de 1,4 ± 1,1 mm. Se probó la utilidad de USP para detectar distintos patrones de EPI por tomografía; para el patrón reticular se describió un AUC de 0,95, S del 80% y E del 99%, y para el patrón reticulonodular con panalización, AUC de 0,99, S del 74% y E del 99%. El mejor

rendimiento fue para solo panalización: AUC de 0,99, S del 90,1% y E del 99%³⁴.

Ultrasonido pulmonar para pronóstico

En 2020 se publicaron los resultados de un estudio con 39 pacientes con SSc; el número de líneas B evaluadas al inicio correlacionó con el cambio en DLCO observado a 12 meses, con potencial predicción de empeoramiento de la EPI³⁵. En el mismo año, Gargani et al. enfatizaron la posible utilidad del USP en el pronóstico. Incluyeron 396 pacientes con SSc a los que realizaron USP en protocolo de 58 EIC con transductor sectorial. Tras el seguimiento medio de 28 meses, 50 pacientes desarrollaron EPI o tuvieron un empeoramiento de una EPI ya diagnosticada. El número de líneas B en el tórax posterior mostró ser de utilidad moderada para predecir alguno de estos eventos; se calculó un AUC de 0,67 y el punto de corte de más de 5 líneas B mostró S del 92%, E del 16%, VPN del 92% y VPP del 16%. La presencia de más de 5 líneas B en el tórax posterior confirió un cociente de riesgo (HR) de 5,5 para desarrollo o empeoramiento de EPI. En el análisis multivariado persistió relevante y estadísticamente significativo (HR 3,37), incluso mayor que el HR conferido por positividad para anticuerpos contra topoisomerasa 1 (HR 2,98)³⁶.

Ultrasonido pulmonar en artritis reumatoide

Moazedi-Fuerst et al. publicaron en 2014 un estudio piloto en esta población. Incluyeron 64 pacientes con AR sin síntomas respiratorios, realizaron PFT que resultaron normales en todos los sujetos, el USP se realizó en 18 regiones, utilizaron un transductor convexo para evaluar las líneas B y un transductor lineal para las características de la línea pleural. Definieron EPI por USP a la presencia de líneas B en 2 o más regiones, así como engrosamiento pleural > 2,8 mm. Fueron positivos a este criterio 18 (28%) de los 64 pacientes con AR; al realizar TACAR a todos los pacientes, el diagnóstico de EPI se confirmó en 17 de los 18 identificados por USP. De modo paralelo estudiaron 40 voluntarios sanos; solo se describieron alteraciones en el USP en 3 (7%) de ellos, no realizaron TACAR en este grupo por motivos éticos. Se calculó una S del 97,1%, E del 97,3%, VPP del 94,3% y VPN del 98,6%³⁷. En el mismo año, Cogliati et al. confirmaron la utilidad del USP, describiendo que el rendimiento no disminuye significativamente cuando se realiza por un médico con poco entrenamiento (2 sesiones de 3 h para reconocer líneas B) o al usar equipo de ultrasonido portátil comparado con un médico experto y el uso de equipo estándar, ni al realizar un protocolo de EIC reducido (8 regiones en tórax anterior y lateral) contra protocolo extendido de 72 EIC³⁸.

En 2021, en un estudio de casos y controles, Fotoh et al. estudiaron 75 pacientes con AR+EPI previamente diagnosticada por TACAR y 75 pacientes con AR sin EPI, emparejados por sexo y edad. Realizaron USP con protocolo de 14 EIC; el análisis de AUC mostró un rendimiento excepcional (AUC = 1) al establecer el punto de corte > 5,5 líneas B con S del 100% y E del 100%. En seguimiento a un año, el 33% de los pacientes del grupo EPI + AR fallecieron; en el análisis multivariado identificaron una razón de momios de 1,53 para mortalidad en pacientes con más de 28 líneas B. Adicionalmente, estudiaron un marcador sérico de daño pulmonar (Krebs von den Lungen-6) y encontraron concordancia alta ($r = 0,96$) entre los niveles de este y el conteo de líneas B por USP³⁹. En el mismo año y con el mismo diseño, pero con menor número de pacientes (35 AR + EPI y 36 AR sin EPI), se describió un índice simplificado, en el que tomaron en cuenta el conteo de líneas B solo en 8 EIC, que fue desarrollado a partir de explorar por USP 72 EIC y seleccionar solo los espacios que mostraron mayor correlación con EPI⁴⁰.

El estudio más reciente que aborda la EPI en AR se publicó en 2022 y se enfocó en detectar EPI clínicamente relevante, lo

que definieron como porcentaje de área pulmonar afectada por fibrosis > 10,7% en TACAR mediante método semiautomatizado por ordenador. En este protocolo que explora 14 EIC encontraron un buen rendimiento, con AUC de 0,83; el punto de corte de mayor rendimiento diagnóstico (más de 9 líneas B) obtuvo S del 70%, E del 97% y razón de verosimilitud de 29⁴¹.

Ultrasonido pulmonar en grupos con diversas enfermedades reumáticas

Poco tiempo después de que se demostrara la utilidad del USP para el diagnóstico de EPI en pacientes con SSc se comenzó a estudiar en otras cohortes, que se conformaban con diversas enfermedades reumáticas. En 2011 se publicó el primer estudio de este tipo, que incluyó 36 pacientes con SSc, síndrome antisintetasa, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, en el que describieron por primera vez el protocolo de USP explorando 14 EIC. Derivado de la exploración más extensa y tras seleccionar los EIC de mayor accesibilidad y que con mayor frecuencia mostraban anomalías, confirmaron que en este grupo heterogéneo de pacientes también hubo correlación entre puntuación de USP y puntuación de daño observado por tomografía; de manera adicional, demostraron buena correlación entre lo observado mediante el protocolo extendido y reducido de EIC, mientras que este último es más rápido de realizar (8,3 vs. 23,3 min)⁴². En 2012 Tardella et al. confirmaron la correlación entre puntuaciones de USP y TACAR en otro grupo de pacientes similar en el que exploraron 50 EIC⁴³. Con menos pacientes y diversidad de enfermedades (31 pacientes con SSc, AR, dermatomiositis, síndrome de superposición), en 2013 Aghdashi et al. determinaron S del 73% y E del 88,2% al explorar solo 10 EIC; tomaron como punto de corte más de 5 líneas B⁴⁴. En 2015 se publicaron 2 estudios extra que igualmente apuntaron alta S y E del USP en población similar^{45,46}. Finalmente, en 2021 Buda et al. informaron uno de los estudios con mayor número de pacientes y diversidad; incluyeron 180 pacientes con AR, LES, SSc, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y síndrome de Sjögren. Al combinar alteraciones en la línea pleural con presencia de líneas B obtuvieron S del 99,3% y E del 96,4% para el diagnóstico de EPI⁴⁷.

Otras posibles causas de síndrome intersticial ultrasonográfico en pacientes con enfermedades reumáticas

Con la evidencia existente sobre la utilidad del USP en EDTC y EPI, es indispensable reconocer que los cambios identificados no son del todo específicos. El síndrome intersticial que implica la aparición de múltiples líneas B, con punto de corte variable según el equipo y el tipo de transductor empleado, traduce alteraciones tisulares inespecíficas, como cambios en el depósito de matriz extracelular, aumento de la permeabilidad vascular y edema o aumento de la celularidad, independientemente de si se trata o no de contexto inflamatorio. En este sentido, enfermedades como insuficiencia cardíaca congestiva y procesos infecciosos podrían originar cambios imagenológicos indistinguibles de lo descrito en EPI^{25,48}.

Enfermedades reumáticas se relacionan con déficit de la función inmunológica tanto por mecanismos propios de la enfermedad como por el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales y biológicos. En artropatías inflamatorias el uso de metotrexato y leflunomida ha demostrado un incremento del riesgo de infecciones, desde un 20% hasta un 40-60% con el uso de glucocorticoides. Los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos, principalmente inhibidores del factor de necrosis tumoral, incrementan el riesgo de neumonía bacteriana sobre todo en el primer año de empleo⁴⁹. En SSc, el 30% de las causas de muerte no atribuible a la enfermedad son

de etiología infecciosa⁵⁰, mientras que en LES las enfermedades infecciosas pulmonares son la principal causa de hospitalización, con un incremento de la mortalidad del 36% asociado a neumonía grave en unidades de cuidados intensivos^{51,52}.

El USP ha demostrado una S del 77% para la detección de neumonía en los departamentos de urgencias, un 25% más que la radiografía de tórax convencional⁵³. Existen protocolos de evaluación con distintas zonas de exploración pulmonar ultrasonográfica que pueden alcanzar una S de hasta el 97%. Los principales cambios observados incluyen consolidaciones, síndrome intersticial y anomalías de la línea pleural⁵⁴.

Estos patrones ultrasonográficos son variables según el tiempo de evolución del cuadro y el patógeno involucrado. Síndrome intersticial se ha descrito específicamente en neumonía por *Chlamydia*, *Pneumocystis*, sarampión y virus de la influenza. En los últimos 2 años y tras el impacto de la pandemia por COVID-19, el USP ganó mayor auge en la detección oportuna de la enfermedad, dirección de procedimientos y toma de decisiones en sitios hospitalarios de atención respiratoria. En etapas iniciales la infección por SARS-CoV-2 suele manifestarse con líneas B multifocales, que con el paso del tiempo se vuelven confluentes y más tarde pueden formar consolidaciones subpleurales⁵⁵.

Otro diferencial por considerar en síndrome intersticial ultrasonográfico incluye los cambios producidos por congestión pulmonar en falla cardiaca. Enfermedades reumáticas, principalmente AR, tienen amplia evidencia del riesgo asociado con morbimortalidad cardiovascular. Pacientes con AR tienen el doble de riesgo de falla cardiaca que la población general, incluso en ausencia de cardiopatía isquémica⁵⁶. Disfunción endotelial, inflamación miocárdica y aterosclerosis acelerada forman parte del proceso fisiopatológico de la falla cardiaca relacionada con esta y otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas como LES, SSc y enfermedad mixta del tejido conectivo⁵⁷.

Estudios comparativos entre la afectación pulmonar por falla cardiaca y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por USP demostraron que, en ambos, es frecuente la observación de líneas B confluentes, con ausencia de anomalías de la línea pleural y consolidaciones en caso de falla cardiaca⁵⁸, por lo que el cuadro clínico y las características del paciente son aún mandatorios para una evaluación diagnóstica apropiada.

Conclusiones

El USP se posiciona como herramienta útil para el diagnóstico de EPI en diversas EDTC; es de fácil acceso y bajo costo, con rendimiento diagnóstico cercano al actual estándar de oro, con la ventaja de evitar la exposición a radiaciones ionizantes. Ha demostrado mayor sensibilidad que otros métodos de bajo costo, como la radiografía de tórax y PFT. Actualmente no se ha llegado a un consenso para establecer el protocolo de exploración estándar, sin embargo, diversos estudios han señalado un desempeño comparable entre protocolos extendidos de más de 50 EIC y los de exploración reducida de 14 y 10 EIC que consumen menos tiempo. Como ventaja adicional cabe resaltar que incluso cuando el estudio es realizado por personal con poco tiempo de entrenamiento, el rendimiento diagnóstico no se ve afectado de forma significativa. La detección de líneas B es el signo más estudiado, pero el considerar en la evaluación alteraciones pleurales y nódulos subpleurales parece aumentar S y E.

Una de las principales desventajas a considerar es que ante un USP positivo aún se requiere realizar TACAR para identificar el patrón imagenológico por la correlación con patrones histológicos y la implicación terapéutica y pronóstica que esto conlleva. Así mismo, existen otras entidades que pueden causar síndrome intersticial ultrasonográfico con el aumento de líneas B que lo caracteriza y fueron excluidas sistemáticamente en todos los estudios,

por lo que se deben tener en cuenta en la práctica real como posibles causas de falsos positivos.

Tomando en cuenta el rendimiento diagnóstico y las ventajas y desventajas expuestas, podemos considerar que la mayor utilidad del USP es como método de tamizaje para EPI en pacientes con EDTC. Existe menor evidencia de su utilidad para pronóstico y falta evaluar su potencial como herramienta de seguimiento en pacientes con EPI ya establecida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexos. Estrategia de búsqueda completa.

(((((Connective Tissue Diseases[MeSH Terms]) OR (Connective Tissue Diseases[Title/Abstract])) OR (Disease, Connective Tissue[Title/Abstract])) AND (((((((((((((Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) OR (Lung Diseases, Interstitial[Title/Abstract])) OR (Diffuse Parenchymal Lung Disease[Title/Abstract])) OR (Interstitial Lung Diseases[Title/Abstract])) OR (Diffuse Parenchymal Lung Diseases[Title/Abstract])) OR (Interstitial Lung Disease[Title/Abstract])) OR (Lung Disease, Interstitial[Title/Abstract])) OR (Pneumonia, Interstitial[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumonia[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumonias[Title/Abstract])) OR (Pneumonias, Interstitial[Title/Abstract])) OR (Pneumonitis, Interstitial[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumonitides[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumonitis[Title/Abstract])) OR (Pneumonitides, Interstitial[Title/Abstract])) AND (((Ultrasonography[MeSH Terms]) OR (Ultrasonography[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Ultrasound[Title/Abstract] OR Diagnostic Ultrasounds[Title/Abstract] OR Ultrasound, Diagnostic[Title/Abstract] OR Ultrasound Imaging[Title/Abstract] OR Imaging, Ultrasound[Title/Abstract] OR Imagings, Ultrasound[Title/Abstract] OR Echotomography[Title/Abstract] OR Ultrasonic Imaging[Title/Abstract] OR Imaging, Ultrasonic[Title/Abstract] OR Sonography, Medical[Title/Abstract] OR Medical Sonography[Title/Abstract] OR Ultrasonographic Imaging[Title/Abstract] OR Imaging, Ultrasonographic[Title/Abstract] OR Imagings, Ultrasonographic[Title/Abstract] OR Ultrasonographic Imagings Echography[Title/Abstract] OR Diagnosis, Ultrasonic[Title/Abstract] OR Diagnoses, Ultrasonic[Title/Abstract] OR Ultrasonic Diagnoses[Title/Abstract] OR Ultrasonic Diagnosis[Title/Abstract] OR Echotomography, Computer[Title/Abstract] OR Computer Echotomography[Title/Abstract] OR Tomography, Ultrasonic[Title/Abstract] OR Ultrasonic Tomography[Title/Abstract]))))

Bibliografía

- Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *BMJ* [Internet]. 2015;350:3503512, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h2072>.
- Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - Mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10:728–39, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.149>.
- Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383:958–68, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2031135?url_ver=Z39.88-2003.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277–304.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733–48.

6. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:85–96.
7. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2019;94:309–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.002>.
8. Sesé L, Khamis W, Jeny F, Uzunhan Y, Duchemann B, Valeyre D, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *Presse Med*. 2020;49:104023.
9. Cortes-Telles A. Panorama de la enfermedad pulmonar intersticial en el sureste de México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59:55–64.
10. Ng KH, Chen DY, Lin CH, Chao WC, Chen YM, Chen YH, et al. Risk of interstitial lung disease in patients with newly diagnosed systemic autoimmune rheumatic disease: A nationwide, population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2020;50:840–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.07.011>.
11. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med [Internet]*. 2020;8:304–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1).
12. Fujisawa T. Management of myositis-associated interstitial lung disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:347.
13. Hyldegaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1700–6.
14. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1161–7.
15. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: A comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol [Internet]*. 2018;14:69–82, <http://dx.doi.org/10.1080/17446666.2018.1411190>.
16. Hallowell R, Paik JJ. Myositis-associated interstitial lung disease: A comprehensive approach to diagnosis and management. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2022;40:373–383. <https://authproxy.bma.org.uk/process/redirects?url=https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=33769263>.
17. Wang YK, Gargani L, Barskova T, Furst DE, Cerinic MM. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A literature review. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:2062069.
18. Lichtenstein D, Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit. Prospective study of 150 consecutive patients. *Intensive Care Med*. 1993;19:353–5.
19. Rowan KR, Kirkpatrick AW, Liu D, Forkheim KE, Mayo JR, Nicolaou S. Traumatic pneumothorax detection with thoracic US: Correlation with chest radiography and CT - Initial experience. *Radiology*. 2002;225:210–4.
20. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004;100:9–15.
21. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The comet-tail artifact: An ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med*. 1999;25:383–8.
22. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE protocol. *Chest*. 2008;134:117–25.
23. Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol: Two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147:1659–70.
24. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:25310.
25. Soldati G, Smargiassi A, Demi L, Inchingolo R. Artfactual lung ultrasonography: It is a matter of traps, order, and disorder. *Appl Sci*. 2020;10:15701614.
26. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38:577–91.
27. 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 (Oxford)*. 2009;48:1382–7.
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 [Internet]*. 2010;28 5 Suppl 62:S54, <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=4231>.
29. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carneseccchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:390–5.
30. 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;11:213–7.
31. Çakir Edis E, Hatipoğlu ON, Pamuk ÖN, Mutlucan Eraslan R, Aktöz M, Tuncel SA. Effectiveness of thoracic ultrasonography in the evaluation of the severity of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Arch Rheumatol*. 2016;31:364–70.
32. Tardella M, di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. 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 (Baltimore)*. 2018;97:e0566.
33. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1621–5.
34. 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 [Internet]*. 2015;44:389–98, <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2015.1011228>.
35. Gasperini ML, Gigante A, Iacolare A, Pellicano C, Lucci S, Rosato E. The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39:119–23.
36. Gargani L, Bruni C, Romei C, Frumento P, Moreo A, Agoston G, et al. Prognostic value of lung ultrasound B-lines in systemic sclerosis. *Chest [Internet]*. 2020;158:1515–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.075>.
37. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:199–203.
38. Cogliati C, Antivalle M, Torzillo D, Birocchi S, Norsa A, Bianco R, et al. Standard and pocket-size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1497–503.
39. Fotoh DS, Helal A, Rizk MS, Esaily HA. Serum Krebs von den Lungen-6 and lung ultrasound B lines as potential diagnostic and prognostic factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40:2689–97.
40. Mena-Vázquez N, Jimenez-Núñez FG, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Ariza S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, et al. Correction to: Utility of pulmonary ultrasound to identify interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:2527.
41. Di Carlo M, Tardella M, Filippucci E, Carotti M, Salaffi F. Lung ultrasound in patients with rheumatoid arthritis: Definition of significant interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2022;40:495–500.
42. 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.
43. 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. *J Rheumatol*. 2012;39:1641–7.
44. 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;6:562–6.
45. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lutfi A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:87–91.
46. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Núñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:136–41.
47. Buda N, Wojteczek A, Masiak A, Piskunowicz M, Batko W, Zdrojewski Z. Lung ultrasound in the screening of pulmonary interstitial involvement secondary to systemic connective tissue disease: A prospective pilot study involving 180 patients. *J Clin Med*. 2021;10:4114.
48. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Seibel A, Wastl D, et al. Lung B-line artefacts and their use. *J Thorac Dis*. 2016;8:1356–65.
49. Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: Non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol [Internet]*. 2020;16:207–28, <http://dx.doi.org/10.1080/17446666.2019.1705785>.
50. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUS-TAR) Database. *J Rheumatol*. 2010;37:1488–501.
51. Zhang B, Zheng L, Huang Y. Severe pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Z Rheumatol [Internet]*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-022-01172-x>. En prensa.
52. García-Guevara G, Ríos-Corzo R, Díaz-Mora A, López-López M, Hernández-Flores J, Fragoso-Loyo H, et al. Pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus: Epidemiology, microbiology and outcomes. *Lupus*. 2018;27:1953–9.
53. Unlukaplan IM, Dogan H, Ozucluk DN. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. *J Pak Med Assoc*. 2020;70:989–92.
54. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2014;15:50509.
55. Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, et al. Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound Med Biol [Internet]*. 2020;46:2908–17, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32807570>.
56. Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial dysfunction and heart failure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:184–99.
57. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Vartela V, Rigopoulos A, et al. Pathophysiology and imaging of heart failure in women with autoimmune rheumatic diseases. *Heart Fail Rev*. 2019;24:489–98.
58. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: A useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:16.