



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Correlación de los hallazgos ecográficos  
pleuropulmonares con el puntaje tomográfico por Goh  
en pacientes con esclerosis sistémica o artritis  
reumatoide con enfermedad pulmonar intersticial.**

**Autor**  
Santiago Cuero Daza

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina; Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2023



**Correlación de los hallazgos ecográficos pleuropulmonares  
con el puntaje tomográfico por Goh en pacientes con  
esclerosis sistémica o artritis reumatoide con enfermedad  
pulmonar intersticial.**

**Santiago Cuero Daza**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de:

**Especialista en Medicina Interna**

Avalado por:

Dr. Gerardo Quintana López

Profesor titular

Departamento de Medicina interna

Médico internista, Reumatólogo.

Codirector (a):

Luis Javier Cajas Santana

Médico internista, Reumatólogo.

Línea de Investigación:

Reumatología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina; Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2023



*(Dedicatoria o lema)*

*A mi familia, por ser el motor que me impulsó  
y apoyó para lograr este sueño.*



## Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Santiago Cuero

---

Nombre

Fecha 06/12/2023





## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional de Colombia, que abrió sus puertas y me ha permitido formarme como profesional.

## Resumen

### **Correlación de los hallazgos ecográficos pleuropulmonares con el puntaje tomográfico por Goh en pacientes con esclerosis sistémica o artritis reumatoide con enfermedad pulmonar intersticial.**

**Introducción:** La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con artritis reumatoide (AR) y esclerosis sistémica (ES). La tomografía de tórax es el examen de elección para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes; sin embargo, el costo, radiación ionizante y disponibilidad limita su uso. La ecografía pleuropulmonar en protocolo acortado de 14 puntos es una alternativa diagnóstica que ha demostrado buena correlación con hallazgos y puntajes tomográficos en EPI; sin embargo, la correlación de los hallazgos ecográficos de líneas B y anomalías pleurales con el puntaje tomográfico de Goh es desconocido.

**Objetivos:** Estimar la correlación entre el número de líneas B y anomalías pleurales identificadas por ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos y el puntaje tomográfico de Goh para determinar la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR o ES.

#### **Métodos:**

Estudio de pruebas diagnósticas en pacientes con diagnóstico de AR o ES y EPI que asistieron a la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Universitario Nacional; con realización de ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos y análisis de la correlación con índice tomográfico de Goh.

#### **Resultados**

Se incluyó un total de 72 pacientes, con una edad media de 62 años, 82 % mujeres, 52,8 % con esclerosis sistémica y el restante con artritis reumatoidea. Más del 50% de los pacientes tenían un compromiso menor del 5% cuantificado por tomografía.

En el análisis de correlación entre la tomografía de tórax y el conteo total de líneas B o número de ventanas con alteración de la línea pleural se encontró que en imágenes ecográficas lineales era del 0,61 (Correlación de Rho de Spearman) ( $p < 0,001$ ) para la

presencia de líneas B y de 0,63 ( $p < 0,001$ ) para las alteraciones pleurales y en imágenes convexas era del 0,63 ( $p < 0,001$ ) y del 0,64 ( $p < 0,001$ ) respectivamente.

Se determinó el rendimiento discriminado de la ecografía pleuropulmonar en la detección de anomalías pleuropulmonares, según el grado de severidad de la EPID definido por tomografía, encontrando que éste es mayor cuando el compromiso intersticial supera el 10% con un AUC cercano a 0,8 (IC 0,7-0,9).

### **Conclusiones**

La ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos demuestra un buen grado de correlación con el índice tomográfico de Goh para la cuantificación de la EPI en pacientes con AR y ES. En especial demuestra mayor rendimiento en pacientes con un compromiso superior al 10 %, que es relevante al momento de definir tratamientos específicos.

**Palabras clave:** Artritis reumatoidea, esclerosis sistémica, ecografía pleuropulmonar, tomografía de tórax, enfermedad pulmonar intersticial.

## Abstract

### **Correlation of pleuropulmonary ultrasound findings with the Goh tomographic score in patients with systemic sclerosis or rheumatoid arthritis with interstitial lung disease.**

**Introduction:** Interstitial lung disease (ILD) is one of the main causes of morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA) and systemic sclerosis (SS). Chest tomography is the test of choice for the diagnosis, treatment, and monitoring of patients; however, cost, ionizing radiation, and availability limit its use. Pleuropulmonary ultrasound in a shortened 14-point protocol is a diagnostic alternative that has demonstrated good correlation with tomographic findings and scores in PID; However, the correlation of ultrasound findings of B lines and pleural abnormalities with the Goh tomographic score is unknown.

**Objectives:** Estimate the correlation between the number of B lines and pleural abnormalities identified by pleuropulmonary ultrasound with a shortened 14-point protocol and the Goh tomographic score to determine the extent of interstitial lung disease in patients with RA or SS.

#### **Methods:**

Study of diagnostic tests in patients diagnosed with RA or SS and ILD who attended the outpatient clinic of the rheumatology service of the National University Hospital; with pleuropulmonary ultrasound performed with a shortened 14-point protocol and analysis of the correlation with the Goh tomographic index.

#### **Results**

A total of 72 patients were included, with a mean age of 62 years, 82% women, 52.8% with systemic sclerosis and the remainder with rheumatoid arthritis. More than 50% of patients had less than 5% involvement quantified by tomography.

In the correlation analysis between the chest tomography and the total count of B lines or number of windows with alteration of the pleural line, it was found that in linear ultrasound

images it was 0.61 (Sperman's Rho Correlation) ( $p < 0.001$ ) for the presence of B lines and 0.63 ( $p < 0.001$ ) for pleural alterations and in convex images it was 0.63 ( $p < 0.001$ ) and 0.64 ( $p < 0.001$ ) respectively.

The discriminative performance of pleuropulmonary ultrasound in the detection of pleuropulmonary abnormalities was determined, according to the degree of severity of ILD defined by tomography, finding that this is greater when interstitial involvement exceeds 10% with an AUC close to 0.8 (CI 0.7-0.9).

### **Conclusions**

Pleuropulmonary ultrasound with a shortened 14-point protocol demonstrates a good degree of correlation with the Goh tomographic index for the quantification of ILD in patients with RA and SS. It demonstrates greater performance in patients with a compromise greater than 10%, which is relevant when defining specific treatments.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, pleuropulmonary ultrasound, chest tomography, interstitial lung disease.

# Contenido

Pág.

## Tabla de contenido

Resumen.....	2
Lista de figuras.....	8
Lista de tablas.....	9
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	10
Introducción.....	11
1. Capítulo 1- Marco teórico.....	13
1.1 Compromiso pulmonar.....	16
1.2 Ecografía pulmonar en reumatología .....	18
1.3 Metodología para el examen pulmonar en ecografía .....	21
2. Justificación.....	24
3. Objetivos.....	26
4. Métodos.....	27
4.1 Pregunta de investigación .....	27
4.2 Diseño.....	27
4.3 Población.....	27
4.4 Criterios de elegibilidad.....	27
4.5 Tamaño de la muestra.....	30
4.6 Muestreo.....	30
4.7 Procedimientos del estudio .....	30
4.7.1 Captación de pacientes.....	30
4.7.2 Instrumento de medición ecográfico.....	31
4.7.3 Valoración ecográfica.....	31
4.7.4 Valoración tomográfica .....	32
4.7.5 Determinación de correlación .....	33
4.7.6 Recolección de información y creación de base de datos.....	33

4.7.7	Análisis estadístico.....	33
5.	Sesgos .....	35
6.	Consideraciones éticas.....	36
7.	Resultados .....	37
8.	Conclusiones .....	55
9.	Recomendaciones.....	58
A.	Anexo 1: Protocolo de Lectura – Ecografía pleuro-pulmonar de 14 puntos.....	59
B.	Anexo 2: Protocolo de lectura- Tomografía de tórax.....	59
	Bibliografía.....	61

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Niveles tomográficos en plano transversal en puntaje de Goh.....	17
<b>Figura 2.</b> Líneas B.....	18
<b>Figura 3.</b> Imagen esquemática de formación de artefactos de líneas B .....	19
<b>Figura 4.</b> Ubicaciones en la valoración extendida de 50 puntos.....	23
<b>Figura 5.</b> Relación entre el el número de líneas B visión lineal y la extensión por tomografía.....	39
<b>Figura 6.</b> Relación entre el número de alteraciones pleurales visión lineal y la extensión por tomografía.....	39
<b>Figura 7.</b> Relación entre el número de líneas B visión convexa virtual y la extensión por tomografía.....	40
<b>Figura 8.</b> Relación entre el número de alteraciones pleurales visión convexa virtual y la extensión por tomografía.....	40
<b>Figura 9.</b> Curvas de característica operativa del receptor (ROC) para visualizaciones lineales .....	42
<b>Figura 10.</b> Curvas de característica operativa del receptor (ROC) para visualizaciones convexas.....	43



## Lista de tablas

	Pág.
<b>Tabla 1:</b> Criterios clasificatorios Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010.....	14
<b>Tabla 2:</b> Criterios clasificatorios Esclerosis sistémica ACR/EULAR 2013.....	15
<b>Tabla 3:</b> Índice tomográfico semi cuantitativo de Warrick .....	20
<b>Tabla 4:</b> Índice ecográfico semi cuantitativo de Buda.....	23
<b>Tabla 5:</b> Variables.....	28
<b>Tabla 6:</b> Valores de área bajo la curva según diferentes puntos de severidad en tomografía .....	41
<b>Tabla 7-14:</b> Valores de sensibilidad y especificidad según extensión del compromiso pulmonar .....	41
<b>Tabla 15:</b> Asociación entre las alteraciones ecográficas y la extensión de la enfermedad por tomografía.....	54

## Abreviaturas

### Abreviatura Término

---

<i>AR</i>	Artritis reumatoidea
<i>ACA</i>	Anticuerpos anticentrómero
<i>ACR</i>	American College of Rheumatology
<i>Anti-CCP</i>	Anticuerpos antipéptidos citrulinados
<i>DLCO</i>	Difusión de monóxido de carbono
<i>EULAR</i>	European Alliance of Associations for Rheumatology
<i>EPI</i>	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>ES</i>	Esclerosis sistémica
<i>TACAR</i>	Tomografía de tórax de alta resolución

## Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con artritis reumatoide (AR) y esclerosis sistémica (ES). La tomografía de tórax es el examen de elección para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes, sin embargo, su costo, radiación ionizante y disponibilidad limita su uso durante el seguimiento. La ecografía pleuropulmonar en protocolo acortado de 14 puntos es una alternativa diagnóstica por su bajo costo, radiación no ionizante y amplia disponibilidad la cual ha demostrado buena correlación con varios hallazgos y puntajes tomográficos en EPI. Sin embargo, la correlación de los hallazgos ecográficos de líneas B y anomalías pleurales con el puntaje tomográfico de Goh es desconocido.

**Objetivo:** Estimar la correlación entre el número de líneas B identificadas por ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos y el puntaje tomográfico de Goh para determinar la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR o ES.

**Metodología:** Estudio de pruebas diagnósticas. Se incluirán pacientes con diagnóstico de AR o ES que presenten EPI y asistan a la consulta externa de Reumatología durante el periodo 2022-I.

Se realizará ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos por reumatólogo entrenado, previa firma de consentimiento informado. Se realizará la descripción general de los sujetos de investigación, en análisis univariado, según la naturaleza de las variables. Se describirán las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas; también se describirán las respectivas medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, medias con desviación estándar para las

variables con distribución normal y medianas con rangos intercuartílicos para las que tengan distribución no normal. El análisis de correlación de las variables puntaje de Goh continuo y conteo de líneas B se determinará según su distribución. En caso de distribución normal de ambas variables se empleará el coeficiente de correlación de Pearson, en caso de distribución no normal de una o ambas variables se empleará el coeficiente de correlación de Spearman. El análisis de la concordancia entre la variable de puntaje tomográfico de Goh dicotomizado con cada una de las variables de alteraciones pleurales (presencia o no de engrosamiento, borramiento, irregularidad y nódulos pleurales) se estimará el índice Kappa. Se considerará un nivel de significación estadística menor de 0,05.

## 7. Capítulo 1: Marco teórico

La artritis reumatoide (AR) y la esclerosis sistémica (ES) corresponden a enfermedades autoinmunes sistémicas de compromiso predominantemente articular y microvascular-fibrosante, respectivamente. Se caracterizan por su evolución crónica, incapacitante y multiorgánica mediada principalmente por desregulación de la respuesta inmune innata/adaptativa y la presencia frecuente de anticuerpos circulantes anti-inmunoglobulina G (factor reumatoideo) / péptidos citrulinados (Anti-CCP) y anti-centrómero (ACA) / topoisomerasa I (SCL-70) / RNA polimerasa III <sup>(1,2)</sup>.

La artritis reumatoide y la esclerosis sistémica son dos de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en el adulto y con gran impacto en morbimortalidad. Según el Global Burden Disease Study 2017 <sup>(3)</sup> la prevalencia estandarizada por edad de la artritis reumatoide es de 246,6 casos / 100.000 habitantes con una tasa de incidencia anual de 14,9 casos/ 100.000 habitantes, que aumentaron en un 7,4% y 8,2% respectivamente desde 1990, principalmente en países latinoamericanos como Paraguay y Guatemala; reportando además una tasa global de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) de 43,3 / 100.000 habitantes.

Según datos nacionales <sup>(4)</sup> la prevalencia de artritis reumatoide en Colombia es de 240 casos/100.000 habitantes siendo más frecuente en mujeres mayores de 50 años, asociándose a comorbilidades como hipertensión arterial y osteoporosis, documentando relación entre la presencia de la enfermedad y mortalidad de origen respiratorio y cardiovascular, con HR de 2,06 (IC 95% 1,51-2,80) y 1,45 (IC 95% 1,14-1,83), respectivamente <sup>(5)</sup>. Respecto a la esclerosis sistémica, la prevalencia estimada a nivel global es de 30-40 casos / 100.000 con una incidencia anual estimada entre 1-5 casos / 100.000 siendo la variedad limitada la presentación clínica más frecuente <sup>(6-8)</sup>. En Colombia la prevalencia estimada es de 23,7 casos / 100.000 habitantes siendo más frecuente en mujeres entre los 65-69 años <sup>(9)</sup>, con una tasa de mortalidad estandarizada de 5,73 casos /100.000 habitantes siendo la edad mayor de 60 años, la variedad difusa y la documentación de enfermedad pulmonar intersticial con una clase funcional NYHA IV e hipertensión pulmonar (PSAP >46 mmHg) los factores de riesgo más asociados a mortalidad con HR de 5,79 (IC 95% 2,92-11,49), 2,40 (IC 95% 1,58-3,64), 16,61 (IC 95% 6,68-41,26) y 5,94 (IC 95% 3,30-10,72), respectivamente <sup>(10)</sup>. En total, cerca de un tercio

de todas las muertes en esclerosis sistémica son secundarias a la presencia de hipertensión pulmonar o enfermedad pulmonar intersticial <sup>(11)</sup>.

Con el fin de homogeneizar las poblaciones a incluir en los ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de estas dos enfermedades, organizaciones internacionales como el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology – ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (European Alliance of Associations for Rheumatology – EULAR) han diseñado conjuntamente criterios clasificatorios para la AR y la ES (Tabla 1 y 2) <sup>(12,13)</sup>.

<b>Criterios clasificatorios Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010 (Diagnóstico definitivo 6 o más puntos)</b>	
<b>Criterio</b>	<b>Puntaje</b>
<b>Compromiso y distribución articular: 0-5 puntos</b>	
1 articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla, tobillo)	0 puntos
2 a 10 articulaciones grandes	1 punto
1 a 3 articulaciones pequeñas (articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsfalángicas, interfalángica del pulgar y muñeca)	2 puntos
4 a 10 articulaciones pequeñas	3 puntos
>10 articulaciones (de las cuales una o más son articulación pequeña)	5 puntos
<b>Duración de los síntomas: 0-1 puntos</b>	
Menos de 6 semanas	0 puntos
Más de 6 semanas	1 puntos
<b>Serología: 0-3 puntos</b>	
Factor reumatoide y Anti péptidos citrulinados negativos	0 puntos
Factor reumatoide o Anti péptidos citrulinados positivo bajo	2 puntos
Factor reumatoide o Anti péptidos citrulinados positivo alto	3 puntos
<b>Reactantes de fase aguda: 0-1 puntos</b>	
Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular normales	0 puntos
Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular anormales	1 punto

Tabla 1. Criterios clasificatorios Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010

<b>Criterios clasificatorios Esclerosis Sistémica ACR/EULAR 2013 (Diagnóstico definitivo 9 o más puntos)</b>		
<b>Criterio</b>	<b>Sub-ítem</b>	<b>Puntaje</b>
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos con extensión proximal a las articulaciones metacarpofalángicas	No aplica	9 puntos
Engrosamiento de la piel de los dedos	Puffy fingers	2 puntos
	Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas)	4 puntos
Lesiones en puntas de dedos	Úlceras digitales	2 puntos
	Cicatrices digitales	3 puntos
Telangiectasias	No aplica	2 puntos
Capilares ungulares anormales	No aplica	2 puntos
Compromiso pulmonar	Hipertensión pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial	2 puntos
Fenómeno de Raynaud	No aplica	3 puntos
Anticuerpos relacionados con escleroderma	Anti-centrómero, Anti-topoisomerasa 1 o anti-RNA polimerasa III	3 puntos

Tabla 2. Criterios clasificatorios Esclerosis sistémica ACR/EULAR 2013

## 7.1 Compromiso pulmonar

El compromiso pulmonar en pacientes con Artritis reumatoidea o esclerosis sistémica es frecuente, impactando en la morbimortalidad y como factor modificador del tratamiento. En la ES las anomalías tomográficas intersticiales están presentes hasta en el 90% de los casos, y entre el 40 a 75 % cuando se detecta anomalía en las pruebas de función pulmonar <sup>(2)</sup>. Su estadio más severo, la fibrosis, puede estar presente hasta en un 25% de pacientes, siendo su severidad dependiente de otros factores de riesgo como el perfil de anticuerpos presentes y el grado de compromiso en piel. En la corte de pacientes europeos (EUSTAR) se encontró que hasta el 60% de los pacientes con anticuerpos contra Scl-70 (Anti-topoisomerasa 1) tenían compromiso pulmonar intersticial y que en toda la población estudiada ésta era una de las causas principales de mortalidad <sup>(14)</sup>. En pacientes con AR el compromiso pulmonar tiene ciertas características que lo diferencian del compromiso asociado con AR, aunque de igual forma impacta en mortalidad siendo 3 veces mayor que en los controles sin patología pulmonar <sup>(15)</sup>. En este caso, se considera que la enfermedad

pulmonar puede incluso anteceder al inicio del proceso articular, encontrándose anomalías pulmonares intersticiales sin manifestaciones articulares, pero con presencia de anticuerpos séricos positivos (FR y Anti CCP) <sup>(16)</sup>.

Existe una gran diferencia en los reportes de prevalencia estimada de enfermedad pulmonar asociada a la AR según la población estudiada, en razón a que su estudio no se hace rutinariamente. Como ejemplo, existen descripciones de reportes de autopsias donde se ha encontrado una prevalencia alrededor del 30% <sup>(17)</sup> y en población con alteración de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) llega a ser hasta del 41% <sup>(18)</sup>.

Respecto a la población asintomática con artritis reumatoidea, hay estudios que describen compromiso pulmonar intersticial subclínico en 33% de los pacientes, la mayoría sin anomalía en pruebas de función pulmonar. Teniendo en cuenta estos datos se ha propuesto el tamizaje en pacientes con AR sintomáticos y asintomáticos según la existencia de alteración en DLCO y si se considera inicio de terapias biológicas como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

Actualmente la tomografía de tórax de alta resolución es el método de elección para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial en AR y ES dada la baja sensibilidad demostrada con el uso de la radiografía convencional <sup>(19)</sup>; siendo el estándar de oro para el diagnóstico y convirtiéndose en una herramienta fundamental para definir la pertinencia del inicio de terapias específicas como el uso de ciclofosfamida/micofenolato y/o nintedanib/pirfenidona según la severidad y el riesgo de progresión. Además, permite establecer otros estudios diagnósticos (P. Ej. capacidad vital forzada, capacidad de difusión de monóxido de carbono), como se establece en el consenso europeo para la identificación y manejo de la enfermedad pulmonar intersticial <sup>(20,21)</sup>.

El puntaje tomográfico con mayor validación <sup>(22)</sup> y, por ende, el más frecuentemente usado en la práctica clínica para el seguimiento de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad autoinmune es el puntaje de Goh <sup>(23)</sup>, que evalúa la extensión del compromiso en porcentaje en ambos campos pulmonares en 5 niveles tomográficos en el plano transversal, emitiendo el puntaje final a partir del promedio obtenido de las 5 imágenes (porcentaje expresado en múltiplos de 5) (figura 1). Se define enfermedad extensa como aquella con un puntaje mayor al 20% y enfermedad limitada con un puntaje menor al 20%.



Si bien la tomografía de tórax de alta resolución es el examen recomendado para el diagnóstico y modificación del tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en AR y ES, su papel en el seguimiento presenta dificultades como el costo, disponibilidad y radiación ionizante lo cual limita su uso <sup>(24,25)</sup>; planteando la ecografía como alternativa diagnóstica.

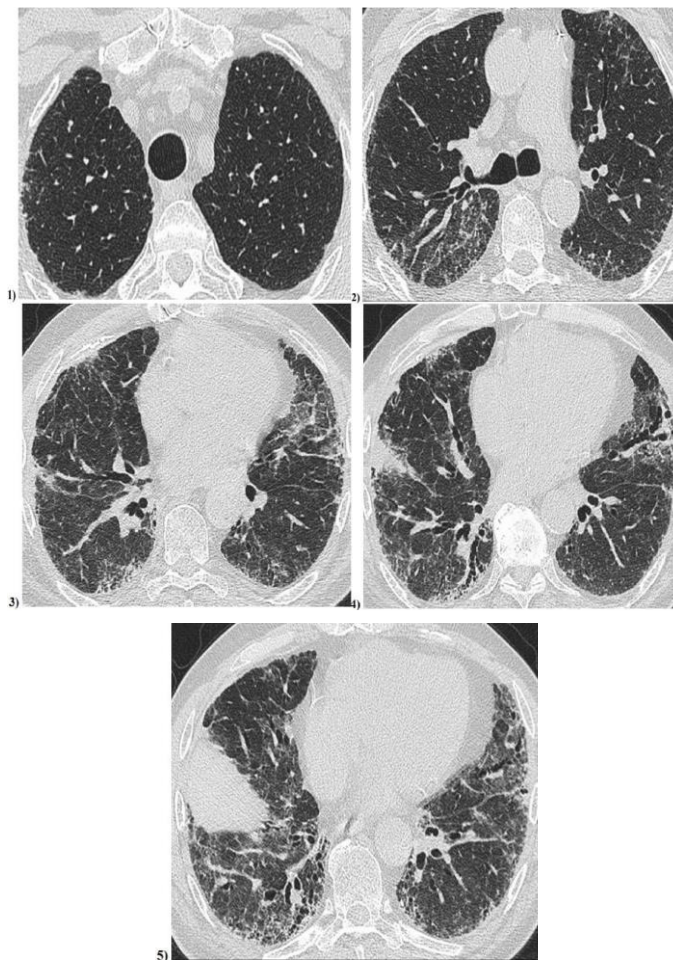


Figura 1. Niveles tomográficos en plano transversal en puntaje de Goh. 1) Origen de grandes vasos, 2) Carina, 3) Confluencia de las venas pulmonares, 4) Mitad entre el nivel 3 y 5, 5) inmediatamente arriba del hemidiafragma derecha. Tomado de suplemento Goh et. al. <sup>(23)</sup>

## 7.2 Ecografía pulmonar en reumatología

La ecografía como ayuda en la evaluación pulmonar inicia hacia mediados de 1960, aplicada en el estudio de derrames pleurales, neumotórax y consolidaciones pulmonares (26-33). Lichtenstein, basado en los hallazgos de Ziskin (34) documentó un artefacto en la exploración ecográfica pulmonar llamado cola de cometa (conocido en la actualidad como líneas B), que se visualiza como una línea vertical delgada hasta el extremo del campo visual ecográfico, partiendo de las líneas horizontales pleurales y que tenía relación con el síndrome alveolo intersticial (35) (Figura 2).

La presencia de líneas B se basa en el principio de que las ondas son reflejadas por la interfase de dos impedancias diferentes que en condiciones normales no ocurren, pues la onda encuentra únicamente aire de alta impedancia sin interfaces, lo que no produce imagen. Sin embargo, en condiciones anormales como la presencia de agua extracelular o engrosamiento de septos subpleurales o interlobulares la reflexión de esta interfase produce resonancia al iniciar un fenómeno de reverberación entre el septo y la pleura que es interpretada por el transductor como distancia resultando en la imagen conformada por múltiples líneas muy cercanas similar a pseudo interfaces. (35) (Figura 3)

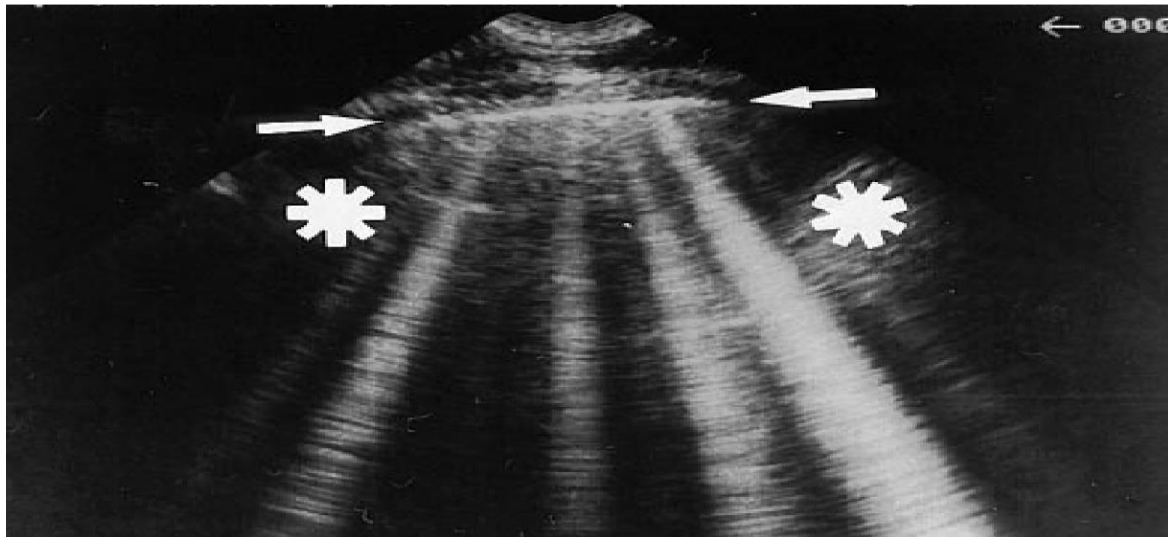


Figura 2. Líneas B. Las flechas representan la línea pleural, los asteriscos las sombras acústicas costales. Imagen tomada de Lichtenstein (35)

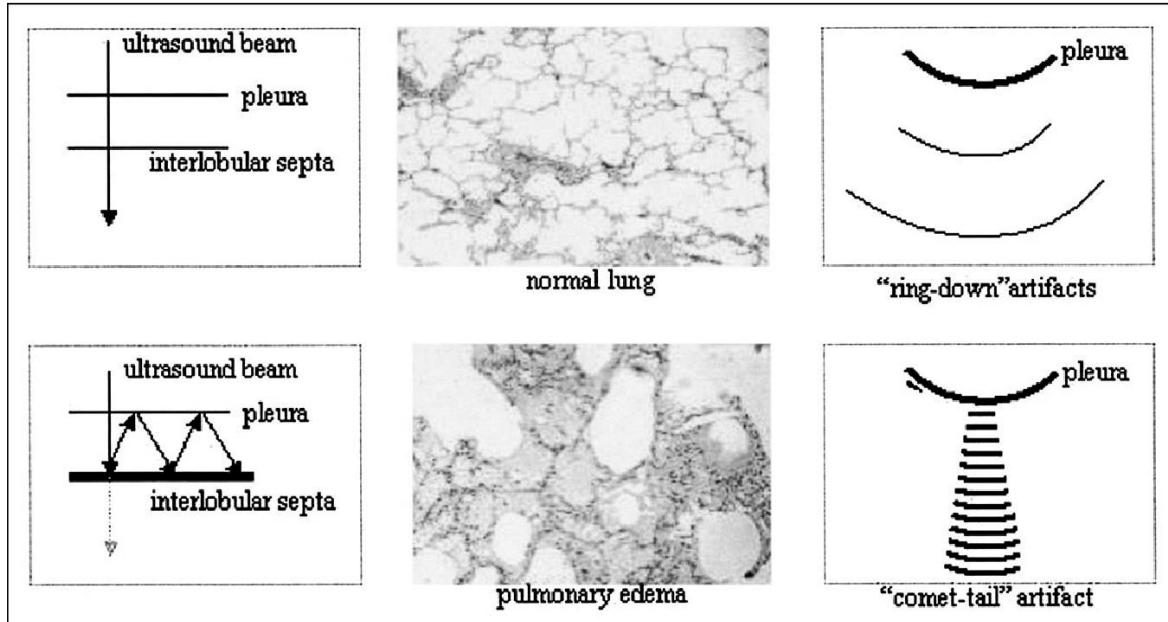


Figura 3. Imagen esquemática de la formación de artefactos de líneas B por fenómeno de reverberación. Tomado de Jambrik Z. et al <sup>(39)</sup>

La presencia de las líneas B como manifestación de patología pulmonar fue estudiada años después, documentando su relación con el contenido aumentado de agua pulmonar mediante radiografía <sup>(36)</sup>, con el volumen pulmonar extravascular medido por sistema PiCCO <sup>(37)</sup> y mediante confirmación patológica en modelos animales donde se demostró su asociación con el edema intersticial y alveolar <sup>(36,38)</sup>. Aparte de los trabajos que vinculan las líneas B con falla cardíaca y edema pulmonar se desarrollaron otros que confirman la presencia de engrosamiento de septos interlobulares subpleurales <sup>(39,40)</sup> y fibrosis pulmonar en presencia de este hallazgo ecográfico <sup>(41-43)</sup>. Es de importancia anotar que se informa también la existencia de las líneas B en población sana hasta en un 27% <sup>(35)</sup>.

La ecografía como ayuda clínica en reumatología apareció inicialmente en la estimación de daño o actividad relacionada con el compromiso articular primordialmente en artritis reumatoide <sup>(44-48)</sup> con su uso subsecuente en patología tendinosa, cutánea y pulmonar, siendo este último particularmente estudiado en esclerodermia por la alta prevalencia y riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes.

El uso de la ecografía en la esclerosis sistémica como método para examinar el compromiso pulmonar inició con Doveri en el 2008 <sup>(49)</sup> quien reportó la asociación entre las líneas B y fibrosis pulmonar. Posteriormente Gargani en el 2009 <sup>(50)</sup> en 33 pacientes con formas limitadas y difusas de la enfermedad encontró la misma asociación usando la tomografía de tórax de alta resolución como método de oro sobre el cual se midió la extensión de la enfermedad basado en el puntaje de Warrick <sup>(51)</sup>.

El puntaje tomográfico de Warrick permite determinar la severidad del compromiso pulmonar, siendo el más utilizado en los estudios que comparan tomografía frente a ecografía. Esta valoración tomográfica se realiza bajo dos componentes: uno de severidad según los hallazgos de imágenes (desde vidrio esmerilado a quistes subpleurales), y uno de extensión que puntúa según la multiplicación del hallazgo de imagen por el número de segmentos pulmonares. La puntuación máxima es de 30 puntos siendo grado 0 si no hay puntos, grado 1 menos de 8 puntos, grado 2 entre 8 y 15 y grado 3 si son más de 15 puntos <sup>(52)</sup> (Tabla 3).

<b>Extensión(segmentos)</b>	<b>1-3</b>	<b>4-9</b>	<b>&gt;9</b>
<b>Severidad</b>			
Vidrio esmerilado	2	3	4
Márgenes pleurales irregulares	3	4	5
Líneas septales/subpleurales	4	5	6
Quistes subpleurales	5	6	7
Panal de abejas	6	7	8

Tabla 3. Índice tomográfico semi cuantitativo de Warrick <sup>(51)</sup>

En el año 2012 Tardella y colaboradores estudiaron en 34 pacientes con enfermedad del tejido conectivo la relación entre la imagen ecográfica pulmonar, la tomografía de tórax de alta resolución valorada por el puntaje de Warrick y las pruebas de función pulmonar, encontrando una correlación entre ecografía y tomografía de 0,87 <sup>(52)</sup>. La medición del número de líneas B se gradúan por severidad según el puntaje de Picano <sup>(53)</sup> inicialmente considerando como normal un conteo menor de 10 líneas B, con ajustes posteriores como en las descripciones de Gargani <sup>(50)</sup> que utilizó como punto de corte 5 líneas B para definir normalidad, enfermedad leve de 11 a 20, moderada 21 a 50 y severa más de 50.

### 7.3 Metodología para el examen pulmonar en ecografía

Fue Jambrick el primero que usó un método sistemático para el examen pulmonar <sup>(39)</sup>, evaluando espacios intercostales en el tórax anterior en ambos lados bajo las líneas medio clavicular, axilar anterior, axilar media con algunos espacios no evaluables en el lado izquierdo por la intervención del corazón siendo en total 28 referencias. Este protocolo fue posteriormente modificado y ampliado con la evaluación de puntos posteriores hasta la obtención de 50 puntos en el estudio de Gargani <sup>(50)</sup>. Este esquema ampliado fue usado en estudios posteriores, como en el protocolo de Tardella <sup>(52)</sup> y Barskova <sup>(54)</sup> en el 2013 (figura 4), donde se evidenció una correlación entre la ecografía y tomografía de alta resolución estimada por puntaje de Warrick del 83%. En este grupo de pacientes más de la mitad se encontraban en fases preclínicas de la esclerodermia, ampliando la evidencia en pacientes sin compromiso cutáneo al momento del estudio.

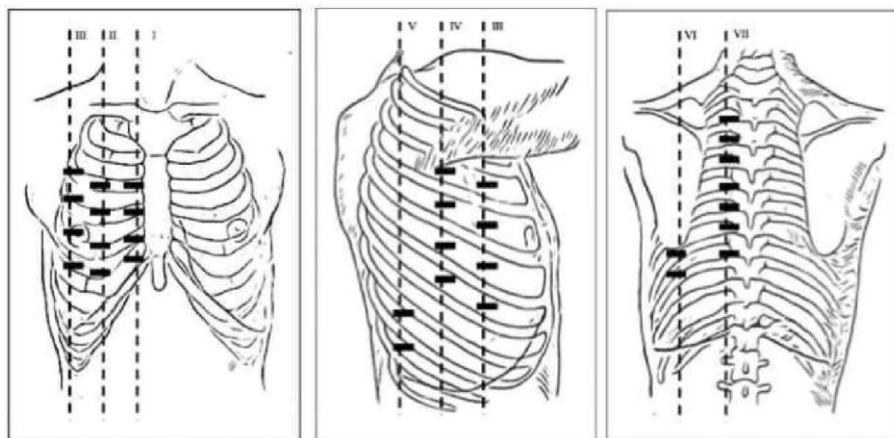


Figura 4. Ubicaciones en la valoración extendida de 50 puntos <sup>(52)</sup> Línea I: para esternal. Línea II: medio clavicular. Línea III: axilar anterior. Línea IV: axilar media. Línea V: axilar posterior. Línea VI: subescapular. Línea VII: paravertebral. Tomado de Tardella et. al. <sup>(52)</sup>

A pesar de que este protocolo ha sido el más difundido, el tiempo que requiere para su aplicación es extenso, con promedio medido en el estudio de Tardella <sup>(52)</sup> de 23 minutos en ecografistas expertos. Es por esta razón que en el 2011 <sup>(55)</sup> se desarrolló un protocolo acortado comparado con la tomografía de acuerdo con el puntaje de Warrick y con el protocolo ecográfico de 50 posiciones. Los espacios intercostales usados fueron: 2º

espacio intercostal paraesternal, 4º medio clavicular, 4º axilar anterior, 4º axilar medio, 8º paravertebral, 8º subescapular y 8º axilar posterior; siendo iguales en ambos lados y sumando un total de 14 ubicaciones. El resultado de este estudio fue que la correlación entre los protocolos ecográficos fue significativa, así como entre el protocolo acortado y la tomografía. La duración del examen fue en promedio de 8 minutos. Dichos resultados sugieren que la evaluación ecográfica pulmonar con protocolo acortado es una opción válida e incluso más eficiente.

El estudio ecográfico pulmonar a lo largo de su historia demostró la relación entre las líneas B y compromiso pulmonar por tomografía usando inicialmente sondas para estudio cardiaco sectoriales o convexas de frecuencias bajas entre 2 a 6 MHz <sup>(30,31,46,48,49)</sup> hasta mediados del 2010, con Doveri y colaboradores <sup>(56)</sup> quienes implementaron un protocolo de 50 puntos con el uso de un transductor lineal de alta frecuencia entre 6 a 12 MHz; realizando comparaciones en 25 pacientes con imágenes obtenidas con transductor sectorial. Este estudio reportó una buena correlación inter-clase del 0,681, así como una correlación entre la puntuación con el transductor lineal y la tomografía de alta resolución según el puntaje de Warrick del 0.72.

Hasta ese momento los estudios se centraban en los hallazgos pulmonares mediante la presencia de líneas B, sin embargo, desde los análisis iniciales <sup>(52)</sup> se encontró que los cambios pleurales eran frecuentes y más aún en la enfermedad severa, pudiendo hacer parte de la valoración sistemática por ecografía. En el 2015 Fuerts y colaboradores <sup>(57)</sup> analizaron los hallazgos ecográficos pleurales en pacientes con AR, ES y lupus eritematoso sistémico con y sin patología pulmonar asociada, encontrando que las alteraciones pleurales (engrosamiento, irregularidad o borramiento) son tan frecuentes como los hallazgos pulmonares (hasta 96% de pacientes con compromiso pulmonar los presentan) y son útiles en la valoración diagnóstica.

En el 2016, en un intento por hacer la exploración más objetiva Buda y colaboradores <sup>(58)</sup> crearon un sistema de evaluación semicuantitativo similar al de Warrick acomodado a la ecografía (Tabla 4) adicionando dos hallazgos nuevos en la exploración de gran significado. La presencia de líneas Am que se relacionan con lesiones quísticas subpleurales en enfermedad avanzada y el engrosamiento o la pleura borrosa que se

relaciona con enfermedad extensa <sup>(58)</sup>. Además, se incluyó la definición de pulmón blanco y su relación con el vidrio esmerilado que se encuentra en la tomografía.

<b>Extensión(segmentos)</b> <b>1 2 3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Severidad</b>			
Pulmón blanco	2	3	4
Línea pleural irregular	3	4	5
Líneas B <3	4	5	6
Líneas B <=4	5	6	7
Línea pleural borrosa	6	7	8
Línea Am	7	8	9

Tabla 4. Índice ecográfico semi cuantitativo de Buda <sup>(57)</sup>

## 8. Justificación

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las complicaciones extraarticulares más frecuentes en pacientes con artritis reumatoide, y una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con artritis reumatoide y esclerosis sistémica (1,2,11,14,15). Actualmente, la tomografía de tórax es el patrón de oro para realizar el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR o ES, lo que permite guiar el tratamiento y seguimiento de la EPI en esta población (20,21). Existen múltiples puntajes que cuantifican los hallazgos de la EPI en la tomografía computarizada (22,51), siendo el puntaje de Goh el más recomendado para estimar la extensión del compromiso pulmonar y el más validado para la descripción de estrategias terapéuticas en estos pacientes (20–23).

Sin embargo, el uso de Tomografía en pacientes con AR o ES durante el seguimiento ambulatorio de la EPI puede verse limitada por su disponibilidad, costos y radiación ionizante generadas (24,25). De ello, ha surgido la necesidad de establecer alternativas diagnósticas como la ecografía pleuropulmonar para el tamizaje, diagnóstico y seguimiento de la EPI; teniendo en cuenta sus beneficios por bajo costo, la ausencia de radiación ionizante y la disponibilidad en diferentes escenarios.

No hay por ahora estudios que incluyan la ecografía y los hallazgos tomográficos por método de Goh. La correlación entre los hallazgos de la ecografía pleuropulmonar y los hallazgos tomográficos en pacientes con EPI ha sido previamente estudiada (49–52,54). No obstante, a la fecha no se ha reportado la correlación entre los hallazgos de la ecografía pleuro-pulmonar en protocolos acortados, particularmente la presencia de líneas B y las anormalidades pleurales, y los hallazgos tomográficos según puntaje de Goh en pacientes con AR y ES que tienen EPI. Determinar la correlación entre estas pruebas diagnósticas podría derivar en la implementación de la ecografía pleuropulmonar como examen asequible, seguro, de bajo costo y con correlación con el patrón de oro en EPI lo cual permitiría una estimación más rápida de la extensión de la enfermedad que mejore la toma de decisiones clínicas tempranas.

Este estudio busca estimar la correlación entre el número de líneas B y alteraciones pleurales por protocolo ecográfico pleuro-pulmonar acortado de 14 puntos y la extensión del compromiso pulmonar de la EPI medido por método de Goh en pacientes con



diagnóstico de AR o ES , lo que de forma exploratoria permitirá determinar otras posibles ventajas de la ecografía pulmonar sin que sea un objetivo en el momento buscar o determinar si la ecografía reemplaza la tomografía como método principal para estudio y determinación del tratamiento en estos grupos de pacientes.

## 9. Objetivos

### A. Objetivo primario:

Estimar la correlación entre el número de líneas B identificadas por ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos y el puntaje tomográfico de Goh para determinar la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con artritis reumatoide o esclerosis sistémica.

### B. Objetivos secundarios:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y artritis reumatoide o esclerosis sistémica que asisten a consulta externa de reumatología al HUN.
2. Describir los hallazgos de la tomografía y la ecografía pleuropulmonar de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y artritis reumatoide o esclerosis sistémica que asisten a consulta externa de reumatología al HUN.
3. Estimar la concordancia entre las anomalías pleurales identificadas por ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos (correspondientes a engrosamiento, borramiento, irregularidades y nódulos pleurales) y el puntaje tomográfico de Goh dicotomizado para determinar la severidad de la enfermedad pulmonar intersticial (enfermedad limitada vs enfermedad extensa) en pacientes con artritis reumatoide o esclerosis sistémica.

## **10. Métodos**

### **A. Pregunta de investigación**

- ¿Cuál es la correlación entre el número de líneas B identificadas por protocolo ecográfico pleuro-pulmonar de 14 puntos y el puntaje tomográfico de Goh para determinar la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial de pacientes con artritis reumatoide o esclerosis sistémica?

### **B. Diseño**

- Estudio de pruebas diagnósticas de corte transversal

### **C. Población:**

Pacientes de edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide o esclerosis sistémica y enfermedad pulmonar intersticial que asisten a la consulta externa de reumatología de la IPS especializada.

### **D. Criterios de elegibilidad**

- Criterios de inclusión:
  - Edad igual o mayor a 18 años.
  - Tener diagnóstico de AR o ES por criterios clasificatorios ACR/EULAR.
  - Diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial por tomografía de tórax.
  - Estudio tomográfico con hallazgos de enfermedad pulmonar intersticial no superior a 6 meses con respecto al inicio del estudio.
  - Diligenciamiento completo y firma de consentimiento informado con aceptación de realización de ecografía pleuropulmonar y participación en el estudio.
  
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes que tienen ventana acústica insuficiente que impida la valoración/ reporte de hallazgos con ecografía pleuropulmonar.
  - Diagnóstico clínico de otras enfermedades pulmonares que no correspondan a enfermedad pulmonar intersticial secundario a artritis reumatoide o esclerosis sistémica según criterio médico.

- Enfermedad pulmonar intersticial no cuantificable por puntaje de Goh.

**E. Tabla de variables (tabla 5)**

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERATIVA</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad	Edad en años cumplidos del paciente al momento de ingreso al estudio	Cuantitativa continua	Número de años
Sexo	Sexo biológico	Cuantitativa dicotómica	0= mujer 1= hombre
Diagnóstico de AR (Dx_ar)	Diagnóstico clínico de AR al ingreso al estudio (por Criterios EULAR/ACR)	Cuantitativa dicotómica	0= No 1= Si
Diagnóstico de ES (Dx_es)	Diagnóstico clínico de Esclerosis sistémica al ingreso al estudio (por criterios EULAR/ACR)	Cuantitativa dicotómica	0= No 1= Si

Positividad de Anticuerpos	Positividad de Anticuerpos según la patología de base	Cuantitativa dicotómica	Anticentrómero 0= No, 1= sí Anti SCL-70 0= No, 1= sí Factor reumatoideo 0= No, 1= sí Anti CCP 0= No, 1= sí
Goh continuo	Extensión del compromiso pulmonar de la EPI medido como el puntaje de Goh (correspondiente al promedio del puntaje de Goh asignado por los 3 evaluadores)	Cuantitativa Discreta	Valor del puntaje en porcentaje expresado en múltiplos de 5 Rango: 0 a 100%

Goh dicótomo	Extensión del compromiso pulmonar de la EPI medido como el puntaje de Goh dicotomizado (estimado con el promedio del puntaje asignado por los 3 evaluadores)	Cualitativa dicotómica	0=Enfermedad limitada ( $\leq 20\%$ ) 1=Enfermedad extensa ( $>20\%$ )
Líneas B	Número de líneas B contadas durante protocolo de ecografía pleuropulmonar acertado de 14 puntos	Cuantitativa continua	Numero entero
Engrosamiento pleural	Presencia del hallazgo de engrosamiento pleural, Evidenciado durante protocolo de ecografía pleuropulmonar acertado de 14 puntos en al menos 3 puntos ecográficos Valorados	Cualitativa dicotómica	0=No , 1= sí
Borramiento Pleural	Presencia del hallazgo de borramiento pleural, evidenciado durante protocolo de ecografía pleuropulmonar acertado de 14 puntos en al menos 3 puntos ecográficos valorados	Cualitativa dicotómica	0= No 1= Si
Irregularidad pleural	Presencia del hallazgo de irregularidad pleural, Evidenciado durante protocolo de ecografía pleuropulmonar acertado de 14 puntos en al menos 3 puntos ecográficos valorados	Cualitativa dicotómica	0= No 1= sí

Nódulos pleurales	Presencia del hallazgo de nódulos pleurales, evidenciado durante protocolo de ecografía pleuropulmonar acortado de 14 puntos en al menos 3 puntos ecográficos valorados	Cualitativa dicotómica	0= No 1= sí
-------------------	---	------------------------	----------------

#### **F. Tamaño de muestra:**

Basado en el estudio previo de Delle y Doveri (50) donde la correlación intraclase entre la ecografía pulmonar y la tomografía de tórax para la cuantificación de líneas B fue de 0,72, calculamos el tamaño de muestra esperando el mismo valor de correlación como hipótesis alterna y 0,3 de correlación como hipótesis nula. El número de pacientes mínimos requeridos para un error alfa de 0,05 y poder de 80% a dos colas es de 25.

#### **G. Muestreo**

El muestreo se realizó por conveniencia a la población que cumplía con los criterios de elegibilidad del estudio, y que acudió a la consulta externa de reumatología de la IPS especializada.

#### **H. Procedimientos del estudio**

- **Captación de pacientes**

Posterior a la consulta de reumatología, mediante contacto telefónico (previa explicación verbal de la información consignada en el consentimiento informado y aclaración de dudas) se interrogó al paciente la decisión de participación voluntaria en el estudio. Se solicitó consecución de imágenes de tomografías de tórax de los últimos 6 meses (examen solicitado como parte de su proceso de salud por el médico tratante y no como parte del protocolo del estudio), con posterior agendamiento para sesión presencial en el área de consulta externa del HUN para

aceptación y firma de consentimiento informado y realización de ecografía pleuropulmonar.

- **Instrumento de medición ecográfico**

Ecógrafo General Electric LOGIC e, con transductor lineal de 8 a 13 MHz, ganancia de 50 a 80 % y profundidad según caso de 4 a 8 cm

- **Valoración ecográfica**

La ecografía la realizó un reumatólogo con el entrenamiento requerido (Dr. Luis Javier Cajas - M1). En este caso con más de un año de experiencia en ecografía reumatológica y pulmonar con al menos 30 pacientes. El protocolo empleado es el acordado de 14 puntos. La valoración de las imágenes se hizo en búsqueda de hallazgos de "White lung" o pulmón blanco, número de líneas B, así como anomalías pleurales que incluyen engrosamiento, irregularidad, borramiento y nódulos pleurales.

Los pacientes fueron posicionados de ser posible sentados para los puntos posteriores y en decúbito dorsal para las imágenes anteriores.

La realización de la ecografía se realizó previa a la revisión de las imágenes tomográficas. Se almacenaron las imágenes ecográficas de manera anónima en un programa de lectura de imágenes digitales con posterior envío, interpretación y lectura por tres médicos especialistas (Dr. Luis Javier Cajas M1, Dr. Guillermo López M2, Dr. Leonardo Galindo M3) con la experiencia suficiente de más de dos años en la enfermedad, sin el conocimiento de la historia clínica o datos del paciente para su valoración. Para garantizar la seguridad informática y prevenir brechas de información del estudio, la transferencia de las imágenes ecográficas a los médicos especialistas se realizó a través de la herramienta Send It de la plataforma de investigación REDCap, licenciada para el HUN. Esta transferencia se realizó de manera personalizada para cada uno de los médicos que realizaron la lectura de las imágenes y consiste en un sistema de doble verificación de enlace y código para la descarga de los archivos.

Los lectores realizaron cuantificación de líneas B y valoración de anomalías pleurales, consignando los hallazgos de forma estandarizada en documento:

Protocolo de Lectura – Ecografía pleuropulmonar de 14 puntos (documento adjunto). En caso de hallazgo de pulmón blanco se asignó un puntaje de 10 líneas B para ese punto ecográfico. Las anomalías pleurales se consideraron engrosamiento mayor de 3 mm, irregularidad de la línea pleural, borramiento de la línea o presencia de nódulos siempre y cuando el mismo hallazgo se encontró en más de tres puntos ecográficos valorados. Se consideró una ecografía anormal para enfermedad intersticial si se obtenía un conteo de líneas B superior a 5.

- **Valoración tomográfica**

La imagen ha sido solicitada como parte del proceso de atención en salud del paciente por su médico tratante y no como parte del protocolo del estudio. Las especificaciones técnicas generales fueron colimación más delgada, el tiempo de rotación más corto y el tono más alto que aseguran la creación de imágenes sin movimiento. La selección de kilovoltaje y miliamperios siguió las recomendaciones de dosis reducida.

La primera adquisición se obtuvo en posición supina con inspiración sostenida. La segunda se obtuvo en posición supina en expiración sostenida (adquisición volumétrica o secuencial), con reconstrucciones axiales en el algoritmo de alta resolución y reconstrucciones multiplanares.

Se almacenaron las imágenes tomográficas de manera anónima en un programa de lectura de imágenes digitales para posterior envío, interpretación y lectura por 3 médicos expertos, sin el conocimiento de la historia clínica o datos del paciente para su valoración.

Para garantizar la seguridad informática y prevenir brechas de información del estudio, la transferencia de las imágenes tomográficas a los médicos especialistas que realizaron la lectura y puntuación se hizo de manera codificada, con el cambio de nomenclatura de cada imagen para garantizar la ausencia de sesgos. Se acordaron 9 envíos para la evaluación de la correlación Inter e intraobservador. Cada envío tuvo 10 sets de tomografías correspondientes a 10 pacientes diferentes (cada uno con los cortes correspondientes a los segmentos que se evalúan según puntaje tomográfico de Goh) para el análisis de correlación interobservador; y 5 sets de imágenes repetidas (de envíos anteriores) para el análisis intraobservador.



Los lectores realizaron cuantificación por porcentaje de compromiso pulmonar intersticial según puntaje de Goh en ambos campos pulmonares en 5 niveles tomográficos en el plano transversal, emitiendo dos resultados: un puntaje de Goh continuo (a partir del promedio obtenido de las 5 imágenes asignando valores entre 0 y 100%, con aproximación cada 5% de los valores) y un puntaje de Goh dicotómico (a partir del promedio obtenido de las 5 imágenes asignando Enfermedad limitada (si puntaje de Goh continuo  $\leq$  20%) o Enfermedad extensa (si puntaje de Goh continuo  $>$ 20%). Se consignaron los hallazgos de forma estandarizada en el documento: Protocolo de Lectura – Tomografía de tórax (documento adjunto).

- **Determinación de correlación entre los lectores para tomografía y ecografía**  
Se realizó una prueba piloto con 5 pacientes sobre los cuales se determinó el nivel de correlación interobservador entre los lectores, para evitar que el desacuerdo tuviera influencia en el valor de los resultados. Se consideró aceptable un valor de coeficiente kappa de al menos 0.6 en la medición de extensión tomográfica y conteo de líneas B en ecografía.
- **Recolección de la información y creación de base de datos**  
Se diseñó una base de datos en el sistema Excel, para recolección de los datos del estudio, conservando la confidencialidad de las tomografías (se usaron las codificaciones de las tomografías para su consignación en dicha plataforma), categorizando la extensión del compromiso y discriminando los resultados por examinador, con posterior almacenaje de la información en la plataforma REDCap.
- **Análisis estadístico:**  
El análisis estadístico, se realizó con el programa estadístico Stata 17®, alimentado por la base de datos electrónica recogida de los Formatos de Recolección en la plataforma REDCap.  
Se realizó la descripción general de los sujetos de investigación, el análisis univariado, según la naturaleza de las variables. Se describieron las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas; también se describieron las respectivas medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, medias con desviación estándar para las variables con distribución

normal y medianas con rangos inter cuartílicos para las que tenían distribución no normal.

El análisis de relación del puntaje de Goh y conteo de líneas B se realizó según su distribución, en caso de distribución normal se empleó el coeficiente de correlación de Pearson y en distribución no normal el coeficiente de Spearman. Para el estudio de la relación entre las variables de alteración pleural (engrosamiento, borramiento, nódulos) con el puntaje de Goh, se tomó de manera dicotómica este último si la extensión del compromiso pulmonar es mayor o menor del 20%, para tal fin se realizó análisis mediante la prueba de  $\chi^2$ . Se consideró un valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

## 11. Sesgos

Los sesgos potenciales que puede presentar este estudio y las respectivas propuestas para mitigarlos son:

- Sesgo de observación: El médico que realiza la ecografía pulmonar podría conocer la historia clínica del paciente y esto sesgar su reporte. Para disminuir el riesgo de este sesgo se cegará al médico que realiza a la ecografía frente a la historia clínica del paciente.
- Sesgo de selección: Es posible que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial secundaria a artritis reumatoide o esclerosis sistémica que asisten a consulta de reumatología en un hospital privado de alta complejidad no sean representativos de todo el espectro de la enfermedad pulmonar intersticial en esta población pacientes. En el estudio se especificará que los hallazgos no son necesariamente extrapolables a pacientes en otros contextos clínicos (ejemplo: hospitalizados en sala general o unidades de cuidado intensivo).
- Sesgo de memoria: Dado que las variables clínicas se obtendrán mediante entrevista directa al paciente, es posible que los pacientes no recuerden con exactitud datos sobre el diagnóstico o el tratamiento.

Se pretende mitigar solicitando al paciente asistir a la sesión ecográfica con la última fórmula médica de reumatología, haciendo preguntas enfocadas a diagnóstico y tratamiento actuales.

- Sesgo de medición: Dado que la ecografía es un examen operador dependiente, y su rendimiento es variable dependiendo la experiencia y el equipo a implementar. Se pretende mitigar siendo un único ecografista (con adecuado entrenamiento y experiencia de más de 1 año examinando más de 30 pacientes) quien realice el examen, además de enviar las imágenes obtenidas a otros 3 médicos expertos en su lectura. Se verificará el adecuado funcionamiento del ecógrafo previo inicio del estudio y sólo se utilizará dicho ecógrafo.

## **6- Consideraciones éticas**

El presente estudio cumple con los requisitos estipulados por el Ministerio de Salud de Colombia para la investigación nacional en humanos, descritos en la resolución 32 8430 de 1993. De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, este estudio tiene un riesgo mayor al mínimo debido a la exposición que los participantes tendrán a las microondas emitidas durante la realización de la ecografía pulmonar. El inicio de este estudio solo tendrá lugar tras su evaluación por el comité de ética de investigación del HUN y la aprobación de todos sus literales. La participación en este estudio requerirá el diligenciamiento completo y la firma del consentimiento informado por parte de cada participante, en el cual se expresan claramente los riesgos a los que se somete por la realización de la ecografía, así como el acceso a información personal consignada en la historia clínica electrónica. Cada paciente tendrá la libertad de aceptar o disentir su participación en el estudio sin tener repercusiones en el manejo médico estándar brindado. Los consentimientos informados diligenciados serán custodiados en el archivo del comité de ética del HUN.

La recolección de las variables del estudio se realizará mediante un formato físico preestablecido. La información recolectada a partir de dicho formato será capturada en el programa de investigación REDCap, a través de la plataforma licenciada para el HUN. Solo los usuarios asignados a los investigadores tendrán acceso al formulario de investigación diseñado para este estudio en la plataforma REDCap, y este acceso estará protegido con contraseña. Las variables identificadoras serán anonimizadas previa a la descarga de la base de datos para análisis de información, por lo que la base de datos final no contendrá datos de identificación personal. La base de datos de análisis será almacenada durante 2 años tras la finalización del estudio en los servidores del HUN, de acuerdo a la regulación de investigación nacional del INVIMA, y su acceso estará limitado exclusivamente a los investigadores. Los investigadores declaran tener las competencias para la ejecución de todas las fases de este estudio.

## 12. Resultados

### 7.1 Características de los pacientes

Se recolectaron inicialmente 86 pacientes, 72 de ellos con imágenes tomográficas y de ecografía pleuropulmonar aceptables para su lectura e interpretación, siendo estos los incluidos en el análisis final del estudio.

Las características de la población estudiada y el resumen de los hallazgos de tomografía y ecografía pulmonar se presentan en la tabla número uno (Tabla 1).

De los 72 pacientes, 82% eran mujeres, 34 tenían diagnóstico de AR (47,2%) y 37 esclerosis sistémica (52,8%). Solo el 25% tenían antecedente de exposición a cigarrillo. La gran mayoría de pacientes con artritis reumatoidea eran seropositivos, así como la mayoría de los pacientes con ES tenían anticuerpos anticentrómero o SCL-70.

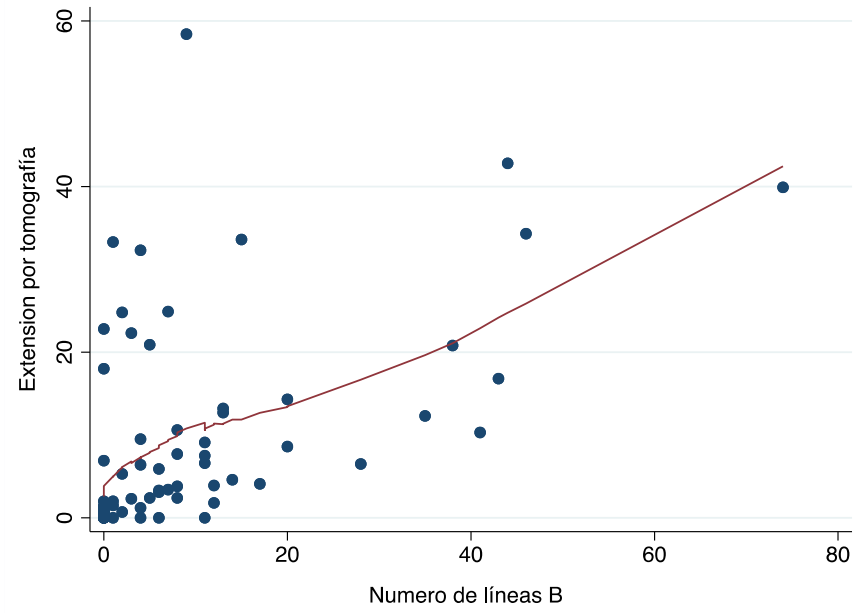
Variable	Resultado
Sexo (mujeres)	82%
Diagnostico	
-AR	34 (47,2%)
-SS	37 (52,8%)
Edad (media)(DE)	62.2 (10,4)
Fumadores	25%
Anticuerpos	
-Centrómero	16/37 (43,2%)
-SCL-70	7 /34 (20,6%)
-Factor Reumatoideo	32/34 (94%)
-Anti CCP	28/34 (82,3%)
Capacidad vital forzada (% sobre el estimado) (DE)	86 (16)
Extensión del compromiso en TAC	
- Hasta 5%	-56%
- 5-10%	-12%
- 10-20%	-11%
- Mas de 20%	-14%
- Total promedio (DE)	-11% (15,7)
Conteo de líneas B	
-Ecografía lineal (DE)	9,3 (12,4)
-Ecografía convexa (DE)	11(13,8)
Alteraciones pleurales (número de ventanas anormales)	
-Ecografía lineal (DE)	- 3 (3,7)
-Ecografía convexa (DE)	-3,6 (3,6)

Tabla 1. Características de la población y resumen de los hallazgos tomográficos y ecográficos

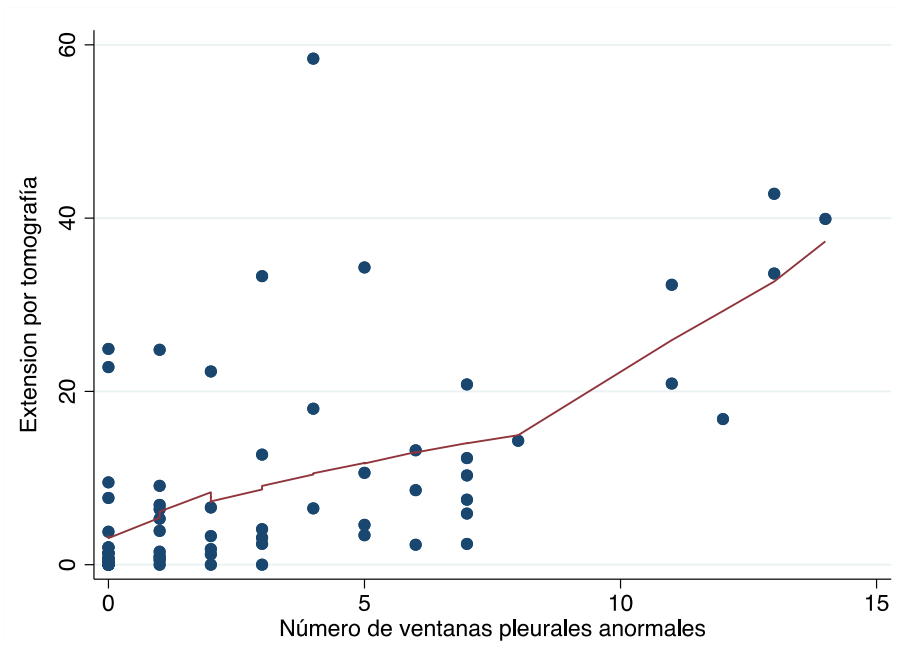
El primer análisis efectuado fue la determinación de correlación inter e intraobservador en las lecturas de tomografías y ecografías según el tipo de variable continua o no continua. Para el caso de variables continuas se calculó el coeficiente de correlación interclase (ICC) y para el caso de variables no continuas se calculó el índice Kappa (tanto inter como intraobservador para ambas variables). En el caso de variables continuas el ICC aproximado fue de 0,81 (IC 0,79-0,89) y en el caso de variables no continuas fue de 0,81 permitiendo asumir que existía correlación entre examinadores y se trataba de datos interpretables.

Respecto a la valoración tomográfica, 56 % de los pacientes tenían un compromiso menor del 5%, la mitad restante se distribuyó de manera similar entre un compromiso moderado y severo (éste último definido como mayor del 20%)

Como resultado del objetivo principal, se determinó la correlación entre la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial medida por el método de Goh y el conteo total de líneas B o número de ventanas con alteración de la línea pleural; tanto para las imágenes tomadas con transductor lineal o convexo virtual, mediante la correlación de Rho de Spearman dado la distribución de la variable. La correlación Rho con el conteo de líneas B en imágenes lineales fue de 0,61 ( $p < 0,001$ ) y de 0,63 ( $p < 0,001$ ) para las alteraciones pleurales. Graficas 5 y 6.

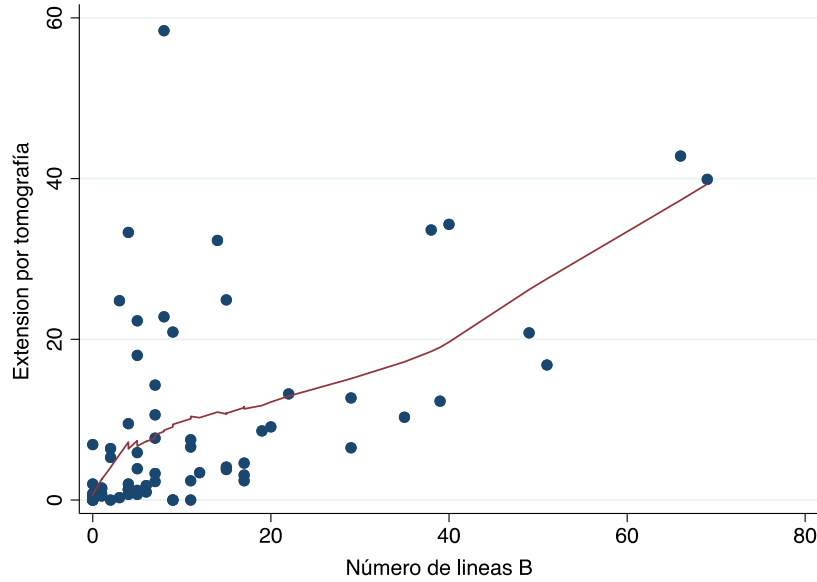


Grafica 5. Relación entre el número de líneas B visión lineal y la extensión por tomografía

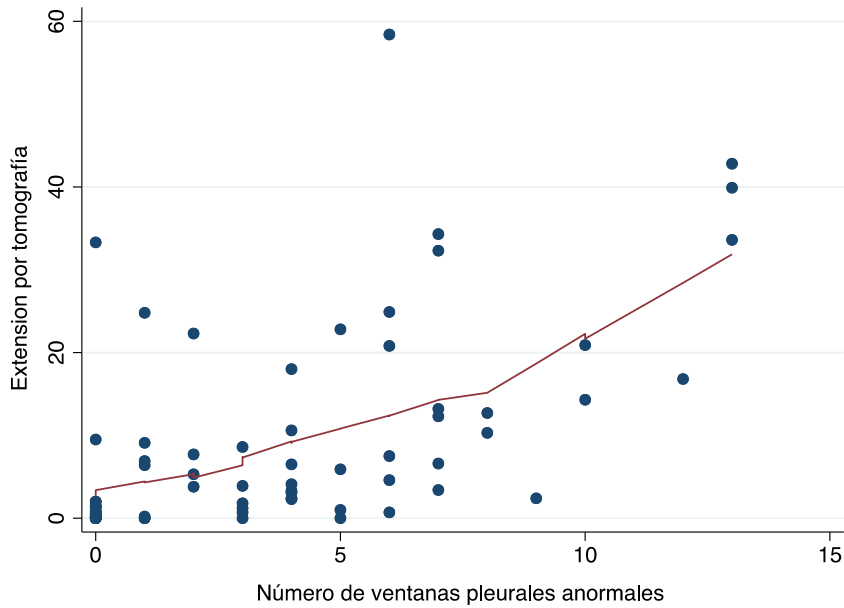


Grafica 6. Relación entre el número de alteraciones pleurales visión lineal y la extensión por tomografía

Para las imágenes en convexo virtual se realizó el mismo análisis obteniendo un Rho de 0,63 ( $p < 0,001$ ) en relación con el conteo de líneas B y de 0,64 ( $p < 0,001$ ) para las alteraciones pleurales. Grafica 7 y 8.



Grafica 7. Relación entre el número de líneas B visión convexa virtual y la extensión por tomografía



Grafica 8. Relación entre el número de alteraciones pleurales visión convexa virtual y la extensión por tomografía

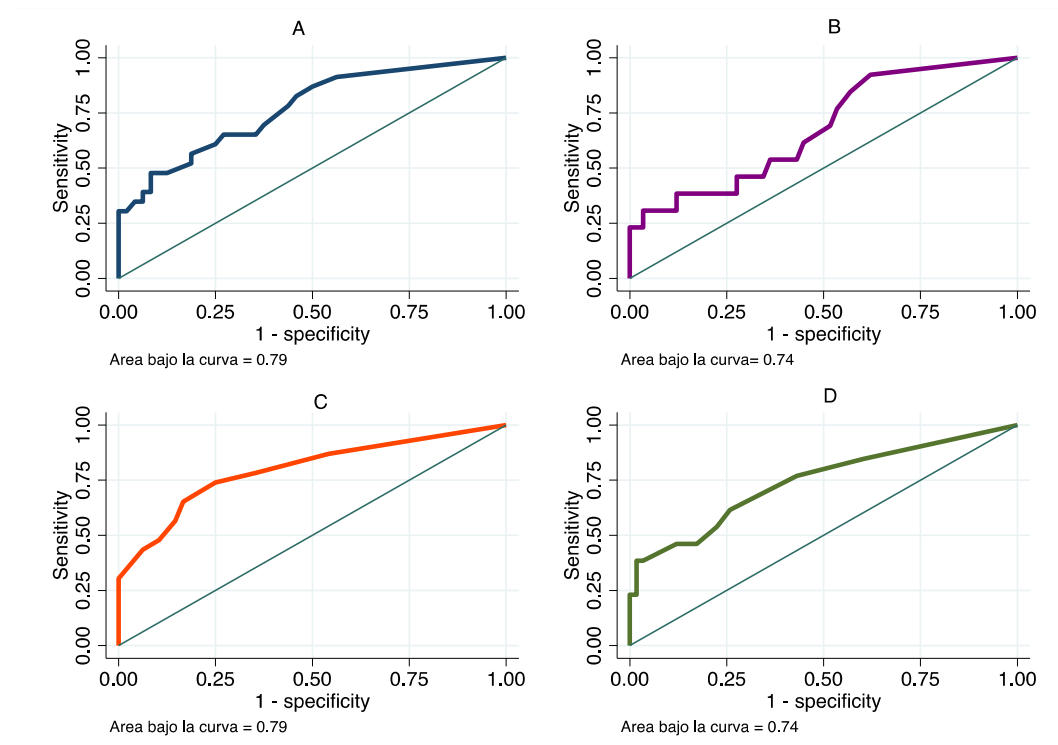


Se realizó un análisis de curva ROC para determinar el rendimiento de la ecografía en la detección de anomalías en diferentes puntos de severidad (5, 10 o 20%), tanto para visiones lineales como convexas para las dos variables de análisis ecográfico (conteo de líneas B o anomalías pleurales). Los resultados se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Valores de área bajo la curva según diferentes puntos de severidad en tomografía

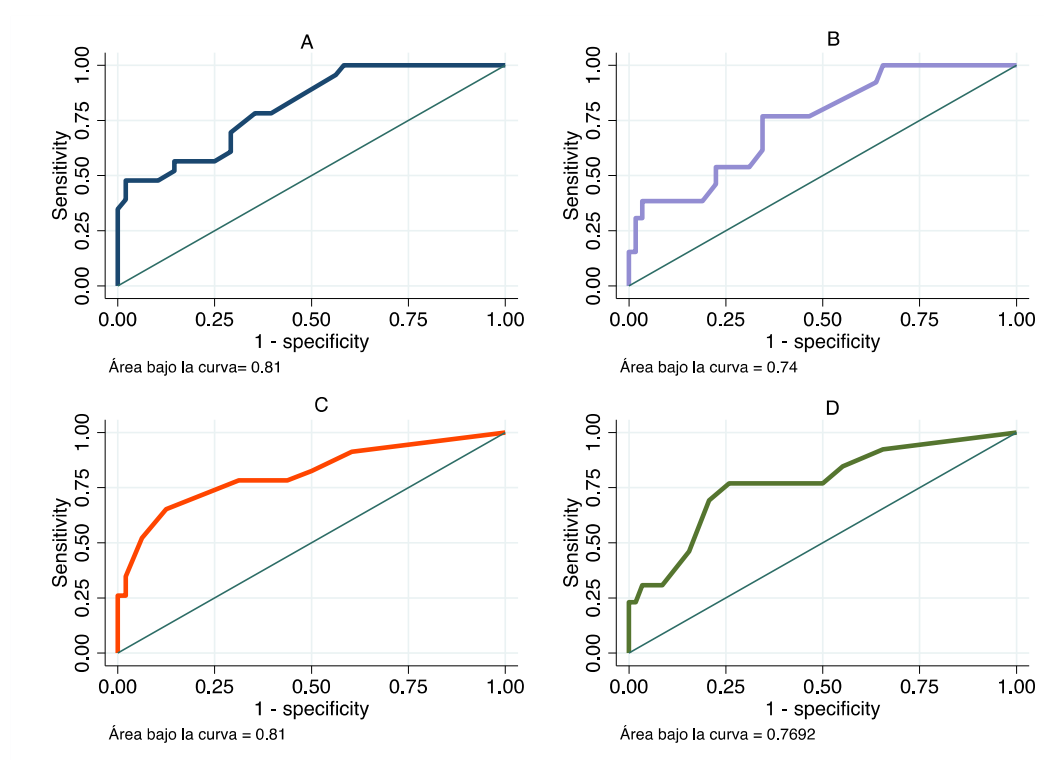
Extensión	Variable	Área bajo la curva	IC 95%
Más de 5%	Líneas B Lineal	0,79	0,69-0,89
Más de 10%	Líneas B Lineal	0,79	0,67-0,91
Más de 20%	Líneas B Lineal	0,74	0,57-0,90
Más de 5%	Alteración pleural lineal	0,8	0,7-0,9
Más de 10%	Alteración pleural lineal	0,79	0,69-0,91
Más de 20%	Alteración pleural lineal	0,74	0,57-0,90
Más de 5%	Líneas B Convexo	0,78	0,67-0,88
Más de 10%	Líneas B Convexo	0,81	0,70-0,91
Más de 20%	Líneas B Convexo	0,74	0,60-0,89
Más de 5%	Alteración pleural convexa	0,79	0,69-0,89
Más de 10%	Alteración pleural convexa	0,81	0,69-0,92
Más de 20%	Alteración pleural convexa	0,76	0,61-0,92

Grafica 9. Curvas de característica operativa del receptor (ROC) para visualizaciones lineales



- A. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 10% mediante el conteo de líneas B
- B. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 20% mediante el conteo de líneas B
- C. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 10% mediante el conteo de ventanas ecográficas con anormalidad pleural
- D. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 20% mediante el conteo de ventanas ecográficas con anormalidad pleural

Grafica 10. Curvas de característica operativa del receptor (ROC) para visualizaciones convexas



- A. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 10% mediante el conteo de líneas B
- B. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 20% mediante el conteo de líneas B
- C. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 10% mediante el conteo de ventanas ecográficas con anormalidad pleural
- D. Curva ROC para la determinación de extensión mayor al 20% mediante el conteo de ventanas ecográficas con anormalidad pleural

Con base en este análisis se determinaron los valores de sensibilidad y especificidad en cada uno de tal manera poder identificar el mejor punto de corte para discriminar el desenlace de extensión. Los resultados se presentan en las tablas 7 a 14.

Tabla 7. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 10% según el número de líneas B en visualización lineal

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta clasificación	LR+	LR-
( >= 0 )	100.00%	0.00%	32.39%	1.0000	
( >= 1 )	91.30%	43.75%	59.15%	1.6232	0.1988
( >= 2 )	86.96%	50.00%	61.97%	1.7391	0.2609
( >= 3 )	82.61%	54.17%	63.38%	1.8024	0.3211
( >= 4 )	78.26%	56.25%	63.38%	1.7888	0.3865
( >= 5 )	69.57%	62.50%	64.79%	1.8551	0.4870
( >= 6 )	65.22%	64.58%	64.79%	1.8414	0.5386
( >= 7 )	65.22%	72.92%	70.42%	2.4080	0.4770
( >= 8 )	60.87%	75.00%	70.42%	2.4348	0.5217
( >= 9 )	56.52%	81.25%	73.24%	3.0145	0.5351
( >= 11 )	52.17%	81.25%	71.83%	2.7826	0.5886
( >= 12 )	47.83%	87.50%	74.65%	3.8261	0.5963
( >= 13 )	47.83%	91.67%	77.46%	5.7391	0.5692
( >= 14 )	39.13%	91.67%	74.65%	4.6957	0.6640
( >= 15 )	39.13%	93.75%	76.06%	6.2609	0.6493
( >= 17 )	34.78%	93.75%	74.65%	5.5652	0.6957
( >= 20 )	34.78%	95.83%	76.06%	8.3478	0.6805
( >= 28 )	30.43%	97.92%	76.06%	14.6087	0.7105
( >= 35 )	30.43%	100.00%	77.46%	0.6957	

( >= 38 )	26.09%	100.00%	76.06%	0.7391
( >= 41 )	21.74%	100.00%	74.65%	0.7826
( >= 43 )	17.39%	100.00%	73.24%	0.8261
( >= 44 )	13.04%	100.00%	71.83%	0.8696
( >= 46 )	8.70%	100.00%	70.42%	0.9130
( >= 74 )	4.35%	100.00%	69.01%	0.9565
( > 74 )	0.00%	100.00%	67.61%	1.0000

Tabla 8. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 20% según el número de líneas B en visualización lineal

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta clasificación	LR+	LR-
( >= 0 )	100.00%	0.00%	18.31%	1.0000	
( >= 1 )	92.31%	37.93%	47.89%	1.4872	0.2028
( >= 2 )	84.62%	43.10%	50.70%	1.4872	0.3569
( >= 3 )	76.92%	46.55%	52.11%	1.4392	0.4957
( >= 4 )	69.23%	48.28%	52.11%	1.3385	0.6374
( >= 5 )	61.54%	55.17%	56.34%	1.3728	0.6971
( >= 6 )	53.85%	56.90%	56.34%	1.2492	0.8112
( >= 7 )	53.85%	63.79%	61.97%	1.4872	0.7235

( >= 8 )	46.15%	65.52%	61.97%	1.3385	0.8219
( >= 9 )	46.15%	72.41%	67.61%	1.6731	0.7436
( >= 11 )	38.46%	72.41%	66.20%	1.3942	0.8498
( >= 12 )	38.46%	79.31%	71.83%	1.8590	0.7759
( >= 13 )	38.46%	82.76%	74.65%	2.2308	0.7436
( >= 14 )	38.46%	86.21%	77.46%	2.7885	0.7138
( >= 15 )	38.46%	87.93%	78.87%	3.1868	0.6998
( >= 17 )	30.77%	87.93%	77.46%	2.5495	0.7873
( >= 20 )	30.77%	89.66%	78.87%	2.9744	0.7722
( >= 28 )	30.77%	93.10%	81.69%	4.4615	0.7436
( >= 35 )	30.77%	94.83%	83.10%	5.9487	0.7301
( >= 38 )	30.77%	96.55%	84.51%	8.9231	0.7170
( >= 41 )	23.08%	96.55%	83.10%	6.6923	0.7967
( >= 43 )	23.08%	98.28%	84.51%	13.3846	0.7827
( >= 44 )	23.08%	100.00%	85.92%	0.7692	
( >= 46 )	15.38%	100.00%	84.51%	0.8462	
( >= 74 )	7.69%	100.00%	83.10%	0.9231	
( > 74 )	0.00%	100.00%	81.69%	1.0000	

Tabla 9. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 10% según el número de ventanas con alteraciones pleurales en visualización lineal

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta Clasificación	LR+	LR-
( >= 0 )	100.00%	0.00%	32.39%	1.0000	
( >= 1 )	86.96%	45.83%	59.15%	1.6054	0.2846
( >= 2 )	78.26%	64.58%	69.01%	2.2097	0.3366
( >= 3 )	73.91%	75.00%	74.65%	2.9565	0.3478
( >= 4 )	65.22%	83.33%	77.46%	3.9130	0.4174
( >= 5 )	56.52%	85.42%	76.06%	3.8758	0.5090
( >= 6 )	47.83%	89.58%	76.06%	4.5913	0.5824
( >= 7 )	43.48%	93.75%	77.46%	6.9565	0.6029
( >= 8 )	30.43%	100.00%	77.46%	0.6957	
( >= 11 )	26.09%	100.00%	76.06%	0.7391	
( >= 12 )	17.39%	100.00%	73.24%	0.8261	
( >= 13 )	13.04%	100.00%	71.83%	0.8696	
( >= 14 )	4.35%	100.00%	69.01%	0.9565	
( > 14 )	0.00%	100.00%	67.61%	1.0000	

Tabla 10. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 20% según el número de ventanas con alteraciones pleurales en visualización lineal

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta clasificación	LR+	LR-
( ≥ 0 )	100.00%	0.00%	18.31%	1.0000	
( ≥ 1 )	84.62%	39.66%	47.89%	1.4022	0.3880
( ≥ 2 )	76.92%	56.90%	60.56%	1.7846	0.4056
( ≥ 3 )	69.23%	65.52%	66.20%	2.0077	0.4696
( ≥ 4 )	61.54%	74.14%	71.83%	2.3795	0.5188
( ≥ 5 )	53.85%	77.59%	73.24%	2.4024	0.5949
( ≥ 6 )	46.15%	82.76%	76.06%	2.6769	0.6506
( ≥ 7 )	46.15%	87.93%	80.28%	3.8242	0.6124
( ≥ 8 )	38.46%	96.55%	85.92%	11.1538	0.6374
( ≥ 11 )	38.46%	98.28%	87.32%	22.3077	0.6262
( ≥ 12 )	23.08%	98.28%	84.51%	13.3846	0.7827
( ≥ 13 )	23.08%	100.00%	85.92%	0.7692	
( ≥ 14 )	7.69%	100.00%	83.10%	0.9231	
( > 14 )	0.00%	100.00%	81.69%	1.0000	



Tabla 11. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 10% según el número de líneas B en visualización convexa

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta clasificación	LR+	LR-
( >= 0 )	100.00%	0.00%	32.39%	1.0000	
( >= 1 )	100.00%	27.08%	50.70%	1.3714	0.0000
( >= 2 )	100.00%	35.42%	56.34%	1.5484	0.0000
( >= 3 )	100.00%	41.67%	60.56%	1.7143	0.0000
( >= 4 )	95.65%	43.75%	60.56%	1.7005	0.0994
( >= 5 )	86.96%	52.08%	63.38%	1.8147	0.2504
( >= 6 )	78.26%	60.42%	66.20%	1.9771	0.3598
( >= 7 )	78.26%	64.58%	69.01%	2.2097	0.3366
( >= 8 )	69.57%	70.83%	70.42%	2.3851	0.4297
( >= 9 )	60.87%	70.83%	67.61%	2.0870	0.5524
( >= 11 )	56.52%	75.00%	69.01%	2.2609	0.5797
( >= 12 )	56.52%	83.33%	74.65%	3.3913	0.5217
( >= 14 )	56.52%	85.42%	76.06%	3.8758	0.5090
( >= 15 )	52.17%	85.42%	74.65%	3.5776	0.5599
( >= 17 )	47.83%	89.58%	76.06%	4.5913	0.5824
( >= 19 )	47.83%	95.83%	80.28%	11.4782	0.5444
( >= 20 )	47.83%	97.92%	81.69%	22.9566	0.5328

( >= 22 )	43.48%	97.92%	80.28%	20.8696	0.5772
( >= 29 )	39.13%	97.92%	78.87%	18.7827	0.6216
( >= 35 )	34.78%	100.00%	78.87%	0.6522	
( >= 38 )	30.43%	100.00%	77.46%	0.6957	
( >= 39 )	26.09%	100.00%	76.06%	0.7391	
( >= 40 )	21.74%	100.00%	74.65%	0.7826	
( >= 49 )	17.39%	100.00%	73.24%	0.8261	
( >= 51 )	13.04%	100.00%	71.83%	0.8696	
( >= 66 )	8.70%	100.00%	70.42%	0.9130	
( >= 69 )	4.35%	100.00%	69.01%	0.9565	
( > 69 )	0.00%	100.00%	67.61%	1.0000	

Tabla 12. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 20% según el número de líneas B en visualización convexa

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta clasificación	LR+	LR-
( >= 0 )	100.00%	0.00%	18.31%	1.0000	
( >= 1 )	100.00%	22.41%	36.62%	1.2889	0.0000
( >= 2 )	100.00%	29.31%	42.25%	1.4146	0.0000
( >= 3 )	100.00%	34.48%	46.48%	1.5263	0.0000
( >= 4 )	92.31%	36.21%	46.48%	1.4470	0.2125
( >= 5 )	84.62%	44.83%	52.11%	1.5337	0.3432

( >= 6 )	76.92%	53.45%	57.75%	1.6524	0.4318
( >= 7 )	76.92%	56.90%	60.56%	1.7846	0.4056
( >= 8 )	76.92%	65.52%	67.61%	2.2308	0.3522
( >= 9 )	61.54%	65.52%	64.79%	1.7846	0.5870
( >= 11 )	53.85%	68.97%	66.20%	1.7350	0.6692
( >= 12 )	53.85%	75.86%	71.83%	2.2308	0.6084
( >= 14 )	53.85%	77.59%	73.24%	2.4024	0.5949
( >= 15 )	46.15%	77.59%	71.83%	2.0592	0.6940
( >= 17 )	38.46%	81.03%	73.24%	2.0280	0.7594
( >= 19 )	38.46%	86.21%	77.46%	2.7885	0.7138
( >= 20 )	38.46%	87.93%	78.87%	3.1868	0.6998
( >= 22 )	38.46%	89.66%	80.28%	3.7179	0.6864
( >= 29 )	38.46%	91.38%	81.69%	4.4615	0.6734
( >= 35 )	38.46%	94.83%	84.51%	7.4359	0.6490
( >= 38 )	38.46%	96.55%	85.92%	11.1538	0.6374
( >= 39 )	30.77%	96.55%	84.51%	8.9231	0.7170
( >= 40 )	30.77%	98.28%	85.92%	17.8462	0.7045
( >= 49 )	23.08%	98.28%	84.51%	13.3846	0.7827
( >= 51 )	15.38%	98.28%	83.10%	8.9231	0.8610
( >= 66 )	15.38%	100.00%	84.51%	0.8462	
( >= 69 )	7.69%	100.00%	83.10%	0.9231	
( > 69 )	0.00%	100.00%	81.69%	1.0000	

Tabla 13. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 10% según el número de ventanas con alteraciones pleurales en visualización convexa

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta clasificación	LR+	LR-
( >= 0 )	100.00%	0.00%	32.39%	1.0000	
( >= 1 )	91.30%	39.58%	56.34%	1.5112	0.2197
( >= 2 )	82.61%	50.00%	60.56%	1.6522	0.3478
( >= 3 )	78.26%	56.25%	63.38%	1.7888	0.3865
( >= 4 )	78.26%	68.75%	71.83%	2.5043	0.3162
( >= 5 )	69.57%	81.25%	77.46%	3.7101	0.3746
( >= 6 )	65.22%	87.50%	80.28%	5.2174	0.3975
( >= 7 )	52.17%	93.75%	80.28%	8.3478	0.5101
( >= 8 )	34.78%	97.92%	77.46%	16.6957	0.6660
( >= 9 )	26.09%	97.92%	74.65%	12.5218	0.7549
( >= 10 )	26.09%	100.00%	76.06%	0.7391	
( >= 12 )	17.39%	100.00%	73.24%	0.8261	
( >= 13 )	13.04%	100.00%	71.83%	0.8696	
( > 13 )	0.00%	100.00%	67.61%	1.0000	

Tabla 14. Valores de sensibilidad y especificidad para la determinación de extensión de enfermedad mayor del 20% según el número de ventanas con alteraciones pleurales en visualización convexa

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correcta clasificación	LR+	LR-
( >= 0 )	100.00%	0.00%	18.31%	1.0000	
( >= 1 )	92.31%	34.48%	45.07%	1.4089	0.2231
( >= 2 )	84.62%	44.83%	52.11%	1.5337	0.3432
( >= 3 )	76.92%	50.00%	54.93%	1.5385	0.4615
( >= 4 )	76.92%	60.34%	63.38%	1.9398	0.3824
( >= 5 )	76.92%	74.14%	74.65%	2.9744	0.3113
( >= 6 )	69.23%	79.31%	77.46%	3.3462	0.3880
( >= 7 )	46.15%	84.48%	77.46%	2.9744	0.6374
( >= 8 )	30.77%	91.38%	80.28%	3.5692	0.7576
( >= 9 )	30.77%	94.83%	83.10%	5.9487	0.7301
( >= 10 )	30.77%	96.55%	84.51%	8.9231	0.7170
( >= 12 )	23.08%	98.28%	84.51%	13.3846	0.7827
( >= 13 )	23.08%	100.00%	85.92%	0.7692	
( > 13 )	0.00%	100.00%	81.69%	1.0000	

Por último se analizó la relación entre las variables para el desenlace de la extensión de la enfermedad mediante regresión logística univariada y multivariada, fundamentalmente para la extensión de 10% y 20% que son determinantes de mortalidad y por tanto de inicio de tratamiento. Al respecto, no se encontró relación estadísticamente significativa para la edad, sexo, presencia de algún anticuerpo o estado de fumador.

En relación con el conteo de líneas B y alteraciones pleurales en visión lineal o convexa se encontró relación tanto para la extensión de 10% y 20% con correlaciones estadísticamente significativas entre los hallazgos ecográficos y la extensión tomográfica. Ver tabla 15.

Tabla 15. Asociación entre las alteraciones ecográficas y la extensión de la enfermedad por tomografía

<b>Desenlace</b>	<b>Variable</b>	<b>OR (IC95% p=)</b>
Extensión >10%	Conteo de líneas B lineal	1,1 (1,0-1,17 p=0,02)
		1,0 (0,99-1,14 p=0,056) *
Extensión >10%	Alteraciones pleurales lineal	1,46(1,2-1,78 p<0,001)
		1,39(1,08-1,78 p=0,009) *
Extensión >10%	Conteo de líneas B convexo	1,11(1,0-1,19 p=0,001)
		1,11(1,01-1,23 p=0,018) *
Extensión >10%	Alteraciones pleurales convexo	1,48(1,21-1,81 p<0,001)
		1,58(1,16-2,15 p=0,03) *
Extensión >20%	Conteo de líneas B lineal	1,0(1,0-1,09 p=0,015)
		1,04(0,99-1,1 p=0,08) *
Extensión >20%	Alteraciones pleurales lineal	1,3(1,1-1,54 p=0,001)
		1,44(1,12-1,85 p=0,04) *
Extensión >20%	Conteo de líneas B convexo	1,06(1,01-1,1 p=0,03)
		1,07(1,0-1,13 p=0,02) *
Extensión >20%	Alteraciones pleurales convexo	1,33(1,11-1,59 p=0,02)
		1,56(1,14-2,15 p=0,005) *

### **13. Discusión y conclusiones**

En esta cohorte de pacientes con esclerosis sistémica y artritis reumatoidea, con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial asociada, se encontró una presentación de EPI moderada a severa cercana al 37 %. El 82 % de la población correspondía a mujeres y más del 50 % padecían esclerosis sistémica. En el análisis de la población no se encontró una relación estadísticamente significativa respecto a la edad, el sexo, la positividad de los diferentes anticuerpos o el consumo de tabaco y la presencia de enfermedad pulmonar intersticial o su severidad.

En el análisis de correlación entre las lecturas de examinadores se encontró un buen grado de concordancia, lo que permitió hacer interpretables y comparables los resultados del estudio.

Respecto al objetivo principal de análisis del estudio, se encontró que existe una correlación positiva considerable, entre la presencia de líneas B y alteraciones pleurales y la presencia de enfermedad pulmonar intersticial definida por tomografía. Este hallazgo concuerda con estudios previos que describen una buena correlación de la ecografía (empleando otros protocolos de análisis ecográfico) y la tomografía de tórax para el diagnóstico de EPI, siendo el índice de correlación descrito en general entre 0,6-0,8 ( $p < 0,001$ )<sup>59</sup>

Interesó en este estudio determinar el rendimiento diferencial de la ecografía para el diagnóstico de EPI, teniendo en cuenta que se describe variabilidad de los hallazgos ecográficos a diferentes grados de compromiso. Encontramos que éste es mayor cuando el compromiso intersticial supera el 10% de superficie pulmonar, demostrando que existe confiabilidad del empleo de la ecografía en pacientes con enfermedad no severa y que puede ser empleada como herramienta de seguimiento y valoración de la respuesta.

Además, este hallazgo favorece el empleo de la ecografía enfocado en determinar compromisos no severos y definir de manera temprana el inicio de tratamientos para los cuales la evidencia cada vez apoya en mayor medida un inicio temprano en estadios moderados.<sup>60</sup>

Destaca de nuestro estudio que el protocolo ecográfico corresponde a un esquema acertado que toma en cuenta 14 puntos específicos del tórax, no solo toma en cuenta la presencia de líneas B e irregularidad pleural, también discrimina el tipo de compromiso pleural y tiene en cuenta la presencia de nódulos pleurales que no suelen ser tenidos en cuenta en el análisis ecográfico. Si se toma en cuenta el análisis de sensibilidad y especificidad este estudio discrepa de descripciones recientes que reportan una sensibilidad del 97,4% con un VPN del 97,9% con una puntuación de líneas B de 5.<sup>61</sup> En nuestro estudio el mayor rendimiento se encuentra con un puntaje de líneas B mayor o igual a 7, con una Sensibilidad del 65,22% y una especificidad del 72,92% permitiendo clasificar correctamente a un 70,42 % de los pacientes cuando la extensión es mayor del 10%.

En cuanto a las alteraciones pleurales, se encontró que un puntaje mayor o igual a 7 otorga un 93,75% de especificidad, pero con disminución considerable de sensibilidad (cercana al 52%) cuando la extensión es mayor del 10%, siendo compatibles con lo demostrado por otros estudios donde las anomalías pleurales tienen una asociación significativa con la EPI, en nuestro estudio permitiendo clasificar correctamente para dicho grado de sensibilidad y especificidad al 80 % de los pacientes examinados.

Cuando la extensión del compromiso intersticial y pleural es mayor del 20 % se encontró una disminución en sensibilidad y especificidad de la prueba que probablemente se relaciona con la variabilidad interobservador que existe para el cálculo en extensiones mayores y la posibilidad de encontrar mayor cantidad de artificios.

Consideramos que los datos de este estudio son relevantes por que permiten establecer la confiabilidad de un protocolo ecográfico acertado para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial con un grado de correlación favorable frente a los hallazgos tomográficos. Además, se analizó un numero superior de pacientes a los planteados como número mínimo del estudio y que tiende a



ser un grupo poblacional mayor al normalmente usado para estudios de estas características.

Como limitaciones de este estudio se encuentra una gran representación de la población con enfermedad pulmonar intersticial leve o ausente, lo que disminuye el porcentaje de población potencialmente intervenible analizada, sin embargo, la distribución tiende a ser equiparable. De otro lado la clasificación tomográfica evidencia que existe variabilidad en las interpretaciones, sobre todo en los pacientes con mayor compromiso intersticial.

### **Conclusiones**

La ecografía pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos demuestra un buen grado de correlación con el índice tomográfico de Goh para la cuantificación de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR y ES. En especial demuestra mayor rendimiento en pacientes con un grado de compromiso superior al 10 %, que es relevante al momento de definir terapéuticas específicas para el compromiso pulmonar.

## **14. Recomendaciones**

Se recomienda la implementación de la valoración ecográfica pleuropulmonar con protocolo acortado de 14 puntos en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial en relación con AR y ES como parte de la valoración integral, permitiendo diagnosticar, cuantificar y seguir en el tiempo la evolución de la enfermedad, disminuyendo los riesgos asociados con la exposición a radiación ionizante y permitiendo una valoración más temprana del compromiso pulmonar.

Se exhorta además a continuar la investigación en enfermedad pulmonar intersticial asociada con patología autoinmune como un factor independiente de morbimortalidad que requiere una atención integral y temprana.

- Anexo No.1: Protocolos de lectura de ecografía pleuropulmonar
- Anexo No. 2 Protocolo de lectura de tomografía de tórax.
- Anexo No. 3 : Datos iniciales de la población estudiada



## Bibliografía

1. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* 2018 Feb 8;4 :18001
2. Yannick Allanore, Robert Simms, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Prim* 2015 Apr 23;1:15002
3. Saeid Safiri, Ali Asghar , Damian Hoy, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2019 Nov;78(11):1463-1471
4. Julieth Castillo, Silvia Trujillo, Wilson Bautista, et al. Rheumatoid arthritis in Colombia: a clinical profile and prevalence from a national registry. *Clin Rheumatol* 2021 sept ;40(9):3565– 73.
5. Jeffrey Sparks, Shun Chang, et al. Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 Jun ;68(6):753–62.
6. Arrigo Schieppati, JanHenter, Erica Daina , et al. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008 ;371(9629):2039–41.
7. Javier Rosa , Enrique Soriano , Lorena Narvaez, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol* 2011 Mar;17(2):59–63.
8. Jammie Barnes, Maureen Mayes. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Mar ;24(2):165–70.
9. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Gutiérrez JM, Rincón DN, Rosselli D. Prevalence of systemic sclerosis in Colombia: Data from the National Health Registry 2012–2016: 2019 Sep 19
10. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther* 2019 21(1):1–12.

11. Proudman SM, Huq M, Stevens W, Wilson ME, Sahhar J, Baron M, et al. What have multicentre registries across the world taught us about the disease features of systemic sclerosis. *Jour Scler and Relat Dis* 2017 Sep 28 [cited 2021 Aug 28];2(3):169–82.
12. Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan Silman, Julio Funovitis, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569–81
13. Frank van den Hoogen, Dinesh Khanna, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013 [cited 2021 Aug 28];72(11):1747–55.38
14. Sara Schoenfeld, Flavia Castellino. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 ;41(2):237–48.
15. Megan Shaw, Bridget Collins, et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015 ;24(135).
16. Eleana Bernstein, R Graham Barr, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*. 2016 Dec 1;71(12):1082–90.
17. A Suzuki, Y Ohosone, M Obana, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1994 Jan;21(1):33-6
18. S T Frank, J G Weg, et al. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 1973;63(1):27–34.
19. Sophie P Toya, George E Tzelepis. The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications. *Rheumatol Int*. 2009 Jun;29(8):861–8.
20. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidencebased European consensus statements. *Lancet Rheumatol*. 2020 Feb 1;2(2):e71–83.

21. Suha Kadura, Ganesh Ragu . Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* . 2021;30(160).
22. Vanessa Hax, Markus Bredemeier, et al. Clinical algorithms for the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct 1 ;47(2):228–34.
23. Nicole Goh, Sujal Desai, Srihari Veeraraghavan, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* . 2008;177(11):57–9.
24. Fred HL. Drawbacks and Limitations of Computed Tomography: Views from a Medical Educator. *Texas Hear Inst J* . 2004 ;31(4):345.
25. Sarabjeet Singh, Mannudeep Kalra, et al. Radiation dose optimization and thoracic computed tomography. *Radiol Clin North Am* . 2014 Jan;52(1):1–15
26. N W Rantanen. Diseases of the thorax. *Vet Clin North Am Equine Pract* . 1986;2(1):49–66.
27. K Werneke, M Galanski, P E Peters, J Hansen. Pneumothorax: evaluation by ultrasound--preliminary results. *J Thorac Imaging* 1987 Apr ;2 (2):76-78
28. R Targuetta, J M Bourgeois, et al . Ultrasonographic approach to diagnosing hydropneumothorax. *Chest* . 1992 101(4):931–4.
29. D A Lichtenstein, Y Menu . A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest* . 1995 ;108(5):1345–8.39
30. H L Dorne. Differentiation of pulmonary parenchymal consolidation from pleural disease using the sonographic fluid bronchogram. *Radiology* 1986;158(1):41–2.
31. B Winberg, E E Diakoumakis, et al . The air bronchogram: sonographic demonstration. *AJR Am J Roentgenol* . 1986 ;147(3):593–5.
32. P C Yang, K T Luh, D B Chang, et al . Ultrasonographic evaluation of pulmonary consolidation. *Am Rev Respir Dis* . 1992;146(3):757–62.

33. R Targuetta, R Chavagneux, et al. Sonographic approach to diagnosing pulmonary consolidation. *J Ultrasound Med* . 1992 ;11(12):667–72.
34. MC Ziskin, D I Tickman, N J Goldenberg, et al . The comet tail artifact. *J Ultrasound Med*.1982;1(1):1–7.
35. D Lichtenstein, G Meziere, P Biderman. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* . 1997 ;156(5):1640–6.
36. Zoltan Jambrick, Luna Gargani, et al. B-lines quantify the lung water content: a lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol* . 2010 Dec ;36(12):2004–10.
37. Eustachio Agricola, Tiziana Bove, Michele Oppizzi, et al. “Ultrasound comet-tail images”: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* . 2005 ;127(5):1690–5.
38. Luna Gargani, Vincenzo Lionetti, et al. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med* . 2007 ;35(12):2769–74.
39. Zoltan Jambrick, Simonetta Monti, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a non radiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol* . 2004 May 15 ;93(10):1265–70.
40. Francesca Frassi, Luna Gargani, et al. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr* . 2007 Dec ;8(6):474–9.
41. R Targuetta, R Chavagneux, P Balmes, et al. Sonographic lung surface evaluation in pulmonary sarcoidosis: preliminary results. *J Ultrasound Med* . 1994 ;13(5):381–8.
42. Angelika Reissing, Caus Kroegel. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med* . 2003 Feb 1 ;22(2):173–80.
43. Marco Sperandeo, Antonio Varriale, et al. Transthoracic ultrasound in the evaluation of pulmonary fibrosis: our experience. *Ultrasound Med Biol* . 2009 May ;35(5):723–9.
44. Esperanza Naredo, Paz Collado, Ana Cruz, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* . 2007 Feb 15;57(1):116–24.



45. Maxime Dougados, Valerie Pensec, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis* . 2013 May ;72(5):665–71.
46. E Filippucci, A Lagnocco, et al . Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* . 2006 Nov ;65(11):1433–7.
47. D Kane, W Grassi, R Sturrock, P Balint. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* . 2004 Jul ;43(7):829–38.
48. W Grassi, E Filippucci et al. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis* . 2001 ;60(2):98–103.
49. M Doveri, F Frassi , A Consensi, et al. Ultrasound lung comets: new echographic sign of lung interstitial fibrosis in systemic sclerosis. *Reumatismo* . 2008 Sep 12 ;60(3).
50. Luna Gargani, Marica Doveri , et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* . 2009 ;48(11):1382–7.
51. J H Warrick, M Bhalla. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* . 1991 ;18(10):1520–8.
52. Marica Tardella, Marwin Guitierrez, et al. Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: correlation with high-resolution computed tomography. *J Rheumatol* . 2012 Aug ;39(8):1641–7.
53. Eugenio Picano, Francesca Frassi, et al. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* . 2006 Mar ;19(3):356–63.
54. Tatiana Barskova, Luna Gargani, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* . 2013 Mar ;72(3):390–5.

55. Marwin Gutierrez , Fausto Salaffi, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders--preliminary results. *Arthritis Res Ther* . 2011 Aug 18 ;13(4).
56. A Delle Sedie, M Doveri, F Frassi, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a useful tool to detect lung interstitial fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* . 2010 ;28(5 Suppl 62).
57. Florentine C Moazedi-Fuerst, Sonja Kielhauser, 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):87–91.
58. N Buda, M Piskunowics, et al. 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 Med* . 2016 Aug 1 ;37(4):379– 85.
59. Man, M. A., Dantes, E., Domokos Hancu, B., Bondor, C. I., Ruscovan, A., Parau, A., Motoc, N. S., & Marc, M. (2019). Correlation between transthoracic lung ultrasound score and HRCT features in patients with interstitial lung diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1199.
60. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., Devaraj A., Walsh S.L.F., Inoue Y., et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019; 381:1718–1727.
61. Manandhar, S. (2023). Lung ultrasound in diagnosis of interstitial lung disease. *Journal of Nepal Health Research Council*, 20(4).