



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE: HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA" CMN "LA RAZA"

"ECOGRAFÍA PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS: CORRELACIÓN CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA
RESOLUCIÓN Y PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO EN
MEDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. MARIEL ANAHÍ LÓPEZ NOGUEDA

A S E S O R D E T E S I S

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMÉNEZ



N° DE REGISTRO:

R-2019-3502-168

CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ECOGRAFÍA PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS:
CORRELACIÓN CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN Y
PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Coordinación de educación e investigación en salud
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA

Dra. Adriana Ivonne Céspedes Cruz
Profesor titular de la Especialidad de Reumatología Pediátrica
Jefe de servicio al servicio del servicio de Reumatología Pediátrica
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA

Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez
Asesor / Investigador principal
Médico Adscrito del servicio de la Especialidad de Reumatología Pediátrica
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA

Dra. Mariel Anahí López Noguera
Residente de 2° año de la Especialidad de Reumatología Pediátrica
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Martes, 12 de noviembre de 2019**

M.E. alfonso ragnar torres jimenez

PRESENTE

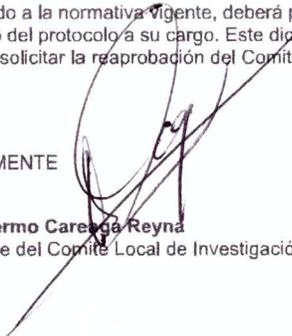
Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título "ECOGRAFÍA PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: CORRELACIÓN CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN Y PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3502-168

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo. Quisiera mencionar en primer lugar, a mi asesor principal de investigación, el Dr. Alfonso Torres Jiménez, Reumatólogo Pediatra, quien es egresado de la que es ahora mi alma mater, CMN La Raza; Que además de auxiliarme en su papel de maestro (donde me brindó las herramientas necesarias para el día a día y retándome para ir más de allá de un diagnóstico); también me regaló su amistad, su inspiración y su pasión para ejercer esta distinguida subespecialidad; Por siempre tendrá mi admiración.

A la Dra. Adriana Céspedes Cruz, jefa del servicio de Reumatología Pediatra, por su esfuerzo y empeño en ayudarnos a crecer profesionalmente para tener la competencia adecuada para ejercer como médicos.

A la Dra. Alejandra Velázquez Cruz, quien fue mi profesora, amiga y ahora colega, que me enseñó la importancia de una valoración médica adecuada y correcta; una mujer que te enseña grandes lecciones de vida y superación.

Quisiera continuar con la Dra. Guadalupe Rodríguez Maldonado, que me enseñó la base de la organización y amor a la enseñanza; y a la Dra. Maritza Zeferino Cruz, por su perfeccionismo, sabiduría y experiencia; cualidades que espero algún día tener, y de esta manera poder cultivar todo lo que sembraron a lo largo de este camino.

Así cómo también quisiera agradecer al Dr. Álvaro Augusto Vargas Caro, médico de Imagenología diagnóstica-terapéutica intervencionista; y a la Dra. Alma Karina Bernardino González, neumóloga pediatra, por prestarme su tiempo, su espacio y sus conocimientos, gracias a ustedes esto fue posible.

A mis compañeros de residencia; simplemente sin ustedes todo hubiera sido más difícil.

Por último, a mi hermosa familia. A mis padres, por darme todas las armas para que yo pudiera estar en donde me encuentro en este momento; apoyándome en cada paso que doy, estando conmigo cuando más lo necesito y regalándome sus sonrisas, sus esfuerzos y todos sus aplausos cuando logro un sueño. A Marte, mi hermano, que ha sido mi ejemplo de vida y ha actuado como un verdadero guardián en todo este proceso, fuiste quien me ayudó a levantarme cuando ya estaba por rendirme. Por último, a mi ángel, Ismael, gracias porque sé que estuviste y estarás conmigo siempre.

Todo esto es por ustedes. Por eso y más... Muchas Gracias.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 ESCLERODERMIA	3
2.1.1 GENERALIDADES	3
2.1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	3
2.1.3 CLASIFICACIÓN	4
2.1.4 EPIDEMIOLOGÍA	7
2.1.5 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	7
2.1.6 BASE GENÉTICA.....	9
2.2 PATOLOGÍA PULMONAR EN ESCLERODERMIA	10
2.2.1 ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN EPI	11
2.2.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	12
2.2.3 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	12
2.3 ECOGRAFÍA PULMONAR	15
2.3.1. LÍNEAS B EN LA EPI ASOCIADA A LA ESCLEROSIS SISTÉMICA ..	17
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	21
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
6.1 TIPO DE ESTUDIO	22
6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	22
6.5 VARIABLES DE ESTUDIO	23
6.6 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	23

6.6.1 ULTRASONIDO PULMONAR.....	23
6.6.2. TOMOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN DE TÓRAX.....	24
6.6.3. PRUEBAS BASALES DE FUNCIÓN PULMONAR.....	25
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
6.8 RECURSOS	30
6.8.1 RECURSOS HUMANOS	30
6.8.2 RECURSOS MATERIALES.....	31
6.8.3 RECURSOS ECONÓMICOS.....	31
6.9 FACTIBILIDAD	31
6.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	32
8. RESULTADOS.....	33
9. DISCUSIÓN.....	37
10. LIMITACIONES.....	39
11. CONCLUSIONES.....	40
12. BIBLIOGRAFÍA.....	41
13. ANEXOS	45

1. RESUMEN

Introducción: Un alto porcentaje de pacientes con esclerosis sistémica (SSc) desarrollan enfermedad pulmonar intersticial (EPI) durante el curso de la enfermedad. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es el estándar de oro para diagnosticar la EPI; Datos prometedores han demostrado recientemente que la ecografía pulmonar (*LUS*, por sus siglas en inglés) puede detectar la EPI mediante la evaluación de las líneas B (anteriormente llamadas cometas pulmonares con ecografía), convirtiéndose en una nueva técnica prometedora para la evaluación de la EPI, no invasiva y sin radiación.

Objetivo: Describir las características de la Ecografía pulmonar para detección de Enfermedad Pulmonar Intersticial y de la Tomografía de Alta Resolución en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

Material y métodos: Se realizó un estudio, descriptivo, observacional, prospectivo y transversal; se incluyeron a los pacientes de 0 a 16 años que cumplían con los criterios de la Iniciativa de colaboración del Colegio Americano de Reumatología / Liga Europea contra el Reumatismo para la clasificación y el diagnóstico de la Esclerosis Sistémica y que cuenten con estudio previo de TCAR; cuando no contaban con el mismo, fue realizado estudio tomográfico, como parte de la evaluación inicial y/o durante de la enfermedad, y se comparó con los hallazgos de LUS. Se realizaron pruebas de funcionamiento pulmonar para relación de sus hallazgos en ambas pruebas y se realizará un análisis descriptivo de los datos para conocer las características de cada una de las variables analizada. Los resultados se expresaron como desviación estándar media, según el número y el porcentaje. Se realizaron comparaciones univariadas con chi cuadrada, prueba t para 2 muestras y prueba de Mann-Whitney. Para comparar tres grupos, usamos la prueba de Anova o Kruskal-Wallis. Aplicamos el coeficiente de correlación de Pearson en

el caso de dos variables cuantitativas, normalmente distribuidas. Se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman entre variables cuantitativas no distribuidas normalmente o variables categóricas

Resultados: Se encuentra una correlación estadísticamente significativa, con la imagen de patrón esmerilado y un hallazgo de más de 5 líneas B ($p=0.047$), así como una correlación positiva entre los hallazgos de un patrón reticular clase III y más de 10 líneas B en el EPI ($p=0.008$). La comparación con los resultados de TCAR con imagen en vidrio despulido se correlaciona con un patrón restrictivo en la espirometría ($p=0.025$) y así como la disminución de la FVC% ($p=0.039$), FEV1% ($p=0.032$) y TLC% ($p=0.014$); no así con la DLCO. En ultrasonido pulmonar no hubo correlación estadísticamente significativa.

Conclusiones: Se encuentra una correlación positiva entre >5 líneas B y TCAR alterada; así como una significancia estadística entre la TCAR y los PFR como se menciona en la bibliografía, sin embargo, esto no fue posible en el LUS, talvez por el número limitado de pacientes. Para que se proponga al LUS dentro del algoritmo de diagnóstico para la detección y seguimiento en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica juvenil, se necesitan más estudios con una muestra mayor para corroborar estos hallazgos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ESCLEROSIS SISTÉMICA

2.1.1. GENERALIDADES

La palabra esclerosis significa “piel dura”. La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo (DTC) caracterizada por fibrosis excesiva en diferentes órganos y sistemas, especialmente en la piel, anomalías inmunológicas y vasculopatía, asociada con una alta morbilidad y mortalidad. ^(1,4,6)

La esclerosis sistémica se subdivide por la extensión de la enfermedad de la piel en esclerosis sistémica cutánea difusa (dSSc) y esclerosis sistémica cutánea limitada (SScl), designada anteriormente como síndrome CREST (calcinosis cutis, fenómeno de Reynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia). Ambas son enfermedades huérfanas, con una prevalencia de menos de 1 en 5000. ⁽²⁾

Los signos y síntomas de la afectación de órganos generalmente evolucionan a lo largo de los años. Por lo tanto, es crucial identificar a estos pacientes en una etapa temprana, antes de que ocurran cambios irreversibles, el cual pudieran llevar al paciente a una menor supervivencia. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) causan más de la mitad de todas las muertes relacionadas con SSc.

Aunque es poco frecuente en niños, representa una de las afecciones reumáticas más graves en la práctica de reumatología pediátrica. A excepción por una recopilación de casos, hay muy pocos estudios publicados de niños con SSc y trastornos relacionados. ^(9,3)

2.1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1895, Lewin y Heller revisaron 505 casos de ESCLEROSIS, principalmente de la literatura europea. Goodman observó que 88 ocurrieron en niños desde el nacimiento hasta los 19 años de edad, pero que la mayoría de los casos eran ejemplos de enfermedad circunscrita ⁽¹⁾. Solo 1 de 12 niños reportados como ESCLEROSIS difusa era compatible con los conceptos actuales, y el resto es la "forma aguda", probablemente ESCLEROSIS localizada. Otra encuesta concluyó

que solo 12 niños con ESCLEROSIS generalizada habían sido reportados en la literatura mundial hasta 1960. En 1961, la Clínica Mayo agregó 63 casos pediátricos adicionales al resumir la experiencia con 727 pacientes. Una encuesta (base de datos Padua) de miembros de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica y otros centros de reumatología pediátrica en todo el mundo (67 centros en 28 países) revisó 153 niños con esclerosis sistémica, y otros autores estadounidenses, e informaron una serie de 111 pacientes con SSc de inicio en la infancia seguidos en un centro. En 1969, D'Angelo y sus colegas examinaron 58 casos de autopsia de SSc en adultos e informaron las anomalías encontradas en la autopsia como porcentajes en exceso de sujetos control: piel, 98%; esófago, 74%; pulmones, 59%; riñones, 49%; intestino delgado, 46%; pericardio, 41%; intestino grueso, 39%; pleura, 29%; y miocardio, 26%. Otros órganos con compromiso menos frecuente fueron las glándulas suprarrenales, los ganglios linfáticos, la tiroides y las arterias periféricas. Curiosamente, se encontraron lesiones vasculares sugestivas de hipertensión severa en los riñones de pacientes sin antecedentes de hipertensión y, de manera similar, se encontraron lesiones vasculares sugestivas de hipertensión pulmonar severa en los pulmones de pacientes sin antecedentes de hipertensión pulmonar. (5,7,8)

2.1.3. CLASIFICACIÓN

Según los antiguos criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para adultos, dSSc precisa requiere la presencia del criterio principal (fibrosis / induración que afecta a la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángica [MCP] o metatarsofalángica [MTP]) o de dos criterios menores (esclerodactilia, cicatrices de depresiones digitales, fibrosis pulmonar bibasilar). Esta clasificación fue diseñada para ser específica en lugar de sensible para minimizar la determinación falsa positiva. Posteriormente, el uso generalizado de la microscopía capilar del pliegue ungueal, las pruebas serológicas autoinmunes más precisas y la detección temprana del fenómeno de Reynaud en pacientes que, años más tarde, desarrollaron SSc, han planteado la necesidad de una clasificación

pediátrica más completa. ⁽⁹⁾

Utilizando datos clínicos de pacientes reales en combinación con una metodología basada en el consenso, un Comité ad-hoc sobre criterios de clasificación para la esclerosis sistémica juvenil, un esfuerzo combinado de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica, el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR): desarrolló nuevos criterios de clasificación para ayudar a estandarizar la realización de investigaciones clínicas, epidemiológicas y de resultados para esta rara enfermedad pediátrica^(10,11). Estos criterios, que suplantarán a los criterios de adultos, que han utilizado hasta ahora, ayudarán a asegurar un diagnóstico preciso de SSc y no otras afecciones similares, como los síndromes de superposición, una forma localizada de ESCLEROSIS o afecciones esclerodérmicas genéticas como la progeria. ⁽¹²⁾ Cuenta con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 96% (Tabla 1.)

TABLA 1. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA / LIGA EUROPEA CONTRA EL REUMATISMO		
TEMA	SUBTEMA	PUNTUACIÓN
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extienden proximales a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)	-	9
Engrosamiento de la piel de los dedos (solo se cuenta la puntuación más alta).	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia de los dedos (distal a la metacarpofalángica). articulaciones pero proximales a las articulaciones interfalángicas proximales)	4
Lesiones en la punta del dedo (solo cuentan la puntuación más alta)	Úlceras digitales.	2
	Cicatriz de picadura del dedo	3
Telangiectasia	-	2
Capilares anormales en las uñas	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y / o enfermedad pulmonar intersticial (el puntaje máximo es 2)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de reynad	-	3
Auto anticuerpos relacionados con SSc (anti centrómero, anti-topoisomerasa I [anti-Scl-70], anti-	Anti centrómero Anti-topoisomerasa I Anti-RNA polimerasa III	3

RNA polimerasa III) (la puntuación máxima es 3)		
Estos criterios son aplicables a cualquier paciente considerado para inclusión en un estudio de esclerosis sistémica. Los criterios no son aplicables a pacientes con engrosamiento de la piel que perdona los dedos o a pacientes que tienen un trastorno similar a la ESCLEROSIS que explica mejor sus manifestaciones		
† El puntaje total se determina sumando el peso máximo (puntaje) en cada categoría.		
Los pacientes con una puntuación total de ≥ 9 se clasifican como teniendo Esclerosis sistémica definida.		

En 2007, un Comité Internacional desarrolló criterios de clasificación para la esclerosis sistémica juvenil. De acuerdo con estos criterios, una persona menor de 16 años de edad se clasifica como con dSSc si es la principal (presencia de esclerosis / induración de la piel proximal a MCP o MTP) y al menos 2 de los 20 criterios menores ⁽¹²⁾. Este conjunto de criterios de clasificación tiene una sensibilidad del 90%, una especificidad del 96% y un valor estadístico kappa de 0,86 (Tabla 2).

Tabla2. Criterios de clasificación preliminar para la esclerosis sistémica juvenil		
Criterio mayor	Esclerosis / induración de la piel proximal a MCP	
Criterios menores	Piel	Esclerodactilia
	Vascular	Fenómeno de reynaud Anomalías capilares en los clavos. Úlceras digitales
	Gastrointestinal	Disfagia Reflujo gastroesofágico
	Renal	Crisis renal Hipertensión arterial de nueva aparición.
	Cardíaco	Arritmias Insuficiencia cardiaca
	Respiratorio	Fibrosis pulmonar (TCAR / rayos X) DLCO Hipertensión pulmonar
	Musculo esquelético	Fricciones tendinosas Artritis Miositis
	Neurológico	Neuropatía Síndrome del túnel carpiano
	Serología	Anticuerpos antinucleares Auto anticuerpos selectivos SSc (anticentrómero, anti-topoisomerasa I, anti-fibrillarina, anti-PM-Scl, anti-fibrilina o anti-RNA polimerasa I o III)

2.1.4. EPIDEMIOLOGÍA

Se ha reportado SSc difuso en todo el mundo y en todas las razas. Tiene una incidencia anual estimada de 0.45 a 1.9 casos por 100,000 personas en la población general y una prevalencia de aproximadamente 24 casos por 100,000. La frecuencia de este trastorno aumenta con la edad y es más alto en individuos que pertenecen al grupo de edad de 30 a 50 años. La enfermedad es casi cuatro veces más frecuente en las mujeres y no hay predilección racial. ⁽¹⁰⁾

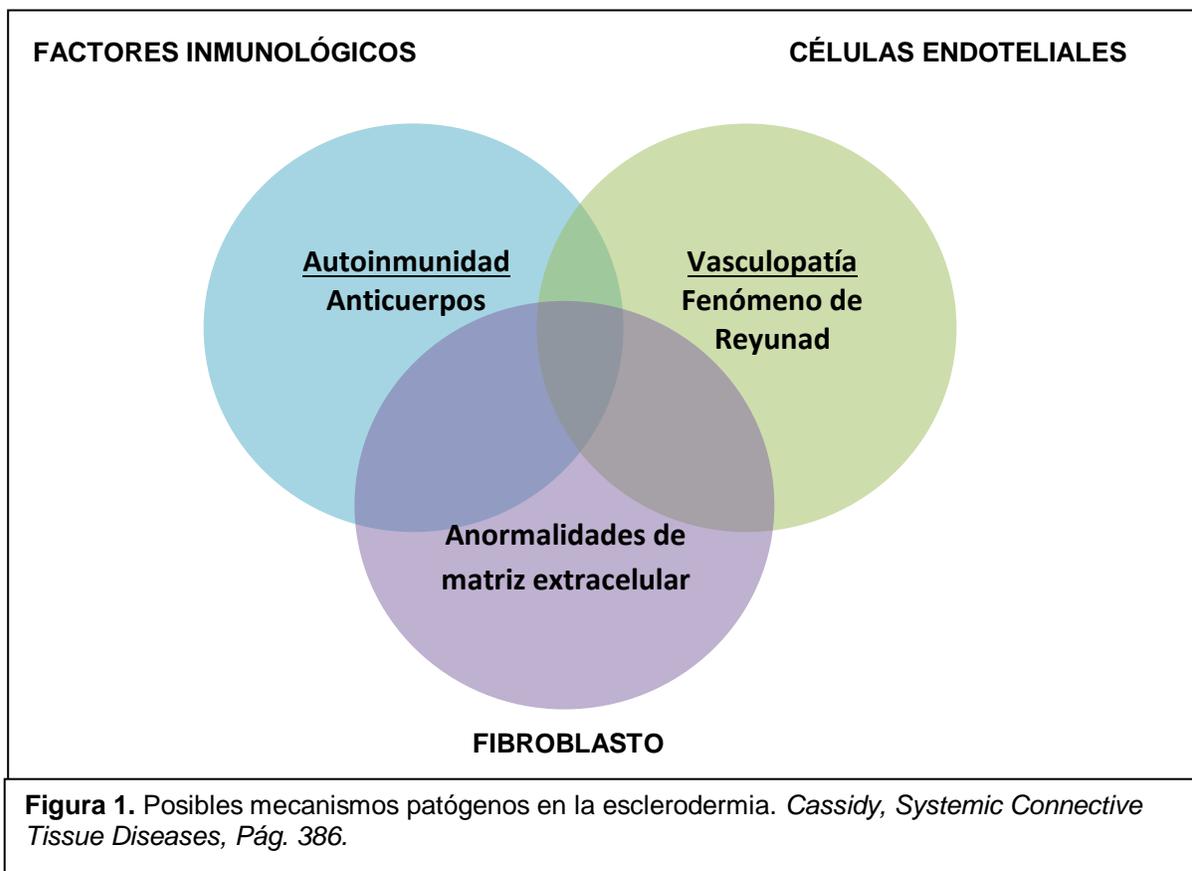
Una hipótesis es que factores como el entorno hormonal, los eventos relacionados con el embarazo o las exposiciones específicas para la reproducción son responsables de estas diferencias en la susceptibilidad a la enfermedad. El inicio suele ser insidioso. El tiempo medio entre el primer signo de la enfermedad y el diagnóstico de SSc es entre 1.9 y 2.8 años, con un rango entre 0 y 12.2 años. El inicio en la infancia es muy poco frecuente: los niños menores de 16 años representan menos del 5% de todos los casos y menos del 10% de todos los pacientes desarrollan SSc antes de los 20 años. El inicio se produce a una edad media de 8,1 años y la edad pico es entre 10 y 16 años. ^(15,16)

Las diferencias con los adultos se vuelven menos evidentes durante el seguimiento, a excepción de la afectación pulmonar intersticial, la dismotilidad gastroesofágica, la afectación renal y la hipertensión arterial, que son significativamente más comunes en los adultos. ^(17,18)

2.1.5. ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La esclerosis sistémica (SSc) no es una enfermedad primaria del metabolismo del tejido conectivo, sino una enfermedad vascular primaria, que se presenta con diversos grados de fibrosis de la piel y de los órganos principales, así como vasculopatía de vasos pequeños y grandes. ⁽¹⁹⁾ La causa de la dSSc es desconocida, a pesar de los avances significativos en la comprensión de los posibles mecanismos patógenos. Es probable que la SSc-EPI represente una interacción compleja entre la inmunidad innata y adquirida; que se divida como un

proceso tripartito en el que la disfunción del sistema inmunitario, el endotelio y los fibroblastos dan lugar a un fenotipo heterogéneo que se caracteriza principalmente por fibrosis (Figura 1).^(21,22,23)



En la mayoría de los pacientes, la SSc comienza con el fenómeno de Reynaud, una manifestación clínica de funcionamiento anormal de los vasos sanguíneos subcutáneos. A esto le siguen los dedos hinchados y los cambios capilares del pliegue ungueal, que son manifestaciones clínicas de una disfunción microvascular periférica. Se sugiere que el fenómeno de Reynaud se desencadena por una lesión endotelial, que puede ser causada por la apoptosis inducida por una infección, la citotoxicidad mediada por el sistema inmunitario, los anticuerpos antiendoteliales o la lesión por isquemia-reperfusión. La evidencia sugiere que la disfunción del endotelio produce un desequilibrio de los factores vasoactivos, incluida la sobreproducción de la endotelina 1 (ET-1) y la subproducción del óxido nítrico (NO)

vasodilatador y la prostaciclina. Clínicamente, este proceso se presenta como cambios capilares en las uñas, ulceración digital y telangiectasias. Según una revisión de Matucci-Cerinic et al. no solo se producen cambios microvasculares sino también macrovasculares. ^(19,20,21) Los cambios macrovasculares, los que ocurren en vasos sanguíneos con un diámetro interno mayor a 100 µm, ocurren con frecuencia en las arterias digitales de los brazos y piernas como oclusión luminal. La participación de arterias musculares más grandes puede provocar una ulceración grave de la piel o la pérdida de un dedo o extremidad. En estos casos, los principales sistemas de órganos diana son el corazón, los pulmones, los riñones y el tracto gastrointestinal. La enfermedad macrovascular ocurre y se correlaciona con una patología más distal de microvasos pequeños. La evidencia sugiere fuertemente que la injuria primaria en los órganos específicos de los pacientes con ES se dirige a los vasos sanguíneos, lo que resulta en isquemia tisular, fibrosis y, en última instancia, mal funcionamiento de los órganos. La remodelación vascular sigue la lesión microvascular y el daño. El engrosamiento íntimo y medial y la fibrosis adventicia son las formas comunes de remodelación que se encuentran en la SSc. ^(22,24)

Aproximadamente un 20 a 34% de los pacientes con SSc son ANA positivos. Los auto anticuerpos antitopoisomerasa I están presentes en 28 a 34% de los pacientes, mientras que la prevalencia de anticuerpos anticentrómero es menor en niños que en adultos. Los anticuerpos anti-polimiositis-Scl y anti-U1RNP se correlacionan con afecciones como el síndrome de solapamiento con afectación musculoesquelética y los anticuerpos anti-ARN-polimerasa III son muy poco comunes en paralelo con la rareza de la participación renal en SSc. ^(10,23)

2.1.6. BASE GENÉTICA

Desde hace tiempo se sospecha que las influencias genéticas impactan en la ES. En familias con antecedentes de SSc, la incidencia de la enfermedad puede variar de 1.5 a 1.7%. Tener antecedentes familiares de SSc aumenta el riesgo de

desarrollar una enfermedad de 15 a 19 veces en los hermanos y de 13 a 15 veces en los familiares de primer grado.

Durante la última década, el enfoque del estudio de genes candidatos (CGS) y los estudios de asociación de genoma (GWAS) se han utilizado para identificar asociaciones genéticas que confieren susceptibilidad a la ES.

CGS y GWAS han permitido la identificación de variaciones genéticas [polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)] que probablemente estén involucrados con la patogénesis de la ESCLEROSIS. ⁽⁹⁾

Los estudios iniciales indicaron asociaciones con alelos de clase I HLA-A9, HLA-B8, y HLA-Bw35 y clase II alelos HLA-DR3 HLA-DR5 y HLA-DRw15. Asociaciones con HLA-DR y HLA-DR5. Los alelos DQ (DQB3.1, DQB1.1, DQB1.2, DQB1.3) han sido revisados por Whiteside y colaboradores y Fox y Kang. DRB1 * 1104 y DRB1 * 1101 confieren razones de probabilidades de 3.5 y 2.3 para la enfermedad en adultos.

(25,26)

2.2. PATOLOGÍA PULMONAR EN ESCLEROSIS

La afectación pulmonar se encuentra presente en el 70-100% de los pacientes, siendo la fibrosis pulmonar una de las principales causas de morbilidad y la principal causa de mortalidad. La enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad vascular pulmonar, en particular, la hipertensión arterial pulmonar, son los tipos más frecuentes de afectación pulmonar. La aspiración crónica, la enfermedad de las vías respiratorias, la debilidad neuromuscular, la patología pulmonar restrictiva extrínseca, los derrames pleurales, el neumotórax y el cáncer de pulmón causan una enfermedad clínicamente significativa y ocurren con la frecuencia suficiente para ser considerados de manera rutinaria en la evaluación del paciente con SSC con síntomas respiratorios. Los pacientes afectados tienen un pronóstico significativamente peor que los pacientes con SSc que están libres de afectación pulmonar. ^(31,30)

2.2.1. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI) EN SS

Se define como un engrosamiento del intersticio pulmonar (espacio entre el endotelio capilar y el epitelio alveolar) que conduce a un intercambio de gases deficiente debido a diversas causas.

La EPI se clasifica en función de los datos histopatológicos en neumonía intersticial habitual (UIP), neumonía intersticial no específica (NSIP), daño alveolar difuso (DAD), neumonía organizada (OP) y neumonía intersticial linfoide. A diferencia de la EPI idiopática, la SSc-EPI tiene un pronóstico relativamente mejor que la EPI idiopática⁽³²⁾.

La neumonía intersticial inespecífica ha sido el patrón histopatológico pulmonar más frecuente en la biopsia y la autopsia. En la serie de biopsias quirúrgicas más grande de Bouros y asociados, que contenía 80 pacientes, 8 NSIP estaba presente en el 78%, y el NSIP fibrótico representaba más de tres cuartos de los casos de NSIP. Otros patrones histopatológicos incluyeron la UIP (8%), la "enfermedad pulmonar terminal" (8%) y la enfermedad pulmonar intersticial asociada al bronquiolitis respiratoria debida al tabaquismo. La enfermedad pulmonar intersticial fue inflamatoria y potencialmente reversible en menos de un cuarto de los pacientes. La mortalidad no se relacionó con el patrón histopatológico de la enfermedad en esta cohorte, pero sí con el deterioro de la función pulmonar en la presentación y la disminución de las variables de la función pulmonar durante el seguimiento. Estos hallazgos contrastan con la enfermedad pulmonar intersticial idiopática, en la cual los patrones de UIP (requeridos para un diagnóstico histológico de fibrosis pulmonar idiopática) y NSIP están bien representados y tienen diferentes resultados^(32,33).

En un informe reciente, el European Scleroderma Trials and Research Group afirmó que el 35% de las muertes dentro de este grupo pueden atribuirse directamente a la intersticial Enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que en consecuencia se convierte en la principal causa de muerte en pacientes con SSc.

Esta complicación suele ser asintomática, pero algunos estudios indican que en los Estados Unidos hasta el 90% de los pacientes adultos con SSc desarrollan algún grado de afectación pulmonar intersticial. La afectación pulmonar se observa incluso

en las etapas iniciales de la enfermedad, y no se correlaciona con las manifestaciones clínicas se refieren los pacientes. Por lo tanto, no es posible seleccionar a los pacientes para la detección de la EPI basada en la sintomatología (7).

Por lo general se desarrolla como una complicación de la SSc, pero en ocasiones, puede representar la primera manifestación de la enfermedad. Una minoría de pacientes tiene tos seca o cura o disnea en el esfuerzo.

La supervivencia media de un paciente con SSc que desarrolla una EPI es de 5 a 8 años. Sin embargo, mientras que algunos pacientes experimentan un rápido descenso pulmonar dentro de los primeros 3 años de la enfermedad, otros permanecen estables con el tiempo o pueden mejorar espontáneamente.

2.2.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La SSc-EPI suele ser asintomática y las manifestaciones clínicas se producen en una etapa tardía. Los pacientes con SSc-EPI pueden presentar tos seca, disnea en el esfuerzo y / o debilidad general. Estos síntomas a menudo son ignorados por el paciente o están enmascarados por la limitación articular y / o muscular en el ejercicio. El examen físico revela crepitaciones de "velcro" en las bases pulmonares. En una etapa tardía de la EPI, se pueden detectar cianosis y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La interpretación de los signos respiratorios debe considerar la presencia de afectación de la piel del tronco o debilidad muscular que podría limitar la ventilación alveolar. La presencia de HAP también puede contribuir al desarrollo de la disnea. (32)

2.2.3. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Las pruebas de función pulmonar son un método no invasivo y fácil de realizar, no así en pacientes pediátricos por falta de cooperación; Representan el 30% de los diagnósticos falsos negativos de EPI; La reducción de la capacidad de difusión pulmonar se considera la primera indicación de la aparición de la EPI; sin embargo, las pruebas de función pulmonar no siempre están alteradas en sus

etapas iniciales. La correlación funcional detectable más temprana de la enfermedad pulmonar en la SSc es una reducción en la capacidad de difusión de la respiración única del monóxido de carbono (DLCO). Esto está presente en más del 70% de los pacientes. ^(30,31)

La presencia de autoanticuerpos anti-topoisomerasa I / Scl-70, anti-U3RNP, Th / To y antihistona en la presentación puede identificar a aquellos pacientes con ES que tienen un alto riesgo de EPI. Sin embargo, la presencia de anti-topoisomerasa / Scl-70 tiene una sensibilidad limitada para la EPI relacionada con SSc.

Con frecuencia, los pacientes con EPI asociada a SSc tienen pruebas anormales de la función pulmonar, incluidos aquellos que tienen síntomas respiratorios leves o ausentes y radiografías de tórax normales.

Dado que la EPI asociada a la SSc es predominantemente subpleural, es más probable que se encuentren cambios histológicos significativos en la biopsia de pulmón periférico que en el muestreo de tejido de otras localizaciones. Si bien la biopsia de pulmón guiada con toracoscopia rara vez está justificada en la SSc, puede estar indicada en la evaluación de pacientes con hallazgos pulmonares que sugieran otros procesos patológicos. El hallazgo histopatológico más frecuentemente observado es la neumonitis intersticial inespecífica. El engrosamiento íntimo de las arterias pulmonares y el estrechamiento luminal resultante a menudo se encuentran en muestras de pulmón postmortem. ⁽³¹⁾

La precisión de la radiografía convencional para detectar y caracterizar la enfermedad pulmonar en la SSc es significativamente limitada.

La EPI precede a la fibrosis pulmonar (FP) y puede diagnosticarse con la disminución de la DLCO, correlacionada directamente con la gravedad detectada por la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Cuando se utiliza una radiografía de tórax para la detección de SSc-EPI, la prevalencia de la EPI aumenta a 56% y es de 85% a 90% con la TCAR. Por lo tanto, la TCAR ayuda a evaluar la extensión y la gravedad de la enfermedad pulmonar. ^(30,31,32)

El cambio más temprano en la TCAR de la EPI suele ser una media luna subpleural

estrecha, a menudo mal definida, de mayor densidad en los segmentos posteriores de ambos lóbulos inferiores. Con la enfermedad progresiva, el sombreado adopta un patrón de vidrio esmerilado y una apariencia reticular y puede asociarse con espacios de aire de panal fino, bronquiectasias de tracción y, en última instancia, grandes espacios de aire quísticos. ^(39,40)

En los niños, los hallazgos más frecuentes de TCAR son (en orden) opacificación de vidrio rasante, micronódulos subpleurales, opacidades lineales, y "panal".

En la TCAR dos tercios de la SSc los pacientes muestran evidencia de SSc-EPI, mientras que del 30% al 40% de los pacientes con SSc tienen síntomas pulmonares significativos. El 85% de los pacientes con SSc con resultados normales de TCAR en el momento del diagnóstico no presentarán EPI a los 5 años. Por lo tanto, esta podría proponerse durante el seguimiento en ausencia de EPI al comienzo de la enfermedad y después de 2 y 5 años. La PFT con la medición de DLCO se utiliza como un examen de rutina para la EPI temprana. ^(37,42)

Hasta la fecha, la tomografía computarizada de alta resolución es el estándar de oro para diagnosticar la CTD-EPI, representa una herramienta confiable, no invasiva y reproducible para detectar y monitorizar la EPI en pacientes con SSc. Desafortunadamente, la TCAR no se puede repetir muy a menudo porque tiene un alto costo y está asociada con una alta exposición a la radiación. ^(23,30)

Si bien aún no se han descubierto y validado los biomarcadores de SSc-EPI, hay varios aspectos conocidos de la enfermedad que pueden proporcionar información de pronóstico y riesgo para guiar el monitoreo y el tratamiento (tabla 4).

Tabla 3. Factores de riesgo para la presencia y progresión de SSc-EPI	
Factor	Descripción
Género y raza	- Sexo femenino. - Etnia afroamericana
Grado de afectación de la piel	- Es mayor en pacientes con SSc cutánea difusa que en aquellos con SSc cutánea limitada.
Auto anticuerpos	- Anticuerpos anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70 vinculados al desarrollo de SSc-EPI (85% de los pacientes con SSc que dan positivo al anticuerpo Scl-70 que desarrolla fibrosis pulmonar). - Anticuerpo anticentrómero parece estar asociado con una probabilidad mucho menor de desarrollo de SSc-EPI. - Los autoanticuerpos U1-RNP, U3-RNP, Th / To y PM / Scl también están asociados con SSc-EPI

PFT	<ul style="list-style-type: none"> - FVC anormal al inicio del curso de la enfermedad es un factor predictivo importante para una eventual enfermedad pulmonar terminal. - La mortalidad está aún más relacionada con los valores más bajos de PFT iniciales (FVC y DLCO)
TCAR	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis más extensa tienen un riesgo significativamente mayor de disminución rápida de la función pulmonar y la muerte, en comparación con los pacientes cuya TCAR muestra una menor participación (<20% del volumen pulmonar)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	<ul style="list-style-type: none"> - El grado de SSc-EPI según lo evaluado por PFT y por TCAR se correlaciona con el grado de reflujo esofágico.
Biomarcadores seleccionados	<ul style="list-style-type: none"> - Dos glicoproteínas asociadas a pulmón (Krebs von den Lungen-6 y proteína surfactante D) y una quimiocina secretada predominantemente por macrófagos alveolares (ligando de quimiocina de motivo CC 18) refleja lesión pulmonar activa y puede predecir la progresión de SSc-EPI. - Otros biomarcadores plasmáticos potenciales incluyen CXCL4, interleucina-6 (IL-6), quitinasa 1, tenascina-C, lisil oxidasa e IL-33.

2.3. ECOGRAFÍA PULMONAR

Recientemente, la ecografía pulmonar (LUS, por sus siglas en inglés) se ha vuelto más importante en la evaluación de muchas afecciones torácicas y derrames pleurales. Durante años, no se pudieron explorar los pulmones sanos mediante ultrasonido. Sin embargo, la presencia de fluidos o fibrosis crea una ventana acústica adecuada para revelar un engrosamiento del septo interlobular llamado línea B. ⁽³³⁾

Durante la década de 1990, Lichtenstein y asociados describieron por primera vez la asociación entre las líneas B y el síndrome alveolar-intersticial en pacientes con edema pulmonar o EPI. Y en los últimos años, LUS surgió como una herramienta de detección confiable para EPI en pacientes con SSc.

En condiciones fisiológicas, el pulmón es un reflector acústico fuerte porque hay un gran desajuste de impedancia acústica entre la pared torácica y el tejido aireado subpleural. En LUS, las expresiones de este estado biológico implican las llamadas líneas A: la repetición del eco del plano pleural a diferentes profundidades y las reproducciones subpleurales en espejo de los planos parietales. Ocasionalmente, en las imágenes de un pulmón sano puede producir un artefacto anular llamado líneas B. De acuerdo con la Conferencia de consenso internacional sobre

ultrasonido pleural y pulmonar, las líneas B se describen como líneas hiperecoicas verticales similares a un láser que surgen del plano pleural, se extienden hasta la parte inferior de la pantalla sin desvanecimiento y se mueven de forma sincrónica con el deslizamiento del pulmón. En la literatura, las líneas B se han descrito en afecciones patológicas pulmonares, particularmente cuando existe una enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, por ejemplo, edema pulmonar, atelectasia o neumonía temprana. En estas condiciones, las líneas B pueden reflejar una desaireación parcial del pulmón probablemente debido a la acumulación de líquido (es decir, pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal en etapa terminal acompañada de congestión pulmonar) o deposición de Tejido de colágeno. Sin embargo, no existe una clara correlación entre las líneas B y una estructura anatómica específica, sino que se supone que las líneas B están relacionadas con los cambios en las propiedades físicas del pulmón. Además, las líneas B pueden presentarse como unifocales u oligofocales con disposiciones variables (separadas, densas o coalescentes), puras o mixtas con consolidaciones. ⁽⁷⁾

La presencia de ≥ 3 líneas B entre dos costillas en una sola exploración es indicativa de la presencia de síndrome intersticial ecográfico, una afección que puede ser focal, multifocal, difusa homogénea o no homogénea.

Desafortunadamente, tanto el síndrome intersticial ecográfico como las líneas B tienen una especificidad baja: esto no permite que los médicos distingan entre afecciones pulmonares primarias y otras afecciones diferentes. Por ejemplo, al evaluar solo las líneas B, el médico no puede distinguir entre una "línea B del agua" y una "línea B conectiva", además, no es posible estimar la cantidad de agua superpuesta en un pulmón fibrótico. Por lo tanto, para diferenciar entre las condiciones fibróticas pulmonares y la acumulación de líquido pulmonar, podemos centrarnos no solo en las líneas B, sino también en la línea pleural y en el parénquima pulmonar.

Cuando se sospechan enfermedades granulomatosas difusas del pulmón y neumonía organizada criptogénica, el LUS puede mostrar micronodulaciones subpleurales o consolidaciones recurrentes. De manera similar, la fibrosis pulmonar idiopática y secundaria muestran irregularidades pleurales y configuraciones mixtas de líneas B densas y coalescentes, junto con áreas diseminadas o con enfermedad leve en la LUS (correspondiente a la distorsión del tejido subpleural que explica las anomalías que se muestran en la TC). ^(42,33)

La ecografía pulmonar, dentro de las ventajas que otorga suele ser un método seguro, barato y cómodo para el paciente y de fácil aplicación para el médico como un método para examinar / monitorear a los pacientes con SSc de forma regular. Además, es útil como guía en biopsias de masas de la pared torácica. ⁽⁴³⁾

2.3.1. LÍNEAS B EN LA EPIASOCIADA A LA ESCLEROSIS SISTEMICA

La SSc se asocia con mayor frecuencia a la EPI, y hasta un 90% de los pacientes muestran evidencia de EPI en la TCAR. En consecuencia, la mayoría de los estudios sobre líneas B en CTD-EPI se centraron en SSc. El uso de líneas B ha sido parcialmente validado en SSc-EPI. Diferentes estudios se han establecido el uso de líneas B en más de 400 pacientes con una amplia gama de duración, tipo y gravedad de la enfermedad. Se necesita un sistema de puntuación para LUS para examinar la validez de constructo y criterio. En la última década, algunos métodos de puntuación se han desarrollado y utilizado para cuantificar la enfermedad. ⁽⁴³⁾

En el primer estudio sobre líneas B en SSc-EPI, se calculó una puntuación de línea B en 33 pacientes SSc al sumar el número total de líneas B en el tórax anterior y posterior. Se analizaron un total de 72 sitios de escaneo. El examen se consideró positivo cuando la suma de la línea B en todos los sitios de escaneo fue > 10. En otro estudio, se definió un examen positivo cuando estaban presentes ≥ 3 líneas B en al menos dos sitios de exploración adyacentes o cuando se registró un total de > 5 líneas.

Recientemente, se han evaluado menos sitios de escaneo (solo 10) según la prevalencia de la distribución de la línea B. Los resultados encontraron que este sistema de puntuación modificado tenía una buena correlación con la TCAR, con buena confiabilidad intraobservado y es el que menos tiempo consume. Su validez requiere correlacionar el LUS con otras medidas del mismo tipo o reflejar la misma patología, así como discriminar las líneas B para las medidas de los aspectos de la enfermedad asociados negativamente. ⁽⁴⁴⁾

3. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial es un sello característico de la esclerosis sistémica. Se encuentra presente en el 70-100% de los pacientes, ubicándose, la fibrosis pulmonar, como una de las principales causas de morbilidad y la principal causa de mortalidad.

La ecografía de tórax tiene muchos usos, tanto diagnósticos como intervencionistas. Se utiliza en el diagnóstico de enfermedades del espacio pleural, como derrame pleural, engrosamiento pleural, masas pleurales y neumotórax, así como para realizar el diagnóstico de enfermedades causadas por lesiones parenquimatosas pulmonares, como neumonía, abscesos pulmonares, neoplasias, embolia pulmonar y malformaciones arteriovenosas.

Se han descritos en varios estudios, (donde se ha demostrado que la ecografía pulmonar en pacientes adultos con TCAR), y se ha concluido una correlación positiva entre el número de líneas B y la puntuación TCAR. Lo que sugiere que puede desempeñar un papel complementario en el diagnóstico de la EPI, especialmente cuando la radiografía de tórax o TCAR no está disponible o es indeseable.

Aunque la tomografía computarizada de alta resolución es el estándar de oro para diagnosticar la EPI, recientemente, la ecografía pulmonar se ha convertido en una nueva técnica prometedora para la evaluación de la EPI, al no ser invasiva y sin radiación.

El objetivo de este estudio fue evaluar si existe una correlación entre el LUS y la TCAR de tórax en pacientes pediátricos del H.G.C.M.N. La Raza con diagnóstico de esclerosis sistémica progresiva.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades pulmonares en la ESCLEROSIS es la principal causa de mortalidad relacionada con la enfermedad, incluyendo la enfermedad pulmonar intersticial, siendo aproximadamente el 80% de los pacientes tienen evidencia de fibrosis pulmonar en el examen postmortem o en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), aunque la enfermedad clínicamente evidente está presente solo en aproximadamente el 40% de los pacientes.

La ecografía desempeña un papel crucial en la evaluación de la afectación de órganos en SSc, y LUS podría ser una opción en asociación con PFT y TCAR para el seguimiento de la EPI en pacientes con SSc.

Algunos estudios confirman que el LUS es una técnica muy sensible para la evaluación de la EPI en pacientes con ES, y ya se han utilizado para evaluar su extensión de la fibrosis pulmonar en pacientes adultos demostrando una ventaja con un distintivo simple, libre de radiación, con un gran valor diagnóstico y pronóstico potencial.

En pacientes pediátricos no ha sido demostrado su utilización y ventaja, por lo cual se establece la pregunta: ¿Cuáles son las características de la ecografía pulmonar, tomografía de alta resolución de tórax y pruebas de función pulmonar para detección de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con Esclerosis Sistémica Juvenil en servicio de Reumatología Pediátrica en el Hospital Centro Médico Nacional la Raza Dr. Gaudencio González Garza?

5. OBJETIVOS:

5.1. GENERAL:

Describir las características de la Ecografía pulmonar, tomografía de alta resolución de tórax y pruebas de función pulmonar, y evaluar la correlación de estas, para detección de Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica Juvenil del servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

5.2. ESPECÍFICOS:

- Describir las características de la ultrasonografía pulmonar en la detección de Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con Esclerosis Sistémica en edad pediátrica.
- Describir los hallazgos en TCAR en la detección de Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con Esclerosis Sistémica en edad pediátrica.
- Describir los hallazgos en las pruebas de función respiratoria en la detección de Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con Esclerosis Sistémica en edad pediátrica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio Descriptivo, Observacional, Prospectivo y Transversal.

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de 0 a 16 años con diagnóstico de la Esclerosis Sistémica con afectación pulmonar detectados como parte de la evaluación inicial y/o durante de la enfermedad en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 0 a 16 años que cumplieran con los criterios de la Iniciativa de colaboración del Colegio Americano de Reumatología / Liga Europea contra el Reumatismo para la clasificación y el diagnóstico de la Esclerosis Sistémica con afectación pulmonar atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con expediente clínico completo.

6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

6.5. VARIABLES DE ESTUDIO

Se incluyeron variables demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, pruebas de función pulmonar y pruebas de imagen pulmonar (TCAR y USG pulmonar) en pacientes con esclerosis sistémica en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

6.6. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza se identificaron los pacientes con Esclerosis Sistémica, aquellos que cumplían con los criterios de inclusión se realizó la revisión del expediente clínico.

En la hoja de recolección de datos se obtuvieron las variables demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, pruebas de función pulmonar y pruebas de imagen pulmonar en pacientes con Esclerosis Sistémica en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza. Tamaño de muestra por conveniencia.

6.6.1. ULTRASONIDO PULMONAR (LUS)

LUS fue realizado por un sistema de ultrasonido de Toshiba (Istyle Modelo USMP 6805), equipado con transductor convexo multifrecuencia una sonda de 3-6MHz. Se analizarán las zonas hemitóraxicas anteriores y laterales, explorando a lo largo de las líneas paraesternales, medioclaviculares, axilares anteriores y mediaxilares, para evaluar la ubicación y el número de líneas B.

Una línea B se definió como un artefacto discreto de reverberación hiperecoica vertical similar a un láser que surge de la línea pleural que se extiende hasta la parte inferior de la pantalla sin desvanecimiento, moviéndose de forma sincrónica con el deslizamiento del pulmón. El número de líneas B se registró para cada espacio intercostal.

- La suma de las líneas B produjo un puntaje sugerente para el grado de EPI. Una exploración se consideró positiva cuando las líneas B de C3 estaban

presentes en al menos dos sitios de exploración adyacentes o cuando se registró un total de 5 líneas B.

- Una puntuación de cero se definió como una ausencia completa de líneas B en todos los sitios de escaneo. Una pantalla blanca completa en un solo sitio de escaneo se calificó como correspondiente a 10 líneas B.
- Un observador adquirió y analizó todos los estudios de ecografía de tórax.

6.6.2. TOMOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN DE TÓRAX (TCAR)

Todos los exámenes de TCAR se realizaron con equipo de Phillips Brilliance. Las exploraciones se obtuvieron con apnea inspiratoria del ápice a la base pulmonar con los pacientes en posición supina, a 120 kV y 300 mA, y el grosor de la rebanada y el espaciado de las exploraciones de 0.99mm y 0.44 mm, respectivamente, ancho de ventana de 1600mm, y centro de ventana (-) 600mm. El examen TCAR no incluyó el uso de agentes de medios de contraste. Las imágenes se reconstruyeron en los planos axial, coronal y sagital.

Fueron revisadas por 1 radiólogo experimentado.

La presencia, la extensión y la distribución de la EPI se evaluaron de acuerdo con los criterios de TC de la EPI recomendados por el *Comité de Nomenclatura de la Sociedad Fleischner*. Estos criterios comprendían el patrón reticular (es decir, la tosquedad de la fibrosis), las opacidades del vidrio esmerilado, las bronquiectasias de tracción, el engrosamiento del tabique interlobular y las consolidaciones del espacio aéreo.

El patrón reticular se clasificó en 3 grados:

1. Fibrosis intralobular fina sin quistes evidentes
2. Patrón reticular en su mayoría microquístico que involucra espacios aéreos ≤ 4 mm de diámetro)
3. Patrón reticular predominantemente macrocístico con espacios de aire > 4 mm de diámetro).

La extensión de la fibrosis se expresó como un porcentaje del volumen pulmonar total (TLV).

Los hallazgos de TCAR se revisaron en 4 zonas divididas de manera craneocaudal por el arco aórtico, la carina y las venas pulmonares inferiores.

6.6.3. PRUEBAS BASALES DE LA FUNCIÓN PULMONAR (PFP)

Para valorar la función ventilatoria se utilizó la Espirometría, Plestimografía y la difusión pulmonar, equipos que se encuentran en el área de Laboratorio de Fisiología Pulmonar dentro de las instalaciones de Hospital General CMNR.

La espirometría se midieron los siguientes parámetros espirométricos de flujos y volúmenes: [(FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo), FVC (capacidad vital forzada), FEV1 / FVC)], se registraron con un equipo de función pulmonar MasterScreen PFT-ProJaeger.

Para profundizar más y medir los volúmenes que la espirometría no puede medir, se realizó la plstimografía. De este estudio se obtuvo el volumen residual (RV), la capacidad residual funcional (FRC) y la capacidad pulmonar total (TLC).

Para la capacidad de difusión de monóxido de carbono de respiración única (DLCO), corregida para la concentración de hemoglobina, se midió en mililitros de mercurio (mmHg) y porcentaje del predicho

Todos estos parámetros se expresaron de acuerdo con los estándares recomendados por la American / European Respiratory Society.

6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico utilizamos el software SPSS versión 15.0. Los resultados se expresan como desviación estándar media, según el número y el porcentaje. Se realizaron comparaciones univariadas con chi cuadrada, prueba t para 2 muestras y prueba de Mann-Whitney. Para comparar tres grupos, usamos la prueba de Anova o Kruskall-Wallis. Aplicamos el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de dos variables cuantitativas, normalmente distribuidas. Aplicamos el coeficiente de correlación de Spearman entre variables cuantitativas no distribuidas normalmente o variables categóricas.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
Características demográficas	Edad; Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Edad; Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Cuantitativas continúa. Numérica Edad (años, meses)	Interrogatorio directo
	Sexo: Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo: sexo masculino y sexo femenino.	Sexo: Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa nominal. Dicotómica Masculino Femenino	Interrogatorio directo
	Edad al diagnóstico: Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento en que se diagnostica la enfermedad.	Edad; Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativas continúa. Numérica Años Meses	Expediente clínico
	Tiempo de evolución: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio	Tiempo de evolución: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio	Cuantitativas Numérica Años Meses	Expediente clínico
Diagnóstico: Calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte.		Cualitativa. Nominal. Difusa Limitada		
Manifestaciones clínicas.	Conjunto de signos y síntomas que se presentan en un paciente a causa de una patología específica	1. Dermatológicas	Cualitativa. Nominal. Policotómica	Expediente clínico
	2. Musculo esquelética	Cualitativa. Nominal. Dicotómica		
	3. Gastrointestinal	Cualitativa. Nominal. Dicotómica		

		<p>4. Pulmonar</p> <p>5. Cardíaco</p> <p>6. Renal</p>	<p>1. Esófago - ERGE</p> <p>2. Intestino - Vaciamiento lento - Mala absorción - Pseudo-obstrucción - Diverticulitis</p> <p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica</p> <p>1. Enfermedad Pulmonar Intersticial - Neumonitis intersticial - Fibrosis pulmonar</p> <p>2. Hipertensión pulmonar - Presente - Ausente</p> <p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica</p> <p>1. Pericarditis - Presente - Ausente</p> <p>2. Miocarditis - Presente - Ausente</p> <p>Cualitativa nominal</p> <p>1. Crisis Renal - Presente - Ausente</p>	Expediente clínico
Laboratorio	<p>1. Anticentrómero (ACA). Autoanticuerpo dirigido contra las proteínas del kinetocoro, estrechamente ligadas al DNA centromérico. El patrón de inmunofluorescencia es muy característico, observándose una serie de puntos fluorescentes bien definidos en el interior del núcleo de las células Hep-2 que se segregan con los cromosomas en las células en metafase.</p>	<p>1. Anticentrómero (ACA). - Positivo - Negativo</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica.</p> <p>1. Anticentrómero (ACA). - Positivo: Valor de corte >1:40 - Negativo: Valor de corte <1:40</p>	Expediente clínico

	<p>1. SCL-70</p> <p>Autoanticuerpo dirigido contra topoisomerasa I, detectado por (ELISA). Son específicos de esclerosis sistémica cutánea progresiva (93%), con Reyunad, fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis de piel generalizada, compromiso renal e intersticial. Su presencia es de mal pronóstico. No diferencian entre formas cutáneas difusas y limitadas (síndrome de CREST). Son más frecuentes en los pacientes con esclerosis sistémica difusa (40-75%) que en los pacientes con esclerosis sistémica limitada (5-25%). Su detección en pacientes con fenómeno de Reyunad primario sugiere el desarrollo de esclerosis a lo largo de su evolución</p>	<p>2. SCL-70</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negativo - Positivo débil - Positivo moderado - Positivo fuerte 	<p>Cualitativa. Nominal. Policotómica.</p> <p>1. SCL-70;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negativo: <20 U - Positivo débil: 20-39 U - Positivo moderado: 40 -80 U - Positivo fuerte: >80 	Expediente clínico
Gabinete	<p>1. Espirometría</p> <p>Es la técnica de exploración de la función respiratoria que mide los flujos y los volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y el seguimiento de patologías respiratorias. Medidos en Litros y porcentaje del predicho</p> <p>2. Pletismografía corporal Medio en, litros porcentaje de predichos</p>	<p>1. Espirometría</p> <p>1.- Capacidad Vital Forzada (CVF):</p> <p>2. Volumen Máximo Espiratorio</p> <p>3. Relación FEV1/FVC:</p> <p>4. Flujo Espiratorio Máximo</p> <p>1.- Capacidad pulmonar total (CPT)</p> <p>2. Volumen residual (VR)</p> <p>3. Relación VR/CPT</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Policotómica.</p> <p>1.- Capacidad Vital Forzada (CVF):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal: >80% - Disminuido: <80% <p>2. Volumen Máximo Espiratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal: >80% - Disminuido: <80% <p>3. Relación FEV1/FVC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal: >70% - Disminuido: <80% <p>4. Flujo Espiratorio Máximo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal: 25 – 75% <p>Cualitativa. Nominal. Policotómica</p>	Expediente clínico

	<p>3. Capacidad de difusión de monóxido de carbono</p>	<p>1.- FACOt: Concentración de CO en el alvéolo al final del test 2.- FACOo: Concentración de CO2 en el alvéolo al inicio de la difusión.</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Policotómica</p>	
	<p>2. TCAR: a Tomografía Computarizada de alta resolución; Es una técnica especializada que supone la utilización de unos parámetros específicos que lo diferencian de la exploración TC de tórax estándar.</p>	<p>2. TCAR: - Vidrio esmerilado -Patrón reticular -Bronquiectasias</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Policotómica.</p> <p>-Vidrio esmerilado -Patrón reticular Clase I Clase II Clase II -Bronquiectasias</p>	<p>Expediente clínico</p>
	<p>3. US Pulmonar: Técnica de exploración de los órganos internos del cuerpo que consiste en registrar el eco de ondas electromagnéticas o acústicas enviadas hacia el lugar que se examina (pleura, pulmón, pared torácica, mediastino y diafragma).</p>	<p>3. US Pulmonar: - Anterior - Medio - Posterior</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica</p> <p>La suma de las líneas B produjo un puntaje sugerente para el grado de EPI. Una exploración se consideró positiva cuando las líneas B de C3 estaban presentes en al menos dos sitios de exploración adyacentes o cuando se registró un total de 5 líneas B. Una puntuación de cero se definió como una ausencia completa de líneas B en todos los sitios de escaneo. Una pantalla blanca completa en un</p>	

			solo sitio de escaneo se calificó como correspondiente a 10 líneas	
--	--	--	--	--

6.8. RECURSOS

6.8.1. RECURSOS HUMANOS

a) Asesor de Tesis, Dr. Alfonso Torres Jiménez, médico adscrito al servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Diseña protocolo, analizará resultados, realizará discusión y conclusiones, valorará la posibilidad de publicación.

b) Tesista Dra. Mariel Anahí López Noguera residente de 2º. Año de la subespecialidad médica Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Elabora protocolo, revisará los expedientes y captura los datos en la hoja de recolección, analizará resultados, realizará discusión y conclusiones.

c) Médico radiólogo Dr. Álvaro Augusto Vargas Caro, médico adscrito especialista en Radiología e imagen en UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS analizará todos los estudios de ecografía de tórax y determinará una evaluación específica de líneas B comparadas con resultados de TCAR.

d) Médico Neumóloga Pediatra Dra. Alma Karina Bernardino González, médico adscrito especialista en Fisiología Pulmonar en UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS realizará y analizará pruebas de funcionamiento pulmonar.

6.8.2. RECURSOS MATERIALES

La hoja de recolección de datos, fueron financiados por los investigadores para la realización de recolección de datos de los expedientes de los pacientes con esclerosis sistémica, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica. El equipo de ultrasonido, espirómetro y tomografía fueron proporcionados por la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, el cual no generó mayor gasto para el hospital.

6.8.3 RECURSOS ECONÓMICOS

El material de papelería, (lápices, hojas) se proporcionaron por el investigador. Las computadoras son propiedad de los médicos que realizan el protocolo.

6.9 FACTIBILIDAD

En el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS se atienden pacientes con edades entre 0 y 16 años, con el diagnóstico de Esclerosis Sistémica, a los que se han identificado y dado seguimiento las principales complicaciones que afectan la comorbilidad, incluyendo Enfermedad Pulmonar Intersticial; por lo que es factible realizar el estudio.

6.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se llevó a cabo el estudio de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

El presente estudio se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo de investigación se clasifica como categoría II: Riesgo mínimo debido a la realización de ultrasonido, tomografía y pruebas de funcionamiento pulmonar.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENE 2019	FEB 2019	MAR - MAYO 2019	JUL -AGO 2019	SEP - OCT 2019	NOV - DIC 2019	ENE - FEB 2020
Planteamiento del problema	P						
	E						
Revisión bibliográfica		P					
		E					
Elaboración de protocolo			P				
			E				
Presentación de protocolo ante el comité de Ética e Investigación local				P			
				E			
Fase clínica					P	P	
					E	E	
Análisis estadístico						P	
						E	
Elaboración de informe final							P
							E
Presentación							P
							E

P: Programado; E: Ejecutado.

8. RESULTADOS

En este estudio se analizaron 7 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica; con 3 hombres (43%) y 4 mujeres (57%), con una edad media al diagnóstico de 10 años y una duración media de la enfermedad de 3.57 años (42.8 meses). Al momento del estudio, se documentaron las siguientes manifestaciones: A nivel cutáneo, el 71% (5 pacientes) se encuentran con calcinosis; a nivel vascular el 100% con fenómeno de Raynaud; de los cuales 43% (3 pacientes) desarrollaron úlceras digitales (pacientes n° 1, 3 y 4). En cuanto afección gastrointestinal se evidenció sólo 3 pacientes (43%) con dismotilidad esofágica (pacientes n°3, 4 y 6). Y a nivel pulmonar, sólo un paciente ya contaba con el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (paciente n°3). No se documentaron casos de afección renal, neurológica e hipertensión pulmonar. En cuanto a los anticuerpos antinucleares, 4 pacientes (57%) se encontraron positivos, y sólo se evidenció por inmunológico específico, el SCL-70 (2 pacientes) 29%, correspondiente a los pacientes n° 3 y 7. En los hallazgos tomográficos descriptivos, 4 pacientes fueron positivos para un patrón de vidrio despolido, el cual corresponde a un 57%; es seguido de bronquiectasias, correspondientes al 43% (pacientes n° 2, 3 y 6). (*Tabla 1*).

En la puntuación de ultrasonido, 4 pacientes tenían LUS normal y el resto (43%) se encontraban positivo a más de 5 líneas B. Dentro de las pruebas de función respiratoria; en la espirometría se mostró a 5 pacientes (71%) con un patrón restrictivo, encontrado con DLCO2 en media de 103.14% (69-142%), TLC media 99.4% (78-125%) y RV/TLC de media de 146.1% (*Tabla 2*).

En cuanto a los hallazgos analíticos se encuentra una correlación estadísticamente significativa, entre la imagen de vidrio esmerilado en TCAR y más de 5 líneas B en LUS con una $p=0.047$; Además de encontrarse también una correlación positiva ($p=0.008$) entre el patrón reticular clase 3 y más de 10 líneas B en el LUS (*Tabla 3*). Sin embargo, el paciente número 3, ya con diagnóstico al momento del estudio de enfermedad pulmonar intersticial, en base a hallazgos tomográficos y a pruebas de función pulmonar, sólo se encontró 1 línea B.

En comparación con los resultados de TCAR con imagen en vidrio despulido se correlaciona con un patrón restrictivo en la espirometría encontrando con un $p=0.025$; así como también se correlaciona con la disminución de la FVC%, FEV1%, y TLC%; no así con la DLCO, cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos (*Gráfico 1*). La correlación entre pruebas de función respiratoria y hallazgos de líneas B en LUS no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.052$) (*Tabla 4*).

Tabla 1. Tabla de características clínicas

Paciente	Edad	Duración de la enfermedad (años)	Sexo	Características Clínicas	ACS (+)	TCAR	LUS (Líneas B)	PFR (Patrón)
1	10	1	F	Calcinosis, FR, UD,	ANA	VE	6	Restrictivo
2	14	3	F	Calcinosis, FR	ANA	VE , PR III °, Br	13	Restrictivo
3	12	5	F	Calcinosis, FR, UD, DE, EPI	ANA, SCL70	VE, Br	1	Restrictivo
4	14	7	M	Calcinosis, FR, UD, DE	NEG	Normal	3	Normal
5	15	2	M	FR	ANA	Normal	0	Restrictivo
6	14	5	F	FR, DE	ANA	VE, PR I , Br	6	Restrictivo
7	15	2	M	FR	SCL70	Normal	2	Restrictivo

FR: Fenómeno de Raynaud, UD: Úlceras digitales, DE: Dismotilidad esofágica, ACS: Anticuerpos, NEG: Negativo. VE: Vidrio Esmerilado, PR1: Patrón reticular tipo 1, PR3: Patrón reticular tipo 3, Br: Bronquiectasias, PFR: Pruebas de función respiratoria

Tabla 2. Tabla de características entre pruebas de función respiratoria y LUS

	Mínimo	Máximo	Media
FVC%	60%	104%	81.71%
FEV1%	58%	113%	81.86%
FEV1/FVC	83%	94%	88.29%
DLCO%	69	142	103.14
RV	115%	229%	157.24%
TLC	78%	125%	99.94%
RV/TLC	23%	182%	146.14%
Líneas B Anteriores	0	7	2.29
Líneas B Posteriores	0	6	2.14
Líneas B Totales	0	13	4.43

Tabla 3. Tabla de correlación entre patrones de TCAR y hallazgos en LUS

LUS	TCAR			
	Alterada	VE	PR 1	PR 3
Líneas B Totales	0.169	0.169	0.659	-
>5 líneas B	0.047	0.047	0.212	-
>10 Líneas B	0.84	0.35	-	0.008

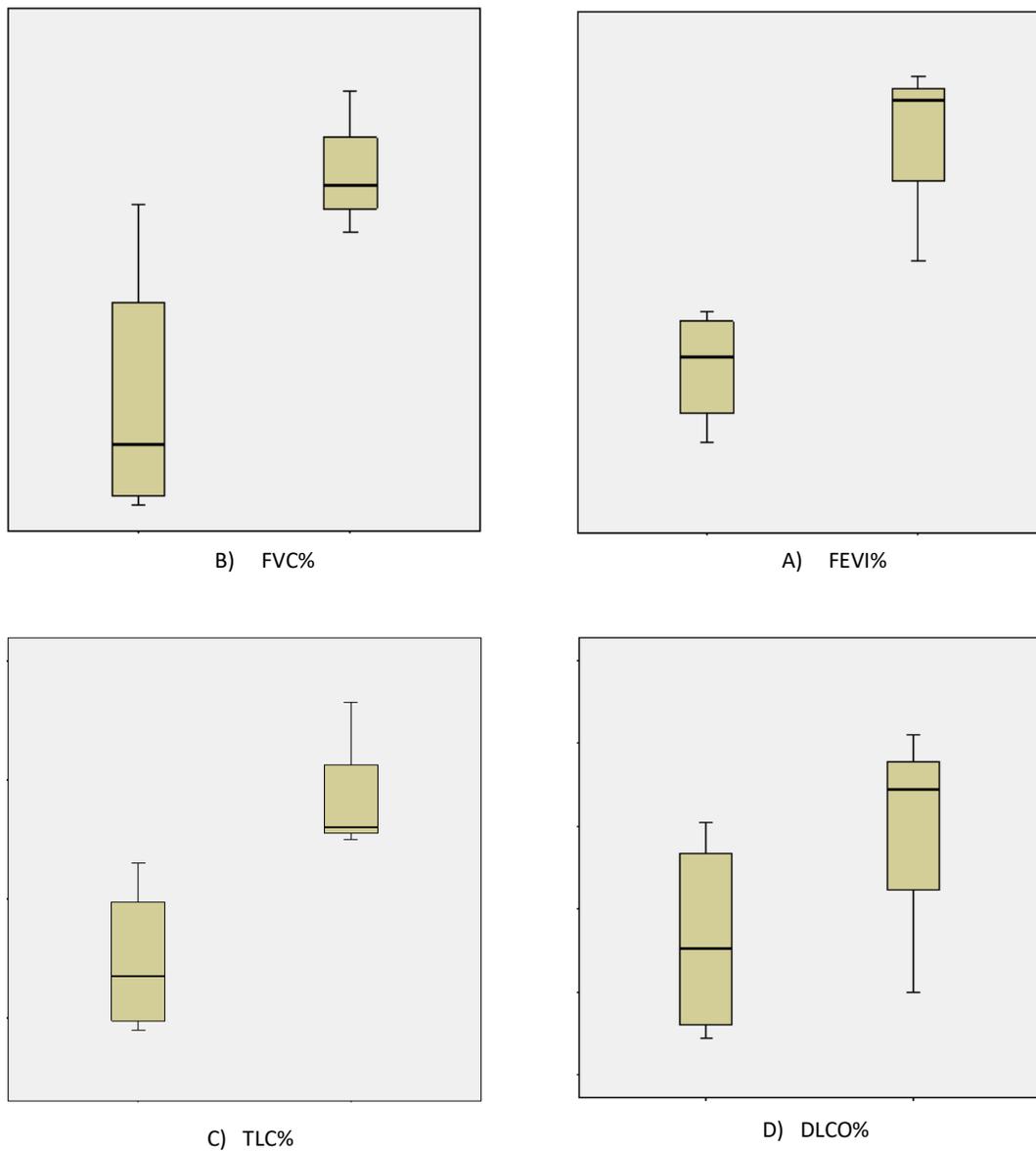
VE: Vidrio esmerilado, PR1: Patrón reticular tipo 1, PR3: Patrón reticular tipo 3

Tabla 4. Tabla de correlación entre hallazgos tomográficos, LUS y PFR

PFR	TCAR		LUS		
	Alterada	VE	Líneas B Totales	>5 Líneas B	> 10 Líneas B
FVC%	-	0.049	0.181	0.373	0.195
FEV1%	-	0.032	-	0.3	-
DLCO%	-	0.312	-	0.276	-
TLC%	-	0.014	-	0.15	-
RV%	-	0.289	-	-	-
Patrón restrictivo	0.025	0.053	0.203	-	-

PFR: Pruebas de función respiratoria, VE: Vidrio esmerilado

Gráfico 1. Correlación entre imagen de vidrio esmerilado en TCAR y hallazgos en PFR



9. DISCUSIÓN

El estándar de oro para detectar la fibrosis pulmonar y la alveolitis pulmonar es la TCAR ⁽⁴²⁾. Es más sensible que el examen de rayos X de tórax convencional para identificar la EPI (enfermedad pulmonar intersticial).

Recientemente, el ultrasonido pulmonar (LUS, por sus siglas en inglés), es un método no invasivo y se ha comenzado a utilizar para investigar la fibrosis pulmonar. Cabe destacar, que es una prueba simple y libre de radiación y que todavía se está buscando encontrar su lugar en el algoritmo para detectar la afectación pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica (SSc); el cual podría excluir la radiación innecesaria de una TCAR ⁽³³⁾.

Los resultados de investigaciones recientes sobre la LUS en la enfermedad alveolo-intersticial pulmonar han mostrado una correlación prometedora con la TCAR; siendo una técnica clínicamente atractiva, que puede integrarse también con pruebas de funcionamiento respiratorio (PFR) para la evaluación de evaluación de EPI. ⁽⁶⁾. La capacidad de identificar los primeros signos de EPI con una sensibilidad muy alta podría hacer que el uso de LUS sea crucial en el manejo de pacientes con SSc que requieren pruebas seriales frecuentes para evaluar la historia natural de la enfermedad; teniendo como ventaja su fácil disponibilidad en centros de salud, más que otros métodos diagnósticos, como las pruebas de función pulmonar, donde normalmente se requiere equipo y personal médico especializado ⁽⁴⁸⁾.

Los artefactos de las líneas B son reproducibles, pueden ser fácilmente identificados y fáciles de aprender por operadores con diferentes habilidades y experiencia. *Dietrich y asociados* informaron un valor estadístico Kappa de 0.94 en 1200 exámenes. Una de las principales limitaciones de las líneas B, es la falta de especificidad. ⁽⁴⁸⁾. Las líneas B son el signo ecográfico del síndrome intersticial pulmonar, siendo un signo muy sensible, pero no específico de afectación intersticial pulmonar, que también puede estar presente en el edema pulmonar cardiogénico. Sin embargo, el diagnóstico diferencial suele ser obvio a partir de la historia del paciente y/o de la evaluación en serie dinámica, ya que sólo las líneas B

cardiogénicas se eliminan con la terapia diurética.

En 1997, *Lichtenstein y sus colegas* describieron por primera vez la presencia de líneas B en pacientes con fibrosis pulmonar intersticial difusa documentada por TCAR. Otros estudios evaluaron este signo ecográfico en diferentes formas de EPI, incluida la fibrosis pulmonar y la sarcoidosis, subrayando que el pulmón parenquimatoso difuso la enfermedad se debe considerar en presencia de múltiples líneas B distribuidas en toda la superficie del pulmón. *Sperandeo y colegas*, describieron el patrón LUS de una población más heterogénea con fibrosis pulmonar de diversos grados y encontraron anomalías LUS más pronunciadas en los pacientes con grados más graves de fibrosis pulmonar, tal como se documenta en la radiografía de tórax y la TCAR⁽⁴⁹⁾.

Según nuestro conocimiento, al menos 4 estudios han examinado la asociación entre la evidencia de EPI en las tomografías computarizadas y la presencia de líneas B en LUS en pacientes con SSc en pacientes adultos. Tres de ellos realizaron pruebas con el objetivo de correlacionar los hallazgos de LUS con la TCAR para la detección de EPI, donde usaron diferentes puntos de corte para considerar que LUS es positivo ⁽⁷⁾. Uno de ellos fue *Gargani y colegas*, quienes demostraron que la puntuación de TCAR y líneas B en LUS estaban correlacionadas. Fue en el 2013, donde *Barskova y colegas* consideraron que el LUS era positivo cuando mostraba 3 o más líneas B en al menos 2 sitios continuos o cuando había más de 5 líneas B; ellos fueron los primeros en incluir pacientes con SSc precoz y encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de líneas B en pacientes con EPI detectada en TCAR. Así mismo, *Gigante y colaboradores* fueron los primeros en correlacionar los hallazgos ecográficos con la actividad de la enfermedad, los índices de gravedad, úlceras digitales y patrones capilaroscópicos; en su estudio se encontró que el número medio de líneas B fue significativamente mayor en pacientes con úlceras digitales, que, en aquellos sin úlceras digitales, sin tener relación con actividad de la enfermedad. Esto no pudo ser asociado de manera significativa en nuestro trabajo.

En este estudio, se realizó el diagnóstico de EPI en tres pacientes más, en base a los resultados tomográficos (43%) que se correlacionaron con los resultados de pruebas de función respiratoria, además de corroborar sus hallazgos con los resultados de ultrasonido pulmonar. *LeRoy y colaboradores* en 2001, estudiaron el LUS para la detección de esclerosis en etapa temprana, donde se encontró que LUS era más sensible que la TCAR; a pesar de que no mostró ningún hallazgo en la TCAR en las primeras etapas de la enfermedad, por lo que se consideró que la LUS era útil⁽¹²⁾.

La afectación pulmonar conduce a una disminución de los volúmenes pulmonares y la transferencia de gas a través de la barrera alveolo capilar; y las alteraciones en la función pulmonar proporcionan información pronóstica⁽⁸⁾. En pacientes con SSc, la disminución en DLCO se correlaciona significativamente con los cambios en la TCAR, sin embargo, en nuestro estudio, esto no pudo ser asociado al ultrasonido pulmonar.

Actualmente la presencia de hallazgos anormales en los pulmones en el LUS no necesariamente conlleva un diagnóstico de EPI; Para ello, primero se debe confirmar el diagnóstico con una TCAR (que sigue siendo la técnica estándar) y correlacionarse con hallazgos de pruebas de función pulmonar⁽⁴²⁾. Sin embargo, el LUS podría proporcionar un seguimiento cercano para evaluar los cambios en la EPI durante el tratamiento farmacológico, aunque todavía faltan datos publicados en este contexto.

Este es el primer estudio que se realiza en pacientes pediátricos de esta índole, relacionando las pruebas de función respiratoria, hallazgos tomográficos y ultrasonido pulmonar.

10. LIMITACIONES

Una de las limitaciones que consideramos fue el número limitado de muestra; además de que ambos estudios de imagen fueron realizados por un solo radiólogo y realizados de manera simultánea; lo que pudo haber sesgado algunos hallazgos.

11. CONCLUSIONES

Se descubrió una correlación positiva entre >5 líneas B y TCAR alterada, teniendo mayor impacto la imagen de vidrio despulido versus patrón reticular; así como una significancia estadística entre la TCAR y los PFR como se menciona en la bibliografía, encontrando más comúnmente un patrón restrictivo, sin embargo, esto no fue posible en el LUS, talvez por el número limitado de pacientes. Para que se proponga al LUS dentro del algoritmo de diagnóstico para la detección y seguimiento en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica juvenil y EPI, donde se incluya LUS antes de enviarlos a la TCAR, se necesitan más estudios de esta índole con una muestra mayor de pacientes para corroborar estos hallazgos.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. M.O. Jaffe, R.K. Winkelmann, Generalized scleroderma in children. Acrosclerotic type, *Arch. Dermatol.* 83 (1961) 402.
2. H. Kass, V. Hanson, J. Patrick, Scleroderma in childhood, *J. Pediatr.* 68 (1966) 243.
3. G. Martini, I. Foeldvari, R. Russo, et al., Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunological features of 153 patients in an international database, *Arthritis Rheum.* 54 (12) (2006) 3971–3978.
4. K. Scalapino, T. Arkachaisri, M. Lucas, et al., Childhood onset systemic N sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease, *J. Rheumatol.* 33 (2006) 1004–1013.
5. W.A. D'Angelo, J.F. Fries, A.T. Masi, et al., Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls, *Am. J. Med.* 46 (1969) 428–440.
6. Afshin Mohammadi, at el, Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma, *Med Ultrason* 2014, Vol. 16, no. 1, 27-31
7. Romina Isabel Hassan at el, Lung Ultrasound as a Screening Method for Interstitial Lung Disease in Patients With Systemic Sclerosis, *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, Volume 00, Number 00, Month 2018
8. Giorgia Edis E, at el, Effectiveness of Thoracic Ultrasonography in the Evaluation of the Severity of Pulmonary Involvement in Patients With Systemic Sclerosis. *Arch Rheumatol.* 2016 Jul 27;31(4):364-370
9. Debendra Pattanaik at el, Pathogenesis of systemic sclerosis , *Front Immunol.* 2015; 6: 272.
10. Francesco Zulian at el, Childhood systemic sclerosis, *Current Opinion in Rheumatology* 2007, 19:592–597
11. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, *Arthritis Rheum.* 23 (1980) 581–590.
12. E.C. LeRoy, T.A. Medsger Jr., Criteria for the classification of early systemic sclerosis, *J. Rheumatol.* 28 (2001) 1573–1576.
13. F. Zulian, P. Woo, B.H. Athreya, et al., The PRES/ACR/EULAR Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis, *Arthritis Rheum.* 57 (2007) 203–212.
14. F. van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen, et al., 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative, *Ann. Rheum. Dis.* 72 (2013) 1747–1755.
15. L.T. Kurland, W.A. Hauser, R.H. Ferguson, et al., Epidemiologic features of diffuse

connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus, *Mayo Clin. Proc.* 44 (1969) 649–663.

16. T.J. Laing, B.W. Gillespie, M.B. Toth, et al., Racial differences in scleroderma among women in Michigan, *Arthritis Rheum.* 40 (1997) 734–742.
17. M.D. Mayes, Scleroderma epidemiology, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 29 (2003) 239–254.
18. M.D. Mayes, J.V. Lacey Jr., J. Beebe-Dimmer, et al., Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population, *Arthritis Rheum.* 48 (2003) 2246–2255.
19. T. Ohtsuka, A. Yamakage, S. Yamazaki, The polymorphism of transforming growth factor-beta1 gene in Japanese patients with systemic sclerosis, *Br. J. Dermatol.* 147 (2002) 458–463.
20. R. Stratton, X. Shiwen, G. Martini, et al., Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients, *J. Clin. Invest.* 108 (2001) 241–250.
21. K.M. Burge, H.O. Perry, G.B. Stickler, “Familial” scleroderma, *Arch. Dermatol.* 99 (1969) 681–687.
22. F. De Keyser, I. Peene, R. Joos, et al., Occurrence of scleroderma in monozygotic twins, *J. Rheumatol.* 27 (2000) 2267–2269.
23. Katherine Culp Silver et al, Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease, *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 Aug;41(3):439-57
24. Ivan Foeldvari, Update on Juvenile Systemic Sclerosis, *Curr Rheumatol Rep* (2015) 17:18
25. P.J. Clements, G. Opelz, P.I. Terasaki, et al., Association of HLA antigen A9 with progressive systemic sclerosis (scleroderma), *Tissue Antigens* 11 (1978) 357–361.
26. J. Meulen, J.M. Van der Voort-Beelen, J. D’Amaro, et al., HLA-B8 in Raynaud’s phenomenon, *Tissue Antigens* 15 (1980) 81.
27. C.G. Kallenberg, J.M. Van der Voort-Beelen, J. D’Amaro, et al., Increased frequency of B8/DR3 in scleroderma and association of the haplotype with impaired cellular immune response, *Clin. Exp. Immunol.* 43 (1981) 478–485.
28. N.C. Lambert, J.M. Pang, H.M. Hermes, et al., HLA-DRB1 genes in risk of systemic sclerosis in women, and potential modulation of risk by microchimerism from pregnancy, *Arthritis Rheum.* 48 (Suppl.) (2003) S356.
29. Jimenez SA, Derk CT (2004) Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 140:37–50
30. Sperandeo M, et al, Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography, *Scand J Rheumatol.* 2015;44(5):389-98

31. Jérôme Le Pavec et al, Scleroderma Lung Disease, Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2011
32. Bussone G1, Mouthon L, Interstitial lung disease in systemic sclerosis, Autoimmun Rev. 2011 Mar;10(5):248-55
33. YuKai Wang et al, Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review, Wang et al. Arthritis Research & Therapy (2017) 19:206
34. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, Tan FK, Zhou X, Ahn C, Feghali-Bostwick CA et al (2007) Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations, with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Rheum 57:318–326
35. J. Solomon, A.L. Olson, A. Fischer, et al., Scleroderma lung disease, Eur. Respir. Rev. 22 (127) (2013) 6–19.
36. A. Gabrielli, E.V. Avvedimento, T. Krieg, Scleroderma, N. Engl. J. Med. 360 (19) (2009) 1989–2003.
37. N.S. Eid, J.J. Buchino, K.N. Schikler, Pulmonary manifestations of rheumatic diseases, Pediatr. Pulmonol. Suppl. 18 (1999) 91–92.
38. J.M. Seely, L.T. Jones, C. Wallace, et al., Systemic sclerosis: using high-resolution CT to detect lung disease in children, AJR Am. J. Roentgenol. 170 (1998) 691–697.
39. R. Chapin, F.N. Hant, Imaging of scleroderma, Rheum. Dis. Clin. North Am. 39 (3) (2013) 515–546.
40. A.A. Shahin, Y.Y. Sabri, H.A. Mostafa, et al., Pulmonary function tests, high-resolution computerized tomography, alpha1-antitrypsin measurement, and early detection of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis, Rheumatol. Int. 20 (2001) 95–100.
41. D.M. Koh, D.M. Hansell, Computed tomography of diffuse interstitial lung disease in children, Clin. Radiol. 55 (2000) 659–667.
42. Moazedi-Fuerst FC1, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, Lutfi A, Graninger WG, Pulmonary echography in systemic sclerosis, Clin Rheumatol. 2012 Nov;31(11):1621-5
43. Andrea Falchetta, Stefano Leccardi, Elisa Testa, Francesca Papaleo, Luigi Fenoglio, Remo Melchio, The role of lung ultrasound in the diagnosis of interstitial lung disease, Shanghai Chest 2018;2:41
44. Sperandeo M1, De Cata A1, Molinaro F1, Trovato FM2, Catalano D2, Simeone A1, Varriale A1, Martines GF2, Trovato G2, Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography, Scand J Rheumatol. 2015;44(5):389-98.

45. Lothar T. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and assessment of clinical laboratory results. TH-Book, first edition, 1998.
46. Jacobs D.S., Demott W.R, Grady H. et al., Laboratory Test Handbook, Edit by Lexi-Comp Inc., Cleveland, United States of America, fourth edition, 1996.
47. Tietz N. W. Clinical Guide to Laboratory Tests, edited by W.B. Saunders Company, third edition, United States of America ,1995.
48. Milena A.M. at el., Correlation between Transthoracic Lung Ultrasound Score and HRCT Features in Patients with Interstitial Lung Diseases, J. Clin. Med. 2019, 8, 1199
49. Tatiana Barskova at el., Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis, Ann Rheum Dis 2013;72:390–395

13. ANEXOS:

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ NSS: _____
 EDAD: _____ EDAD AL DIAGNÓSTICO: _____
 TIEMPO DE EVOLUCIÓN (MESES): _____
 SEXO: A) MASCULINO B) FEMENINO.

		SI = X	OBSERVACIONES
SISTEMA AFECTADO	CALCINOSIS		
	TELANGECTASIAS		
	ULCERAS DIGITALES		
	ESÓFAGO		
	GI		
	HAP %		
	RENAL		
	NEURO		
LABS	ACA		
	SCL-70		
ESPIROMETRIA	FEVI %		
	DLCO %		
	PATRON		
	RESTRICTIVO		
	OBSTRUCTIVO		
TAC PULMONAR	VIDRIO		
	ESMERILADO		
	RETICULAR		
	1		
	2		
US PULMONAR	3		
	BRONQUIECTASIAS		
	ANT		
US PULMONAR	POST		
	TOTAL		

ANEXO 2
CONSENTIMIENTO DE ASENTAMIENTO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

El servicio de Reumatología Pediátrica y la unidad de investigación del Centro Médico Nacional “La Raza” nos encontramos realizando un estudio en niños como tú, y conocer más acerca de tu enfermedad; por lo que solicitamos tu apoyo.

La participación en el estudio consistiría en la realización de estudios de apoyo diagnóstico como el ultrasonido, tomografía y/o pruebas de función pulmonar para evaluar la extensión de tu enfermedad en los pulmones. Esto sería voluntario, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que NO. Es tú decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

La información obtenida de las mediciones que realicemos nos ayudará a saber si el ultrasonido es igual de bueno que la tomografía en detectar alteraciones pulmonares, con la ventaja de ser más rápido y fácil de realizar.

Esta información será confidencial, no diremos a nadie a quien pertenecen los resultados, y sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio. Tú y tus papás serán informados del resultado obtenido.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el cuadrito de abajo que dice “Sí quiero participar” y escribe tu nombre.

Sí quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Fecha: _____ de _____ .

ANEXO 3
CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN:

Nombre del estudio:	“ECOGRAFÍA PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: CORRELACIÓN CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN Y PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”
Patrocinador externo (Si aplica):	NO
Lugar y fecha:	México, DF a ____ de _____ del 2019
Justificación y objetivo del estudio:	La esclerosis sistémica es una enfermedad que puede afectar muchos órganos, entre ellos se encuentra en pulmón, y en ocasiones no se desarrolla ningún síntoma para saber que se encuentra afectado. Es necesario saber cuánto daño hay para indicar un tratamiento y seguimiento adecuado de la enfermedad y para poder identificar su afectación, hay diversos estudios que se pueden realizar; el de elección y el más eficaz es la Tomografía Pulmonar, sin embargo, cuenta con algunos efectos secundarios como la exposición a la radiación. Otro estudio son las pruebas de funcionamiento pulmonar, sin embargo, en pacientes pediátricos, no se puede realizar por falta de participación. Por lo que se está implementando un estudio llamado ultrasonido pulmonar, que es menos invasivo, no utiliza radiación, es fácil y económico de realizar y con esto se quiere identificar alteraciones pulmonares secundarias a la esclerosis sistémica.
Procedimientos:	Revisión de expediente clínico Toma de Ultrasonido Pulmonar En caso de no contar con TACAR de tórax, se solicitará En caso de no contar con Pruebas de funcionamiento pulmonar se solicitarán
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Contribuir a la medir la sensibilidad de Ultrasonido Pulmonar en pacientes con Esclerosis Sistémica para detectar Enfermedad Pulmonar Intersticial.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará posteriormente al término del estudio.
Participación o retiro:	Estoy informado que puedo cancelar mi participación en cualquier momento.
Privacidad y confidencialidad:	El investigador principal me ha dado la seguridad de que los datos proporcionados en el cuestionario serán manejados en forma confidencial.
En caso realización de estudios de gabinete:	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se realización de ningún estudio
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se realice ultrasonido pulmonar
<input type="checkbox"/>	Si autorizo para que realice TACAR

	Si autorizo para que se realiza Pruebas de funcionamiento pulmonar Si autorizo para la realización de todos los estudios mencionados.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica)	NO APLICA.
Beneficios del estudio:	Contribuir en avances en investigación educativa.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
	Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez Matricula: 99155531 Teléfono: 5537276113 Correo: tojadr@gmail.com
	Dr. Álvaro Augusto Vargas Caro Matricula: 99367442 Teléfono: 5530052174 Correo: mdvaro33@outlook.com
	Miguel Ángel Sánchez Mécatl Matricula: 99365960 Teléfono: 5557245900 Ext. 23444 Correo: miguel.sanchezmec@imss.gob.mx
	Alma Karina Bernardino González Matricula: 99155381 Teléfono: 5557245900 Ext. 23444 Correo: billiekarina@hotmail.com
	Mariel Anahí López Noguera Matricula: 97363493 Teléfono: 6673163578 Correo: mariel.noguera@gmail.com
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a. Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx.</p> <p>Y/o al Comité de Ética en Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad(UMAE) del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza: Avenida Jacarandas sin número, Colonia La Raza. Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Investigación en Salud, teléfono: (55) 57 24 59 00 extensión 24428.</p>	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo a las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.</p>	
Clave 2810-009-013.	

ANEXO 4
DIAGRAMA GUIA PARA EXPLORACIÓN CON ULTRASONIDO PULMONAR



A

TORAX ANTERO-LATERAL								
Media-axillar	Axillar anterior	Medio clavicular	Parasternal	Espacios intercostal	Parasternal	Medio clavicular	Axilar anterior	Media axillar
				II				
				III				
				IV				
				V				

DERECHA

IZQUIERDA

B

TORAX POSTERIOR				
		C 7		
				

DERECHA

IZQUIERDA

