UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA | Facultad de MEDICINA

Exactitud diagnóstica de ecografía Doppler de alta frecuencia para actividad histológica en morfea clínicamente inactiva, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2027

Diagnostic accuracy of high-frequency Doppler ultrasound for histological activity in clinically inactive morphea, Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, 2027

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN RADIOLOGÍA

AUTOR

RENZO PATRICIO PEREZ SALVADOR

ASESOR

JOSE ANTONIO VELASQUEZ BARBACHAN

LIMA – PERÚ

2026

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	PEREZ SALVADOR RENZO PATRICIO

Pertenecientes al programa de SEGUNDA **ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN RADIOLOGIA,** autor del proyecto de investigación titulado: **Exactitud diagnóstica de ecografía Doppler de alta frecuencia para actividad histológica en morfea clínicamente inactiva, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2027**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN RADIOLOGIA**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación.**

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	VELASQUEZ BARBACHAN JOSE ANTONIO	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de 12%, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3693176001**; fecha de entrega: **27-10-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 30 de octubre de 2026**

Firma del asesor
N° DNI: 29714695
ORCID: 0000-0003-0798-8456

Firma del Co-asesor
N° DNI: .....
ORCID: .....

2. RESUMEN

La morfea es una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conectivo cuya actividad se evalúa principalmente con el examen dermatológico; sin embargo, las lesiones clínicamente inactivas pueden mantener una inflamación no evidente. La ecografía dermatológica de alta frecuencia con Doppler permite identificar signos de actividad, pero su exactitud frente a la histopatología en estas lesiones no se ha descrito en nuestro medio. El objetivo es determinar la exactitud diagnóstica de la ecografía Doppler de alta frecuencia, comparada con la histopatología, para detectar actividad inflamatoria en lesiones clínicamente inactivas de morfea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante 2027. Se realizará un estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal de exactitud diagnóstica, de carácter exploratorio, reportado según la guía STARD 2015. Se incluirá de forma consecutiva, durante 12 meses, a pacientes adultos con morfea y una lesión clínicamente inactiva con indicación clínica de biopsia; se estiman 24 a 36 lesiones, una por paciente. Antes de la biopsia, un radiólogo evaluará la lesión y la piel sana de referencia con un transductor de 15 MHz o más y Doppler color y de poder; la prueba será positiva con al menos dos de tres signos en escala de grises o con aumento del flujo. La biopsia del mismo sitio será evaluada por dos patólogos, que desconocerán el resultado ecográfico, con criterios histológicos explícitos. Se calcularán la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y las razones de verosimilitud, con sus intervalos de confianza al 95%.

Palabras clave: esclerodermia localizada; ultrasonografía Doppler; sensibilidad y especificidad.

3. INTRODUCCIÓN

La morfea, también denominada esclerodermia localizada, es una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conectivo caracterizada por fibrosis cutánea que, según el subtipo, puede comprometer el tejido celular subcutáneo, la fascia, el músculo y otras estructuras (1). Evoluciona en fases inflamatoria, esclerótica o fibrótica y atrófica, que pueden coexistir en una misma lesión o entre lesiones de un paciente (1). Sus formas clínicas incluyen la circunscrita, la lineal, la generalizada, la panesclerótica y la mixta; las formas lineales que comprometen articulaciones y las generalizadas o panescleróticas pueden ocasionar contracturas, limitación funcional, atrofia muscular y retraso del crecimiento (1,2).

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual estimada entre 0,4 y 2,7 casos por 100 000 habitantes y predominio femenino (1,2). En Estados Unidos se estimó, en menores de 65 años, una incidencia anual estandarizada de 1,37 a 1,49 casos por 10 000 personas y una prevalencia de 4,08 a 6,58 por 10 000, cifras superiores a las de estimaciones poblacionales previas (3). En una serie argentina de 45 adultos predominaron el sexo femenino y el subtipo lineal (4), y en un centro dermatológico de Brasil la esclerodermia localizada representó el 0,62% de los pacientes atendidos (5). En el Perú, la evidencia se limita a series de casos, como la de siete pacientes de un hospital general de Lima, en su mayoría con la forma lineal (6).

El diagnóstico es principalmente clínico y la biopsia se reserva para los casos dudosos; debe ser suficientemente profunda, porque algunas formas comprometen el tejido celular subcutáneo o la fascia (1,2). En la fase inflamatoria se observan infiltrados de linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos, de

localización perivascular y perianexial, entre los haces de colágeno, mientras que las lesiones tardías muestran colágeno denso y escasa inflamación (1). La actividad se sigue con instrumentos clínicos como el *Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool* (LoSCAT), que resulta insuficiente para identificar actividad subclínica (7).

La ecografía dermatológica con transductores de 15 MHz o más, complementada con Doppler color o de poder, caracteriza las capas de la piel y el incremento de la vascularización respecto de la piel sana (7,8). Wortsman et al. evaluaron 104 lesiones en 51 pacientes y, frente a la histología, obtuvieron una sensibilidad de 100% y una especificidad de 98,8% para identificar actividad; los signos de mayor rendimiento fueron el aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo y el aumento del flujo sanguíneo cutáneo (9). A partir de estos signos se propuso la escala *Ultrasound Morphea Activity Score* (US-MAS) (10), modificada posteriormente (11). En lesiones con correlación histológica se ha descrito, además, dermis hipoecogénica e hipoecogenicidad perianexial en la fase inflamatoria (12) y mayor espesor dérmico respecto de la piel sana (13); la pérdida de definición del límite dermohipodérmico se considera uno de los signos más sensibles (8).

Parra-Cares et al. describieron actividad subclínica, es decir, signos ecográficos de actividad no identificados con el *modified Localized Scleroderma Skin Severity Index* (mLoSSI), en 36 pacientes; esta se localizó en áreas adyacentes a lesiones activas (54%), en regiones no adyacentes (23%) y en sitios de lesiones clínicamente inactivas (23%). Sin embargo, el estudio fue retrospectivo y la actividad subclínica no se contrastó con la histopatología del mismo sitio (14).

La histopatología se ha empleado como estándar de referencia en la validación de los signos ecográficos (9,15), porque evalúa directamente el infiltrado inflamatorio. Sus limitaciones son el error de muestreo, ya que la biopsia representa una pequeña porción de la lesión; la posibilidad de no alcanzar el tejido celular subcutáneo o la fascia (1); y la variabilidad entre observadores. Por ello, este estudio exige correspondencia espacial entre el sitio evaluado por ecografía y el biopsiado, profundidad suficiente de la muestra y criterios histológicos explícitos aplicados de forma ciega.

En este contexto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es la exactitud diagnóstica de la ecografía dermatológica de alta frecuencia con Doppler, comparada con la histopatología, para detectar actividad inflamatoria en lesiones clínicamente inactivas de morfea en pacientes en tratamiento o seguimiento en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) durante 2027? El estudio se justifica porque aportará evidencia nacional sobre la correspondencia entre los hallazgos ecográficos y la inflamación histológica, estimará la exactitud de una prueba no invasiva en las condiciones asistenciales locales y podría orientar, en estudios posteriores, la selección de pacientes que requieran una evaluación más estrecha. Su alcance se limita a la exactitud diagnóstica: no determinará si la ecografía mejora los desenlaces clínicos ni si el tratamiento debe modificarse con base en sus resultados.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la exactitud diagnóstica de la ecografía dermatológica de alta frecuencia con Doppler comparada con los hallazgos histopatológicos para la detección de

actividad inflamatoria de lesiones clínicamente inactivas de morfea en pacientes del HNERM durante 2027.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de actividad inflamatoria en lesiones clínicamente inactivas de morfea mediante ecografía dermatológica de alta frecuencia con Doppler.
2. Determinar la frecuencia de actividad inflamatoria en lesiones clínicamente inactivas de morfea mediante la evaluación histopatológica de la biopsia.
3. Determinar la exactitud diagnóstica de la ecografía dermatológica de alta frecuencia con Doppler comparada con los hallazgos histopatológicos para la detección de actividad inflamatoria de lesiones clínicamente inactivas de morfea.
4. Evaluar el rendimiento diagnóstico individual de los principales signos ecográficos: aumento del flujo sanguíneo cutáneo, aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo, disminución de la ecogenicidad dérmica y aumento del espesor dérmico.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal de exactitud diagnóstica, de carácter exploratorio, que se reportará siguiendo la guía STARD 2015 (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*) (16).

b) Población

Pacientes de 18 años o más con diagnóstico de morfea, en tratamiento o seguimiento en el HNERM entre enero y diciembre de 2027, que presenten al menos una lesión

clínicamente inactiva con indicación clínica de biopsia cutánea establecida previamente por el servicio de Dermatología.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de morfea establecido por Dermatología mediante criterios clínicos, con confirmación histológica previa cuando haya estado clínicamente indicada.
- Al menos una lesión clínicamente inactiva, definida como una lesión sin eritema, sin aumento del espesor o de la induración y sin extensión ni aparición reciente, equivalente a un puntaje mLoSSI de 0 en el sitio de la lesión.
- Indicación clínica de biopsia de esa lesión, establecida por Dermatología antes de la inclusión.
- Tratamiento sistémico y local sin cambios durante al menos cuatro semanas antes de la ecografía.
- Lesión en un área que permita obtener una muestra adecuada, con piel sana contralateral o una región anatómica equivalente para la comparación.

Criterios de exclusión:

- Cuadros inflamatorios cutáneos, heridas o dermatosis en el sitio de estudio o en la piel de referencia.
- Biopsia, infiltración intralesional u otro procedimiento en el sitio de estudio durante los tres meses previos.
- Condiciones que incrementen de manera relevante el riesgo de la biopsia, según el dermatólogo responsable.
- Diagnóstico de esclerosis sistémica u otra enfermedad del tejido conectivo con compromiso cutáneo que pueda confundirse con la morfea.

Criterios de eliminación: modificación del tratamiento entre la ecografía y la biopsia; intervalo mayor de siete días entre ambas o biopsia no realizada; y retiro del consentimiento. Las muestras no evaluables no se eliminarán; se reportarán según el plan de análisis.

Por razones éticas, solo se incluirán lesiones con indicación clínica de biopsia, cuya propia duda clínica podría diferenciarlas del resto de lesiones inactivas. Este sesgo de selección afectaría sobre todo a los valores predictivos, por lo que los resultados se interpretarán como aplicables solo a lesiones clínicamente inactivas con indicación de biopsia; se registrará el motivo de la biopsia para caracterizar la población.

c) Muestra

La unidad de análisis y de muestreo será la lesión clínicamente inactiva seleccionada por Dermatología para la biopsia, una por paciente; si un paciente tuviera más de una biopsia indicada, se incluirá la primera. El marco muestral estará conformado por los pacientes que cumplan los criterios de selección durante el periodo de estudio, y el muestreo será consecutivo. El tamaño muestral calculado con la fórmula de Buderer (17) es de 116 lesiones para estimar la sensibilidad con una precisión de ±10% (Anexo 1). Según información del servicio de Dermatología, se realizan aproximadamente 2 a 3 biopsias mensuales en pacientes con morfea para evaluar la evolución de la enfermedad, aunque los registros institucionales no permiten cuantificar este subgrupo con exactitud; con 12 meses de reclutamiento se estima incluir hasta 24 a 36 lesiones. Por ello, el estudio se plantea como exploratorio y se reportará la precisión alcanzada, cuya magnitud esperada, calculada con el método de Wilson (18), se presenta en el Anexo 1.

d) Definición operacional de variables

La definición operacional de las variables figura en el Anexo 2 y su registro, en la ficha del Anexo 3.

Estándar de referencia: actividad inflamatoria histológica. En las láminas teñidas con hematoxilina-eosina se registrarán la intensidad del infiltrado inflamatorio (0 = ausente; 1 = leve, células aisladas o escasos agregados perivasculares; 2 = moderada, agregados perivasculares o intersticiales evidentes; 3 = intensa, infiltrado denso perivascular e intersticial entre los haces de colágeno), su localización, su distribución, los tipos celulares y la esclerosis del colágeno, características descritas para la fase inflamatoria (1). La biopsia será positiva cuando presente un infiltrado de grado 2 o 3, perivascular, perianexial o intersticial, en la dermis reticular, la unión dermohipodérmica o el tejido celular subcutáneo, y negativa con un infiltrado de grado 0 o 1, con o sin esclerosis. Cada lámina será evaluada de forma independiente por dos patólogos con experiencia en dermatopatología, que desconocerán el resultado ecográfico; las discrepancias se resolverán por consenso y, si persisten, por un tercer patólogo. La muestra será no evaluable si no incluye la dermis reticular completa y el tejido celular subcutáneo, o si presenta artefactos que impidan su lectura.

Prueba índice: actividad ecográfica. Se evaluarán los signos descritos por Wortsman et al., base de la escala US-MAS (9,10): 1) aumento del espesor dérmico; 2) disminución, focal o difusa, de la ecogenicidad dérmica; 3) aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo; y 4) aumento del flujo sanguíneo dérmico o subcutáneo en el Doppler. También se registrará la pérdida de definición de la interfaz dermohipodérmica (8). Siguiendo el criterio de Wortsman et al. (7,9),

la prueba será positiva si la lesión presenta al menos dos de los tres signos en escala de grises o aumento del flujo, y negativa en caso contrario. Cada signo se evaluará frente a la piel sana contralateral o una región anatómica equivalente. En lesiones clínicamente inactivas, una prueba positiva corresponderá a actividad ecográfica subclínica.

e) Procedimientos y técnicas

Censo y fase piloto. Antes del reclutamiento, y previa autorización institucional, se revisará la historia clínica electrónica del hospital para identificar a los pacientes con morfea en seguimiento. Además, el radiólogo realizará una fase piloto en cinco pacientes con morfea que no formarán parte del análisis, previo consentimiento informado, para fijar en el equipo un preajuste único de modo B y Doppler, que se mantendrá constante durante todo el estudio.

Inclusión. Dermatología identificará a los pacientes, establecerá la indicación de biopsia y seleccionará la lesión antes de conocer los hallazgos ecográficos; además, registrará el puntaje mLoSSI y el motivo de la biopsia, y confirmará que la lesión es clínicamente inactiva. Verificados los criterios de selección, se solicitará el consentimiento informado.

Ecografía. Antes de la biopsia, un médico radiólogo explorará el sitio señalado por Dermatología y la piel de referencia con el ecógrafo Aplio 500 Platinum (Canon Medical Systems, Japón) y un transductor lineal multifrecuencia de 12 a 18 MHz, operado a 15 MHz o más, en escala de grises y con Doppler color y de poder, según las recomendaciones para la ecografía dermatológica (8). Se empleará un preajuste para flujo lento (frecuencia de repetición de pulsos de 1 kHz y filtro de pared en su nivel más bajo) y las señales vasculares se confirmarán con Doppler pulsado. El

espesor dérmico y el del tejido celular subcutáneo serán la media de tres mediciones en cada sitio. La técnica de adquisición, medición y almacenamiento se detalla en el Anexo 4. Un segundo radiólogo, que desconocerá la primera lectura y la histología, evaluará las imágenes almacenadas para estimar la concordancia; el análisis principal usará la lectura del radiólogo que realizó el examen.

Biopsia y evaluación histológica. Al finalizar la ecografía, el punto explorado se marcará en la piel y se documentará con fotografía y esquema corporal, sin modificar la localización de la biopsia. Dermatología realizará la biopsia en sacabocado (*punch*) según la indicación clínica, dentro de los siete días siguientes; la muestra deberá incluir la dermis completa y el tejido celular subcutáneo (1), y su procesamiento se detalla en el Anexo 4. El protocolo no indicará ni realizará biopsias adicionales. Los patólogos del estudio, preferentemente distintos del que emitió el informe asistencial, solo conocerán el código, la localización de la muestra y el diagnóstico de morfea, pero no los hallazgos ecográficos, la clasificación clínica de actividad ni el puntaje mLoSSI.

f) Aspectos éticos del estudio

Antes de su ejecución, el proyecto será sometido a la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de las instancias correspondientes del HNERM, y se desarrollará según la Declaración de Helsinki. Es un estudio de riesgo mínimo, porque el único procedimiento adicional a la atención habitual es una ecografía no invasiva; no se indicarán biopsias con fines de investigación. La participación será voluntaria, con consentimiento informado (Anexo 5), y la negativa o el retiro no modificarán la

atención ni la biopsia indicada. Los hallazgos ecográficos relevantes se comunicarán al dermatólogo tratante después de la biopsia.

Los datos se tratarán conforme a la Ley N.° 29733 y su reglamento (Decreto Supremo N.° 016-2024-JUS). La lista que vincula el código de cada participante con sus identificadores se guardará cifrada y separada de la base analítica, bajo custodia del investigador principal; las fichas físicas se guardarán bajo llave y los archivos electrónicos, en una unidad cifrada con copias de seguridad semanales. Solo el investigador principal y el asesor tendrán acceso. Al año de concluido el estudio se eliminarán la lista de códigos y las fichas físicas, y la base anonimizada solo podrá reutilizarse con autorización del participante y aprobación de un Comité de Ética en Investigación.

g) Plan de análisis

Los datos se registrarán en Microsoft Excel, con control de rangos y de valores faltantes, y se analizarán con el programa R, versión 4.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Se elaborará el diagrama de flujo de participantes recomendado por la guía STARD 2015 (16). Las variables cualitativas se describirán con frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas, con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la prueba de Shapiro-Wilk.

Mediante una tabla de contingencia de 2 × 2 frente a la histopatología, se calcularán la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y la exactitud global, con intervalos de confianza al 95% (IC95%) por el método de Wilson (18), así como las razones de verosimilitud positiva y negativa, con IC95% por el método logarítmico (19). Los valores predictivos se interpretarán

considerando que dependen de la prevalencia en esta población seleccionada. El análisis principal incluirá las lesiones con ambos resultados evaluables; los resultados no evaluables se reportarán con su motivo y, como análisis de sensibilidad, se considerarán clasificaciones erróneas.

Se estimarán, con su IC95%, la frecuencia de actividad ecográfica subclínica y la de actividad inflamatoria histológica. Dado que se esperan aproximadamente 7 a 11 lesiones con actividad histológica, el rendimiento de cada signo ecográfico se reportará de forma descriptiva, sin comparaciones entre signos. La concordancia entre observadores para la clasificación histológica y la ecográfica se estimará con el coeficiente kappa de Cohen y su IC95%.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papara C, De Luca DA, Bieber K, Vorobyev A, Ludwig RJ. Morphea: the 2023 update. Front Med (Lausanne). 2023;10:1108623. doi:10.3389/fmed.2023.1108623
2. Medina-Vicent NA, Guevara-Sanginés EG, Ramos-Rodríguez G, Juárez-Durán E, Gutiérrez-Ávila S, Arenas R. Morfea: una revisión. Dermatol Cosmet Med Quir. 2025;23(2):129-38.
3. Keum H, Chen HW, Haley RW, Jacobe HT. Incidence and prevalence of morphea. JAMA Dermatol. 2024;160(10):1128-30. doi:10.1001/jamadermatol.2024.2993
4. Orsi VC, Costa LS, Kuperman Wilder L, Cilio A, Muhafra D, Bendjuia G. Morfeas: variantes clínicas y su manejo en un hospital de tercer nivel. Estudio retrospectivo de 12 años. Dermatol Argent. 2024;30(2):78-83. doi:10.47196/da.v30i2.2461
5. Vale TCB, Barros LCM, Lima MES, Maia MR, Aires MAP. Prevalência da esclerodermia localizada em um serviço de referência em dermatologia do Estado do Ceará. Rev Med (São Paulo). 2020;99(6):568-72. doi:10.11606/issn.1679-9836.v99i6p568-572
6. Galarza C, Orellana A, Mendoza M, Alarcón G, García R, Vivanco E, et al. Esclerodermia localizada: serie de casos en un hospital general y revisión de la literatura. Rev Soc Peru Med Interna. 2015;28(1):25-32.
7. Khan R, Khachemoune A. Ultrasound utility in the management of morphea: a comprehensive review. Indian Dermatol Online J. 2024;15(4):584-92. doi:10.4103/idoj.idoj_756_23
8. Wortsman X. Top applications of dermatologic ultrasonography that can modify management. Ultrasonography. 2023;42(2):183-202. doi:10.14366/usg.22130

9. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. J Am Acad Dermatol. 2011;65(5):942-8. doi:10.1016/j.jaad.2010.08.027
10. Vera-Kellet C, Meza-Romero R, Moll-Manzur C, Ramírez-Cornejo C, Wortsman X. Low effectiveness of methotrexate in the management of localised scleroderma (morphea) based on an ultrasound activity score. Eur J Dermatol. 2021;31(6):813-21. doi:10.1684/ejd.2021.4189
11. Wortsman X, Vera-Kellet C. Ultrasound Morphea Activity Scoring (US-MAS): modified US-MAS. J Ultrasound Med. 2023;42(10):2447-50. doi:10.1002/jum.16247
12. Zhang S, Zhu QL, Xiao MS, Liu J. The value of dermoscopy and high-frequency ultrasound in staging morphea. J Dermatol. 2023;50(4):511-7. doi:10.1111/1346-8138.16648
13. Arisi M, Lorenzi L, Incardona P, Fusano M, Zanca A, Rossi MT, et al. Clinical, histological and high-frequency ultrasonographic evaluation (50 MHz) of morphoea treated with ultraviolet A1 phototherapy. Clin Exp Dermatol. 2019;44(3):270-6. doi:10.1111/ced.13693
14. Parra-Cares J, Wortsman X, Alfaro-Sepúlveda D, Mellado-Francisco G, Ramírez-Cornejo C, Vera-Kellet C. Color Doppler ultrasound assessment of subclinical activity with scoring of morphea. J Cutan Med Surg. 2023;27(5):454-60. doi:10.1177/12034754231191474
15. Khorasanizadeh F, Kalantari Y, Etesami I. Role of imaging in morphea assessment: a review of the literature. Skin Res Technol. 2023;29(7):e13410. doi:10.1111/srt.13410
16. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ. 2015;351:h5527. doi:10.1136/bmj.h5527
17. Buderer NM. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. Acad Emerg Med. 1996;3(9):895-900. doi:10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x
18. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. Stat Med. 1998;17(8):857-72. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8<857::AID-SIM777>3.0.CO;2-E
19. Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. J Clin Epidemiol. 1991;44(8):763-70. doi:10.1016/0895-4356(91)90128-v

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

7.1. Presupuesto

Rubro	Cantidad	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)	Fuente / observación
Asesoría estadística	3 sesiones	80,00	240,00	Investigador
Servicio de internet	15 meses	70,00	1050,00	Investigador
Telefonía móvil	15 meses	75,00	1125,00	Investigador

Rubro	Cantidad	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)	Fuente / observación
Impresiones	5 unidades	1,00	5,00	Investigador
Copias	400 hojas	0,10	40,00	Investigador
Empastado	3 unidades	8,00	24,00	Investigador
Movilidad	2 traslados	50,00	100,00	Investigador
Viáticos	2 jornadas	100,00	200,00	Investigador
Total directo del investigador			**2784,00**	

Nota: las biopsias y su procesamiento histopatológico forman parte de la atención clínica habitual y son cubiertos por la institución. La ecografía del estudio no forma parte de la atención habitual; sus costos serán asumidos por el investigador. Los rubros de internet y telefonía cubren el periodo de ejecución (enero de 2027 a marzo de 2028), y las copias corresponden al consentimiento informado (dos ejemplares) y a la ficha de recolección de hasta 41 participantes, incluida la fase piloto.

7.2. Cronograma

Actividad	2026				2027												2028		
	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Ajuste final del protocolo	X	X																	
Aprobación ética e institucional		X	X	X															
Fase piloto técnica				X															
Censo de elegibles				X															
Reclutamiento					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Ecografía Doppler					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Biopsia e histopatología					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Depuración de datos						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis estadístico																X	X		
Redacción del informe																	X	X	
Sustentación																			X

8. ANEXOS

Anexo 1. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se estimó con la fórmula de Buderer para la sensibilidad, que incorpora la prevalencia esperada de la condición:

$$n = Z^2 \times S \times (1 - S) / (d^2 \times P)$$

donde Z = 1,96 para un nivel de confianza de 95%, S es la sensibilidad esperada, d es la precisión deseada (semiamplitud del intervalo de confianza al 95% [IC95%]) y P es la prevalencia esperada de actividad inflamatoria histológica en lesiones clínicamente inactivas. Para la especificidad (E) se empleó la expresión equivalente:

$$n = Z^2 \times E \times (1 - E) / (d^2 \times [1 - P])$$

Se asumieron una sensibilidad y una especificidad esperadas de 90%, valores conservadores frente a los reportados por Wortsman et al. (100% y 98,8%) en lesiones de morfea de distintos estadios de actividad, porque en lesiones clínicamente inactivas se espera que los signos de actividad sean más sutiles. No se identificó un estudio que reporte la prevalencia de actividad histológica en lesiones clínicamente inactivas, por lo que se asumió una prevalencia de 30% como supuesto de trabajo. Con una precisión de ±10%, se requerirían 116 lesiones para estimar la sensibilidad y 50 para estimar la especificidad; con una precisión de ±15%, se requerirían 52 y 22 lesiones, respectivamente.

Dado que con 12 meses de reclutamiento se estima incluir hasta 24 a 36 lesiones, la Tabla 1 muestra el IC95% esperado, calculado con el método de Wilson, según el número de lesiones incluidas y bajo los mismos supuestos.

Tabla 1. Precisión esperada de la sensibilidad y la especificidad según el número de lesiones incluidas (supuestos: sensibilidad y especificidad observadas de 90%; prevalencia de actividad histológica de 30%)

Lesiones incluidas	Lesiones con actividad histológica esperadas	IC95% esperado de la sensibilidad	Lesiones sin actividad histológica esperadas	IC95% esperado de la especificidad
12	4	41,7% a 99,1%	8	55,6% a 98,5%
18	5	46,3% a 98,9%	13	63,9% a 97,9%
24	7	53,0% a 98,6%	17	67,8% a 97,5%
30	9	57,7% a 98,3%	21	70,5% a 97,1%
36	11	61,2% a 98,1%	25	72,5% a 96,8%

Nota: los intervalos se calcularon con una proporción de 0,90 como aproximación; con pocos casos, la proporción observada solo puede tomar valores discretos.

Anexo 2. Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Función	Naturaleza	Escala	Definición operacional	Forma de registro
Actividad inflamatoria histológica	Estándar de referencia (resultado principal)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Biopsia del mismo sitio evaluado por ecografía. Positiva: infiltrado inflamatorio de intensidad moderada o intensa (grado 2 o 3), perivascular, perianexial o intersticial, en la dermis reticular, la unión dermohipodérmica o el tejido celular subcutáneo (TCSC). Negativa: infiltrado ausente o leve (grado 0 o 1), con o sin esclerosis. Clasificación final por consenso de dos patólogos ciegos a la ecografía.	0 = Ausente; 1 = Presente
Grado del infiltrado inflamatorio	Descriptiva del estándar de referencia	Cualitativa politómica	Ordinal	Intensidad del infiltrado según la escala descrita en la sección 5d.	0 = Ausente; 1 = Leve; 2 = Moderado; 3 = Intenso
Esclerosis del colágeno	Descriptiva del estándar de referencia	Cualitativa dicotómica	Nominal	Engrosamiento y homogeneización de los haces de colágeno en la biopsia.	0 = No; 1 = Sí
Adecuación de la muestra histológica	Control de calidad	Cualitativa dicotómica	Nominal	Evaluable si incluye la dermis reticular completa y el tejido celular subcutáneo y no presenta artefactos que impidan la lectura.	0 = No evaluable; 1 = Evaluable

Variable	Función	Naturaleza	Escala	Definición operacional	Forma de registro
Actividad ecográfica (prueba índice)	Independiente principal	Cualitativa dicotómica	Nominal	Criterio de Wortsman et al.: positiva si la lesión presenta al menos dos de tres signos en escala de grises (aumento del espesor dérmico, disminución de la ecogenicidad dérmica, aumento de la ecogenicidad del TCSC) o aumento del flujo sanguíneo en el Doppler. En una lesión clínicamente inactiva, una prueba positiva corresponde a actividad ecográfica subclínica.	0 = Negativa; 1 = Positiva
Aumento del flujo sanguíneo cutáneo	Independiente secundaria	Cualitativa politómica	Nominal	Señales vasculares confirmadas con Doppler pulsado en la dermis o el TCSC de la lesión, en mayor número que en la piel de referencia, con el preajuste Doppler fijo del estudio.	0 = No; 1 = Dérmico; 2 = Subcutáneo; 3 = Ambos
Aumento de la ecogenicidad del TCSC	Independiente secundaria	Cualitativa dicotómica	Nominal	Tejido celular subcutáneo de la lesión más ecogénico que el de la piel de referencia, con igual ganancia y profundidad.	0 = No; 1 = Sí
Disminución de la ecogenicidad dérmica	Independiente secundaria	Cualitativa politómica	Nominal	Dermis de la lesión menos ecogénica que la de la piel de referencia, con igual ganancia y profundidad; se registra como focal o difusa.	0 = No; 1 = Focal; 2 = Difusa
Aumento del espesor dérmico	Independiente secundaria	Cualitativa dicotómica	Nominal	Espesor dérmico medio de la lesión al menos 10% mayor que el de la piel de referencia.	0 = No; 1 = Sí
Pérdida de definición de la interfaz dermohipodérmica	Independiente secundaria	Cualitativa dicotómica	Nominal	Límite entre la dermis y el TCSC borroso o no identificable en la lesión, a diferencia de la piel de referencia.	0 = No; 1 = Sí
Profundidad del compromiso ecográfico	Covariable ecográfica	Cualitativa politómica	Ordinal	Capa más profunda con alteraciones ecográficas en la lesión.	Dermis / TCSC / Fascia / Músculo

Variable	Función	Naturaleza	Escala	Definición operacional	Forma de registro
Espesor dérmico	Covariable ecográfica	Cuantitativa continua	Razón	Media de tres mediciones perpendiculares a la superficie, desde el borde inferior de la epidermis hasta la interfaz dermohipodérmica, en la lesión y en la piel de referencia.	Milímetros (mm)
Espesor hipodérmico	Covariable ecográfica	Cuantitativa continua	Razón	Media de tres mediciones del TCSC, desde la interfaz dermohipodérmica hasta la fascia, en la lesión y en la piel de referencia.	Milímetros (mm)
Actividad clínica de la lesión	Criterio de selección	Cualitativa dicotómica	Nominal	Clasificación realizada por Dermatología antes de la ecografía. Inactiva: sin eritema, sin aumento del espesor o de la induración y sin extensión ni aparición reciente (mLoSSI = 0 en el sitio).	0 = Inactiva; 1 = Activa
Puntaje mLoSSI de la lesión	Covariable	Cualitativa ordinal	Ordinal	Puntaje de actividad clínica registrado por Dermatología en el sitio de la lesión.	Puntos
Motivo clínico de la biopsia	Covariable	Cualitativa nominal	Nominal	Razón por la que Dermatología indicó la biopsia, consignada en la historia clínica.	Confirmación diagnóstica / Duda sobre actividad / Evaluación de profundidad / Otro
Subtipo de morfea	Covariable	Cualitativa nominal	Nominal	Subtipo clínico consignado por Dermatología.	Circunscrita / Lineal / Generalizada / Panesclerótica / Mixta / Otra
Localización anatómica	Covariable	Cualitativa nominal	Nominal	Región corporal donde se localiza la lesión seleccionada.	Región corporal

Variable	Función	Naturaleza	Escala	Definición operacional	Forma de registro
Edad	Covariable	Cuantitativa discreta	Razón	Edad cronológica cumplida al momento de la inclusión.	Años
Sexo	Covariable	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sexo consignado en la historia clínica.	Femenino / Masculino
Tiempo de enfermedad	Covariable	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo desde el diagnóstico de morfea hasta la evaluación del estudio.	Meses
Tratamiento actual	Covariable	Cualitativa nominal	Nominal	Tratamiento para morfea recibido al momento de la evaluación.	Ninguno / Tópico / Sistémico / Combinado / Otro
Duración del tratamiento	Covariable	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo desde el inicio del tratamiento actual hasta la evaluación ecográfica.	Meses
Intervalo ecografía-biopsia	Covariable de control	Cuantitativa discreta	Razón	Número de días entre la ecografía y la obtención de la biopsia del sitio correspondiente.	Días

Anexo 3. Ficha de recolección de datos

I. IDENTIFICACIÓN DEL PARTICIPANTE

Código del participante	_____
Fecha de inclusión	____ / ____ / _____
Edad	_____ años
Sexo	□ Femenino □ Masculino
Subtipo de morfea	□ Circunscrita □ Lineal □ Generalizada □ Panesclerótica □ Mixta □ Otra: _____
Tiempo de enfermedad	_____ meses
Tratamiento actual	□ Ninguno □ Tópico □ Sistémico □ Combinado □ Otro: _____
Duración del tratamiento actual	_____ meses
Fecha del último cambio de tratamiento	____ / ____ / _____

II. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA LESIÓN

Código de lesión	_____
Localización anatómica	_____
Lateralidad	□ Derecha □ Izquierda □ Central
Clasificación clínica	□ Inactiva □ Activa
Puntaje mLoSSI de la lesión	_____ puntos
Motivo clínico de la biopsia	□ Confirmación diagnóstica □ Duda sobre actividad □ Evaluación de profundidad □ Otro: _____
Piel de referencia	□ Contralateral □ Región equivalente: _____

III. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

Fecha de la ecografía	____ / ____ / _____
Equipo y transductor	_____
Frecuencia utilizada (modo B / Doppler)	_____ MHz / _____ MHz
Espesor dérmico de la lesión (3 mediciones)	_____ / _____ / _____ mm Media: _____ mm
Espesor dérmico de referencia (3 mediciones)	_____ / _____ / _____ mm Media: _____ mm
Espesor hipodérmico de la lesión (3 mediciones)	_____ / _____ / _____ mm Media: _____ mm
Espesor hipodérmico de referencia (3 mediciones)	_____ / _____ / _____ mm Media: _____ mm
Aumento del espesor dérmico	□ No □ Sí
Disminución de la ecogenicidad dérmica	□ No □ Focal □ Difusa

Aumento de la ecogenicidad del TCSC	□ No □ Sí
Pérdida de definición de la interfaz dermohipodérmica	□ No □ Sí
Señales vasculares (número)	Lesión: _____ Referencia: _____
Confirmación con Doppler pulsado	□ No □ Arterial □ Venosa □ Ambas
Aumento del flujo sanguíneo	□ No □ Dérmico □ Subcutáneo □ Ambos
Profundidad del compromiso	□ Dermis □ TCSC □ Fascia □ Músculo
Número de signos en escala de grises (0 a 3)	_____
Resultado de la prueba índice	□ Negativa □ Positiva
Observaciones ecográficas	_____

IV. BIOPSIA E HISTOPATOLOGÍA

Fecha de la biopsia	____ / ____ / _____
Intervalo ecografía-biopsia	_____ días
El sitio corresponde al punto ecográfico	□ No □ Sí
Diámetro del sacabocado (punch)	_____ mm
Profundidad alcanzada	□ Dermis □ TCSC □ Fascia
Muestra evaluable	□ Sí □ No. Motivo: _____
Tinciones	□ Hematoxilina-eosina □ Otra: _____
Intensidad del infiltrado inflamatorio	□ 0 Ausente □ 1 Leve □ 2 Moderado □ 3 Intenso
Localización del infiltrado	□ Dermis papilar □ Dermis reticular □ Unión dermohipodérmica □ TCSC
Distribución del infiltrado	□ Perivascular □ Perianexial □ Intersticial
Tipos celulares	□ Linfocitos □ Células plasmáticas □ Eosinófilos □ Histiocitos
Esclerosis del colágeno	□ No □ Sí
Clasificación del patólogo 1	□ Negativa □ Positiva
Clasificación del patólogo 2	□ Negativa □ Positiva
Clasificación final (consenso)	□ Negativa □ Positiva
Observaciones histopatológicas	_____

Anexo 4. Protocolo técnico de ecografía e histopatología

Equipo y preparación. Se utilizará el ecógrafo Aplio 500 Platinum (Canon Medical Systems, Japón) con un transductor lineal multifrecuencia de 12 a 18 MHz, que se operará a una frecuencia de 15 MHz o más; se registrará la frecuencia utilizada en modo B y en modo Doppler. El paciente se ubicará en decúbito supino, prono o lateral, según la localización de la lesión, con la región relajada, y la piel de referencia se explorará en la misma posición. Se aplicará una capa abundante de gel y la presión del transductor será mínima, la necesaria para mantener el contacto con el gel sin comprimir los vasos cutáneos.

Adquisición en escala de grises. El sitio señalado por Dermatología para la biopsia y la piel de referencia se explorarán en al menos dos planos perpendiculares, longitudinal y transversal. El espesor dérmico se medirá perpendicularmente a la superficie cutánea, desde el borde inferior de la epidermis hasta la interfaz dermohipodérmica, y el espesor del tejido celular subcutáneo, desde dicha interfaz hasta la fascia. Se realizarán tres mediciones en cada sitio y el valor definitivo será la media.

Doppler. Se empleará Doppler color y de poder con un preajuste para flujo lento: frecuencia de repetición de pulsos de 1 kHz; filtro de pared en su nivel más bajo; ganancia de color ajustada en cada examen justo por debajo del umbral de aparición de ruido en la piel de referencia, por lo que no se fija un valor numérico; caja de color que abarque la dermis y el tejido celular subcutáneo; y foco a la profundidad de la lesión. Las señales vasculares se confirmarán con Doppler pulsado (curva espectral). Se considerará aumento del flujo cuando la lesión presente señales vasculares confirmadas en la dermis o el tejido celular subcutáneo en mayor número

que la piel de referencia explorada con los mismos parámetros; se registrará el número de señales en cada sitio.

Almacenamiento. Las imágenes y los videoclips de 5 segundos de cada sitio se almacenarán identificados solo con el código del participante. El punto explorado se marcará en la piel con marcador dérmico y se documentará con fotografía y esquema corporal.

Procesamiento histológico. Se registrarán el diámetro del sacabocado y la profundidad alcanzada. La muestra se fijará en formol al 10%, se incluirá en parafina y se teñirá con hematoxilina-eosina; se podrán emplear tinciones adicionales, como la tricrómica de Masson, según el criterio del patólogo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio:	Exactitud diagnóstica de ecografía Doppler de alta frecuencia para actividad histológica en morfea clínicamente inactiva, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Investigador (a):	Renzo Perez Salvador
Institución:	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Anexo 5. Consentimiento informado

Propósito del estudio

Lo invitamos a participar porque usted tiene morfea, una enfermedad que puede endurecer la piel, y su dermatólogo le ha indicado una biopsia de una lesión que parece inactiva.

A veces, una lesión que parece inactiva todavía tiene inflamación que no se observa a simple vista. Queremos saber si una ecografía especial de la piel puede reconocer esa inflamación. Para ello, compararemos la ecografía con el resultado de la biopsia que su dermatólogo ya le indicó como parte de su atención.

Procedimientos

Si acepta participar, se realizará lo siguiente:

1. Antes de su biopsia, un médico radiólogo realizará una ecografía de la lesión y de una zona de piel sana para compararlas. Se colocará gel y se deslizará suavemente un pequeño aparato sobre la piel. El examen durará aproximadamente 10 minutos.
2. Se marcará el punto de la piel examinado y se tomará una fotografía limitada a esa zona para comprobar que la biopsia se realice en el mismo lugar.
3. Se revisará su historia clínica para conocer algunos datos sobre su enfermedad y el tratamiento que recibe.
4. **M**édicos especialistas revisarán las láminas de la biopsia que su dermatólogo ya le indicó. La biopsia se realizará dentro de los siete días posteriores a la ecografía. No se harán biopsias ni se extraerán muestras adicionales por participar en el estudio.

Riesgos

La ecografía no utiliza radiación ni requiere inyecciones. Puede causar una molestia leve y pasajera por el contacto del aparato o del gel con la piel. Existe un riesgo pequeño de que alguien acceda a su información; por eso, se utilizarán códigos y medidas de seguridad para protegerla.

La biopsia no forma parte de los procedimientos adicionales de la investigación: su dermatólogo ya la indicó por motivos médicos y le explicará sus riesgos por separado.

Beneficios

Es posible que usted no obtenga un beneficio directo. Si la ecografía muestra algo importante para su atención, se informará a su dermatólogo después de la biopsia. Los resultados podrían ayudar a mejorar el conocimiento sobre cómo evaluar la morfea en otros pacientes.

Costos y compensación

Usted no pagará por la ecografía del estudio ni por participar. Tampoco recibirá dinero ni otro incentivo. La biopsia indicada por su dermatólogo seguirá la atención habitual del hospital.

Confidencialidad

Sus datos, imágenes y la fotografía de la lesión se identificarán con un código, no con su nombre. La información que permita reconocerlo se guardará de forma separada y protegida. Los resultados podrán presentarse o publicarse sin revelar su identidad.

Un año después de terminado el estudio se eliminarán la lista que relaciona los códigos con los nombres y las fichas físicas. La información sin datos que permitan identificarlo solo podrá usarse en otras investigaciones si usted lo autoriza y un Comité de Ética lo aprueba.

Uso futuro de información (opcional)

¿Autoriza que los datos obtenidos en este estudio, sin su nombre ni información que permita identificarlo, puedan usarse en futuras investigaciones sobre morfea, siempre con aprobación de un Comité de Ética? Su respuesta no afecta su participación en el presente estudio.

☐ Sí, autorizo. ☐ No autorizo.

Derechos del participante

Participar es voluntario. Puede negarse o retirarse en cualquier momento, sin que esto afecte su atención médica ni la biopsia que ya le indicaron. Puede hacer preguntas antes de decidir y durante el estudio.

Si tiene preguntas sobre el estudio, comuníquese con el investigador principal: [nombres y apellidos], teléfono [número de contacto].

Si tiene consultas sobre sus derechos o los aspectos éticos, puede comunicarse con el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, al (01) 319-0000, anexos 201355 o 201352, o al correo orvei.ciei@oficinas-upch.pe.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado.

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

He leído este documento o me lo han explicado. He podido hacer preguntas y he recibido respuestas. Comprendo qué se hará y acepto voluntariamente participar. Sé que puedo retirarme en cualquier momento sin afectar mi atención médica.

Nombres y apellidos	**Firma**	**Fecha y hora**
_____ Participante	_____	_____
_____ Testigo (si el participante no puede leer ni escribir)	_____	_____
_____ Investigador	_____	_____