

**Curso 2024-2025**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

**SÍLICE Y ESCLERODERMIA OCUPACIONAL:  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN PREVENCIÓN DE  
RIESGOS LABORALES**

**AUTORA: MARINA TORTOSA CABAÑAS**

**TUTOR: JOSÉ MARÍA ROEL VALDÉS**



## **INFORME DEL DIRECTOR DEL TRABAJO FIN MASTER DEL MASTER UNIVERSITARIO EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES**

Don José Maria Roel Valdes , Tutor del Trabajo Fin de Máster, titulado “ Sílice y esclerodermia ocupacional . Una revisión sistemática de la evidencia” y realizado por la estudiante Marina Tortosa Cabañas.

Hace constar que el TFM ha sido realizado bajo mi supervisión y reúne los requisitos para ser evaluado.

Fecha de la autorización: 31 de Mayo de 2025

Fdo.: José Maria Roel Valdes

Tutor TFM

## RESUMEN

La esclerosis sistémica, una enfermedad autoinmune de baja prevalencia, ha sido asociada en múltiples estudios a la exposición ocupacional a sílice cristalina a lo largo de la historia. Esta revisión sistemática analiza 19 estudios originales publicados entre 2005 y 2025, con el objetivo de evaluar dicha asociación, identificar sectores de riesgo, caracterizar el perfil clínico de los pacientes expuestos y valorar su reconocimiento como enfermedad profesional.

Los estudios incluidos muestran una heterogeneidad metodológica significativa en cuanto al diseño, tamaño muestral y criterios de exposición. No obstante, varios trabajos de calidad evidencian una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a sílice y el desarrollo de esclerosis sistémica, incluso en ausencia de silicosis. Además, se ha identificado un fenotipo clínico-epidemiológico diferenciado en los pacientes expuestos: mayor proporción de varones, formas cutáneas difusas, enfermedad pulmonar intersticial, afectación cardíaca, úlceras digitales, autoanticuerpos anti-topoisomerasa I, discapacidad funcional y mortalidad, así como una menor prevalencia o aparición tardía del fenómeno de Raynaud.

La construcción, la industria manufacturera, la minería y los talleres de piedra artificial son los principales sectores implicados. La evaluación de la exposición se realizó mayoritariamente mediante historia laboral, matrices ocupacionales y cuestionarios estructurados, aunque ningún estudio incorporó mediciones ambientales directas.

Los hallazgos de esta revisión refuerzan la plausibilidad etiológica de la relación entre sílice y esclerosis sistémica, y justifican su consideración como enfermedad profesional en contextos laborales definidos. Se requieren estudios prospectivos con evaluación rigurosa de la exposición para consolidar la evidencia y avanzar en el reconocimiento legal y la prevención específica en trabajadores expuestos.

## Palabras clave

Esclerodermia, sílice, exposición ocupacional, vigilancia de la salud, enfermedad profesional, revisión sistemática.

# ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Justificación.....	6
3. Objetivos.....	8
3.1. Objetivo general.....	8
3.2. Objetivos específicos.....	8
4. Material y métodos.....	9
4.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	9
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	9
4.2.1. Criterios de inclusión.....	9
4.2.2. Criterios de exclusión.....	9
4.3. Proceso de selección y análisis.....	10
5. Resultados.....	13
5.1. Descripción general de los estudios incluidos.....	13
5.2. Sectores laborales implicados y métodos de evaluación de la exposición.....	17
5.2.1. Sectores profesionales implicados.....	17
5.2.2. Métodos de evaluación de la exposición.....	19
5.2.3. Definición y clasificación de exposición.....	21
5.3. Asociación entre exposición ocupacional a sílice y esclerodermia.....	21
5.4. Comparación entre esclerosis sistémica ocupacional e idiopática.....	26
5.4.1. Epidemiología.....	26
5.4.2. Cuadro clínico.....	30
5.4.3. Autoinmunidad.....	41
5.4.4. Tratamiento.....	43
5.4.5. Mortalidad.....	45
5.4.6. Otras asociaciones graves.....	46
6. Discusión.....	48
7. Conclusiones.....	56
8. Referencias bibliográficas.....	57
9. Bibliografía consultada no citada.....	61

# 1. INTRODUCCIÓN

La esclerodermia, o esclerosis sistémica, es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por fibrosis de la piel, alteraciones vasculares, manifestaciones osteomusculares y afectación de órganos internos como los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal. Se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia global estimada de 176 casos por millón de habitantes (1), y en España de 277 casos por millón de habitantes, lo que supondría aproximadamente 13.000 personas afectadas en el país (2,3). Si bien habitualmente se clasifica como idiopática —es decir, sin causa ni desencadenante identificado— desde hace décadas se han descrito asociaciones con determinados agentes ambientales y ocupacionales (4–6). Entre estos últimos, destaca el polvo de sílice cristalina, ampliamente reconocido por su capacidad para inducir respuestas inmunológicas aberrantes y procesos inflamatorios crónicos que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes (7–9).

El polvo de sílice está presente en numerosas actividades industriales, como la minería, la construcción o la fabricación de cerámica y vidrio. Como consecuencia, los trabajadores de estos sectores están expuestos a partículas inhalables de sílice, un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de enfermedades pulmonares graves como la silicosis (10). A lo largo de la historia, la exposición a sílice se ha relacionado con otras enfermedades, entre las que destacan las autoinmunes. Concretamente, su asociación con la esclerosis sistémica se describe ya en 1914, cuando Byrom Bramwell observó que, de nueve casos clínicos, cinco correspondían a marmolistas y uno a un trabajador del cobre, aunque no identificó explícitamente al polvo como el agente causal (11). Fue L.D. Erasmus quien, en 1957, propuso por primera vez una posible relación entre sílice y esclerosis sistémica, tras identificar esta enfermedad en un grupo de mineros de oro sudafricanos con exposición prolongada a la misma; un cuadro que más tarde se llamaría “síndrome de Erasmus” (12). Posteriormente, en 1985 se estimó que la exposición al polvo de sílice se asociaba con un riesgo de desarrollar esclerodermia hasta 25 veces superior al de la población general, aumentando hasta 110 veces en presencia de silicosis (13).

Estudios recientes han fortalecido este vínculo causal en Europa (14,15), Canadá (16) y Australia (17) tras reportar en distintos contextos una prevalencia mucho más alta de exposición a la sílice en pacientes con esclerosis sistémica en comparación con la población general, incluso en ausencia de silicosis concomitante.

Aunque el mecanismo fisiopatológico que vincula la exposición a sílice con el desarrollo de esclerodermia no se ha esclarecido por completo, diversos estudios epidemiológicos han reportado una mayor incidencia de esta enfermedad en trabajadores expuestos a dicho agente en comparación con la población general (2,3). La evidencia disponible sugiere que las partículas de polvo de sílice inhaladas se depositan en los alvéolos pulmonares, donde son fagocitadas por macrófagos. Su resistencia a la degradación desencadena una respuesta inflamatoria local que activa los fibroblastos y promueve la síntesis excesiva de colágeno, conduciendo a la formación de fibrosis. Este proceso inflamatorio iniciado mediante la inmunidad innata favorece la liberación de citocinas proinflamatorias, que a su vez facilitan la activación de la inmunidad adaptativa, la ruptura de la tolerancia inmunológica y la producción de autoanticuerpos. Estas alteraciones en su conjunto podrían derivar en un daño tisular multisistémico, evidenciado, entre otras manifestaciones, por la fibrosis cutánea y visceral típica de la esclerodermia (18,19). Además, algunos estudios recientes han sugerido que partículas de sílice de tamaño nanométrico podrían atravesar la barrera alveolo-capilar y alcanzar la circulación sistémica, contribuyendo así a la diseminación extrapulmonar del proceso inflamatorio y autoinmune (20,21)

Más allá de sus particularidades fisiopatológicas, la esclerosis sistémica asociada a la exposición ocupacional a sílice podría diferenciarse de la forma idiopática en cuanto a sus manifestaciones clínicas, patrón de afectación orgánica y evolución, lo que sugiere un pronóstico potencialmente distinto entre ambas entidades (5,22). A ello se suma el hecho de que ciertas terapias, como el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, están contraindicadas si existe un antecedente de exposición ocupacional intensa a sílice, enfermedad pulmonar intersticial relacionada o contenido persistente de sílice en el lavado broncoalveolar, debido al riesgo de malignidad inducida por sílice y/o de recaída de la enfermedad (23). Esto reviste especial importancia, dado que la inmunosupresión linfoblástica o mieloablástica seguida de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas constituye, hasta la fecha, el único tratamiento con eficacia demostrada en ensayos clínicos controlados para mejorar la supervivencia, frenar la progresión de la fibrosis (cutánea y pulmonar) y mejorar la calidad de vida en pacientes con esclerosis sistémica (24,25).

En este contexto, en las últimas décadas varios países han avanzado en el reconocimiento legal de la esclerodermia como enfermedad profesional relacionada con la exposición a sílice. Francia fue el primero en hacerlo, inicialmente mediante el Decreto n.º 92-1348 del 24 de diciembre de

1992, y de forma definitiva con el Decreto n.º 2000-214, que incorporó esta entidad en el Cuadro n.º 25 del Código de la Seguridad Social, sin requerir la presencia de silicosis (26). Posteriormente, se han sumado Italia (27), la provincia de Ontario en Canadá (28) y Bélgica (29), todos ellos reconociendo la esclerosis sistémica como enfermedad profesional por sílice de forma independiente. Otros países, como el Estado de Victoria en Australia (30) y Suiza (31) también reconocen la esclerodermia como enfermedad profesional asociada a sílice, pero únicamente cuando coexiste con silicosis.

Esto no significa que el debate esté cerrado en otros estados. En 2018, el Industrial Injuries Advisory Council de Reino Unido reabrió la cuestión en su *Position Paper 42*, concluyendo que, si bien la evidencia epidemiológica y biológica es sugestiva, aún no es suficiente para justificar su inclusión en el listado oficial de enfermedades profesionales (32). Así, por el momento, cada caso debe evaluarse individualmente y requiere demostrar el nexo causal ocupacional.

En España, en abril de 2025, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST) y el Ministerio de Sanidad presentaron el informe *La reemergencia de la silicosis en España*, elaborado en 2024 (33). En él se destaca un aumento significativo de casos de silicosis y otras enfermedades relacionadas con la exposición a sílice cristalina respirable, especialmente en sectores como la fabricación de aglomerados de cuarzo, la construcción y la minería. Entre sus recomendaciones, se incluye la necesidad de extender el reconocimiento de enfermedad profesional a diversas enfermedades inmunomediadas sistémicas, incluyendo la esclerosis sistémica, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La sílice cristalina ha sido ampliamente estudiada por su efecto en el aparato respiratorio, siendo causa reconocida de silicosis (10) y carcinógeno del grupo 1 según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (34). Sin embargo, sus efectos extrapulmonares — particularmente su papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas como la esclerosis sistémica— han recibido considerablemente menos atención, tanto desde el punto de vista clínico como preventivo. Esta falta de visibilidad dificulta el reconocimiento del vínculo ocupacional en estas patologías, lo que puede conllevar demoras diagnósticas, subregistro de casos y una escasa implementación de medidas de vigilancia específicas.

Profundizar en el estudio de la relación entre exposición ocupacional a sílice y desarrollo de esclerosis sistémica resulta fundamental para mejorar la detección precoz y el seguimiento de personas en riesgo. Analizar aspectos como el tiempo de latencia entre la exposición y la aparición de síntomas, los sectores laborales más afectados, el perfil inmunológico de los pacientes y su evolución clínica permitiría optimizar la vigilancia de la salud en entornos laborales de riesgo. Desde la perspectiva médica, y en particular desde la Reumatología, resulta fundamental identificar diferencias clínicas, inmunológicas y pronósticas entre la forma de esclerodermia idiopática y la de origen ocupacional, ya que la evidencia actual sugiere que esta última podría asociarse con un curso más agresivo, mayor afectación pulmonar y peor pronóstico (5,22).

Más allá de sus implicaciones clínicas, este enfoque tiene importantes repercusiones legales y preventivas. Confirmar la existencia de una forma de esclerosis sistémica inducida por exposición ocupacional implicaría revisar los protocolos de vigilancia, fortalecer las estrategias de prevención en sectores como minería, construcción o industria cerámica, e incluso considerar la inclusión de esta patología en los cuadros oficiales de enfermedades profesionales. Aunque en algunos países ya se ha reconocido (26-29) y en otros al menos se admite en presencia de silicosis concomitante (30,31), la mayoría de los sistemas de salud laboral aún no contemplan este diagnóstico, salvo mediante litigio individual.

Este vacío normativo podría estar relacionado, en parte, con la escasez de estudios con suficiente potencia estadística debido a la baja prevalencia de la enfermedad (3). En este sentido, una



revisión sistemática de la literatura permitiría sintetizar y reforzar la evidencia existente, ofreciendo una base científica más sólida para avanzar hacia el reconocimiento de la esclerosis sistémica como enfermedad profesional, incluso en ausencia de silicosis. A su vez, esto contribuiría a mejorar la equidad en el acceso a prestaciones sociales, el diseño de políticas de salud ocupacional basadas en el riesgo, y la protección efectiva de la población trabajadora expuesta.

En definitiva, esta revisión no solo responde a una necesidad científica, sino también a un imperativo de justicia preventiva y social.



## 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general

Analizar la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la exposición ocupacional al polvo de sílice y el desarrollo de esclerodermia, prestando especial atención a sus diferencias con la forma idiopática.

### 3.2 Objetivos específicos

- Revisar los estudios existentes que evalúan la relación entre inhalación de sílice cristalina en ámbito laboral y el desarrollo de esclerosis sistémica.
- Identificar los sectores profesionales en los que se ha documentado con mayor frecuencia dicha asociación.
- Describir cómo se ha evaluado la exposición ocupacional a sílice en los estudios incluidos.
- Comparar las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de la esclerosis sistémica idiopática frente a la asociada a exposición ocupacional.
- Sintetizar los hallazgos más relevantes de la literatura para valorar la plausibilidad de su reconocimiento como enfermedad profesional.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de identificar y analizar los estudios que han evaluado la relación entre la exposición ocupacional al polvo de sílice cristalina y el desarrollo de esclerodermia (esclerosis sistémica). Para ello, se utilizó la base de datos PubMed como fuente principal de búsqueda, por su alta relevancia en el ámbito biomédico.

La búsqueda se llevó a cabo entre el 1 y el 10 de abril de 2025, utilizando los siguientes términos combinados mediante operadores booleanos:

```
("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR "systemic sclerosis"[Title/Abstract] OR "scleroderma"[Title/Abstract]) AND ("silicon dioxide"[MeSH Terms] OR "silica"[Title/Abstract] OR "silicosis"[Title/Abstract] OR "silicon"[Title/Abstract]))
```

Se aplicaron los siguientes filtros para refinar los resultados:

- Idioma: inglés, español e italiano.
- Especies: humanos.
- Acceso al texto completo.
- Fecha de publicación: desde el 1 de enero de 2005 hasta el 10 de abril de 2025.

Los artículos identificados mediante esta estrategia fueron evaluados inicialmente mediante la lectura del título y el resumen, para determinar si cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

### 4.2 Criterios de inclusión y exclusión

#### 4.2.1 Criterios de inclusión

- Estudios originales de tipo observacional (cohortes, casos y controles, estudios transversales).
- Evaluación explícita de la exposición ocupacional al polvo de sílice como factor de riesgo para el desarrollo de esclerodermia.
- Inclusión de análisis clínico o epidemiológico de pacientes con esclerosis sistémica relacionada con la exposición a sílice.
- Comparación con formas idiopáticas y/o análisis de manifestaciones clínicas, inmunológicas o pronósticas.

#### 4.2.2 Criterios de exclusión

- Investigaciones llevadas a cabo en población menor de 18 años.
- Estudios experimentales realizados en animales o modelos celulares.
- Publicaciones sin revisión por pares (incluidos preprints), así como editoriales, cartas al editor, comentarios, opiniones o casos clínicos aislados sin aportación relevante.
- Revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis, al no aportar datos primarios susceptibles de análisis comparativo.
- Trabajos dedicados exclusivamente a aspectos fisiopatológicos, sin análisis clínico o epidemiológico aplicable.
- Estudios en los que la exposición a sílice no se analiza de forma específica o diferenciada, sino combinada con otros agentes tóxicos sin evaluación independiente de su efecto.
- Artículos cuyo enfoque principal sean las neumoconiosis, mencionando la esclerosis sistémica únicamente de forma tangencial.
- Estudios centrados principalmente en la exposición ambiental no ocupacional a sílice.
- Publicaciones cuyo objetivo principal sea el tratamiento médico de la esclerosis sistémica, sin relación con factores etiológicos ocupacionales.

#### **4.3 Proceso de selección y análisis**

Tras aplicar los filtros descritos en la estrategia de búsqueda, se identificaron 117 artículos potencialmente relevantes. Estos fueron evaluados de forma preliminar mediante la lectura del título y el resumen. Aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y no presentaban motivos de exclusión pasaron a la fase de lectura a texto completo, lo que supuso la revisión detallada de 21 artículos. De ellos, se excluyeron tres: dos por no analizar el efecto de la sílice de forma diferenciada (criterio de exclusión 6) y uno por centrarse en la prevalencia de enfermedades del tejido conectivo y la autoinmunidad en pacientes con neumoconiosis, sin análisis específico del riesgo de esclerosis sistémica asociado a la exposición a sílice (criterio de exclusión 7).

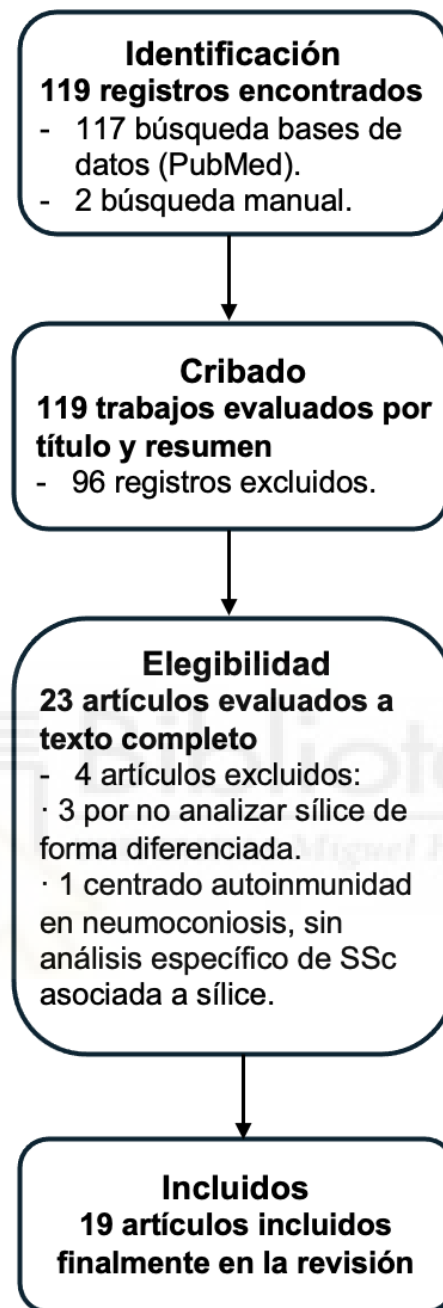
Posteriormente, se realizó una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con el fin de identificar posibles artículos relevantes no recuperados en la estrategia inicial. Esta búsqueda permitió identificar dos artículos adicionales, que también fueron sometidos a lectura crítica del texto completo, excluyéndose finalmente 1 de ellos por no evaluar el efecto de la sílice de forma diferenciada (criterio de exclusión 6).

La selección final incluyó un total de 19 artículos originales observacionales que aportaban datos sobre la relación entre exposición ocupacional a sílice y esclerosis sistémica. De cada uno de ellos se extrajo información relativa al diseño metodológico, características de la población analizada —incluyendo sector laboral, distribución geográfica, tiempo de exposición, edad y sexo—, tamaño muestral, período de recogida de datos, criterios diagnósticos utilizados, subtipos clínicos, perfil autoinmunitario, métodos de evaluación y definición de exposición, manifestaciones clínicas e inmunológicas observadas, diferencias con respecto a formas idiopáticas, tratamiento, mortalidad y hallazgos complementarios de interés como adenopatías mediastínicas.

Aquellos estudios que analizaban de forma conjunta diversos factores ambientales (como disolventes, sílice, pesticidas, etc.) en pacientes con esclerosis sistémica, se incluyeron únicamente si la exposición a sílice había sido evaluada de forma diferenciada al menos para alguna variable, ya fuera mediante análisis estadístico específico o a través de resultados desglosados. En estos casos, solo se han descrito los hallazgos referidos exclusivamente a la sílice, excluyendo aquellos que no permitían aislar su efecto. De este modo, se preserva la validez de un análisis centrado de forma estricta en la exposición ocupacional a sílice. En el caso particular del estudio de De Decker et al. (45) no realizan una comparación estadística directa entre los pacientes expuestos exclusivamente a sílice y los no expuestos, pero los autores proporcionan el número de pacientes por grupo para la mayoría de variables clínicas, por lo que se tomaron dichos datos y se calculó el valor de  $p$  mediante la prueba exacta de Fisher para determinar la significación estadística. Esta aproximación se aplicó exclusivamente a este estudio.

Cabe señalar que algunos de los estudios finalmente incluidos en la revisión ya habían sido citados en la introducción por su relevancia conceptual. No obstante, su inclusión en los resultados se hizo posteriormente siguiendo los criterios de selección previamente establecidos, de forma independiente y objetiva.

El proceso de identificación, cribado, evaluación de elegibilidad e inclusión de los estudios se resume en el diagrama de flujo etiquetado como Figura 1.



**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.** Se representa el número de estudios identificados, cribados, evaluados a texto completo e incluidos finalmente en la revisión sistemática, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. SSc = esclerosis sistémica.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Descripción general de los estudios incluidos

Se incluyeron un total de 19 estudios originales observacionales que evalúan la relación entre la exposición ocupacional al polvo de sílice y el desarrollo o la caracterización clínica de la esclerosis sistémica. Todos los artículos fueron publicados entre enero de 2005 y abril de 2025, en revistas revisadas por pares, disponibles en idioma inglés y accesibles a texto completo, cumpliendo los criterios de inclusión definidos previamente.

En cuanto al diseño metodológico, los estudios analizados se distribuyen del siguiente modo:

- **Casos y controles** (n = 3): Marie et al. (4), Cavalin et al. (15) y Ferri et al. (35).
- **Cohortes prospectivas** (n = 2): Blanco-Pérez et al. (36) y Ballerie et al. (37).
- **Cohortes retrospectivas** (n = 7): Freire et al. (5), Boudigaard et al. (14), Muntyanu et al.(16), Huo et al. (38), Rocha et al. (39), Makol et al. (40) y Blanc et al. (41).
- **Observacionales sin diseño de cohorte** (n = 2): Marie et al. (22) se describe como prospectivo y Renaud et al. (42) como retrospectivo.
- **Transversales** (n = 4): Patel et al.(17), Galli et al.(43), Azevedo et al (44) y De Decker et al. (45). El estudio De Decker et al. (45), aunque clasificado como transversal, se basa en una cohorte clínica preexistente con evaluación retrospectiva experta de la exposición, por lo que presenta algunas características metodológicas intermedias.
- **Estudio observacional de validación diagnóstica** (n = 1): Touchard et al (46).

Desde el punto de vista geográfico, los estudios incluidos reflejan una amplia representatividad internacional, con un total de **12 países distintos**:

- **Francia**: 7 estudios (4,15,22,37,42,43,46), lo que convierte a este país en el principal contribuyente en la literatura sobre esclerodermia y exposición ocupacional a sílice.
- **España**: 2 estudios (5,36). Blanco-Pérez et al. (36) se centraron en pacientes con silicosis, evaluando la prevalencia de enfermedades autoinmunes. Freire et al. (5) analizaron una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica, examinando la asociación entre exposición ocupacional a tóxicos —incluida la sílice— y el fenotipo clínico.

- **Brasil:** 1 estudio (39) con cohorte hospitalaria de pacientes con esclerosis sistémica, que identificó casos con antecedente de exposición a sílice.
- **China:** 1 estudio (38), que compara retrospectivamente pacientes con esclerodermia expuestos y no expuestos.
- **Australia:** 1 estudio (17) a través de la cohorte nacional del Australian Scleroderma Interest Group.
- **Portugal:** 1 estudio (44), centrado en el síndrome de Erasmus en trabajadores expuestos.
- **Italia:** 1 estudio (35), que analiza el papel potencial de las nanopartículas de sílice.
- **Bélgica:** 1 estudio (45), con enfoque específico en varones con esclerosis sistémica.
- **Suecia:** 1 estudio (41), con una cohorte poblacional de trabajadores del sector de la construcción.
- **Estados Unidos:** 1 estudio (40), basado en registros de vigilancia ocupacional en pacientes con silicosis.
- **Canadá:** 1 estudio (16), con una de las mayores cohortes clínicas de pacientes con esclerosis sistémica a nivel nacional.
- **Dinamarca:** 1 estudio (14), mediante análisis de registros laborales y aplicación de JEM.

En relación con el **tamaño muestral**, los estudios analizados mostraron una considerable heterogeneidad, con un rango que oscila entre 48 y más de tres millones de participantes. La mayoría se centraron en cohortes clínicas de entre 100 y 300 individuos (5,22,35,37,38,43,46). Sin embargo, algunos trabajos utilizaron registros nacionales o bases poblacionales con tamaños muestrales notablemente superiores. El estudio más extenso fue el de Boudigaard et al. (14) con más de 3 millones de trabajadores de distintos sectores, seguido por Blanc et al. (41) con 240.983 trabajadores de la construcción, y Muntyanu et al. (16) con una cohorte clínica de 1.439 pacientes con esclerosis sistémica. También destacan por su magnitud los estudios de Patel et al. (17) con 1.670 sujetos, y Makol et al. (40) con 790 pacientes procedentes de registros de vigilancia ocupacional.

Debido a la inclusión de estos estudios de gran tamaño, el tamaño medio de la muestra fue de 171.635 participantes, claramente influido al alza por los valores extremos. Por este motivo, resulta más representativo considerar la mediana, que fue de 310 participantes por estudio.



En cuanto al **periodo de recogida de datos**, se observa una notable heterogeneidad entre los estudios incluidos, tanto en la duración del periodo cubierto como en su ubicación temporal:

- La mayoría recopilaron información entre los años 2000 y 2020, como el de Huo et al. (38), que abarca precisamente ese intervalo completo.
- Algunos se basaron en cohortes con recogida de datos más antigua, como Makol et al. (40) que utilizó registros entre 1985 y 2006; Boudigaard et al. (14), que incluyó datos desde 1979 hasta 2015; y Blanc et al. (41), que registró la exposición laboral entre 1971 y 1993, con un seguimiento clínico prolongado hasta 2010.
- Otros emplearon cohortes más recientes, siendo el último publicado el de Touchard et al. (46) con datos de dos cohortes: una reclutada entre 2013 y 2015 (Rennes) y otra entre 1999 y 2018 (Tours). También destacan por recogida reciente, los estudios de Ferri et al. (35) de 2015 a 2017, Ballerie et al. (37) de 2016 a 2018 y, en población española, Blanco-Pérez et al. (36) de 2009 a 2017.

Por último, en cuanto a la **fecha de publicación**, se observa una tendencia creciente en la producción científica sobre la relación entre sílice y esclerosis sistémica. De los 19 estudios incluidos, más de la mitad se han publicado en los últimos cinco años:

- **2005–2010:** 0 estudios.
- **2011–2015:** 4 estudios.
- **2016–2020:** 6 estudios, 3 de ellos en 2020.
- **2021– abril 2025:** 9 estudios.

Estudio	País	Diseño	Tamaño	Exposición	Año	Recogida
<b>Touchard et al. (46)</b>	Francia	Observacional de validación	186	Sílice	2025	Rennes: 2013–2015; Tours: 1999–2018
<b>Galli et al. (43)</b>	Francia	Transversal	228	Sílice, disolventes, tricloroetileno y pesticidas	2024	2018
<b>Freire et al. (5)</b>	España	Cohortes retrospectivo	203	Sílice, hidrocarburos, disolventes y mezclas	2024	No especifica

<b>Huo et al. (38)</b>	China	Cohortes retrospectivo	310	Sílice (silicosis confirmada)	2024	2000-2020
<b>Cavalin et al. (15)</b>	Francia	Casos y controles	494	Sílice	2023	No especificado
<b>Muntyanu et al. (16)</b>	Canadá	Cohortes retrospectivo	1439	Sílice	2022	2004–2019
<b>Renaud et al. (42)</b>	Francia	Observacional retrospectivo	48	Sílice	2022	2004–2019
<b>Blanco-Pérez et al. (36)</b>	España	Cohortes prospectivo	584	Sílice	2021	2009–2017
<b>Boudigaard et al. (14)</b>	Dinamarca	Cohortes retrospectivo	3012274	Sílice	2021	1979–2015
<b>Patel et al. (17)</b>	Australia	Transversal	1670	Sílice	2020	2007–2019
<b>Ballerie et al. (37)</b>	Francia	Cohortes prospectivo	100	Sílice	2020	2016-2018
<b>Azevedo et al. (44)</b>	Portugal	Transversal	48	Sílice	2020	No especificado
<b>Ferri et al. (35)</b>	Italia	Casos y controles	130	Sílice	2018	2015–2017
<b>De Decker et al. (45)</b>	Bélgica	Transversal	96	Sílice y disolventes	2018	2006-2015
<b>Rocha et al. (39)</b>	Brasil	Observacional retrospectivo	947	Sílice	2016	2000–2014
<b>Blanc et al. (41)</b>	Suecia	Cohorte retrospectiva seguimiento prospectivo	240983	Sílice y otros polvos inorgánicos	2015	Exposición 1971–1993 Seguimiento 1997-2010
<b>Marie et al. (22)</b>	Francia	Observacional prospectivo	142	Sílice y disolventes	2015	2005-2008
<b>Marie et al. (4)</b>	Francia	Casos y controles	400	Sílice	2014	2005-2008
<b>Makol et al. (40)</b>	EE. UU.	Cohortes retrospectivo	790	Sílice (casos silicosis)	2011	1985–2006

**Tabla 1: se detallan las principales características de los estudios incluidos en esta revisión, organizados por año de publicación.**

## 5.2 Sectores laborales implicados y métodos de evaluación de la exposición

### 5.2.1 Sectores profesionales implicados

Diez estudios incluidos aportan información sobre la profesión de los pacientes con esclerosis sistémica considerados expuestos a sílice, mostrando una amplia variedad de sectores:

- **Construcción y obras públicas:** comprende obreros, albañiles e instaladores, e incluye tareas como corte, demolición, perforación o manipulación de materiales como hormigón. En el estudio de Patel et al.(17), que es el que describe con mayor exactitud las ocupaciones referidas por pacientes con esclerosis sistémica expuestos a sílice, los sectores más frecuentemente declarados fueron construcción (14,3%), agricultura (8,7%), automoción (7,9%), administrativo/clerical (7,9%) y minería (5,6%), con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes expuestos y no expuestos para construcción, minería y automoción ( $p < 0,001$ ). La construcción fue también el sector más representado en Azevedo et al. (44) con 6 de 8 casos de Erasmus y en Rocha et al. (39) con 4 de 9 casos de Erasmus. En De Decker et al. (45) aunque no se detallan las ocupaciones individuales de cada paciente, los autores señalan que la exposición a sílice se atribuyó a profesiones del ámbito de la construcción y de la industria del vidrio, especificando que la mayoría de sus pacientes expuestos trabajaban en el sector de la construcción. Por último, Blanc et al. (41) seleccionaron una cohorte exclusivamente del sector construcción por su elevada prevalencia de exposición a sílice.
- **Industria pesada y manufacturera:** incluye fundiciones, cerámica, vidrio, cementeras, ladrillos, metalurgia, fabricación de herramientas o componentes. Ferri et al. (35) detallan las ocupaciones de todos los pacientes con esclerosis sistémica expuestos ocupacionalmente a sílice, siendo el sector de industria pesada y manufacturera el más frecuente con 28 de 43 casos —15 de los cuales en industria de la cerámica—, seguido de la construcción con 5 casos. Makol et al. (40) no detallan las profesiones específicas en esclerodermia, pero sí señalan que, de los pacientes con silicosis y enfermedad del tejido conectivo, 31 (73,8 %) habían trabajado en fundiciones y 12 (36,4 %) en chorreado de arena. No hubo diferencias significativas respecto a las profesiones del grupo con silicosis sin conectivopatía.

Ambos estudios de Marie et al. (4,22) también señalan como más frecuentes entre sus trabajadores obreros de la construcción y fundidores, aunque sin detallar porcentajes.

- **Minería:** tanto metálica como del carbón. Representada en 7 estudios, destacando el artículo de Huo et al. (38), en el que 64 de los 72 trabajadores (88,9 %) eran mineros.
- **Cantería y transformación de piedra natural:** se refiere a extracción en cantera y talleres de mármol o granito. En el estudio Blanco-Pérez et al. (36) 424 de los 489 trabajadores (86,7 %) con silicosis desarrollaban su actividad en canteras de granito o talleres de piedra ornamental, lo que convierte este en el sector predominante, aunque también menciona casos en la industria de la cerámica y en talleres de cuarzo. No se especificó el sector laboral de los 10 pacientes con esclerodermia.
- **Talleres de transformación de piedra artificial:** como hemos comentado, el Blanco-Pérez et al. (36) mencionan directamente talleres de encimeras de cuarzo como fuente de exposición de 9 casos de silicosis, 2 de los cuales tenían una conectivopatía.
- **Otros sectores:** el citado con más frecuencia corresponde al sector de arenas y gravas (36,39,40,45). En Patel et al. (17) identificaron además automoción y agricultura con significación estadística, como comentado previamente. Prótesis dentales, industria textil y pintura también son mencionados como se indica en la tabla 2.

Algunos estudios no describen directamente las ocupaciones individuales de los pacientes expuestos, pero sí especifican las profesiones que consideraron asociadas a exposición a sílice en su metodología. En Ballerie et al. (37), se consideraron como ocupaciones de alto riesgo: construcción, albañiles, mineros, canteros, fundidores, hormigón, chorreadores de arena, cortadores de piedra o baldosas, cerámica, vidrio y técnicos dentales. Muntyanu et al. (16) identifica los pacientes expuestos mediante un cuestionario de autodeclaración que incluía “sílice”, “minería metálica” y “minería del carbón” como opciones. Por su parte, Boudigaard et al. (14) utilizaron una JEM que clasificaba como expuestas a ocupaciones como albañiles, cortadores de baldosas, operarios del hormigón, trabajadores de aislamiento y maquinistas industriales o de construcción. Esto permite inferir los sectores laborales considerados, aunque sin asignarlos a casos concretos.

Artículo	Obras	Industria	Minería	Cantería y piedra natural	Piedra artificial	Otros sectores
Huo et al. (38)		✓	✓ 88,9% ★	✓		
Blanco-Pérez et al. (36)	✓	✓ (cerámica)	✓	✓ 86,7% ★	✓ (cuarzo)	✓ (arena, prótesis dental)
Patel et al. (17)	✓ ★ (14.3% vs 1.4%, p<0.001)	✓	✓ (5.6% vs 0.4%, p<0.001)	✓		✓ (agricultura (8.7% vs 5.1%, NS), automoción (7.9% vs 1.6%, p<0.001).
Azevedo et al. (44)	✓ (6)		✓ (1)	✓ (1)		
Ferri et al. (35)	✓	✓ 65%★, > cerámica.				✓ (prótesis dental, textil, pintura)
De Decker et al. (45)	✓ ★	✓	✓			✓ arena
Rocha et al. (39)	✓ (4) ★	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)		✓ (2 arena)
Blanc et al. (41)	✓ 100%★					
Marie et al. (4,22)	✓	✓				
Makol et al. (40)		73,8%★				36,4 % arena

**Tabla 2: sectores laborales en los estudios.** ★Sector más representado. NS: no significativo.

### 5.2.2 Métodos de evaluación de la exposición

Los estudios incluidos en esta revisión emplearon una variedad de métodos para documentar la exposición ocupacional a sílice, con un grado de rigurosidad variable:

- **Historia laboral clínica:** utilizada en Freire et al. (5), Huo et al. (38), Muntyanu et al. (16), Renaud et al. (42), Blanco-Pérez et al. (36), Patel et al. (17), Acevedo et al. (13) y Rocha et al. (39). Se basa en entrevistas estructuradas, cuestionarios sin validación posterior o revisión de la historia ocupacional.
- **Matrices de exposición ocupacional (Job Exposure Matrix, JEM):** aplicadas en los estudios de Touchard et al. (46), Boudigaard et al. (14) y Blanc et al. (41). Estas matrices permiten estimar la exposición acumulada según el código ocupacional y el sector industrial, con un enfoque sistemático y estandarizado.

En el estudio de Touchard et al (46), se evaluó específicamente la validez de la JEM francesa “Matgéné” en pacientes con esclerosis sistémica, comparándola con entrevistas clínicas estructuradas como método de referencia. Los resultados mostraron una elevada especificidad y una buena capacidad discriminativa (AUC entre 0,76 y 0,79), lo que respalda su utilidad para estimar la exposición ocupacional a sílice en pacientes con esclerosis sistémica, independientemente de que presenten o no silicosis clínica, al basarse exclusivamente en datos laborales y no en el diagnóstico de enfermedad pulmonar.

- **Diagnóstico de silicosis como marcador indirecto:** considerado en estudios como los de Huo et al. (38) y Makol et al. (40), donde se asumió exposición relevante si el paciente presentaba silicosis clínica o radiológica. Este criterio aporta alta especificidad, pero excluye exposiciones de menor intensidad o duración.
- **Cuestionarios estructurados con codificación experta:** utilizados en estudios como los de Galli et al. (43), De Decker et al. (45) y ambos de Marie et al. (4,22). Entrevistas detalladas sobre tareas laborales y entornos de trabajo son evaluadas posteriormente por profesionales en medicina del trabajo o higiene industrial para estimar el nivel de exposición.
- **Cuestionarios estructurados con cálculo automático estandarizado:** en los estudios de Cavalin et al. (15), Ballerie et al. (37) y Ferri et al. (35), se emplearon cuestionarios diseñados específicamente para estimar la exposición acumulada a sílice. Estos instrumentos aplican criterios predefinidos basados en variables como la duración de la exposición, el tipo de actividad realizada y el uso de protección respiratoria en distintos contextos laborales. La clasificación del nivel de exposición se deriva directamente de las respuestas del paciente mediante algoritmos o reglas estandarizadas, sin necesidad de evaluación posterior por parte de profesionales en salud laboral o higiene industrial. Esta característica los distingue de los métodos basados en codificación experta, donde un profesional interpreta individualmente la información laboral de cada sujeto.

Cabe señalar que ninguno de los estudios incluidos realizó mediciones ambientales directas del polvo de sílice en el entorno laboral, lo que limita la posibilidad de cuantificar de forma precisa la exposición individual.

### 5.2.3 Definición y clasificación de exposición

Más allá de los métodos empleados para documentarla, los estudios incluidos difirieron en los criterios aplicados para clasificar a un sujeto como “expuesto” a sílice”.

Algunos trabajos aplicaron **definiciones estrictas**, que exigían evidencia objetiva como:

- Diagnóstico clínico o radiológico de silicosis (38,40).
- Estimaciones derivadas de matrices de exposición validadas (14,41,46) que establecen umbrales definidos según ocupación y duración a partir de los cuales se clasifica al individuo como expuesto.

Otros estudios adoptaron **criterios más amplios o laxos**, considerando suficiente:

- La autodeclaración por parte del paciente de haber trabajado en sectores de riesgo o de exposición ocupacional a sílice, recogida mediante cuestionario o entrevista clínica, sin verificación externa adicional (5,16,17,44).
- La presencia de una historia laboral sugerente documentada en el historial médico, sin confirmación mediante diagnóstico clínico, matrices de exposición u otras fuentes objetivas (36,39,42).

Por último, el resto de los estudios se situaban en una **posición intermedia** clasificando a los pacientes como expuestos en función de los resultados obtenidos mediante entrevistas laborales analizadas posteriormente por codificación experta (4,22,43,45) o mediante puntuaciones acumulativas generadas automáticamente a partir de cuestionarios estructurados (15,35,37). Esta aproximación se sitúa metodológicamente entre la autodeclaración no verificada y los sistemas de clasificación estandarizados.

## 5.3 Asociación entre exposición ocupacional a sílice y esclerodermia

Seis de los estudios incluidos en esta revisión (4,14,15,35,40,41) evaluaron la asociación entre exposición ocupacional a sílice y esclerosis sistémica mediante **diseños caso-control o de cohorte poblacional**, lo que permitió calcular medidas de asociación ajustadas o estimadas en función del diseño (tabla 3).

En relación con los tres estudios caso-control:

- Marie et al. (4) identificaron un riesgo significativamente aumentado de desarrollar la enfermedad en individuos expuestos a sílice, con una relación dosis-respuesta que refuerza la validez del hallazgo. El análisis por sexos mostró que la asociación se mantenía únicamente en varones.
- Ferri et al. (35), en un diseño similar, también observaron una mayor frecuencia de exposición a sílice en los pacientes con esclerodermia en comparación con controles sanos emparejados por edad y sexo, aunque sin análisis estratificado por sexo.
- En el estudio de Cavalin et al. (15), la carga acumulada de exposición ocupacional fue significativamente mayor en pacientes con esclerosis sistémica, tanto en hombres como en mujeres, aunque con valores considerablemente más elevados en los varones. La exposición no ocupacional, por el contrario, no mostró diferencias significativas.

En cuanto a los tres estudios que aportaron medidas de riesgo relativas:

- Boudigaard et al. (14), en una cohorte nacional de más de tres millones de trabajadores, observaron una asociación significativa entre alta exposición acumulada y esclerosis sistémica en varones. Describieron mayor riesgo cuanto mayor era el intervalo entre la exposición y el diagnóstico, especialmente a partir de los 20 años. Los análisis fueron ajustados por edad, nivel educativo y tabaquismo. En mujeres, el patrón fue similar, aunque sin alcanzar significación estadística.
- Blanc et al. (41), en una cohorte prospectiva de trabajadores varones del sector construcción, identificaron un incremento significativo del riesgo de desarrollar esclerosis sistémica entre los expuestos a sílice, incluso tras ajustar por edad y tabaquismo. La exposición a otros polvos inorgánicos no mostró una asociación estadísticamente significativa.
- El estudio de Makol et al. (40), basado en un sistema estatal de vigilancia de silicosis, estimó un riesgo relativo de esclerosis sistémica marcadamente elevado al comparar la prevalencia observada en pacientes con silicosis con la esperada en población general, reforzando la hipótesis de un efecto causal asociado a exposiciones intensas y prolongadas.



Estudios de casos y controles					
	Diseño	Prevalencia exposición	Medidas de asociación IC95%	Prevalencia por sexo	Asociación por sexo IC95%
Marie et al. (4)	Caso-control prospectivo	18 % casos 5,3% controles	OR global 5,32 (2,25–13,09; p < 0,0001); OR exposición alta 9,68 (2,14–59,43; p = 0,0008)	Varones: 68,2 %; Mujeres: 3,8 % (diferencia significativa)	Varones: OR 8,30 (2,58–29,60; p = 0,0001); Mujeres: OR 3,08 (0,40–23,49; p = 0,166)
Ferri et al. (35)	Caso-control prospectivo	53,8% casos 12%controles	OR 8,52 (3,26–22,25; p < 0,0001)	No desglosada	No especificada
Cavalin et al. (15)	Caso-control retrospectivo	OES media: 13,8 casos 6,7 controles	Diferencia de puntuación significativa (p ≈ 2,1 × 10 <sup>-10</sup> ); exposición no ocupacional no significativa.	OES media: Varones 30 Mujeres 8 (significativo)	Varones: p = 1,36 × 10 <sup>-6</sup> ; Mujeres: p = 8,65 × 10 <sup>-7</sup>
Estudios de cohorte					
	Diseño	Prevalencia / incidencia esclerosis sistémica	Medidas de asociación IC95%		
Boudigaard et al. (14)	Cohortes retrospectivo	Hombres: 252 casos (~0,54/100.000 pers-año); Mujeres: 746 casos (~1,69/100.000 pers-año)	IRR tercil superior de exposición: Hombres = 1,62 (1,08–2,44;); exposición ≥20 años IRR = 2,48 (1,44–4,27). Mujeres = 1,46 (0,65–3,27)		
Blanc et al. (41)	Cohorte retrospectiva con seguimiento prospectivo (varones de la construcción)	Incidenia acumulada: 10/52.419 en expuestos vs. 16/108.400 en no expuestos	RR = 1,76 (1,16–2,68); ajustado por edad y tabaquismo		
Makol et al. (40)	Cohortes retrospectivo	0,3% (2 casos entre 790 pacientes con silicosis) vs. 0,009% esperada.	RR estimado = 28,3 (IC 95 %: 6,09–129,98); comparación con tasas publicadas en población general		

**Tabla 3: valores de asociación estadística reportados entre la exposición ocupacional a sílice y el diagnóstico de esclerodermia.** IC = Intervalo de confianza, OR = Odds ratio, OES = Occupational Exposure Score, IRR = Incidence Rate Ratio, RR = Riesgo Relativo.

Además de los estudios que calculan medidas de asociación, cinco **trabajos observacionales** documentaron una mayor frecuencia de exposición a sílice en pacientes con esclerosis sistémica (tabla 4):

- En el estudio de varones con esclerosis sistémica de De Decker et al. (45) et al., se observó que el 72,9 % de los pacientes con datos completos presentaban antecedentes de exposición ocupacional a agentes potencialmente tóxicos, siendo la sílice el más frecuente con más de la mitad de los pacientes de la cohorte refiriendo exposición a este agente.
- Muntyanu et al. (16), mediante una cohorte nacional canadiense, identificaron una prevalencia de exposición a sílice significativamente superior a la estimada para la población general. Aunque en el análisis se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos sexos con respecto al valor poblacional de referencia en Canadá, la proporción de expuestos fue significativamente más elevada en los varones, lo que sugiere una mayor carga de exposición ocupacional en este subgrupo.
- En los estudios de Patel et al. (17), realizados en una cohorte australiana multicéntrica, y de Ballerie et al. (37). en Francia, la exposición a sílice fue significativamente más frecuente en varones con esclerosis sistémica en comparación con la población general. En el caso de las mujeres, la frecuencia observada no difirió significativamente del dato poblacional en ninguno de los dos estudios.
- Finalmente, Blanco-Pérez et al. (36) analizaron la prevalencia de esclerosis sistémica en una cohorte de 584 varones con exposición ocupacional a sílice, incluyendo tanto pacientes con silicosis (n = 489) como expuestos sin silicosis (n = 95). Identificaron 10 casos de esclerosis sistémica, todos en el grupo con silicosis, lo que se traduce en una prevalencia del 2 % en este subgrupo. Aunque no se calcularon medidas de asociación, esta cifra resulta notablemente superior a la estimada en población española (~0,03 %).

El único estudio incluido que no detectó una frecuencia de exposición superior a la esperada fue el de Rocha et al. (39), en el que se identificaron únicamente 9 casos de síndrome de Erasmus entre 947 pacientes con esclerosis sistémica (0,9 %). Los autores sugieren que esta baja frecuencia podría deberse a una recogida insuficiente de la historia laboral y a las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo del estudio.

Estudio	Diseño	Frecuencia de exposición a sílice	Comparación con población general	Observaciones relevantes
<b>De Decker et al. (45)</b>	Transversal en cohorte prospectiva (varones)	57,3 % con exposición a sílice	No disponible	Elevada proporción de expuestos, sugiere asociación ocupacional.
<b>Muntyanu et al. (16)</b>	Cohortes retrospectivo	6,6 % en total; 22,4 % en varones; 4,2 % en mujeres	1,1 % en población trabajadora canadiense	Mayor exposición en ambos sexos, predominio en varones ( $p < 0,0001$ )
<b>Patel et al. (17)</b>	Transversal en cohorte prospectiva	7,5 % en total; 31,6 % varones; 3,7 % mujeres	6,6 % en población trabajadora australiana	Mayor exposición en varones con SSc ( $p < 0,001$ ).
<b>Ballerie et al. (37)</b>	Cohortes prospectivo	16 % en total; 58 % en varones; 5 % en mujeres	6,6 % en población trabajadora general francesa	Mayor exposición en varones con SS; ( $p < 0,001$ ).
<b>Blanco-Pérez et al. (36)</b>	Cohortes prospectivo	2 % prevalencia de SSc entre pacientes con silicosis	0,03 % en población general española	Prevalencia 60 veces superior a la esperada.
<b>Rocha et al. (39)</b>	Observacional retrospectivo	9 casos de síndrome de Erasmus entre 947 pacientes SSc (0.9%)	No especificada	Posible infrarregistro por recogida insuficiente de historia laboral y limitaciones de diseño retrospectivo.

**Tabla 4: frecuencia de exposición a sílice en pacientes con diagnóstico de esclerodermia en estudios sin grupo control externo. SSc = esclerosis sistémica.**

Además de la asociación con la enfermedad, varios de los estudios comentados en este apartado identifican un perfil más grave en los pacientes con esclerosis sistémica expuestos a sílice y apuntan a un fenotipo clínico potencialmente más agresivo, lo cual se desarrollará en detalle junto con resultados de otros trabajos en los apartados siguientes.

## 5.4 Comparación entre esclerosis sistémica ocupacional e idiopática

### 5.4.1 Epidemiología

Se describen a continuación las principales diferencias epidemiológicas entre pacientes con esclerosis sistémica expuestos y no expuestos a sílice, con los datos detallados disponibles en la tabla 5.

#### **Sexo**

En los estudios de De Decker et al. (45) y Blanco-Pérez et al. (36), las cohortes estuvieron compuestas exclusivamente por varones, ya que fueron diseñadas para analizar poblaciones laborales tradicionalmente masculinizadas. En Makol et al. (40), aunque la cohorte no se restringió a sexos masculino, el 97,5 % eran varones, y los dos únicos casos de esclerosis sistémica identificados también lo eran.

Ocho estudios incluyeron tanto hombres como mujeres y proporcionaron datos desglosados por sexo en pacientes con esclerosis sistémica y exposición ocupacional a sílice. En seis de ellos (17, 22, 37–39, 44) los varones fueron mayoritarios, lo que contrasta con el patrón típico de la esclerosis sistémica idiopática, en la que predominan ampliamente las mujeres. En los dos estudios restantes (5, 16), aunque las mujeres fueron mayoría en el grupo expuesto, la proporción de varones fue significativamente más alta de lo esperable: Freire et al. (5) reportó un 34 % de varones, y Muntyanu et al. (16) un 45,3 %.

En todos los estudios se confirmó que la diferencia en el porcentaje de hombres entre los grupos expuestos y no expuestos era estadísticamente significativa. En algunos casos, la magnitud de esta diferencia fue especialmente marcada, como en Huo et al. (38) con un 98,6 % de varones en el grupo expuesto frente a un 31,1 % en el no expuesto; en Marie et al. (22) con un 83,3 % frente a un 3,7 %; y en Rocha et al. (39) con 78 % vs. 11 %.

Cabe destacar que Rocha et al. (39) identificaron mediante análisis multivariante el sexo masculino como un factor asociado de forma independiente con la exposición a sílice en pacientes con esclerosis sistémica (OR 9,14; IC95%: 2,37–35,30;  $p < 0,01$ ).

## Edad al diagnóstico

La edad media al diagnóstico mostró una tendencia variable entre los 9 estudios que la analizaron de alguna forma en expuestos y no expuestos:

- Tres estudios (16,22,38) observaron que los pacientes expuestos a sílice fueron diagnosticados de esclerosis sistémica a una edad más temprana que los no expuestos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en dos de ellos: los trabajos de Huo et al. (38), con una edad media de 47,8 años frente a 55,4 y Muntyanu et al. (16), con una mediana de 44,9 frente a 47,2 años.
- Por el contrario, otros dos estudios (5,39) identificaron una tendencia opuesta, con edades más elevadas al diagnóstico en los pacientes expuestos, siendo Freire et al. (5) el único que alcanzó diferencia significativa.
- Acevedo (13), Blanco-Pérez et al (36) y Patel et al. (17) mostraron edades medias al diagnóstico muy similares en los dos grupos. Sin embargo, en el estudio australiano (17) identificaron una edad significativamente más baja al inicio del engrosamiento cutáneo en los pacientes expuestos a sílice, diferencia que no se mantuvo significativa en el subgrupo de varones.
- Por último, en el estudio de Ballerie et al. (37), no se proporcionó la edad media como variable continua, pero se analizó la proporción de pacientes con edad superior a la media global, sin encontrar diferencias significativas entre grupos.

## Tabaquismo

Un total de ocho estudios compararon la proporción de tabaquismo entre pacientes con esclerosis sistémica expuestos y no expuestos a sílice (16,17,22,36–38,44,45).

Cuatro de ellos encontraron diferencias estadísticamente significativas, con mayor prevalencia de tabaquismo entre los pacientes expuestos (17,38,44,45). En Patel et al. (17), el subgrupo de varones mantuvo más fumadores en los expuestos, pero la diferencia no fue significativa.

En el caso de Muntyanu et al. (16), aunque la proporción de fumadores fue numéricamente mayor en los expuestos (70,5 % vs. 58,7 %), la diferencia no alcanzó significación estadística.

Los tres estudios restantes (22,36,37) no observaron diferencias estadísticamente significativas, ni tampoco diferencias numéricas relevantes en el tabaquismo entre expuestos y no expuestos. Ninguno identificó mayor prevalencia de fumadores en no expuestos.

En Rocha et al. (39), se describe un 68% de fumadores en expuestos, pero no compara con no expuestos. Otros estudios, como Blanc et al. (41), reportan datos de prevalencia de tabaquismo en cohortes laborales expuestas o no a sílice, sin distinguir específicamente a los pacientes con esclerosis sistémica, por lo que no se incluyeron en este apartado.

### Tiempo de latencia

La información sobre el tiempo transcurrido desde el inicio de la exposición a sílice hasta el diagnóstico de esclerosis sistémica fue recogida solo en seis estudios:

- Por un lado, Freire et al. (5) observaron una media de  $41,2 \pm 18$  años en los 24 pacientes expuestos a sílice con este dato disponible. Esta duración fue sustancialmente mayor que la observada en los grupos expuestos a hidrocarburos (30,5 años) o a mezclas de tóxicos (35,2 años), lo que sugiere una latencia prolongada característica de la forma asociada a sílice. En la misma línea, Azevedo et al. (44) reportaron también una latencia media elevada, con un valor de 30,1 años (rango: 20–45).
- Por otro lado, Ferri et al. (35) y Rocha et al. (39) describieron un período medio más corto, de entre 13 y 16 años. Cercano a estas cifras, el estudio de Huo et al. (38) documentó una mediana de 18,9 años.

Por último, el estudio de Blanco-Pérez et al. (36) no analiza el tiempo de latencia como variable principal, pero sí proporciona datos sobre el tiempo medio transcurrido entre el inicio de la actividad laboral y el diagnóstico de esclerosis sistémica: 23,3 años en los pacientes expuestos a sílice, frente a 24 años en los no expuestos a tóxicos, sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo expuesto, esta cifra puede considerarse representativa del tiempo de latencia, dado que la exposición a sílice está presente desde el inicio de la trayectoria laboral. En cambio, en el grupo no expuesto, dicha duración no puede interpretarse como latencia en sentido estricto, al no existir una exposición ocupacional definida. A pesar de ello, el dato permite observar que el momento del diagnóstico no difiere entre ambos grupos, una comparación que no es abordada por el resto de los estudios revisados.

Estudio	Sexo (% hombres)	Edad media al diagnóstico (años)	Tabaquismo (%)	Tiempo de latencia (años)
<b>Freire et al. (5)</b>	34 % vs. 6 % (p < 0,01)	61,6 ± 14 vs. 51,4 ± 18 (p = 0,004)	No disponible	Media: 41,2 ± 18
<b>Huo et al. (38)</b>	98,6% vs. 31,1% (p < 0,001)	47,8 ± 7,9 vs. 55,4 ± 11,1 (p < 0,001)	34,7 % vs. 13,4 % (p < 0,001)	Mediana: 18,9 (RIQ: 11,2–24)
<b>Muntyanu et al. (16)</b>	45,3% vs. 11,1% (p < 0,001)	Mediana: 44,9 vs. 47,2 años (p = 0,016)	70,5% vs. 58,7% (p = 0,065)	No disponible
<b>Blanco-Pérez et al. (36)</b>	Solo varones	52,8 ± 11,5 vs. 52,9 ± 11,4 (NS)	26,3 vs. 27,2 packs-año (NS)	Media desde inicio laboral: 23,3 (vs. 24 no expuestos)
<b>Patel et al. (17)</b>	57,9% vs. 13,1% (p < 0,001)	44,6 vs 46,3 (NS) Engrosamiento cutáneo más precoz (p = 0,02) ♂45,9 vs. 46,9 (NS).	65,3% vs 49,7% (p=0.001) ♂ 75% vs. 70,6% (NS)	No disponible
<b>Ballerie et al. (37)</b>	58 % vs. 10 % (p < 0,001)	No diferencia significativa % pacientes con edad elevada	52 % vs. 48 % (NS)	No disponible
<b>Azevedo et al. (44)</b>	100 % vs. 7,5 % (p < 0,001)	53 vs. 51,7 años (NS)	87,5% vs. 15% (p = 0,047)	Media: 30,1 (rango 20–45)
<b>Ferri et al. (35)</b>	No disponible	No disponible	No disponible	Media: 16,4 ± 10,8
<b>De Decker et al. (45)<sup>a</sup></b>	Solo varones	No disponible	81,8 % vs. 53,8 % (p = 0,0148)	No disponible
<b>Rocha et al. (39)</b>	78 % vs. 11 % (p < 0,001)	47 ± 4 vs. 42,6 ± 14 (NS)	68 % vs. no disponible	Media: 13,7 (rango: 4–35)
<b>Marie et al. (22)</b>	83,3 % vs. 3,7 % (p < 0,001)	Mediana: 49,5 vs. 53,5 años (NS)	p = 0.741(NS), % no disponible	No disponible
<b>Makol et al. (40)</b>	97,5% hombres cohorte silicosis; 2 casos SSc ambos varones	No disponible	No disponible	No disponible

**Tabla 5: Comparación de variables epidemiológicas entre pacientes con esclerosis sistémica expuestos y no expuestos a sílice.** <sup>a</sup>Valores de p calculados a partir de los datos brutos mediante prueba exacta de Fisher. NS: no significativo. RIQ: rango intercuartílico.



### 5.4.2 Cuadro clínico

Se describen a continuación las principales diferencias clínicas entre pacientes con esclerosis sistémica expuestos y no expuestos a sílice. En cada subapartado se incluyen exclusivamente aquellos estudios que realizaron comparaciones explícitas entre ambos grupos. Los datos detallados están disponibles en las tablas 6 y 7.

#### **Subtipo**

El **subtipo** de esclerosis sistémica fue evaluado de forma comparativa en nueve trabajos (5,16,17,22,35,38,39,44,45).

Siete de estos estudios (16,17,22,35,38,39,45) evidenciaron una mayor prevalencia de la forma difusa en comparación con la forma limitada entre los expuestos a sílice, con una proporción que varía entre el 35 % y el 87,5 %, en contraste con lo observado habitualmente en las formas idiopáticas.

Cinco de ellos (16,17,22,35,39) alcanzaron significación estadística. En Patel et al. (17) esta tendencia se mantuvo en el subgrupo de varones, pero sin significación estadística. En Muntyanu et al. (16) la asociación también perdió la significación estadística tras el ajuste multivariante por edad, sexo, tabaquismo, duración de la enfermedad y otras exposiciones tóxicas ( $OR = 1,54$ ;  $p = 0,055$ ) aunque con un valor de  $p$  muy próximo al umbral de significación. Sin embargo, Ferri et al. (35), observaron en los pacientes con esclerosis sistémica difusa niveles séricos de sílice significativamente más altos.

En cuanto a las dos excepciones a esta tendencia:

- Freire et al (5) encontraron una idéntica proporción de forma difusa en pacientes expuestos y no expuestos (21%). Sin embargo, observaron una diferencia significativa en pacientes sine esclerodermia (0 % vs 12 %;  $p = 0,049$ ), subgrupo que no se menciona en el resto de los estudios incluidos.
- Azevedo et al. (44) describió exclusivamente formas limitadas en los pacientes expuestos (100 % frente a 87,5 % en los no expuestos), sin ningún caso de forma difusa.



## Fibrosis cutánea

En cuanto a la gravedad de la fibrosis cutánea, seis estudios la evaluaron cuantitativamente (16,17,22,38,39,45). Todos utilizaron la escala de Rodnan modificada (mRSS). Además, el estudio de Muntyanu et al. (16) empleó también el dominio cutáneo de la escala de Medsger.

- Tres de esos estudios (16,17,22) mostraron valores significativamente más elevados de mRSS en los pacientes con exposición ocupacional a sílice. En el estudio de Patel et al. (17), esta diferencia fue también significativa en el subgrupo de varones. En el caso de Muntyanu et al. (16), la asociación se observó únicamente con mRSS y no con la escala de Medsger. No obstante, dicha diferencia perdió la significación estadística tras el ajuste multivariante, de nuevo con un valor próximo al umbral ( $p = 0,055$ ).
- Rocha et al. (39) utilizaron un punto de corte (mRSS >20) y encontraron una mayor proporción de afectados en el grupo expuesto (56 % vs 33 %), sin alcanzar significación estadística.
- Por último, Huo et al. (38) y De Decker et al. (45) no encontraron diferencias significativas entre los grupos.

## Afectación pulmonar intersticial

Nueve estudios (5,16,17,22,35,38,39,44,45) evaluaron la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con esclerosis sistémica, comparando su frecuencia entre los grupos con y sin exposición ocupacional a sílice.

Cuatro de ellos (22,35,38,39) observaron una prevalencia significativamente mayor de EPI en los pacientes expuestos a sílice, estando presente en el 100% de los casos de Rocha y siendo especialmente marcada la diferencia estadística reportada por Marie et al. (22). También destaca el trabajo de Ferri et al. (35), en el que los pacientes expuestos presentaron una prevalencia significativamente mayor de fibrosis pulmonar identificada mediante tomografía computarizada, así como que los niveles séricos de sílice eran significativamente más elevados en los pacientes que presentaban fibrosis pulmonar ( $p < 0,0001$ ). Asimismo, se registraron concentraciones séricas considerablemente más altas en aquellos con peor función pulmonar, tanto en términos de capacidad vital forzada (FVC <80 %;  $p = 0,0004$ ) como de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO <60 %;  $p = 0,0127$ ).

Por su parte, Muntyanu et al. (16) no identificaron diferencias significativas en la prevalencia de EPI, y la diferencia observada mediante la puntuación del dominio pulmonar de la escala de Medsger (1,57 vs 1,30;  $p = 0,02$ ) perdió la significación estadística tras el ajuste multivariante. Sin embargo, sí se documentó una afectación funcional más grave en los expuestos, con una mayor proporción de pacientes con FVC <70 % (21,7 % vs 11,2 %;  $p = 0,016$ ), diferencia que sí se conservó tras el ajuste.

En Patel también se observó una mayor prevalencia de EPI en los pacientes expuestos, aunque sin alcanzar significación estadística en la cohorte general ni en el subgrupo varones.

Por último, Freire et al. (5), Azevedo et al. (44) y De Decker et al. (45) describieron una menor prevalencia de EPI en el grupo expuesto, igualmente sin diferencias significativas.

### **Hipertensión pulmonar**

Nueve estudios (5,16,17,22,35,38,39,44,45) evaluaron la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP), mediante cateterismo cardíaco derecho y/o presión arterial sistólica pulmonar (PASP) estimada por ecocardiografía.

El único que encontró una diferencia estadísticamente significativa fue el de Huo et al. (38), donde se observó una mayor prevalencia de HAP —diagnosticada por cateterismo cardíaco derecho o por PASP >40mmHg en ecocardiografía— en los pacientes expuestos a sílice (31,9 % frente a 19,3 %;  $p = 0,024$ ).

Azevedo et al. (44), Rocha et al. (39), Marie et al. (22) y Patel et al. (17) también informaron una mayor prevalencia de HAP en pacientes expuestos, con diferencias numéricas claramente superiores en los dos primeros, aunque sin significación estadística ni en las cohortes totales ni en el subgrupo de varones de Patel.

En el trabajo de Freire et al. (5), la HAP fue confirmada exclusivamente mediante cateterismo cardíaco derecho. Es el único que documentó una prevalencia menor en el grupo expuesto, no identificándose ningún caso (0/5), frente al 81 % en el grupo no expuesto (13/16), sin alcanzar significación estadística.

Finalmente, los estudios de De Decker et al. (45), Ferri et al. (35) y Muntyanu et al. (16) no mostraron diferencias significativas entre grupos. Tampoco se halló en el estudio italiano (35) asociación con mayores niveles séricos de sílice entre los que presentaban HAP.

### **Afectación cardíaca**

Ocho estudios (5,16,17,22,35,38,44,45). evaluaron el compromiso cardíaco en pacientes con esclerosis sistémica, si bien lo hicieron mediante definiciones y métodos diversos, desde variables clínicas dicotómicas hasta índices compuestos como la escala de severidad de Medsger.

Tres de ellos encontraron diferencias significativas a favor de una mayor afectación cardíaca en los expuestos:

- Huo et al. (38) observaron una prevalencia significativamente mayor de afectación cardíaca en el grupo expuesto (45,8 % frente a 15,5 %;  $p < 0,001$ ), definida como presencia de disfunción ventricular, arritmias, pericarditis o elevación de biomarcadores.
- Patel et al. (17), mediante una variable dicotómica, también informaron una mayor frecuencia de afectación cardíaca en pacientes expuestos, alcanzando significación estadística tanto en la cohorte global como en el subgrupo de varones.
- Marie et al. (22) observaron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo significativamente menor en los pacientes expuestos a sílice.

De Decker et al. (45) evaluaron específicamente la disfunción diastólica y las arritmias, observando una frecuencia numérica claramente mayor en los pacientes expuestos a sílice (45,5 % frente a 23,1 % y 14,5 % frente a 3,8 %, respectivamente). No obstante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística tras aplicar la prueba exacta de Fisher a los datos brutos.

En los estudios de Azevedo et al. (44) —que incluyó hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia valvular, estenosis y afectación cardíaca global—, Freire et al. (5) —que utilizó una variable dicotómica— y Muntyanu et al. (16) —que empleó la escala de severidad de Medsger—, los valores fueron similares entre ambos grupos, sin diferencias significativas

Por último, en el caso de Ferri et al. (35), la afectación cardíaca fue reportada en 16 de los 80 pacientes analizados, sin detallar su distribución según exposición, pero indicando que no existían diferencias significativas ni asociación con mayores niveles séricos de sílice ( $p = 0,8129$ ).

Artículo	Subtipo clínico	Fibrosis cutánea	EPI	HAP	Afectación cardíaca
<b>Freire et al. (5)</b>	dcSSc: 21% vs 21% (NS) / ssSSc: 0% vs 12% (p = 0,049)	No evaluación cuantitativa; presencia 10% vs 3,4% (NS)	31% vs 37% (NS)	0% vs 81% (NS)	28% vs 24% (NS)
<b>Huo et al. (38)</b>	dcSSc: 87,5% vs 81,5% (NS)	mRSS: mediana 12 vs 16 (NS)	83,3% vs 68,9% (p = 0,017)	31,9% vs 19,3% (p = 0,024)	45,8% vs 15,5% (p < 0,001)
<b>Muntyanu et al. (16) *</b>	dcSSc: 51,6% vs 35,3% (p = 0,003)†	mRSS: mediana 10 vs 6 (p = 0,011) † / Medsger (NS)	38,3% vs. 30% (NS) / Medsger 1,57 vs 1,30 (p = 0,02) † / FVC 21,7% vs 11,2% (p = 0,016)	15,4% vs 16,3% (NS)	Medsger 0,56 vs 0,46 (NS)
<b>Patel et al. (17) <sup>a</sup></b>	dcSSc: 40,5% vs 24,7% (p < 0,001) ♂ 50% vs 40,3% (NS)	mRSS: media 15,7 vs 10,9 (p < 0,001) ♂ 19,4 vs 14,1 (p = 0,002)	32,5% vs 27% (NS) ♂ 35,6% vs 40,5% (NS)	13,5% vs 11,4% (NS) ♂ 15,1% vs 12% (NS)	3,2% vs 0,3% (p < 0,001) ♂ 5,5% vs 0,6% (p = 0,02)
<b>Azevedo et al. (44)</b>	dcSSc: 0% vs 12,5% (NS)	No evaluación cuantitativa	37,5% vs 40,0% (NS)	37,5% vs 20,0% (NS)	(NS)
<b>Ferri et al. (35)</b>	dcSSc: 35% vs 11% (p = 0,0169) Mayor [s-Si]	No evaluación cuantitativa	86% vs 38% (p < 0,0001). Mayor [s-Si] en fibrosis y DLCO o FVC bajas.	[s-Si] p = 0,8651 (NS)	[s-Si] p = 0,8129 (NS)
<b>De Decker et al. (45) <sup>b</sup></b>	dcSSc: 45,7% vs 38,5% (NS)	mRSS: media 11 vs 9 (NS)	14,5% vs 26,9% (NS)	PAP media: 32 vs 30 (NS)	DD 45,5% vs 23,1% (NS) / Arritmia: 14,5% vs 3,8% (NS)
<b>Rocha et al. (39).</b>	dcSSc: 67% vs 25% (p < 0,05)	mRSS >20: 56% vs 33% (NS)	100% vs 57% (p < 0,05)	44% vs 23% (NS)	No informado
<b>Marie et al. (22)</b>	dcSSc: 50% vs 19,5% (p = 0,02)	mRSS: mediana 13 vs 4 (p = 0,0001)	72,2% vs 24,4% (p = 0,0004)	11,1% vs 7,3% (NS)	FEVI: 62% vs 70% (p = 0,006)

**Tabla 6: Comparación de variables clínicas (subtipo, fibrosis cutánea, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, afectación cardíaca) entre pacientes expuestos y no expuestos a sílice.** \*Los valores marcados con † perdieron significación estadística tras multivariante. <sup>a</sup>No se disponía de datos desglosados por exposición en mujeres. <sup>b</sup>Valores de p calculados a partir de los datos brutos mediante prueba exacta de Fisher. lcSSc: esclerosis sistémica limitada; dcSSc: esclerosis sistémica difusa; ssSSc: esclerosis sistémica sine scleroderma; mRSS: modified Rodnan Skin Score; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: hipertensión arterial pulmonar; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; FVC: capacidad vital forzada; PAP: presión arterial pulmonar; DD: disfunción diastólica; s-Si: niveles séricos sílice; (NS): no significativo

## **Afectación musculoesquelética**

En relación al dominio musculoesquelético, la **afectación articular o tendinosa** en expuestos y no expuestos fue evaluada en ocho de los estudios analizados (5,16,17,22,35,38,39,45) y la **afectación muscular** en cinco (5,16,35,38,45).

Freire et al. (5), no analizaron por separado los síntomas articulares y musculares, sino que las agruparon en una única categoría general de “osteomuscular”, observando una mayor frecuencia de dichas manifestaciones en los pacientes expuestos (48 %) frente a los no expuestos (35 %), aunque sin alcanzar significación estadística.

Cinco evaluaron específicamente la presencia de **artritis/artralgias** (16,22,38,39,45), de los cuales solo el estudio de Marie et al. (22) mostró mayor frecuencia numérica de afectación articular en los expuestos a sílice, sin diferencia estadísticamente significativa. Por el contrario, Rocha et al. (39), Muntyanu et al. (16) y Huo et al. (38) describieron una menor frecuencia de artritis/artralgias en los expuestos, siendo esta diferencia significativa en el estudio chino (38), con una prevalencia del 19,4 % en pacientes con silicosis frente al 33,6 % en los no expuestos ( $p = 0,022$ ). En el estudio restante (45) la frecuencia de artritis fue similar en ambos grupos.

Por su parte, Ferri et al. (35) no compararon la prevalencia de artritis entre pacientes expuestos y no expuestos a sílice, sino que, dentro del grupo de expuestos, analizaron la posible asociación entre los niveles séricos de sílice y la presencia de artritis, sin encontrar diferencias significativas ( $p = 0,7977$ )

En cuanto a **contracturas articulares y roces tendinosos**, se evaluaron en dos estudios:

- En Patel et al. (17) la exposición a sílice se asoció significativamente con una mayor frecuencia de ambas manifestaciones en el análisis global. En el subanálisis por sexo, la asociación se mantuvo significativa para las contracturas en varones, pero no para los roces tendinosos.
- De Decker et al. (45) también proporcionaron datos sobre fricción tendinosa, con una frecuencia numéricamente mayor en los pacientes expuestos a sílice (20% vs 7,7 %), aunque sin alcanzar significación estadística según el valor calculado a partir de los datos brutos mediante prueba exacta de Fisher. No mencionan las contracturas articulares.

En cuanto a los que evaluaron la **afectación muscular** de forma separada (16,35,38,45), Ferri et al. (35) fue el único estudio que observó una mayor prevalencia significativa de miopatía en los pacientes expuestos a sílice (16 %) frente a los no expuestos (0 %), ( $p = 0,0134$ ). Además, dentro del grupo expuesto, los pacientes con miopatía presentaban niveles séricos de sílice significativamente más elevados que aquellos sin esta manifestación.

De los restantes, dos (16,45) observaron una frecuencia discretamente mayor de miopatía en los pacientes expuestos a sílice y uno (38) describió una prevalencia ligeramente menor, todos sin diferencias significativas.

### Raynaud y úlceras digitales

La presencia de úlceras digitales en expuestos y no expuestos fue evaluada en nueve estudios (5,16,17,22,35,38,39,44,45), mientras que la proporción de pacientes con fenómeno de Raynaud en cada grupo solo se especifica de forma clara en tres de ellos (5,38,39):

- En Freire et al. (5), el fenómeno fue significativamente menos frecuente como primera manifestación clínica en los pacientes expuestos, en comparación con los no expuestos, con una odds ratio ajustada de 0,25 (IC 95 %: 0,09–0,65;  $p = 0,005$ ).
- Resultados concordantes obtuvieron Huo et al. (38), observando que el fenómeno de Raynaud fue significativamente menos frecuente en pacientes con silicosis.
- En Rocha et al. (39), el fenómeno de Raynaud estuvo presente en los 9 casos de síndrome de Erasmus y en el 94,7 % de los no expuestos, lo cual no fue significativo.

En Muntyanu et al. (16) no se detalló la proporción de pacientes con Raynaud en cada grupo, aunque sí se observó que los pacientes con exposición a sílice tenían una mayor probabilidad de desarrollar este síntoma antes de los 50 años (OR ajustada = 0,48; IC 95 %: 0,29–0,78).

En cuanto a las úlceras digitales:

- Solo en dos estudios (17,44), fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes expuestos a sílice. En el subanálisis por sexo de Patel et al. (17), la diferencia numérica se mantuvo en varones (68,1 % vs 56,4 %), aunque sin alcanzar significación estadística.

- En Rocha et al. (39) y Marie et al. (22), las úlceras digitales también fueron claramente más frecuentes en los primeros desde el punto de vista numérico (55 % vs 25 % y 66,7 % vs 41,5 %, respectivamente), pero no se alcanzó significación estadística.
- Freire et al (5) fue el único que observó un número considerablemente menor de úlceras digitales en el grupo expuesto (24 % vs 37 %), pero no se observaron diferencias significativas tras el análisis estadístico.
- El resto de trabajos (16,35,38,45) no evidenciaron diferencias significativas ni numéricamente relevantes.

### **Afectación gastrointestinal**

La afectación del aparato digestivo fue evaluada en nueve (5,16,17,22,35,38,39,44,45) de los estudios incluidos, aunque con diferencias en cuanto a los criterios empleados y el segmento digestivo valorado (tracto alto, bajo o ambos). En la mayoría (5,17,35,38,39,45) los resultados se describieron como variable dicotómica (presente/ausente), centrada en la afectación general o esofágica, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni notables desde el punto de vista cuantitativo entre grupos de pacientes expuestos y no expuestos a sílice. Cabe destacar que Ferri et al. (35) no objetivaron una mayor concentración de sílice en aquellos que presentaban esta manifestación.

En lugar de una variable binaria, en el estudio de Marie et al. (22), la afectación esofágica se definió como la presencia de disfagia severa o estenosis esofágica. Fue más frecuente en los pacientes expuestos a sílice (61,1 %) en comparación con los no expuestos (47,6 %), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,440$ ).

En cuanto a los dos estudios que describieron significación estadística:

- Por un lado, el estudio de Muntyanu et al. (16) evaluó de forma estructurada la afectación digestiva mediante cuestionarios validados. Los pacientes con exposición ocupacional a sílice obtuvieron una puntuación significativamente más alta en el cuestionario GI-14 (mediana 4 vs 3;  $p = 0,014$ ), diferencia que se mantuvo significativa tras ajuste multivariante (OR ajustada = 1,08; IC 95 %: 1,02–1,15). Asimismo, la puntuación en el índice digestivo de Medsger fue mayor en los pacientes expuestos (2,07 vs 1,91;  $p = 0,049$ ), aunque esta diferencia perdió significación estadística tras el ajuste multivariante.



- Por el contrario, en el estudio de Azevedo et al. (44), la afectación gastrointestinal se evaluó mediante manometría y endoscopia digestiva alta, así como por síntomas clínicos y colonoscopia en el tracto digestivo inferior. De forma global, la afectación fue significativamente menos frecuente en los pacientes con síndrome de Erasmus (25 %) en comparación con los no expuestos (77,5 %) ( $p = 0,008$ ).

### **Afectación renal**

La afectación renal fue evaluada en siete estudios (5,16,17,22,35,38,39), en su mayoría centrados en la presencia o ausencia de crisis renal como evento principal. Todos reportaron una escasa frecuencia de casos y ninguno halló diferencias estadísticamente significativas, con cifras muy similares entre pacientes con esclerosis sistémica expuestos y no expuestos a sílice.

El estudio que muestra una mayor diferencia en términos absolutos es el de Huo et al. (38), donde la crisis renal se identificó en el 1,4 % de los pacientes con silicosis frente al 5,9 % de los no expuestos. En el extremo opuesto, Rocha et al. (39) no identificó ningún caso en el grupo de pacientes con exposición a sílice y solo uno en el grupo sin exposición (1 de 920 pacientes), no realizando los autores un análisis estadístico formal para esta variable.

El estudio de Muntyanu et al. (16) fue el único que complementó la evaluación de crisis renal con un análisis cuantitativo mediante la escala de gravedad de Medsger para el dominio renal. Se observó una mayor frecuencia de crisis renal en los pacientes expuestos a sílice (7,4 %) frente a los no expuestos (3,6 %), así como una puntuación media ligeramente superior en la escala de Medsger (0,16 vs 0,11); no obstante, en ambos casos las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0,174$  y  $p = 0,473$ , respectivamente).

Por su parte, Ferri et al. (35) fue el único estudio que no empleó la variable crisis renal, sino que definió la afectación como un filtrado glomerular estimado  $< 50$  mL/min. Esta alteración se observó en solo 2 de los 80 pacientes incluidos, sin diferencias entre expuestos y no expuestos, y sin objetivarse una concentración sérica de sílice significativamente mayor en quienes la presentaban ( $p = 0,0785$ ).



Artículo	Afectación músculo-esquelética	Raynaud / Úlceras digitales	Afectación digestiva	Afectación renal
<b>Freire et al. (5)</b>	Osteomuscular: 48% vs 35% (NS)	Raynaud 62% vs 84% (p = 0,005); UD 24% vs 37% (NS)	59% vs 64% (NS)	Crisis renal: 3,4% vs 2,9% (NS)
<b>Huo et al. (38)</b>	Articular: 19,4% vs 33,6% (p = 0,022); Músculo: 25% vs 28,6% (NS)	Raynaud 75% vs 88,7% (p = 0,004); UD 27,8% vs 29% (NS)	29,2% vs 29,8% (NS)	Crisis renal: 1,4% vs 5,9% (NS)
<b>Muntyanu et al. (16)</b>	Articular: 2,5% vs 28,3% (NS); Medsger articular-tendón NS Medsger músculo 0,34 vs 0,18 NS	UD: 47,9% vs 41,8% (NS) Medsger NS	GI-14: 4 vs 3 (p = 0,014); Medsger: 2,07 vs 1,91 (p = 0,049) †	Crisis renal: 7,4% vs 3,6% (NS) Medsger NS
<b>Patel et al. (17)<sup>a</sup></b>	Contracturas: 55,7% vs 37,4% (p < 0,001); Roce tendinoso: 14,6% vs 8,1% (p = 0,01); ♂ Contracturas 70,4% vs 48,4% (p = 0,002); Roce tendinoso 19,7% vs 17,8% (NS)	UD 58,4% vs 44,3% (p = 0,002) ♂ 68,1% vs 56,4% (NS)	86,5% vs 82,6% (NS) ♂ 83,6% vs 77,8% (NS)	Crisis renal: 2,7% vs 2,5% (NS) ♂ 2,7% vs 2,5% (NS)
<b>Azevedo et al. (44)</b>	No informado	UD 100% vs 50% (p = 0,014)	25% vs 77,5% (p = 0,008)	No informado
<b>Ferri et al. (35)</b>	Articular[s-Si] p = 0,7977(NS) Músculo: 16% vs 0% (p = 0,0134). Mayor [s-Si]	UD [s-Si] p = 0,1403 (NS)	Esofágica [s-Si] p = 0,2616 (NS)	FG < 50 mL/min p = 0,0785 NS
<b>De Decker et al. (45)<sup>b</sup></b>	Articular: 21,8% vs 19,2% (NS); Roce tendinoso: 20% vs 7,7% (NS); Músculo: 30,9% vs 34,6% (NS)	UD 60% vs 65,4%	GI alto: 52,7% vs 50% (NS); GI bajo: 27,3% vs 30,8% (NS)	No informado
<b>Rocha et al. (39)</b>	Articular: 22% vs 48% (NS)	Raynaud: 100% vs 94,7%; UD: 55% vs 25% (NS)	Esofágica: 100% vs 95% (NS)	Crisis renal: 0 casos en ES
<b>Marie et al. (22)</b>	Articular: 27,8% vs 17,1% (NS)	UD: 66,7% vs 41,5% (NS)	Esofágica severa: 61,1% vs 47,6% (NS)	Crisis renal: 5,6% vs 1,2%

**Tabla 7: Comparación de variables clínicas (afectación musculoesquelética, Raynaud, úlceras digitales, afectación digestiva y afectación renal) entre pacientes expuestos y no expuestos a sílice.** <sup>a</sup>No se disponía de datos desglosados por exposición en mujeres. <sup>b</sup>Valores de p calculados a partir de los datos brutos mediante prueba de Fisher. <sup>c</sup>Los valores marcados con † perdieron significación estadística tras multivariante. FG: filtrado glomerular; GI: gastrointestinal; NS: no significativo; s-Si: niveles séricos sílice; UD: úlceras digitales.

## Adenopatías

Se finaliza este apartado con dos estudios que deben ser descritos a parte por basarse específicamente en el hallazgo de **adenopatías mediastínicas o hiliares**.

Ballerie et al. (37) analizaron una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica, todos ellos con algún grado de exposición a sílice. En este contexto, la presencia combinada de adenopatías mediastínicas e hiliares se asoció de forma significativa e independiente con una mayor intensidad de exposición, especialmente de origen ocupacional (OR = 8,09; IC 95 %: 2,01–32,52;  $p = 0,002$ ). Los pacientes con dicho patrón ganglionar presentaron además una mayor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial (58,3 % vs. 28,0 %;  $p = 0,049$ ) y una progresión más frecuente de la misma (OR = 4,57; IC 95 %: 1,12–18,60;  $p = 0,034$ ). Aunque no se alcanzó significación estadística, se observaron también tendencias hacia una mayor extensión de la fibrosis pulmonar en la TCAR y una reducción de los volúmenes pulmonares (FVC y TLC) en este subgrupo. Los autores plantean que este patrón radiológico podría constituir un biomarcador pronóstico independiente en pacientes con esclerosis sistémica expuestos a sílice. En cuanto al subtipo clínico, los pacientes con adenopatías mediastínicas e hiliares mostraron una mayor proporción de formas difusas en comparación con el resto de la cohorte (83 % vs. 60 %), pero sin alcanzar significación estadística. Tampoco se observaron diferencias significativas en otras manifestaciones clínicas como la puntuación de Rodnan, la dilatación esofágica en la TCAR, el fenómeno de Raynaud, las úlceras digitales, las telangiectasias, la calcinosis o la presencia de síndromes de superposición, como miopatía inflamatoria o síndrome de Sjögren.

Renaud et al. (42), en un estudio centrado exclusivamente en pacientes con esclerosis sistémica difusa, detectaron adenopatías torácicas en el 48 % de la cohorte, siendo significativamente más frecuentes en aquellos con exposición ocupacional a sílice (34,8 % frente a 0 %;  $p = 0,001$ ) y asociadas a una mayor extensión de la enfermedad pulmonar intersticial ( $p = 0,03$ ). En los pacientes sin afectación pulmonar, los autores interpretaron la presencia de adenopatías como un posible marcador radiológico de exposición prolongada e intensa a sílice. Aunque el estudio no comparó directamente las manifestaciones clínicas en función de la exposición, sí se identificaron algunas diferencias según la presencia de adenopatías: los pacientes con adenopatías eran significativamente más frecuentemente varones (61,9 % vs. 16,0 %;  $p = 0,002$ ), presentaban una edad media ligeramente inferior (51 vs. 53 años; diferencia no significativa), y

tenían una mayor proporción de tabaquismo (34,8 % vs. 24,0 %; NS). Asimismo, se observó una menor frecuencia de afectación articular (47,8 % vs. 80,0 %;  $p = 0,03$ ), muscular (4,4 % vs. 12%) y renal (13 % vs. 24 %), aunque estas dos últimas no alcanzaron significación estadística. No se hallaron diferencias relevantes en cuanto al fenómeno de Raynaud, las úlceras digitales, las telangiectasias, la calcinosis cutánea, la puntuación de Rodnan, el reflujo gastroesofágico ni la afectación gastrointestinal o cardíaca.

### 5.4.3 Autoinmunidad

La presencia de autoanticuerpos fue evaluada de forma específica en nueve de los estudios incluidos (5,16,17,22,35,38,39,44,45). Todos ellos analizaron los anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70), y salvo uno (45) todos evaluaron también los anticuerpos anticentrómero (ACA). Solo en cuatro se comparó la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) entre pacientes expuestos y no expuestos a sílice (5,38,39,44). Los datos absolutos se detallan en la tabla 8.

En relación con los **ANA**, las frecuencias fueron elevadas en ambos grupos, pero solamente Huo et al. (38) halló una diferencia estadísticamente significativa, con menor prevalencia en los pacientes expuestos (86,1 % frente a 98,7 %;  $p = 0,000$ ). Azevedo et al. (44) fue el único estudio que comparó títulos, observando niveles más elevados en los pacientes con síndrome de Erasmus (título 1/640 en la mitad de los casos frente a menos de un cuarto en los no expuestos), sin alcanzar significación estadística.

El anticuerpo **anti-Scl-70** fue numéricamente más frecuente en los pacientes expuestos a sílice en todos los estudios salvo Huo et al. (38), donde las proporciones fueron prácticamente idénticas. No obstante, solo tres estudios alcanzaron significación estadística: Freire et al. (5), Rocha et al. (39) y Patel et al. (17), que reportó diferencias tanto en el análisis global como en el subgrupo de varones. De forma complementaria, Ferri et al. (35) observaron una mayor frecuencia de Scl-70 en pacientes con niveles séricos elevados de sílice (56,3 % frente a 20,6 %;  $p = 0,0068$ ).

En cuanto a los anticuerpos **anticentrómero**, siete de los ocho estudios mostraron una menor prevalencia en los pacientes expuestos (16,17,22,35,38,39,44). Patel et al. (17) fue el único que alcanzó significación estadística en el análisis global (29,6 % frente a 46,5 %;  $p < 0,001$ ), aunque esta diferencia no se confirmó en el subgrupo de varones. Ferri et al. (35) también hallaron una

menor prevalencia de ACA en los pacientes con mayor carga sérica de sílice (6,3 % frente a 44,1 %;  $p = 0,0006$ ). Freire et al. (5) fue la excepción que describió una frecuencia discretamente mayor en expuestos, sin significación estadística.

Finalmente, varios estudios incluyeron en su análisis comparativo otros anticuerpos, como anti-ribonucleoproteína, anti-Ro, anti-La, anti-RNA polimerasa III, anti-PM-Scl, anti-Ku o anti-Nor90, sin encontrar diferencias significativas entre pacientes con y sin exposición a sílice.

Por último, cabe mencionar los resultados de autoinmunidad en aquellos estudios que no comparan directamente pacientes con esclerosis sistémica expuestos y no expuestos a sílice, pero que sí lo hacen de forma indirecta a través de la presencia de adenopatías torácicas, consideradas un posible marcador radiológico de exposición. En el estudio de Renaud et al. (42), realizado en una cohorte homogénea de pacientes con esclerosis sistémica difusa, la presencia de adenopatías torácicas no se asoció con ningún perfil autoinmunitario, incluyendo anticuerpos anti-Scl-70, ACA, anti-RNA polimerasa III y anti-U1RNP. En cambio, Ballerie et al. (37) observaron que los pacientes con combinación de adenopatías mediastínicas e hiliares presentaban un perfil autoinmunitario más agresivo, con mayor frecuencia de anticuerpos anti-Scl-70 y menor prevalencia de anticuerpos anticentrómero.

Estudio	ANA +	Scl-70+	ACA+	Otros anticuerpos
<b>Freire et al. (5)</b>	100% / 96% (NS)	31% / 15% ( $p = 0,023$ )	41% / 37% (NS)	RNP, PM-Scl, RNA pol III (NS)
<b>Huo et al. (38)</b>	86,1% / 98,7% ( $p = 0,000$ )	79,2% / 79,8% (NS)	8,3% / 10,1% (NS)	ND
<b>Muntyanu et al. (16)</b>	ND	21,8% / 14,8% (NS)	28,3% / 39,5% (NS)	Ro52, Ku, Nor90, U1-RNP, nucleolar (todos NS)
<b>Patel et al. (17)</b>	ND	27,6% / 14,0% ( $p < 0,001$ )  ♂ 37,5% / 21,6% ( $p = 0,01$ )	29,6% / 46,5% ( $p < 0,001$ )  ♂ 20,8% / 24,2% (NS)	RNA pol III 17,1% / 13,4% (NS)  ♂ 18,4% / 17,2% (NS)

<b>Azevedo et al. (44)</b>	Todos vs ND. 1/640: 50% vs 22,5% (NS)	25% / 17,5% (NS)	37,5% / 50% (NS)	RNP, SSA, SSB (NS)
<b>Ferri et al. (35)</b>	ND	[s-Si] mayor (p = 0,0068)	[s-Si] menor (p = 0,0006)	ND
<b>De Decker et al. (45)<sup>a</sup></b>	ND	45,5% / 26,9% (NS)	ND	PM-Scl, SSA, RNP, SSB, fibrilarina, Th/To (sin análisis)
<b>Rocha et al. (39)</b>	100% / 89% (NS)	44% / 16% (p < 0,05)	0% / 22% (NS)	ND
<b>Marie et al. (22)</b>	ND	27,8% / 15% (NS)	38,9% / 53,1% (NS)	RNA pol III 0% / 4,9% (NS) Th/To 0% / 0% (NS)
<b>Renaud et al. (42)<sup>b</sup></b>	ND	+ : 72,4 % / 59,4 % (NS)	+ : 3,4 % / 4,2 % (NS)	RNA pol III: 6,9 % / 7,3 % (NS); U1-RNP: 6,9 % / 4,2 % (NS)
<b>Ballerie et al. (37)<sup>b</sup></b>	ND	+ : 50 % / 21 % (p = 0,03)	+ : 8 % / 51 % (p = 0,006)	ND

**Tabla 8: Autoinmunidad en pacientes con esclerodermia según exposición a sílice.** ANA: antinucleares; Scl-70: anti-topoisomerasa I; ACA: anticentrómero; RNP: anti-ribonucleoproteína; RNA pol III: anti-RNA polimerasa III; SSA: anti-Ro; SSB: anti-La; ND: no disponible. <sup>a</sup>Valores de p calculados a partir de los datos brutos mediante prueba exacta de Fisher. <sup>b</sup>Comparación entre pacientes con y sin adenopatías como marcador indirecto de exposición prolongada a sílice.

#### 5.4.4 Tratamiento

Solo seis de los estudios incluidos en esta revisión han proporcionado datos sobre el manejo terapéutico, de los cuales solo dos analizan las diferencias en el tratamiento recibido por los pacientes con esclerosis sistémica en función de la exposición ocupacional a sílice.

- En Huo et al. (38), el tratamiento difería de forma significativa entre grupos. Los pacientes con silicosis recibieron con mayor frecuencia azatioprina (9,7 % vs. 0 %  $p < 0,001$ ) y con

menor frecuencia ciclofosfamida (38,9 % vs. 63,9 %;  $p < 0,001$ ). Además, se observó un uso significativamente menor de corticoides a dosis moderadas-altas. No se encontraron diferencias significativas en el uso de metotrexato, aunque su utilización fue numéricamente superior en los pacientes expuestos. Los autores interpretan este enfoque terapéutico más conservador como una estrategia para reducir el riesgo de infecciones en un grupo clínicamente más vulnerable, que presentaba mayor frecuencia de tuberculosis.

- En el estudio de Muntyanu et al. (16), los pacientes expuestos a sílice presentaron un mayor uso de inmunosupresores como ciclofosfamida o micofenolato mofetilo (14,9 % vs. 8,3 %), con una asociación significativa en el análisis univariado (OR = 1,95; IC95 %: 1,03–3,45), aunque no se mantuvo en el modelo multivariable ajustado.

Por su parte, en el estudio de Azevedo et al. (44), se informó que, de los ocho pacientes con síndrome de Erasmus, cuatro habían recibido prostaciclinas intravenosas, cuatro tomaban hidroxicloroquina, uno micofenolato y otro metotrexato. Todos estaban en tratamiento con antihipertensivos. No se realizó una comparación estadística de estos tratamientos frente a no expuestos.

También Rocha et al. (39) informaron que siete de los nueve pacientes con síndrome de Erasmus fueron tratados con ciclofosfamida intravenosa, principalmente debido a la presencia de esclerosis sistémica cutánea difusa y enfermedad pulmonar intersticial, pero tampoco se realizó comparación con la cohorte no expuesta.

En cuanto a los estudios que no comparan directamente pacientes con esclerosis sistémica expuestos y no expuestos a sílice, pero que sí lo hacen de forma indirecta a través de la presencia de adenopatías torácicas, el estudio de Ballerie et al. (37) mostró que los pacientes con una combinación de adenopatías mediastínicas e hiliares recibieron inmunosupresores con mayor frecuencia que el resto de la cohorte (67 % vs. 26 %; OR = 5,73; IC95 %: 1,57–20,90;  $p = 0,007$ ), lo que podría reflejar una mayor gravedad clínica. En contraste, el estudio de Renaud et al. (42), que analizó una cohorte homogénea de pacientes con esclerosis sistémica difusa, no encontró diferencias significativas en el inicio del tratamiento inmunosupresor en función de la presencia de adenopatías torácicas ( $p = 0,17$ ), a pesar de su asociación con la exposición a sílice y una mayor extensión de la enfermedad pulmonar intersticial.

### 5.4.5 Mortalidad

Seis (5,16,17,38,39,45) de los estudios incluidos en esta revisión proporcionan información sobre la mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica, ya sea de forma directa o mediante análisis de supervivencia. Los datos detallados se recogen en la tabla 9.

Cuatro de estos estudios identificaron un aumento significativo del riesgo de muerte en pacientes con esclerosis sistémica asociada a exposición a sílice:

- En Huo et al. (38), la presencia de silicosis se asoció a una mayor mortalidad, tanto en el análisis multivariable (HR = 3,67;  $p = 0,025$ ) como tras el ajuste por puntuación de propensión (HR = 2,82;  $p = 0,014$ ). La mortalidad en el grupo con silicosis se debió en igual proporción al fallo respiratorio y al fallo cardíaco (ambos con 12 casos, 16,7%).
- Muntyanu et al. (16) también encontraron una mortalidad significativamente mayor en los pacientes expuestos a sílice, con una tasa de 71,4 frente a 43,4 muertes por 1000 personas-año. Esta diferencia fue significativa en el análisis de Kaplan–Meier (HR = 1,58;  $p = 0,0217$ ), aunque se perdió en el modelo multivariable ajustado. No aportaron información sobre las causas de fallecimiento.
- Patel et al. (17) en el análisis crudo observaron una menor supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes expuestos, pero esta diferencia no se mantuvo tras el ajuste multivariable. En el subgrupo de varones se detectó una tendencia similar, sin alcanzar significación estadística. No aportaron información sobre las causas de fallecimiento.
- En el estudio de Rocha et al. (39), seis de los nueve pacientes con síndrome de Erasmus fallecieron durante el seguimiento, todos por complicaciones pulmonares. Aunque esta mortalidad fue significativamente mayor que en la cohorte general ( $p < 0,05$ ), la silicosis no se confirmó como factor de riesgo independiente de muerte en el análisis multivariable, lo que los autores atribuyen al reducido tamaño muestral y a la coexistencia de otros factores pronósticos desfavorables.

Los dos estudios restantes, De Decker et al. (45) y Freire et al. (5), no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre pacientes expuestos y no expuestos a sílice. No aportaron información sobre las causas de fallecimiento.



Estudio	Mortalidad
Freire et al. (5)	10% vs. 12% (NS)
Huo et al. (38)	Silicosis asociada a mayor mortalidad: HR 3,67 en multivariante ( $p = 0,025$ ) y HR 2,82 tras PSM ( $p = 0,014$ )
Muntyanu et al. (16)	Tasa: 71,4 vs. 43,4 por 1000 pers-año. Mayor en Kaplan–Meier (HR = 1,58; $p = 0,0217$ ); tendencia NS en multivariable (HR = 1,45; $p = 0,091$ )
Patel et al. (17)	Supervivencia menor en expuestos ( $p = 0,035$ ); sin significación tras ajuste en modelo multivariable (HR = 1,42; $p = 0,149$ ) ♂ HR = 1,68 (IC95 %: 0,92–3,07; NS)
De Decker et al. (45) <sup>a</sup>	16,4% vs. 7,7 % (NS)
Rocha et al. (39)	67% vs 19,4% ( $p < 0,05$ ). No confirmado como FR independiente en multivariable

**Tabla 9: Mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica según exposición a sílice.**

<sup>a</sup>Valores de  $p$  calculados a partir de los datos brutos mediante prueba exacta de Fisher. HR: hazard ratio; PSM: propensity score matching; NS: no significativo; FR: factor de riesgo.

#### 5.4.6 Otras asociaciones graves

Además de las manifestaciones clínicas e inmunológicas, el tratamiento y la mortalidad, diversos estudios han explorado si la exposición a sílice puede asociarse con formas clínicas más graves de esclerosis sistémica, mayor discapacidad funcional, complicaciones orgánicas irreversibles o incluso mayor riesgo de neoplasias. A continuación, se resumen los principales hallazgos identificados:

En el estudio de Galli et al. (43), realizado sobre una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica, se definieron tres fenotipos clínicos: el pulmonar fibrótico (caracterizado por enfermedad pulmonar intersticial y descenso de la DLCO), el vascular (hipertensión arterial pulmonar y úlceras digitales) y el grave (presencia de crisis renal, hipertensión pulmonar, afectación cardíaca, desaturación en el test de la marcha de seis minutos y/o fallecimiento). En el análisis multivariante, ajustado por sexo, edad, consumo de tabaco, puntuación mRSS, exposición doméstica a productos artesanales y proximidad residencial a fuentes ambientales (carreteras, zonas agrícolas, industrias, etc.), no se observó una asociación estadísticamente



significativa entre la exposición ocupacional a sílice y el fenotipo grave (OR = 0,27; IC 95 %: 0,06–1,29). Tampoco se encontraron asociaciones significativas con los otros fenotipos definidos: pulmonar fibrótico (OR = 3,12; IC 95 %: 0,80–12,15) y vascular (OR = 1,42; IC 95 %: 0,42–4,86), aunque se observó una tendencia no significativa hacia un mayor riesgo en los pacientes expuestos. Tal como señalan los propios autores, el reducido número de pacientes expuestos en cada subgrupo limita la potencia estadística del análisis, lo que podría haber impedido detectar asociaciones reales. No se compararon de forma individual las variables clínicas según exposición, razón por la cual no se incluyen los resultados de este estudio en el apartado 5.4.2. El fallecimiento se consideró como uno de los criterios diagnósticos del fenotipo grave, pero no se analizó de manera independiente, por lo que no se puede establecer si la exposición a sílice se asoció o no con mayor mortalidad en esta cohorte.

En cuanto al daño orgánico irreversible, el estudio de Huo et al. (38) identificó una frecuencia ligeramente superior en los pacientes con silicosis en comparación con los no expuestos (13,9 % frente al 12,6 %, diferencia no significativa). Las causas más frecuentes fueron el fallo respiratorio, el fallo cardíaco y, en menor medida, la insuficiencia renal y la gangrena.

Por otro lado, en el estudio prospectivo de Patel et al. (17), los pacientes expuestos presentaron una mayor discapacidad funcional, con puntuaciones superiores tanto en el índice sHAQ (short Health Assessment Questionnaire; 2,3 frente a 1,9;  $p = 0,002$ ) como en el HAQ general (Health Assessment Questionnaire; 1,1 frente a 0,9;  $p = 0,09$ ), así como mayor actividad medida mediante el índice EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research; 3,3 frente a 2,9;  $p = 0,09$ ). Estas diferencias fueron especialmente marcadas en el subgrupo masculino, donde las puntuaciones alcanzaron sHAQ de 2,6 frente a 1,9 ( $p = 0,0004$ ), HAQ de 1,1 frente a 0,8 ( $p = 0,02$ ), y EUSTAR de 3,9 frente a 2,9 ( $p = 0,002$ ).

Por último, el estudio de Marie et al. (22) sí observó una tendencia a mayor frecuencia de neoplasias en los pacientes con esclerosis sistémica expuestos exclusivamente a sílice (22,2 % frente a 4,9 % en no expuestos;  $p = 0,06$ ). Esta diferencia no alcanzó significación estadística, pero cabe destacar que en el análisis multivariante del conjunto de pacientes expuestos a sílice y/o disolventes, la presencia de cáncer se asoció de forma significativa con la exposición (OR = 5,97; IC 95 %: 1,55–23,01).

## 6. DISCUSIÓN

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática muestran una importante heterogeneidad tanto en el diseño como en el tamaño muestral, que oscila desde pequeñas cohortes clínicas hasta análisis poblacionales con millones de sujetos. Esta diversidad aporta una visión global del fenómeno, pero también introduce importantes limitaciones a la hora de comparar resultados y extraer conclusiones sólidas. A ella se suma la amplia variabilidad en los periodos de recogida de datos, que abarcan desde los años setenta hasta cohortes reclutadas en los últimos cinco años. Esta amplitud temporal puede ser una fortaleza si se aprovecha para analizar tendencias evolutivas en las condiciones de exposición y diagnóstico, pero también obliga a interpretar los hallazgos con cautela. No puede ignorarse que los estándares de protección respiratoria han mejorado de forma significativa en las últimas décadas, especialmente en sectores regulados, por lo que los datos obtenidos en cohortes antiguas podrían sobrestimar el riesgo actual. Por ello, los estudios más recientes —más representativos de los entornos laborales actuales— deben adquirir un peso específico mayor en la interpretación del riesgo atribuible a la sílice en contextos laborales contemporáneos.

El notable aumento en la producción científica sobre la asociación entre exposición ocupacional a sílice y esclerosis sistémica en la última década es un reflejo del creciente reconocimiento de esta relación como un problema relevante en salud pública. Que más de la mitad de los estudios incluidos se hayan publicado en los últimos cinco años indica un interés emergente que podría atribuirse, en parte, a una mayor concienciación sobre los riesgos ocupacionales y al perfeccionamiento de los sistemas de vigilancia.

La amplitud geográfica de las publicaciones, con trabajos procedentes de 12 países en tres continentes, evidencia además que se trata de un fenómeno con alcance global y no circunscrito a contextos locales. En este escenario destaca especialmente el caso de Francia, primer país en reconocer oficialmente la esclerosis sistémica como enfermedad profesional asociada a la sílice (27), lo que probablemente ha incentivado una mayor producción científica desde su sistema nacional de salud liderando el número de estudios de esta revisión.

En cuanto a los sectores laborales implicados, los estudios incluidos confirman que la exposición ocupacional a sílice no se limita a las profesiones clásicamente asociadas a la silicosis, como la

construcción o la minería, sino que abarca una gama mucho más amplia de actividades. El sector de la construcción se mantiene como el más representado, tanto en estudios que detallan ocupaciones individuales como en aquellos que utilizan criterios estandarizados para identificar trabajos de alto riesgo. No obstante, resulta especialmente relevante que otros ámbitos como la industria manufacturera (cerámica, vidrio, fundición), la transformación de piedra natural o artificial, e incluso sectores tradicionalmente considerados de menor riesgo —como la automoción, la agricultura o la fabricación de prótesis dentales— también aparecen mencionados con frecuencia e incluso vinculados de forma significativa a la exposición en el caso de la empresa automovilística como describen Patel et al (17).

Uno de los principales retos metodológicos identificados en esta revisión es la falta de homogeneidad en la evaluación y clasificación de la exposición ocupacional a sílice. Aunque la historia laboral clínica fue el método más empleado, especialmente en entornos clínicos, su fiabilidad es limitada: se basa en la memoria del paciente y rara vez incorpora mecanismos de verificación externa. Esta debilidad compromete la precisión de la exposición estimada y podría explicar parte de la variabilidad observada entre estudios. Por el contrario, enfoques más estructurados, como las matrices de exposición ocupacional o los cuestionarios estandarizados con algoritmos de clasificación, ofrecen mayor reproducibilidad y permiten una aproximación más objetiva al riesgo. La validación específica de la JEM francesa Matgéné en población con esclerosis sistémica, con buenos resultados de discriminación, representa un avance en este sentido y debería considerarse una referencia metodológica para futuros estudios.

Sin embargo, más allá del método utilizado, el problema de fondo radica en la ausencia de un estándar común para definir qué se considera “exposición ocupacional a sílice”. Los criterios aplicados fueron extremadamente dispares, desde exigencias estrictas como la presencia de silicosis confirmada o el cumplimiento de umbrales validados, hasta aproximaciones muy laxas basadas en la autodeclaración no verificada. Esta variabilidad no solo dificulta la comparación entre trabajos, sino que introduce un sesgo potencial en los resultados, al agrupar bajo una misma categoría de “expuestos” a sujetos con niveles de riesgo muy dispares. En este contexto, es sorprendente que ningún estudio haya incorporado mediciones ambientales directas, lo que subraya una debilidad estructural en la cuantificación real de la exposición individual.

En cuanto a la relación entre exposición ocupacional a sílice y esclerosis sistémica, los estudios que evaluaron cuantitativamente esta asociación coinciden en señalar un mayor riesgo en los sujetos expuestos, con magnitudes de efecto elevadas y consistentes en distintos diseños. En concreto, los estudios de Boudigaard et al. (14) y Blanc et al. (41) mantuvieron la asociación tras ajustar por variables relevantes como edad, nivel educativo o tabaquismo, lo que aporta solidez metodológica y reduce la probabilidad de confusión residual.

Destaca especialmente el estudio de Cavalin et al. (15), un caso-control reciente con una muestra robusta ( $n = 494$ ) y una metodología rigurosa, que identificó una carga acumulada de exposición significativamente mayor en los casos, confirmando además que dicha exposición era estrictamente de origen ocupacional. Este aspecto es fundamental, ya que permite excluir otras fuentes ambientales y delimita con claridad el contexto laboral como responsable del riesgo observado. La asociación se identificó tanto en hombres como en mujeres, lo que refuerza la validez del hallazgo y subraya la necesidad de considerar el riesgo laboral en ambos sexos. La observación repetida de un mayor riesgo en varones, en quienes las exposiciones suelen ser más intensas por razones ocupacionales, sugiere un posible efecto dosis-dependiente, aunque no puede descartarse una influencia biológica diferencial. En cualquier caso, la ausencia de significación estadística en algunos análisis estratificados en mujeres —como en los estudios de Marie et al. (4) y Boudigaard et al. (14)— probablemente obedezca a un tamaño muestral insuficiente más que a una falta real de asociación, lo que pone de relieve la necesidad de estudios con mayor representación femenina en entornos de riesgo.

Otro hallazgo relevante es la presencia de una relación dosis-respuesta, observada en estudios como los de Marie et al. (4) y Boudigaard et al. (14), un criterio fundamental desde el punto de vista epidemiológico para argumentar una posible relación causal.

Junto a estos estudios analíticos, varios trabajos observacionales sin grupo control externo han mostrado una frecuencia notablemente elevada de exposición a sílice entre pacientes con esclerosis sistémica, lo que, aunque no permite calcular medidas de asociación, contribuye a sostener una relación causal. El estudio de Blanco-Pérez et al. (36) resulta especialmente ilustrativo al identificar una prevalencia del 2 % de esclerosis sistémica entre pacientes con silicosis, una cifra que multiplica por 60 la estimada en población general ( $\sim 0,03$  %) y que es coherente con estimaciones previas, como la publicada en 1985, que atribuía un riesgo hasta 25

veces superior en expuestos a sílice y hasta 110 veces mayor en pacientes con silicosis (13). Entre los pacientes expuestos sin silicosis no se identificaron casos, pero este resultado debe interpretarse con cautela, ya que el tamaño del subgrupo ( $n = 95$ ) podría ser insuficiente para detectar casos de una enfermedad de baja prevalencia. Este dato, por tanto, no invalida la posible asociación entre exposición a sílice y esclerosis sistémica en ausencia de silicosis clínica, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión —como el propio trabajo de Cavalin et al. (15)— identifican la asociación entre exposición a sílice y esclerosis sistémica sin requerir la presencia concomitante de silicosis. En conjunto, estos hallazgos cuestionan el criterio restrictivo que limita el reconocimiento profesional de la esclerosis sistémica únicamente a aquellos casos con silicosis documentada llevado a cabo en el Estado de Victoria en Australia (30).

Desde el punto de vista epidemiológico, la diferencia más constante entre pacientes expuestos y no expuestos a sílice es el sexo, con una proporción significativamente mayor de varones en todos los estudios que analizaron esta variable, en claro contraste con el patrón habitual de la esclerosis sistémica idiopática, predominantemente femenino. Este hallazgo refuerza la hipótesis de un perfil ocupacional diferenciado, vinculado a sectores laborales donde la exposición a sílice es más prevalente entre hombres. También se ha observado una mayor prevalencia de tabaquismo en los pacientes expuestos, lo que podría explicarse tanto por el perfil sociolaboral asociado a estos entornos como por una posible interacción sinérgica con la toxicidad de la sílice, aspecto que merece una evaluación más específica en futuros estudios. En cuanto a la edad al diagnóstico, aunque los resultados son heterogéneos, con una discreta mayor evidencia hacia un inicio más precoz en los pacientes expuestos, lo que podría reflejar un efecto acelerador de la exposición sobre la expresión clínica de la enfermedad. Por último, aunque los datos sobre el periodo de latencia son limitados, varios trabajos describen una exposición prolongada —a menudo superior a 20 o incluso 30 años— antes del diagnóstico, lo que resulta coherente con un mecanismo de daño acumulativo y plantea implicaciones relevantes para la vigilancia a largo plazo en trabajadores de alto riesgo.

A nivel clínico, el perfil de los pacientes con esclerodermia asociada a sílice muestra características distintivas que permiten plantear la existencia de un fenotipo diferenciado. La forma cutánea difusa es significativamente más frecuente en pacientes expuestos en múltiples estudios con buena calidad metodológica (16, 17, 22, 35, 39), y se asocia a un mRSS más

elevado, reflejo de una fibrosis cutánea más extensa (16, 17, 22). Esta mayor agresividad clínica también se observa en la afectación pulmonar: la EPI muestra una prevalencia significativamente mayor en los grupos expuestos (38, 22, 35, 39), y en cuanto a la HAP el único estudio con significación estadística describe mayor frecuencia (38). La afectación cardíaca es significativamente mayor según tres de los estudios (17, 22, 38), y, aunque el resto no halló diferencias significativas, ninguno describió una afectación menor en los expuestos. En cuanto a la afectación osteomuscular, contracturas articulares y roces tendinosos son descritas con más frecuencia en pacientes expuestos (17,45), en consonancia con el subtipo difuso. La afectación articular muestra resultados dispares entre estudios, sin un patrón claro. En cuanto a la afectación muscular, solo Ferri et al. (35) describen una diferencia significativa, con mayor frecuencia en pacientes altamente expuestos y una posible relación dosis-dependiente. La prevalencia significativamente menor del fenómeno de Raynaud descrita (5, 38) sugiere un patrón de inicio clínico menos típico, con posibles implicaciones para el retraso diagnóstico. Por su parte, las úlceras digitales, más frecuentes en los pacientes expuestos según Patel et al. (17) y Azevedo et al. (44), se han asociado de forma independiente con la exposición en análisis multivariantes como el de Marie et al. (22), lo que podría reflejar una mayor carga vasculopática. En cambio, dominios como la afectación renal o gastrointestinal no muestran diferencias claras.

En cuanto al perfil autoinmunitario los estudios sugieren que los pacientes con esclerosis sistémica expuestos a sílice presentan con mayor frecuencia anticuerpos anti-Scl-70 y, en cambio, menor prevalencia de anticuerpos anticentrómero, lo que concuerda con el predominio del subtipo clínico difuso en este grupo.

Asimismo, las adenopatías mediastínicas e hiliares descritas por Ballerie et al. (37) y Renaud et al. (42) podrían constituir un marcador radiológico específico de exposición significativa a sílice, con valor diagnóstico y pronóstico, y contribuir a delimitar un patrón clínico más característico de la forma ocupacional.

Cuatro estudios incluidos identificaron una mayor mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica expuestos a sílice, especialmente en aquellos con silicosis, donde el riesgo llegó a triplicarse ( $HR = 3,67$  según Huo et al.). Las causas más frecuentes fueron complicaciones pulmonares y cardíacas. Aunque en algunos trabajos la asociación se diluye tras el ajuste multivariable, la consistencia del hallazgo refuerza la sospecha de un peor pronóstico en las

formas ocupacionales. Además, algunos estudios han planteado una posible asociación entre la exposición a sílice y formas más graves de esclerosis sistémica con mayor daño orgánico irreversible (38) discapacidad funcional y actividad de la enfermedad en los pacientes expuestos, especialmente varones (17).

En conjunto, los hallazgos disponibles permiten proponer un fenotipo clínico-epidemiológico diferenciado para la esclerodermia ocupacional, caracterizado por:

- Predominio del sexo masculino.
- Mayor frecuencia del subtipo cutáneo difuso.
- Fibrosis cutánea más extensa.
- Alta prevalencia de EPI.
- Mayor probabilidad de desarrollar HAP.
- Mayor afectación cardíaca.
- Mayor frecuencia de contracturas articulares.
- Menor prevalencia o inicio más tardío del fenómeno de Raynaud.
- Mayor frecuencia de úlceras digitales.
- Mayor prevalencia de anticuerpos anti-Scl-70 y menor frecuencia de ACA.
- Posible asociación con adenopatías torácicas bilaterales (mediastínicas e hiliares).
- Mayor discapacidad funcional y mayor actividad de la enfermedad.
- Peor pronóstico vital, con incremento de la mortalidad —especialmente en pacientes con silicosis—, principalmente por complicaciones pulmonares y cardíacas.

Este perfil contrasta con el de la esclerosis sistémica idiopática, más frecuente en mujeres, con predominio de formas cutáneas limitadas, inicio clínico más típico y evolución menos agresiva. Aunque se requieren estudios adicionales que evalúen la exposición como variable principal, los datos actuales apoyan la existencia de una forma ocupacional de esclerosis sistémica con características clínicas, inmunológicas y evolutivas diferenciadas.

Estos hallazgos son coherentes con los descritos en la revisión sistemática de Freire et al. (47) que ya señalaba hace una década la existencia de un patrón clínico característico en pacientes con exposición ocupacional a sílice, y defendía que a todo paciente varón con esclerosis sistémica se le debería preguntar por exposición a sílice. En este estudio, además de analizar la bibliografía disponible hasta ese momento, se incorporó una cohorte propia de nueve pacientes



con esclerosis sistémica y exposición ocupacional a sílice que se compararon con controles. Se observó un predominio significativo del sexo masculino y de la forma cutánea difusa, así como una alta prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial diagnosticada por tomografía. También se documentó una mayor positividad de anticuerpos anti-Scl-70 y ausencia de ACA, así como un elevado número de fallecimientos (significativamente mayor en el grupo de expuestos) en relación con insuficiencia respiratoria y cardíaca.

En los últimos años, otros estudios de distintos países han subrayado la necesidad urgente de prestar mayor atención a este tema. El editorial de Lescoat et al. (48) incide en que esta asociación, históricamente relegada, sigue plenamente vigente, especialmente en varones, y que estudios recientes lo demuestran. Además, señala el potencial subregistro derivado de métodos de evaluación poco exhaustivos, la necesidad de revisar las actividades tradicionalmente consideradas de alto riesgo —más allá del ámbito minero— y reclama medidas de prevención y vigilancia más estrictas, incluyendo la revisión de los baremos de enfermedades profesionales. Por su parte, Schmid et al. (49) tras analizar múltiples estudios epidemiológicos y revisar casos clínicos valorados por el Instituto Universitario de Salud Laboral de Suiza, concluyen que existen fundamentos suficientes para que la esclerosis sistémica sea reconocida como enfermedad profesional en el contexto de exposición a sílice, incluso en ausencia de silicosis previa, y proponen herramientas prácticas para que reumatólogos y médicos de atención primaria puedan identificar exposición ocupacional relevante a sílice en los pacientes. Ambos trabajos coinciden en que la evidencia acumulada justifica un cambio de paradigma en el abordaje de esta enfermedad desde el ámbito de la salud laboral.

En la misma línea, los hallazgos de la presente revisión refuerzan la necesidad de ampliar la vigilancia sanitaria en trabajadores expuestos a sílice cristalina respirable, no solo en relación con la silicosis, sino también con respecto a posibles manifestaciones tempranas de esclerosis sistémica. La elevada morbimortalidad de esta enfermedad hace imprescindible una mayor concienciación sobre su posible origen ocupacional. En países como España, donde aún no se reconoce oficialmente como enfermedad profesional, los datos disponibles justifican al menos una reconsideración de su estatus y la apertura de un debate sobre su posible inclusión en el listado. La realización de estudios adicionales permitiría consolidar la evidencia disponible y facilitar el avance hacia su reconocimiento institucional, con las implicaciones que ello conlleva en términos de prevención, diagnóstico precoz y protección social de los trabajadores afectados.



## Limitaciones

Esta revisión presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, no se realizó una evaluación formal de la calidad metodológica ni una clasificación por niveles de evidencia de los estudios incluidos, lo que puede afectar la robustez de algunas conclusiones. Además, se restringió la búsqueda a los últimos 20 años, lo que, si bien permite centrarse en la evidencia más actual y representativa de las condiciones laborales contemporáneas, podría excluir estudios históricos relevantes, especialmente teniendo en cuenta que la posible asociación entre sílice y esclerosis sistémica fue descrita por primera vez hace más de un siglo.

La mayoría de los trabajos incluidos son retrospectivos, lo que implica limitaciones inherentes como sesgo de selección, pérdida de datos y menor control sobre variables de confusión. En muchos casos, la exposición a sílice se recoge de forma retrospectiva y basada en la historia ocupacional referida por el paciente, sin validación objetiva, lo que compromete la precisión de la cuantificación del riesgo. Sigue siendo muy difícil establecer con exactitud los niveles acumulados de exposición, así como definir umbrales en términos de duración o concentración.

Tampoco se dispone en la mayoría de los estudios de una estimación precisa del periodo de latencia entre la exposición inicial y el inicio clínico de la enfermedad, un aspecto crucial en enfermedades crónicas de origen ambiental. Por último, aunque se han identificado asociaciones significativas y consistentes, la mayoría de las evidencias provienen de estudios caso-control y series retrospectivas, siendo escasos los estudios de cohortes prospectivas. Esto limita la capacidad para establecer relaciones causales firmes, y subraya la necesidad de investigaciones longitudinales de mayor calidad metodológica en esta área.

## 7. CONCLUSIONES

- La revisión sistemática identifica una asociación significativa entre la exposición ocupacional a sílice y el desarrollo de esclerosis sistémica, respaldada por estudios con diseños robustos y magnitudes de efecto elevadas, aunque se requieren más investigaciones para consolidar la evidencia y precisar la relación causal.
- La relación se ha documentado en diversos contextos laborales, con especial frecuencia en sectores como la construcción, la industria manufacturera y la transformación de piedra natural o artificial, pero también en otros menos relacionados históricamente con sílice como la automoción.
- La evaluación de la exposición presenta una notable heterogeneidad metodológica, aunque se observa una tendencia creciente hacia el uso de matrices ocupacionales estandarizadas y algoritmos validados.
- Los pacientes con esclerosis sistémica expuestos a sílice presentan un fenotipo clínico-epidemiológico diferenciado, con mayor proporción de varones, formas cutáneas difusas, enfermedad pulmonar intersticial, afectación cardíaca, úlceras digitales, autoanticuerpos anti-Scl-70, discapacidad funcional y mortalidad, así como una menor prevalencia o aparición tardía del fenómeno de Raynaud.
- Los hallazgos disponibles refuerzan la plausibilidad etiológica y la consistencia epidemiológica necesarias para considerar la esclerosis sistémica asociada a sílice como una posible enfermedad profesional en contextos laborales bien definidos.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* (Oxford). 2021;60(7):3121–33. doi:10.1093/rheumatology/keab190.
2. Arias-Núñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine* (Baltimore). 2008;87(5):272–80. doi:10.1097/MD.0b013e318189372f.
3. Sociedad Española de Reumatología. Los reumatólogos estiman que en España existen 13.000 pacientes con esclerodermia [Internet]. *Inforeuma*; 2021 [citado 2 abr 2025]. Disponible en: <https://inforeuma.com/los-reumatologos-estiman-que-en-espana-existen-13-000-pacientes-con-esclerodermia/>.
4. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):151–6. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.002.
5. Freire M, Sopeña B, González-Quintela A, Guillén Del Castillo A, Moraga EC, Lledó-Ibañez GM, et al. Exposure to different occupational chemicals and clinical phenotype of a cohort of patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2024;23(5):103542. doi:10.1016/j.autrev.2024.103542.
6. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chérin P, Toledano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a meta-analysis of case-control studies. *J Rheumatol*. 2007;34(1):97–103.
7. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*. 2012;39(4):259–71. doi:10.1016/j.jaut.2012.05.002.
8. Fireman EM, Fireman Klein E. Association between silicosis and autoimmune disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2024;24(2):45–50. doi:10.1097/ACI.0000000000000966.
9. González Fernández C, Ros Lucas JA, Molina Molina M, Rigual Bobillo J, García Montenegro RA, Fernández González R, et al. Autoimmune findings in patients with silicosis in Spain. *Drugs Context*. 2024;13:2023-11-1. doi:10.7573/dic.2023-11-1.
10. Shahbazi F, Assari MJ, Shadi Y, Fattahi-Darghlou M. Silicosis incidence and mortality after occupational exposure with silica dust: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2024;38:135. doi:10.47176/mjiri.38.135.
11. Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency; its occurrence in stonemasons; its treatment by fibrolysin—elevations of temperature due to fibrolysin injections. *Edinb Med J*. 1914 May;12(5):387–401..
12. Erasmus LD. Scleroderma in gold miners on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med*. 1957;3(3):209–31.
13. Hausteiu UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *Int J Dermatol*. 1985;24(3):147–151. doi:10.1111/j.1365-4362.1985.tb05745.x.
14. Boudigaard SH, Schlünssen V, Vestergaard JM, Søndergaard K, Torén K, Peters S, et al. Occupational exposure to respirable crystalline silica and risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study. *Int J Epidemiol*. 2021;50(4):1213–26. doi:10.1093/ije/dyaa287.
15. Cavalin C, Lescoat A, Sigaux J, Macchi O, Ballerie A, Catinon M, et al. Crystalline silica exposure in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis: a nationwide cross-sectional

survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(8):2707–15. doi:10.1093/rheumatology/keac675.

16. Muntyanu A, Milan R, Rahme E, LaChance A, Ouchene L, Cormier M, et al. Exposure to silica and systemic sclerosis: a retrospective cohort study based on the Canadian Scleroderma Research Group. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:984907. doi:10.3389/fmed.2022.984907.

17. Patel S, Morrisroe K, Proudman S, Hansen D, Sahhar J, Sim MR, et al. Occupational silica exposure in an Australian systemic sclerosis cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3900–5. doi:10.1093/rheumatology/keaa446.

18. Pollard KM. Silica, silicosis, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2016;7:97. doi:10.3389/fimmu.2016.00097.

19. Churg A, Muller NL. Update on silicosis. *Surg Pathol Clin*. 2024;17(2):193–202. doi:10.1016/j.path.2023.11.005.

20. Xu H, Zhu Y, Zhu L, Wang D, Lv S, Li X, et al. Warning on the inhalation of silica nanoparticles: experimental evidence for its easy passage through the air-blood barrier, resulting in systemic distribution and pathological injuries. *Chem Biol Interact*. 2025;409:111423. doi:10.1016/j.cbi.2025.111423.

21. Ophir N, Bar Shai A, Korenstein R, Kramer MR, Fireman E. Functional, inflammatory and interstitial impairment due to artificial stone dust ultrafine particles exposure. *Occup Environ Med*. 2019;76(12):875–9. doi:10.1136/oemed-2019-105711.

22. Marie I, Menard JF, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, Bravard P, et al. Association of occupational exposure with features of systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):456–64. doi:10.1016/j.jaad.2014.11.027.

23. Haute Autorité de Santé (HAS). Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022 [citado el 2 abr 2025]. Disponible en: [https://has-sante.fr/jcms/p\\_3374064/fr/greffe-de-cellules-souches-hematopoietiques-dans-les-maladies-auto-immunes](https://has-sante.fr/jcms/p_3374064/fr/greffe-de-cellules-souches-hematopoietiques-dans-les-maladies-auto-immunes).

24. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(24):2490–8. doi:10.1001/jama.2014.6368.

25. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378(9790):498–506. doi:10.1016/S0140-6736(11)60982-3.

26. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Tableau n° 25 RG - Affections consécutives à l'inhalation de poussières renfermant de la silice libre [Internet]. Paris: INRS; 2023 [citado 2 abr 2025]. Disponible en: [https://www.inrs.fr/dam/jcr%3A1dc1a27c-c9f9-4ae3-b98d-48cbbc7cbb2d/TMP\\_RG%2025.pdf](https://www.inrs.fr/dam/jcr%3A1dc1a27c-c9f9-4ae3-b98d-48cbbc7cbb2d/TMP_RG%2025.pdf).

27. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Malattie professionali: elenco malattie di origine professionale – Edizione aggiornata al 13 gennaio 2024 [Internet]. Roma: INAIL; 2024 [citado 2 abr 2025]. Disponible en: [https://www.inca.it/images/PDF/Malattie\\_professionali\\_definitivo.pdf](https://www.inca.it/images/PDF/Malattie_professionali_definitivo.pdf).

28. Workplace Safety and Insurance Board (WSIB). Scleroderma & Occupational Exposure to Silica Dust [Internet]. Toronto: WSIB; 2008 jul 18 [citado 2 abr 2025]. Disponible en: <https://www.wsib.ca/en/operational-policy-manual/scleroderma-occupational-exposure-silica-dust>.

29. Belgique. Arrêté royal du 17 juillet 2022 modifiant l'arrêté royal du 28 mars 1969 dressant la liste des maladies professionnelles donnant lieu à réparation et fixant les critères auxquels doit répondre l'exposition au risque professionnel pour certaines d'entre elles [Internet]. Bruxelles: Moniteur belge; 2022 [citado 2 abr 2025]. Disponible en:

[https://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2022/08/09\\_1.pdf#Page=93](https://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2022/08/09_1.pdf#Page=93).

30. Victoria State Government. Victoria Government Gazette No. S 294 [Internet]. Melbourne: Government Printer for the State of Victoria; 2021 jun 16 [citado 2 abr 2025]. Disponible en: <https://www.gazette.vic.gov.au/gazette/Gazettes2021/GG2021S294.pdf>.
31. Stöhr S, Jost M. Factsheet Siliose. Lucerne, Switzerland: SUVA; 2012.
32. Industrial Injuries Advisory Council (IIAC). Position Paper 42: Occupational exposure to crystalline silica and its relation to connective tissue diseases [Internet]. London: IIAC; 2018 [citado 2 abr 2025]. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b278dcae5274a190f3b9cf3/occupational-exposure-to-crystalline-silica-and-its-relation-to-connective-tissue-diseases-iiac-position-paper-42.pdf>.
33. Ministerio de Sanidad. La reemergencia de la silicosis en España [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [citado 10 abr 2025]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/fr/areas/saludLaboral/enfermedadesProf/docs/REMERGENCIA\\_SILICOSIS.\\_Accesible.pdf](https://www.sanidad.gob.es/fr/areas/saludLaboral/enfermedadesProf/docs/REMERGENCIA_SILICOSIS._Accesible.pdf).
34. International Agency for Research on Cancer (IARC). Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 68. Lyon (France): IARC; 1997 [citado 2 abr 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Silica-Some-Silicates-Coal-Dust-And-Para-Aramid-Fibrils-1997>.
35. Ferri C, Artoni E, Sighinolfi GL, Luppi F, Zelent G, Colaci M, et al. High serum levels of silica nanoparticles in systemic sclerosis patients with occupational exposure: possible pathogenetic role in disease phenotypes. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):475–481. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.06.009.
36. Blanco-Pérez JJ, Arnalich-Montiel V, Salgado-Barreira Á, Alvarez-Moure MA, Caldera-Díaz AC, Melero-Gonzalez R, et al. Prevalence and clinical impact of systemic autoimmune rheumatic disease in patients with silicosis. *Arch Bronconeumol*. 2021 Sep;57(9):571–576. doi:10.1016/j.arbr.2021.06.003.
37. Ballerie A, Cavalin C, Lederlin M, Nicolas A, Garlantézec R, Jouneau S, et al. Association of silica exposure with chest HRCT and clinical characteristics in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Oct;50(5):949–956. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.014.
38. Huo X, Zeng Z, Lin Y, Lin J, Xu D. Clinical characteristics of systemic sclerosis patients with occupational silicosis. *Clin Rheumatol*. 2024 Jan;43(1):277–287. doi: 10.1007/s10067-023-06706-5.
39. Rocha LF, Luppino Assad AP, Marangoni RG, Del Rio AP, Marques-Neto JF, Sampaio-Barros PD. Systemic sclerosis and silica exposure: a rare association in a large Brazilian cohort. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):697–702. doi:10.1007/s00296-015-3412-0.
40. Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD. Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006): a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am J Ind Med*. 2011;54(4):255–262. doi:10.1002/ajim.20917.
41. Blanc PD, Järholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am J Med*. 2015;128(10):1094–1101. doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.001.
42. Renaud A, Pautre R, Morla O, Achille A, Durant C, Espitia O, et al. Thoracic lymphadenopathies in diffuse systemic sclerosis: an observational study on 48 patients using computed tomography. *BMC Pulm Med*. 2022 Jan 25;22(1):44. doi: 10.1186/s12890-022-01837-y.
43. Galli G, De Pous-Gerardin C, Hanguéhard R, Berthy F, Le Moal C, Lourde C, et al. Occupational quantitative exposure to crystalline silica, solvents and pesticides and risk of clinical

forms of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Dec 1;63(12):3397–3406. doi: 10.1093/rheumatology/kead602.

44. Azevedo S, Sousa-Neves J, Santos-Faria D, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Peixoto D, et al. Prevalence and clinical manifestations of Erasmus syndrome in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Acta Reumatol Port*. 2020;45(3):183–190.

45. De Decker E, Vanthuyne M, Blockmans D, Houssiau F, Lenaerts J, Westhovens R, et al. High prevalence of occupational exposure to solvents or silica in male systemic sclerosis patients: a Belgian cohort analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(7):1977–1982. doi:10.1007/s10067-018-4045-y.

46. Touchard M, Bourgeois A, Thoreau B, Fadel M, Zavorsky B, Diot E, et al. Job-exposure matrix (JEM) validity on crystalline silica among systemic sclerosis patients. *Occup Med (Lond)*. 2025 Apr 4;75(1):65–8. doi: 10.1093/occmed/kqae133.

47. Freire M, Alonso M, Rivera A, Sousa A, Soto A, Gómez-Sousa JM, Baroja A, Vázquez-Triñanes C, Sopena B. Clinical peculiarities of patients with scleroderma exposed to silica: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec;45(3):294–300. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.004.

48. Lescoat A, Ballerie A, Lecureur V, Belhomme N, Cazalets C, Jouneau S, Paris C, Menéndez-Navarro A, Rosental PA, Jégo P, Cavalin C. The neglected association of crystalline silica exposure and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3587–3588. doi: 10.1093/rheumatology/keaa638.

49. Schmid M, Grolimund Berset D, Krief P, Zyska Cherix A, Danuser B, Rinaldo M. Should systemic sclerosis be recognised as an occupational disease in Switzerland? *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20193. doi:10.4414/smw.2020.20193.





## 9. BIBLIOGRAFÍA (CONSULTADA, NO CITADA)

1. Choi MY, Costenbader KH, Fritzler MJ, Sanner H. Environment and systemic autoimmune rheumatic diseases: an overview and future directions. *Front Immunol*. 2024;15:1456145. doi:10.3389/fimmu.2024.1456145.
2. Diot E, Lesire V, Guilmot JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med*. 2002;59(8):545–549. doi:10.1136/oem.59.8.545.
3. Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Arch Environ Occup Health*. 2020;75(2):61–64. doi:10.1111/all.14202.
4. Kim JY, Do SY, Moon YH, Lee CG, Kim YS, Choi BS, et al. Systemic sclerosis due to crystalline silica exposure among jewelry workers in Korea: two case reports. *Ann Occup Environ Med*. 2017;29:18. doi:10.1186/s40557-017-0176-x.
5. Miranda AA, Nascimento AC, Peixoto IL, Mendonça JA, Barbosa CMG, Correia EF. Erasmus syndrome: silicosis and systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(3):310–313.
6. Patro M, Girija A, Sarkar S, Mohapatra PR, Shirgaokar R. Exploring the impact of occupational silica exposure progressing to systemic sclerosis: a report on the development of silica-induced systemic sclerosis cases. *Cureus*. 2024;16(2):e54595. doi:10.7759/cureus.54595.
7. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A311–318. doi:10.1016/j.autrev.2009.11.003.
8. Shtraichman O, Blanc PD, Ollech JE, Fireman E, Merims S, Kendler DL, et al. Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone. *Occup Med (Lond)*. 2015;65(6):444–450. doi:10.1093/occmed/kqv073.
9. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Nizdo EH, Churchill AR, Zeiss EA. Silica, silicosis, and progressive systemic sclerosis. *Br J Ind Med*. 1985;42(12):838–843. doi:10.1136/oem.42.12.838.
10. Wardyn PM, Edme JL, de Broucker V, Caëls J, Beaugas C, Imbernon E, et al. Occupational exposure to crystalline silica in a sample of the French general population. *J Occup Med Toxicol*. 2024;19:3. doi:10.1186/s12995-024-00402-w.
11. Akgündüz B. The relationship between connective tissue disease and autoantibody positivity in pneumoconiosis cases. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(10):e41702. doi:10.1097/MD.00000000000041702.
12. Lescoat A, Rimar D, Farge D. Systemic sclerosis, silica exposure and cellular therapies: the sand in the gears? *Rev Med Interne*. 2024;45(7):431–436. doi:10.1016/j.revmed.2024.02.003.
13. Walecka I, Roszkiewicz M, Malewska A. Potential occupational and environmental factors in SSc onset. *Ann Agric Environ Med*. 2018;25(4):596–601. doi:10.26444/aaem/75894.
14. Thoreau B, Eustache M, Fievet A, Lasfargues G, Plantier L, Diot E. Independent association between occupational exposure and decline of FVC in systemic sclerosis: a multicenter recruitment retrospective cohort study. *Chest*. 2022;161(4):1011–1021. doi:10.1016/j.chest.2021.11.009.
15. Magnant J, de Monte M, Guilmot JL, Lasfargues G, Diot P, Asquier E, et al. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1713–1718.
16. Aguila LA, da Silva HC, Medeiros-Ribeiro AC, Bunjes BG, Luppino-Assad AP, Sampaio-Barros PD. Is exposure to environmental factors associated with a characteristic clinical and laboratory profile in systemic sclerosis? A retrospective analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(6):1143–1150. doi:10.1007/s00296-020-04693-3