



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# TÉCNICAS DE IMAGEN EN PATOLOGÍA OSTEMUSCULAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Patricia Corzo García

Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

2022

**Tesis doctoral**

**TÉCNICAS DE IMAGEN EN PATOLOGÍA OSTEMUSCULAR EN  
EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Doctoranda: Patricia Corzo García

Directores: Jordi Monfort Faure.  
Tarek-Carlos Salman-Monte.

Tutor: Juan Pedro-Botet Montoya.

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2022

*A mis abuelos,*

*a mi abuelo Luis,  
por plantar la semilla de la pasión por la medicina  
y el pensamiento crítico,*

*a mi abuelo Antonio,  
por muchísimas cosas,  
que voló en medio de la vorágine de la redacción final de esta tesis.*

*A los dos les hubiese encantado ver este trabajo finalizado.*

### *Agradecimientos especiales*

A mis padres, por regarme día a día con cariño y abonarme con increíbles valores humanos, tan necesarios en la vida y en esta profesión. Por acompañarme, literal y figurado, en todos mis viajes, creciendo a mi lado ejerciendo solo la presión justa; siendo el mejor tutor que he podido tener. Sin ellos, definitivamente no sería el árbol maduro en el que espero convertirme.

### *Agradecimientos*

Agradezco a todas las personas que me han apoyado tanto personal como profesionalmente y han creído en mí, mi crecimiento y mi capacidad, durante todos estos años. Sin sus nutrientes no hubiera sido posible hacer esta tesis. Algunas siguen a mi lado o trabajando conmigo, otras ya no están. El recuerdo de todas ellas estará en mí para siempre.

A los directores de esta tesis, el Dr. Monfort y el Dr. Salman, por su disponibilidad infinita y apoyo, su esfuerzo para que no me torciese, por guiarme en el brumoso mundo de la investigación, por confiar en mí y por haber creído siempre que la gran copa de este árbol saldría adelante, incluso en los momentos más difíciles.

A Tarek, además, por contagiarme su pasión por el lupus, la investigación y la preocupación por los pacientes cuando yo era solo un pequeño tallo; si hoy puedo considerarme un árbol con sabiduría sobre el LES es gracias a él.

Al Dr. Pedro-Botet, tutor de esta tesis, por brindarme su tiempo y apoyo.

A la Dra. Pros, Ana, por empaparame las hojas de pasión por la medicina, por guiarme en mi crecimiento sin prejuicios, por enseñarme que el paciente va siempre por delante de todo y, aunque ella no lo recuerde, enseñarme el concepto de incertidumbre y su aceptación. Por ser la mejor tutora de enfermedades autoinmunes sistémicas que podía tener esta planta desde sus inicios.

A la Dra. Lisbona, Mapi, por empujarme a probar la investigación. Quien me iba a decir, cuando tenía solo algunas ramas débiles, que hoy sería una de mis pasiones. Sin ese ánimo inicial, esta tesis doctoral hoy sería impensable. Te echamos de menos.

A todo el servicio de Reumatología del Hospital del Mar, adjuntos y residentes, por acogerme cuando llegué en forma de esqueje, por aportarme sus enseñanzas, el trabajo en equipo y enseñarme a resistir ante los vientos de otoño y las heladas de invierno.

Al Dr. Barceló y su equipo, por acogerme cuando era un árbol joven, crecían mis raíces y necesité un trasplante a un terreno llano. Sin su confianza no estaría creciendo, hoy, en un campo fértil. También te echamos de menos.

A la Dra Farietta, Sandra, por ser el mejor árbol compañero que alguien querría tener creciendo a su lado. Por apoyarme, conocerme, entender que mis hojas viran de verde intenso a marrón oscuro con una facilidad inmensa y saber mirar a través de ellas sin dejarse cegar. Por dejarme mirar entre sus hojas cada día.

A todo el equipo de Medicina del Hospital Plató, siempre en nuestro recuerdo, por hacerme formar parte de su gran bosque.

A las Dras. Rubio y Suárez, Paula y Ana, por animarme siempre, haciéndome creer que es primavera en cualquier momento del año. Por escucharme. Por entender cuando no quiero hablar. Por conocer cada una de mis hojas. Por estar, siempre.

A la Piscifactoría, por ser un arroyo inagotable de agua fresca cerca de mí.

A la Dra. Carrión, Irene, y a Jone, por su ayuda inmensurable.

A Sergi Mojal y Xavier Durán, por su infinita paciencia y disponibilidad, por sus brillantes análisis estadísticos.

A la Societat Catalana de Reumatologia y GSK, por confiar en este proyecto de investigación.

Por descontado, a los pacientes, porque sin ellos todo esto sería imposible. Por su colaboración desinteresada a pesar de su sufrimiento. Por creer en nosotros y acercarse a nuestra sombra.

Y, evidentemente, a Ramón y a Rita, por su compañía incondicional.

## Listado de abreviaturas

Ac	Anticuerpos
ACPA	Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado
ACR	American College of Rheumatology
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AFL	Anticuerpos anti fosfolípidos
ANA	Anticuerpos anti nucleares
anti dsDNA	Anticuerpos anti DNA de doble cadena
anti- Sm	Anticuerpos anti Smith
anti-RNP	Anticuerpos anti RNP
anti-SSA (La)	Anticuerpos anti SS-B (La)
anti-SSA (Ro)	Anticuerpos anti SS-A (Ro)
AR	Artritis reumatoide
AZA	Azatioprina
BILAG	British isles lupus assessment group
BILD	Brief Index of Lupus Damage
BLyS/BAFF	Estimulador de linfocitos B (BLyS, del inglés: B lymphocyte stimulator, también conocido como BAFF: B-cell activating factor)
C (C3, C4, CH50)	Fracción del complemento
CMC	Articulación carpometacarpiana
CMV	Citomegalovirus
DMO	Densidad mineral ósea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EBV	Virus de Epstein Barr
ECG	Electrocardiograma
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
ECO	Ecografía
EN	Escala numérica
ERT	Enfermedad renal terminal

EVA	Escala visual analógica
FAME	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad
FR	Factor reumatoide
FSS	Fatigue severity scale
GCC	Glucocorticoides
HCQ	Hidroxicloroquina
IC	Articulación intercarpiana
IF	Articulaciones interfalángicas
IFN	interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
LAI	Lupus activity Index
LDA	Low disease activity
LDIQ	Lupus Damage Index Questionnaire
LEC	Lupus eritematoso cutáneo
LECA	Lupus eritematoso cutáneo agudo
LECS	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
LEF	Leflunomida
LES	Lupus eritematoso sistémico
L-QoL	Lupus Quality of Life
LupusQoL	Lupus Quality of Life
MC	Metacarpos
MCF	Articulaciones metacarpofalángicas
miRNA	Micro-RNA
MMF	Micofenolato
MTX	Metotrexato
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
ONA	Osteonecrosis avascular
PCR	Proteína C reactiva

PRO	Patient reported outcome (resultados reportados por pacientes)
QoL	Quality of life – calidad de vida
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System
R-C	Articulación radiocarpiana
RFA	Reactantes de fase aguda
RM	Resonancia magnética
RME	Razón de mortalidad estándar
RNA	Ácido ribonucleico
Rx	Radiografía simple
s/n	si/no
SAF	Síndrome antifosfolípido
SDI	Systemic Lupus International collaborating clinics/American College of Rheumatology – Damage Index
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
SF-36	36 items Survey Short Form
SFI	SELENA-SLEDAI Flare Index
SLAM	Systemic Lupus Activity Index
SLAQ	Systemic Lupus Activity Questionnaire
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus disease Activity Index
SLEQOL	SLE-specific Quality of Life Instrument
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinic
SS	Sujeto sano
SSC	SLE Symptom Checklist
TLR	Toll-like receptors
TSS	Tenosynovitis score system for RA
UK	United Kingdom
UV	Ultravioleta
VGM	Valoración global del médico
VN	Valor normal

VSG

Velocidad de sedimentación globular

### Índice de figuras

1. Fases de la enfermedad .....	20
2. Inmunopatogenia.....	20
3. Genes implicados en el LES.....	21
4. Clasificación de la nefritis lúpica.....	27
5. Estructura para la clasificación del LES según los diferentes criterios .....	30
6. Recomendaciones EULAR del tratamiento del LES.....	38
7. Recomendaciones para el tratamiento de las manifestaciones musculoesqueléticas del LES.....	39

### Índice de tablas

1. Tabla 1: Criterios clasificatorios de LES, ACR, propuestos en 1982 y revisados en 1997 .....	31
2. Tabla 2: Criterios de clasificación del LES, grupo SLICC, 2012 .....	32
3. Tabla 3: Criterios de clasificación del LES EULAR/ACR 2019 .....	34
4. Tabla 4: resumen de los artículos de evaluación musculoesquelética mediante RM .....	49
5. Tabla 5: Resultados ECO-LES: trabajo 1 .....	68
6. Tabla 6: Resultados RM-LES – trabajo 2 variables demográficas ..	71
7. Tabla 7: Resultados RM-LES – trabajo 2: comparación de lesiones por RM entre grupos .....	72
8. Tabla 8: Resultados RM-LES – trabajo 2: comparación de lesiones entre LES y sujetos sanos .....	73
9. Tabla 9: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "al menos una erosión por RM".....	75
10. Tabla 10: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de erosiones en RM" .....	76

11. Tabla 11: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de sinovitis en RM" .....	77
12. Tabla 12: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de edema óseo en RM" .....	79
13. Tabla 13: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de tenosinovitis en RM" .....	80
14. Tabla 14: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de peritendinitis en RM" .....	81
15. Tabla 15: Actualización de los artículos de evaluación musculoesquelética mediante RM, se añade la contribución de este trabajo.....	87

## Índice

ABSTRACT .....	14
RESUMEN.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	17
<b>1.1 Lupus eritematoso sistémico .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1.1 Concepto.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1.2 Epidemiología.....</b>	<b>18</b>
1.1.2.1 Incidencia.....	18
1.1.2.2 Mortalidad .....	19
<b>1.1.3 Etiopatogenia.....</b>	<b>19</b>
1.1.3.1 Factores genéticos.....	21
1.1.3.2 Factores ambientales.....	22
1.1.3.3 Factores hormonales .....	23
1.1.3.4 Factores inmunorreguladores y epigenéticos .....	23
<b>1.1.4 Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>24</b>
1.1.4.1 Síntomas sistémicos .....	24
1.1.4.2 Manifestaciones mucocutáneas .....	24
1.1.4.3 Manifestaciones musculoesqueléticas.....	25
1.1.4.4 Manifestaciones hematológicas .....	26
1.1.4.5 Manifestaciones neuropsiquiátricas.....	26
1.1.4.6 Manifestaciones renales.....	27
1.1.4.7 Manifestaciones cardiopulmonares .....	28
1.1.4.8 Manifestaciones gastrointestinales.....	28
1.1.4.9 Otras (incluidas complicaciones obstétricas).....	28
<b>1.1.5 Diagnóstico y clasificación.....</b>	<b>29</b>
<b>1.1.6 Evaluación de la actividad, daño acumulado y discapacidad.....</b>	<b>35</b>
1.1.6.1 Índices para evaluar la actividad lúpica .....	35
1.1.6.2 Índices para evaluar el daño acumulado .....	36
1.1.6.3 Índices para evaluar la discapacidad y la calidad de vida relacionada con la salud .....	36
1.1.6.4 Índices para la medición del brote lúpico.....	37
<b>1.1.7 Tratamiento.....</b>	<b>38</b>
<b>1.1.8 Pronóstico .....</b>	<b>39</b>
<b>1.2. Manifestaciones musculoesqueléticas en el lupus.....</b>	<b>41</b>
<b>1.2.1. Conceptos .....</b>	<b>41</b>
<b>1.2.2. La afectación musculoesquelética en el LES .....</b>	<b>41</b>
<b>1.2.3. Evaluación mediante técnicas de imagen .....</b>	<b>44</b>
1.2.3.1. Técnicas.....	44

1.2.3.2.	Evaluación musculoesquelética del LES mediante ECO.....	45
1.2.3.3.	Evaluación musculoesquelética del LES mediante RM .....	46
<b>1.2.4.</b>	<b>La afectación musculoesquelética inflamatoria subclínica.....</b>	<b>50</b>
2.	HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....	51
<b>2.1.</b>	<b>Hipótesis .....</b>	<b>52</b>
<b>2.2.</b>	<b>Justificación .....</b>	<b>52</b>
3.	OBJETIVOS .....	54
4.	METODOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.....	56
<b>4.1.</b>	<b>Población a estudio.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2.</b>	<b>Diseño, variables y herramientas especiales .....</b>	<b>60</b>
<b>4.3.</b>	<b>Consideraciones éticas.....</b>	<b>63</b>
<b>4.4.</b>	<b>Financiación .....</b>	<b>63</b>
<b>4.5.</b>	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>63</b>
5.	RESULTADOS.....	65
6.	DISCUSIÓN.....	83
7.	CONCLUSIONES .....	107
8.	LÍNEAS DE FUTURO .....	109
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	111
10.	ANEXO.....	125
<b>10.1.</b>	<b>Evaluación del desenlace a largo plazo de dos grupos de pacientes según las alteraciones basales objetivadas mediante ECO.....</b>	<b>126</b>

## ABSTRACT

Joint involvement in SLE is the most frequent manifestation and shows a wide heterogeneity. It has not a valid classification and it is usually underestimated, when studied by plain radiography. Subclinical inflammatory musculoskeletal (MSK) involvement is not well known. High resolution imaging technics show a high prevalence of inflammatory abnormalities. Some studies by ultrasound (US) have been made, but studies by magnetic resonance imaging (MRI) are very rare. Moreover, clinical, demographical and serological clusters related to MSK abnormalities are not well established. These alterations are known to be related to pain, fatigue and functional disability, and the latest contribute to health-related quality of life (HRQoL) related to SLE; its impact on health-related quality of life has not been well established in these patients either.

In this doctoral project we aim to:

- Describe the prevalence of joint and tendon involvement in hand and wrist of SLE patients, either with clinical arthritis, arthralgia or asymptomatic and compare it with healthy subjects using contrasted MRI.
- Determinate if there is a demographic, clinic or serological profile related to inflammatory joint involvement evaluated by contrasted MRI.
- Study the relation between joint and tendon involvement confirmed by contrasted MRI and these patient related outcomes (PRO).
- Evaluate the long-term prognosis of patients with US abnormalities at baseline in a prospective study

We found SLE patients to have a high prevalence of inflammatory musculoskeletal alterations by contrasted MRI, even if asymptomatic. Not only tenosynovitis but peritendonitis is also present. When MSK alterations are present in MRI, patients are mainly older and have less renal involvement, receiving more methotrexate (MTX) and less mycophenolate than those who do not have MSK involvement. Also, they have a worse HRQoL measured by pain, fatigue and functional disability.

When US abnormalities are found and followed during time (6 years), patients affected by MSK symptoms receive more immunosuppressants (MTX), describing a specific long-term outcome.

This work highlights, not only the high prevalence of inflammatory abnormalities identified by high resolution imaging tests in SLE patients, but also a different outcome, which should lead clinicians to be more aware about these patients and if possible, confirm these data in larger cohorts.

## RESUMEN

La afectación articular en el lupus eritematoso sistémico (LES) es la más frecuente, siendo ésta una enfermedad multisistémica y muy heterogénea. Cualquier estructura osteomuscular puede verse afectada. La afectación articular va desde artralgiás autolimitadas a severa artropatía deformante. Clásicamente se había considerado una afectación no erosiva, pero la aplicación de nuevas técnicas de imagen más sensibles muestra, no solo una prevalencia de lesiones inflamatorias más alta de lo esperado, sino una importante presencia de erosiones. Existen varios artículos realizados con ecografía (ECO), pero los estudios mediante resonancia magnética (RM) son muy escasos. Además, no se han establecido grupos clínicos, serológicos o demográficos que puedan estar relacionados con las manifestaciones musculoesqueléticas en el LES. Por otra parte, es bien sabido que esta afectación afecta a la calidad de vida de los pacientes y que puede comportar un diferente pronóstico a largo plazo.

En este trabajo doctoral se pretende:

- Estudiar la prevalencia de las lesiones inflamatorias musculoesqueléticas mediante RM, en pacientes con LES, sintomáticos o asintomáticos para este dominio, y compararlos con sujetos sanos.
- Establecer si existe un patrón característico que se relacione con las alteraciones musculoesqueléticas.
- Evaluar cómo afectan las manifestaciones musculoesqueléticas en el LES a la calidad de vida.
- Estudiar, en pacientes inicialmente evaluados mediante ECO, si los que presentan alteraciones inflamatorias ecográficas tienen un pronóstico diferente a largo plazo.

Tras los dos trabajos de investigación, se ha objetivado una alta prevalencia de lesiones inflamatorias mediante RM (sinovitis, erosiones, edema óseo, tenosinovitis, peritendinitis) incluso en pacientes asintomáticos, en comparación con sujetos sanos. Cuando se encuentran alteraciones por RM, los pacientes presentan una edad mayor, menor afectación renal y un diferente uso de tratamientos (mayor uso de metotrexato y menor de micofenolato). Estos pacientes, presentan, además peor calidad de vida (QoL) medida a través de escalas de dolor, fatiga y disfuncionalidad.

En aquellos pacientes que se estudió de forma prospectiva (6 años) se encontró que aquellos con lesiones ecográficas al inicio, continúan manifestando clínica a este nivel a lo largo del tiempo y reciben más metotrexato que el resto.

Esta tesis doctoral enfatiza la necesidad de usar técnicas de imagen de alta sensibilidad (ECO o RM) para la evaluación musculoesquelética de los pacientes con LES, incluso en aquellos asintomáticos. A su vez, establece un posible patrón clínico asociado, que deberá estudiarse en estudio de grandes cohortes.

## 1. INTRODUCCIÓN

## **1.1 Lupus eritematoso sistémico**

### **1.1.1 Concepto**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y multisistémica, con un muy amplio rango de manifestaciones clínicas, convirtiéndola en una enfermedad heterogénea de difícil diagnóstico y su manejo, a menudo, un reto para el clínico.

Debido a la gran variedad de órganos que se pueden ver afectados, entre ellos órganos vitales, el LES puede llegar a ser una enfermedad mortal. Por suerte, en la mayoría de los casos se comporta como una enfermedad crónica de curso a brotes. Sin embargo, esto producirá una acumulación de daño estructural a lo largo de los años, que puede llegar a ser debilitante, afectando de forma importante a la calidad de vida de los pacientes afectados.<sup>1</sup>

### **1.1.2 Epidemiología**

El LES es una enfermedad de distribución mundial, aunque se han identificado diferencias geográficas, étnicas y de género.<sup>2-4</sup>

#### **1.1.2.1 Incidencia**

La incidencia en la región mediterránea, donde se recogerán los pacientes de este trabajo, es muy variable oscilando entre 2 casos por 100.000 habitantes/año en Italia y 8.6 casos por 100.000 habitantes/año en Creta, siendo en España de entre 1.9 a 3.6 casos por 100.000 habitantes/año.<sup>2-4</sup> Datos recientes, recogidos del estudio español EPISER2016 muestran una prevalencia en España de 210 casos por 100.000 habitantes.<sup>5</sup>

En los estudios epidemiológicos que evalúan la incidencia según la etnia, se observa una importante variedad interracial, siendo los pacientes afroamericanos e hispanos los más afectados por el LES y los caucásicos los menos.<sup>2-4</sup> En todos los estudios publicados hasta la fecha, las mujeres presentan una mayor incidencia de LES respecto a los hombres, con una relación de 9:1, independientemente de la etnia y la edad. El pico de inicio

de la enfermedad en las mujeres se centra en la tercera década de la vida, siendo más tardío en los hombres, alrededor de la quinta.<sup>2-4</sup>

#### 1.1.2.2 Mortalidad

Se ha recogido un incremento de la mortalidad prematura en los pacientes diagnosticados de LES de hasta el doble, en comparación con individuos sin este diagnóstico, tanto por causas específicas del LES como por todas las causas.<sup>6,7</sup>

La razón de mortalidad estándar (RME) por causas específicas está aumentado de forma significativa para la enfermedad renal (RME 4.689), enfermedad cardiovascular (RME 2.253) e infección (RME 4.980), pero no para la enfermedad neoplásica (RME 1.163).<sup>6</sup> En una revisión sistemática de la literatura reciente<sup>8</sup> se confirma un RME global de entre 1.9 y 4.6.

A pesar de que estos datos continúan siendo ciertos, en los últimos años, los avances científico-tecnológicos y terapéuticos y con ellos la mejoría de la prevención de algunas causas de muerte, han mejorado la supervivencia a corto-medio plazo de estos pacientes.<sup>9</sup> Hace 50 años se estimaba una mortalidad cercana al 50% a los cinco años, estimándose actualmente una supervivencia del 90% a los 10 años del diagnóstico.<sup>10</sup>

#### 1.1.3 Etiopatogenia

El LES se caracteriza por una respuesta autoinmune aberrante, cuyas causas aún no han sido completamente aclaradas. Es imposible explicar la etiopatogenia del lupus mediante un único motivo. Considerándose de causa multifactorial, existen diferentes mecanismos externos que, en una persona sana genéticamente predispuesta, en un entorno concreto, llevan a una desregulación de la autotolerancia (fase preclínica).

Tras esta activación inmune, el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (como IL-5, IL-6, interferón tipo I, -BLyS/BAFF), la formación de autoanticuerpos (anti dsDNA, anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Sm y anti-RNP) y complejos inmunes específicos y la constante exposición a autoantígenos (debida al aumento de la NETosis, la alteración de la aclaración de debris apoptóticos y una fagocitosis deficitaria) mantiene la autorreactividad de los linfocitos en un bucle de retroalimentación positiva,

generando inflamación crónica y provocando un daño sistémico tisular multiorgánico.<sup>11,12</sup>

De hecho, tanto la presencia de autoanticuerpos y de interleucinas como la hiperactivación crónica del interferón I (llamada *firma del interferón*) son detectados años antes de la aparición de la enfermedad en individuos estudiados.

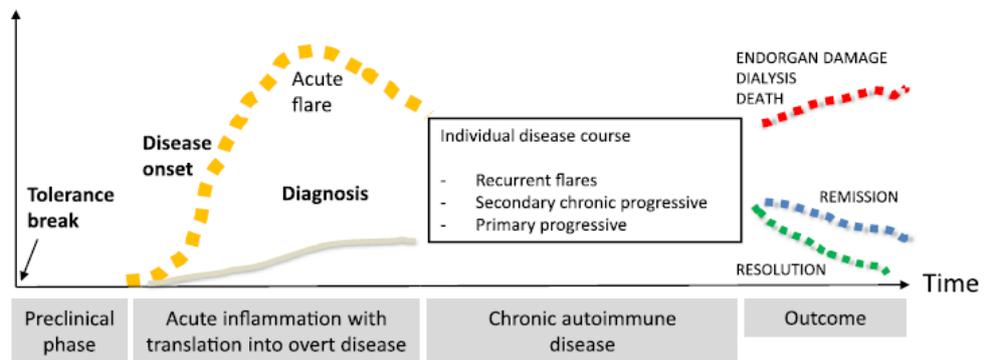


Ilustración 2: fases de la enfermedad: Rose T, Dörner T. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017 Jun;31:321-333

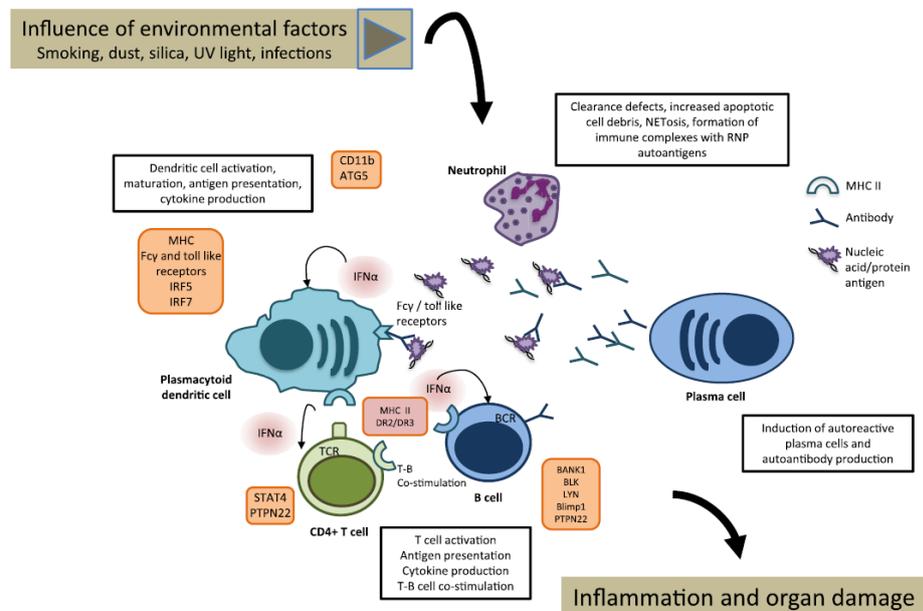


Ilustración 1: Inmunopatogénesis - Rose T, Dörner T. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017 Jun;31:321-333

### 1.1.3.1 Factores genéticos

Se considera que existe una predisposición genética a desarrollar la enfermedad asociada a diversas alteraciones a este nivel.

La concordancia entre gemelos monocigóticos es de alrededor del 25% mientras que se reduce al 2% en gemelos heterocigotos.

Mediante mapeo genético de familias con varios integrantes afectados por LES, se han identificado más de 80 alteraciones genéticas que podrían estar relacionadas tanto en el desarrollo de la enfermedad como con las diferentes manifestaciones clínicas de ésta (expresión modificada de PCR ligada al LES, procesamiento de los inmunocomplejos, alteraciones del aclaramiento de los productos de la apoptosis, netosis, alteración en la regulación de los linfocitos T y B, señalización ligada al sistema del interferón...)

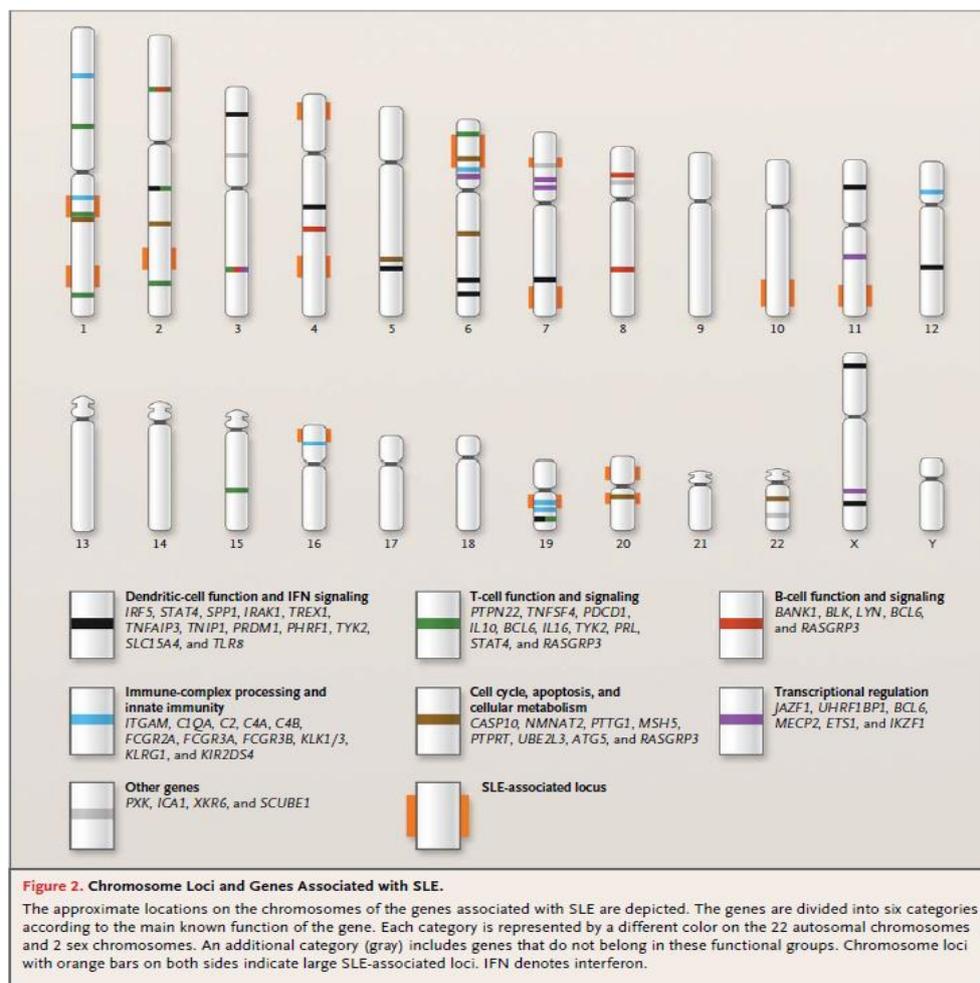


Ilustración 3: genes implicados - George C. Tsokos et al. N Engl J Med 2011;365:2110-21.

La asociación más pronunciada se ha encontrado para el HLADR2/DR3, seguida de BLK y PTPN22.<sup>11,13</sup>

#### 1.1.3.2 Factores ambientales

- Infecciones virales y bacterianas, como el virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) o parvovirus B19 se han visto relacionados con un aparente “botón de inicio” de la activación inmune y la inflamación crónica, mimetizando antígenos reconocido por las células B e induciéndolas a generar anticuerpos (Ac). Se ha visto que el antígeno 1 del EBV (EBNA-1) contiene regiones homólogas a secuencias de autoanticuerpos como el Anti-Ro60, anti-RNP, anti-La y anti-Sm.

La hiperactivación conocida en el LES del IFN tipo I, a través del reconocimiento de patrones por parte de los *toll-like receptors* (TLR), causante de la cascada inflamatoria, es similar a la producida por infecciones bacterianas. Algunas endotoxinas bacterianas, como los lipopolisacáridos, conducen a la producción de Ac mediante la activación de los TLR (TLR4). En el LES, la activación de los TLR4 se ha observado en los órganos afectados y correlaciona con el nivel de actividad.<sup>11,12</sup>

- Exposición solar - luz ultravioleta (UV) y vitamina D. La exposición a la luz UV produce un aumento de la apoptosis de los queratinocitos con la consecuente exposición de autoantígenos, que, junto a la conocida falta de autoaclaramiento, causaría la precipitación de inmunocomplejos, pudiendo ser el responsable del inicio de la inflamación. Por otra parte, el déficit de vitamina D se ha visto relacionado con la presencia de varias enfermedades autoinmunes y su déficit correlaciona con los índices de actividad del LES. Conociendo su función reguladora del sistema inmune, no sería extraño pensar que fuese un factor de riesgo para el inicio del LES, pero dado que el 80% de los pacientes con LES presenta fotosensibilidad y por lo tanto usa protección UVA-UVB, disminuyendo así sus niveles, su relación no queda aclarada.<sup>11</sup>

- Exposiciones ambientales y laborales. Se ha demostrado una relación causal del tabaco, la exposición a la sílice, pesticidas, mercurio y algunos fármacos como la hidralacina, quinidina y procainamida. Estos

intervendrían en la regulación de la transcripción génica del individuo sano genéticamente predispuesto (apartado 1.1.3.4.)

#### 1.1.3.3 Factores hormonales

Es probable que exista un importante rol de las hormonas femeninas; aunque un rol protector de las hormonas masculinas o un efecto causal ligado al cromosoma X no puede descartarse. Existen varios estudios en los que se estudia la relación del tratamiento hormonal con la frecuencia y la gravedad de los brotes en esta enfermedad, con resultados poco reveladores.<sup>14,15</sup>

#### 1.1.3.4 Factores inmunorreguladores y epigenéticos

La interacción entre factores ambientales y el individuo puede modificar diferentes mecanismos epigenéticos, como, por ejemplo, la metilación del ADN o la modificación post-translacional de histonas y microRNA, regulando de forma alterada la expresión génica. Se ha observado que la mayoría de los lugares de metilación se encuentran hipometilados en pacientes afectados de LES. En este contexto, se ha visto una hipometilación de los loci asociados a la señalización mediada por IFN tipo I tanto de los linfocitos T como B, provocando una hipersensibilización a esta señal. El tabaco, la hidralazina y la procainamida son conocidos por su capacidad de alterar la metilación del ADN, en el caso del tabaco incluso a largo plazo. Otra posibilidad es la implicación de los miRNA, involucrados en la regulación de hasta el 90% de los genes codificadores de proteínas. Los miRNA se han visto alterados en varias enfermedades autoinmunes. En el LES parece que el miRNA que modula la expresión de la proteína Lyn (tirosin kinasa de señalización de los linfocitos B) se encuentra aumentado, disminuyendo la función de esta última. Esto facilitaría la proliferación de las células B y la producción anormal de autoanticuerpos.<sup>11</sup> Esta alteración de la modulación de las células B autorreactivas, se vería además expandida en la periferia, por el aumento de la supervivencia de éstas, a causa del aumento del factor de activación de células B o estimulador de linfocitos B (BLyS/BAFF) observado en los pacientes con LES.<sup>12</sup>

#### 1.1.4 Manifestaciones clínicas

El LES es una enfermedad heterogénea, caracterizada por periodos de inactividad alternados con brotes de enfermedad activa.<sup>14-17</sup>

##### 1.1.4.1 Síntomas sistémicos

Los síntomas constitucionales son frecuentes en el LES (hasta el 90%): fatiga, malestar general, febrícula y pérdida de peso.<sup>17,18</sup>

En cuanto a la fatiga, se ha visto que no siempre correlaciona con la presencia de nuevos brotes y muchas pacientes están concomitantemente diagnosticadas de fibromialgia,<sup>19,20</sup> por lo que es un síntoma de difícil catalogación.

En el caso de la fiebre, en los pacientes con LES, es obligatorio descartar una infección como causa de ésta, ya que las infecciones son, a día de hoy, la causa principal de muerte en los pacientes con LES.<sup>8,21</sup>

##### 1.1.4.2 Manifestaciones mucocutáneas

Las manifestaciones mucocutáneas llegan a afectar al 80% de los pacientes.<sup>18,22</sup> Podemos diferenciarlas en específicas del LES o inflamatorias inespecífica.

- Específicas - Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC):

- Lupus cutáneo agudo (LECA): “localizado”: comúnmente conocido como rash malar o rash en alas de mariposa, en pómulos y arco nasal, respetando el surco nasogeniano, pruriginoso, eritematoso e indurado, de inicio abrupto tras exposición solar, de larga duración y con desaparición sin cicatriz; o “generalizado”: de mismas características, apareciendo en otras zonas fotoexpuestas

- Lupus cutáneo subagudo (LECS): de aparición generalizada, en zonas fotoexpuestas, eritematoso, no indurado, que puede tener morfología maculopapular o anular con aclaramiento central, de larga duración y curación generalmente sin cicatriz. Es más frecuente en pacientes con Ac anti-Ro, puede ser producido por algunos fármacos como la hidralazina y también puede verse en pacientes con síndrome de Sjögren o artritis reumatoide.

- Lupus cutáneo crónico (LECC): se incluyen en este subgrupo el lupus discoide, forma más frecuente, consistente en maculopápulas endurecidas,

de forma discoide, pruriginosas y que curan dejando cicatriz, provocando alopecia cicatricial si aparecen en el cuero cabelludo; la paniculitis lúpica, en forma de induraciones profundas, marronáceas o nódulos subcutáneos; perniosis lúpica, lesiones inflamatorias eritematosas dolorosas en dedos; lupus *túmidus*, en forma de placas edematosas, eritematosas, sin afectación de la epidermis; el lupus hipertrófico, lesiones similares al carcinoma escamoso; y la lívedo reticularis, coloración púrpura en forma de red visible bajo la piel generalmente de las extremidades inferiores, que podría estar en relación con la inflamación de venas de mediano calibre, sobre todo en presencia de AFL.

- Úlceras bucales y nasales: redondeadas de límites definidos, eritematosas, con petequias o telangiectasias, que pueden ser atróficas o ulceradas. La localización más frecuente es el paladar duro y la mucosa yugal.
- Lesiones cutáneas inespecíficas: vasculitis cutánea, telangiectasias, fenómeno de Raynaud, liquen plano, lesiones bullosas, eritromelalgia, eritema periungueal...

#### 1.1.4.3 Manifestaciones musculoesqueléticas

Junto a los síntomas sistémicos, se tratan probablemente de las manifestaciones más frecuentes del LES, llegando hasta el 97% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Incluyen las artralgias, artritis, artropatía de Jaccoud, tenosinovitis, miopatía inflamatoria, osteoporosis y necrosis ósea avascular.<sup>1,17,18,23-30</sup> Algunas manifestaciones del sistema musculoesquelético en el LES, si bien no son puramente de causa inflamatoria, como la osteoporosis, y más bien multifactoriales, intervienen sobre todo en el daño crónico acumulado a largo plazo.<sup>26</sup>

Las artralgias, artritis y tenosinovitis en el LES son muy frecuentes y suelen ser migratorias. La artritis en el LES clásicamente se ha descrito como no erosiva basándose en la radiografía simple (Rx),<sup>1,24,29,30</sup> pero este paradigma está cambiando en los últimos años con la aparición y uso en la reumatología de las nuevas técnicas de imagen más modernas y sensibles, la ecografía (ECO) y la resonancia magnética (RM).<sup>31,32</sup>

Dado que el estudio de esta afección es el motivo principal de esta tesis doctoral, este apartado se desglosará de forma extensa en el capítulo 1.2 y dará respuesta a varias de las incógnitas de hoy día en el apartado

resultados y discusión. En este trabajo doctoral, se hace referencia a estas últimas cuando se habla de las alteraciones musculoesqueléticas en el LES, por ser el objetivo de estudio.

#### 1.1.4.4 Manifestaciones hematológicas

Las citopenias son también frecuentes, llegando hasta el 50%.<sup>18,33</sup>

La anemia generalmente es debida al bloqueo por trastorno crónico, pero puede ser también hemolítica coombs positivo o microangiopática, en este caso generalmente asociada al síndrome antifosfolípido (SAF). La leucopenia, linfopenia y neutropenia son también frecuentes y pueden llegar a ser severas. No hay que olvidar que varios de los fármacos utilizados para el tratamiento del LES también pueden causar aplasia medular y provocar citopenias. La plaquetopenia puede estar relacionada con la propia enfermedad, asociada a SAF y a los Ac antiplaquetarios de éste o raramente a la presencia de púrpura trombótica trombocitopénica.

#### 1.1.4.5 Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>18,34</sup> son aún un reto tanto diagnóstico como terapéutico en los pacientes con diagnóstico de LES y requieren una evaluación multidisciplinar, pudiendo ser graves y requerir tratamiento rápido y complejo. Pueden ser tanto centrales como periféricas y su prevalencia varía mucho según las series (entre el 37-95%) dado que la cefalea crónica y la ansiedad, por ejemplo, sintomatología muy frecuente en la población general, y la patología isquémica cerebrovascular se encuentra también entre ellas.

Centrándonos en aquellas de causa claramente inflamatoria relacionada con el LES pueden observarse convulsiones, meningitis aséptica, trombosis de los senos venosos cerebrales, síndromes desmielinizantes, mielitis transversa, trastornos del movimiento como la corea, síntomas psiquiátricos, incluida la psicosis franca, monopolineuropatías craneales y periféricas, y otras manifestaciones periféricas como síndromes disautonómicos, miastenia gravis o la polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré).

#### 1.1.4.6 Manifestaciones renales

La nefritis lúpica es un tipo de glomerulonefritis que constituye una de las afecciones más severas del LES. Puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad, llegando a manifestarse hasta en el 60% de los pacientes, según las series.<sup>17,18,35</sup> Se clasifica en 6 clases histopatológicas (determinadas mediante biopsia renal) que representan diferentes manifestaciones y gravedades. *Ilustración 4.*

Aunque el diagnóstico definitivo y oro es la biopsia renal, que además determinara la clase histológica<sup>35,36,37</sup> y, por tanto, también el tratamiento; ésta solo debe realizarse cuando exista sospecha de afectación renal. El cribaje de la nefropatía lúpica se realiza mediante el sedimento urinario y la determinación de proteinuria en una orina de 24 horas. Puede presentarse en forma de proteinuria y/o hematuria y/o leucocituria.

Class	Definition	Clinical findings	Subclasses
I	Minimal mesangial LN	Normal glomeruli by LM, but mesangial immune deposits by IF	None
II	Mesangial proliferative LN	Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by LM, with mesangial immune deposits. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by IF or EM, but not by LM	None
III	Focal LN	Active or inactive focal, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations	III (A): active lesions; focal proliferative LN III (A/C): active and chronic lesions; focal proliferative and sclerosing LN III (C): chronic inactive lesions with glomerular scars; focal sclerosing LN
IV	Diffuse LN	Active or inactive diffuse, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations	IV-S* (A): active lesions; diffuse segmental proliferative LN IV-G* (A): active lesions; diffuse global proliferative LN IV-S* (A/C): active and chronic lesions; diffuse segmental proliferative and sclerosing LN IV-G* (A/C): active and chronic lesions; diffuse global proliferative and sclerosing LN IV-S* (C): chronic inactive lesions with scars; diffuse segmental sclerosing LN IV-G* (C): chronic inactive lesions with scars; diffuse global sclerosing LN
V	Membranous LN	Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphological sequelae by LM and by IF or EM, with or without mesangial alterations. May occur in combination with class III or IV, in which case both classes are diagnosed. May show advanced sclerosis	None
VI	Advanced sclerotic LN	≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity	None

*Ilustración 4: A: Clasificación de la nefritis lúpica del 2003 según International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), revisada en 2018 – Anders et al.<sup>35</sup>*

Su tratamiento se basa en inmunosupresores potentes y GCC a dosis altas, constando de una fase de inducción y una de mantenimiento. Con éste la mayoría de los pacientes entran en remisión completa, pero ésta puede presentar rebotes, ya sean de la misma clase o con cambio de clase histológica, por lo que algunos pacientes necesitarán una rebiopsia para el diagnóstico.

A día de hoy sigue consistiendo en una de las principales causas de morbimortalidad por LES.

También es posible la afectación renal en forma de vasculitis intrarrenal y microangiopatía trombótica primaria de causa lúpica o secundaria a antifosfolípidos (AFL) y la nefropatía intersticial.<sup>35</sup>

#### 1.1.4.7 Manifestaciones cardiopulmonares

Entre los criterios clasificatorios típicos del LES se encuentra la serositis. En este sentido, tanto la pericarditis como la pleuritis son una de las principales manifestaciones cardiopulmonares.<sup>18,38</sup>

También puede verse afectado el miocardio en forma de miocarditis, generalmente asociada a anti-Ro o secundaria al uso de hidroxicloroquina (HCQ). La afectación vascular en forma de endocarditis de Libman-Sacks es relativamente frecuente, sobre todo relacionada con AFL. Por otra parte, es conocido el aumento del riesgo cardiovascular asociado a LES igual que a otras patologías inflamatorias.<sup>39</sup>

Los pulmones pueden verse también afectados en forma de neumopatía intersticial difusa, bien sea como neumonitis intersticial no específica (NINE) o neumonía intersticial usual (NIU); hemorragia alveolar, hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar y síndrome del pulmón encogido.<sup>18,40</sup>

#### 1.1.4.8 Manifestaciones gastrointestinales

Son variadas y pueden afectar a todo el tracto gastrointestinal en forma de vasculitis mesentérica, enteritis lúpica, enteropatía pierdeproteínas, hepatitis autoinmune... Los pacientes con SAF pueden presentar manifestaciones trombóticas asociadas.<sup>18</sup>

#### 1.1.4.9 Otras (incluidas complicaciones obstétricas)

La afectación ocular no es infrecuente, sobre todo en forma de queratoconjuntivitis seca (primaria o en presencia de síndrome de Sjögren secundario), también pueden observarse manifestaciones inflamatorias (vasculitis, uveítis, neuritis...). La afectación auditiva en forma de pérdida neurosensorial repentina es rara pero posible. La enfermedad tromboembólica puede ser secundaria al aumento del riesgo cardiovascular o secundaria a AFL. Las complicaciones obstétricas son

frecuentes, sobre todo en aquellas portadoras de AFL, que pueden provocar abortos y pérdida fetal, preeclampsia y trombosis en la gestante. Por otra parte, las portadoras de anti-Ro y anti-La, que cruzan la barrera placentaria, pueden tener riesgo de bloqueo cardiaco congénito en el neonato.<sup>18</sup>

### **1.1.5 Diagnóstico y clasificación**

El diagnóstico de LES continúa siendo un reto para el clínico. La ausencia de un signo o síntoma patognomónico, la gran variedad de manifestaciones clínicas en los pacientes afectados de LES, e, incluso, las diferentes afectaciones que pueden darse dentro de un mismo órgano o sistema confieren una dificultad diagnóstica que se ha mantenido en el tiempo.

Esto ha provocado un cambio en los criterios clasificatorios del LES a lo largo de los años, intentando por parte de los expertos, mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad. Aunque los criterios clasificatorios no son imprescindibles a la hora de establecer el diagnóstico clínico o de presunción, sí se utilizan para caracterizar de forma correcta a los pacientes y clasificarlos para su inclusión en ensayos clínicos y estudios observacionales.

En los últimos años, los criterios clásicos: criterios clasificatorios ACR de 1982 revisados en 1997 (tabla 1) se han visto sustituidos ya en dos ocasiones.<sup>41,42,43, 44</sup>

Estos conferían igualdad de peso a todas las manifestaciones, dando, además, quizás, excesiva relevancia clínica a las manifestaciones mucocutáneas y escasa a las hematológicas.

En 2012, los criterios del grupo SLICC<sup>42</sup> (tabla 2) introducen, hasta cierto punto, el concepto de “peso”; otorgándole a la confirmación histológica de la nefritis lúpica asociada a Ac la suficiencia para el diagnóstico. Por otra parte, añade criterios de exclusión y acota variables. Sin embargo, incluye demasiadas variables (por ejemplo, en la definición de LECA y LECS en todas sus variantes) que, si bien son típicas de LES y ayudan a aumentar la sensibilidad de estos criterios clasificatorios, muchas de ellas son muy poco prevalentes y entorpecen la “facilidad” de uso.

En los nuevos criterios European League Against Rheumatism/ACR 2019<sup>43</sup> (tabla 3), el concepto "peso" aún gana mayor importancia. Parece obvio para los expertos que existen manifestaciones que *pesan* más que otras. Se necesitan 10 puntos para la clasificación y los "pesos" empiezan en 2 (p.ej.: úlceras orales) y llegan hasta 10 (nefritis lúpica clase III o IV). Por otro lado, simplifican algunos de los criterios del grupo SLICC, centrándose en aquellas manifestaciones más prevalentes y específicas. En esta clasificación aparecen también dos novedades importantes; por una parte, se introduce por primera vez la fiebre no infecciosa (definida como temperatura >38.3°C) como criterio clasificatorio, aunque con un "peso" bajo de 2 puntos; y por otra, se introduce un criterio obligatorio de entrada: títulos de ANA igual o superiores a 1/80, al menos en una determinación.

En la *ilustración 5* se resume la estructura de los diferentes criterios clasificatorios de los últimos años. En las tablas 1, 2 y 3 se muestran los diferentes criterios clasificatorios del LES.

Suspicion of SLE		
ACR	SLICC	EULAR/ACR
any 4 of 11	Histology compatible with lupus nephritis and ANA or anti-dsDNA  OR  any 4 of 17 (at least one immunological)	ANA positive  10 points weighted items (highest in each domain counted only)

*Ilustración 5: estructura para la clasificación según los diferentes criterios: Aringer M et al. New Criteria for Lupus. Curr Rheumatol Rep. 2020;22:18*

Tabla 1: Criterios clasificatorios de LES, ACR, propuestos en 1982 y revisados en 1997 <sup>41</sup>

- Exantema malar:  
Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar, con tendencia a respetarlos pliegues nasolabiales.
- Lupus discoide:  
placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; en ocasiones, con retracción en las lesiones antiguas.
- Fotosensibilidad:  
Exantema cutáneo como resultado de una reacción anormal a la luz solar.
- Ulceras orales o nasofaríngeas:  
ulceras orales, normalmente en paladar, o nasofaríngeas indoloras
- Artritis:  
No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame articular
- Serositis:  
Pleuritis: dolor pleurítico o roce pleural o derrame pleural. Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o derrame
- Afección renal:  
Proteinuria persistente >500mg/24h o >3 cruces. Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto
- Afectación neurológica:  
Convulsiones no explicadas por otra causa. Psicosis no explicable por otra patología
- Afectación hematológica:  
anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia (<4000/ul) en al menos 2 determinaciones, o linfopenia (<1500/ul) en al menos no determinaciones, p trombopenia (<10000/ul) en ausencia de fármacos inductores
- Alteración inmunológica  
Anticuerpos anti-DNAs positivos a título anormal o anticuerpo anti-Sm positivo, o AFL positivos
- Anticuerpos antinucleares:  
Positivos a títulos elevados en cualquier momento y en ausencia de otra causa

Para el diagnóstico se requieren cuatro o más criterios, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (especificidad y sensibilidad del 96%)

Tabla 2: Criterios de clasificación del LES, grupo SLICC, 2012 <sup>42</sup>

Criterios clínicos

1. Lupus cutáneo agudo: eritema malar (no se incluye el eritema discoide malar), lupus ampollar, variante de lupus eritematoso sistémico con necrólisis epidérmica tóxica, eritema lúpico maculopapular, eritema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis)  
o Lupus cutáneo subagudo: lesiones psoriasiformes no induradas o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin dejar cicatrices, a veces con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias
2. Lupus cutáneo crónico: erupción discoide clásica, erupción discoide localizada (por encima del cuello), erupción discoide generalizada (por encima y por debajo del cuello), lupus hipertrófico (verrugoso), paniculitis lúpica (profunda), lupus mucoso, lupus eritematoso tímido, lupus pernio, superposición lupus discoide/liquen plano
3. Úlceras orales o nasales: Úlceras en paladar, boca y lengua o nasales (en ausencia de otras causas, tales como vasculitis, enfermedad de Behçet, infección herpesvirus, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva, y alimentos ácidos)
4. Alopecia no cicatricial: pérdida de cabello o fragilidad capilar con rotura de cabello visible (en ausencia de otras causas, como alopecia areata, drogas, deficiencia de hierro, y alopecia androgénica)
5. Articular: sinovitis que afecta  $\geq 2$  articulaciones, caracterizada por tumefacción o derrame o dolor en  $\geq 2$  articulaciones y rigidez matutina durante al menos 30 min
6. Serositis: pleuritis típica durante más de 1 día, derrame pleural o roce pleural o olor pericárdico típico (dolor en decúbito que mejora al sentarse hacia adelante) durante más de 1 día, derrame pericárdico, frote pericárdico o pericarditis por electrocardiografía en ausencia de otras causas (p. ej., infección, uremia, síndrome de Dressler)
7. Renal: relación entre las proteínas/creatinina urinaria (o proteína en orina de 24 h) que representa 500 mg de proteína/24 h o cilindros hemáticos
8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuropatía múltiple (en ausencia de otras causas conocidas tales como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas tales como vasculitis primaria, infección, y diabetes mellitus) o estado confusional agudo (en ausencia de otras causas, incluyendo causas tóxicas y metabólicas, uremia, o drogas)
9. Anemia hemolítica
10. Leucopenia o linfopenia: leucopenia:  $< 4.000/\text{mm}^3$  al menos una vez (en ausencia de otras causas conocidas como síndrome de Felty, drogas, e hipertensión portal)  
o linfopenia:  $< 1.000/\text{mm}^3$  al menos una vez (en ausencia de otras causas conocidas como corticosteroides, drogas, e infecciones)

11. Trombocitopenia: trombocitopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) al menos una vez en ausencia de otras causas conocidas como drogas, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica trombótica

Criterios inmunológicos:

1. Nivel de ANA por encima del rango de referencia de laboratorio
2. Nivel de anticuerpos anti-DNA de doble cadena por encima del rango de laboratorio (o  $> 2$  veces el rango de referencia en caso de prueba de ELISA)
3. Presencia de anticuerpos anti-Sm
4. Positivo para anticuerpos antifosfolípidos determinado por uno de los siguientes: Resultado positivo de la prueba para anticoagulante lúpico. Resultado falso-positivo de la prueba de reagina plasmática rápida. Título medio o elevado de anticuerpos anticardiolipina (IgA, IgG o IgM). Resultado positivo para anti-beta<sub>2</sub>-glucoproteína I (IgA, IgG o IgM).
5. Complemento bajo: C3, C4 o CH50 bajo
6. Prueba de Coombs directa en ausencia de anemia hemolítica

Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo.

\* La clasificación requiere al menos 4 de los 17 criterios, incluyendo al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico o nefritis lúpica demostrada por biopsia.

Tabla 3: Criterios de clasificación del LES EULAR/ACR 2019 <sup>43</sup>

<p><b>Criterio de entrada obligatorio: ANA positivo a títulos 1/80</b> mediante inmunofluorescencia en células Hep-2 o técnica similar</p> <p>En caso de cumplir este criterio: proceder con el resto de los criterios clasificatorios:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No contar el criterio si existe una explicación más probable</li> <li>- La existencia de un criterio en al menos una ocasión es suficiente</li> <li>- La clasificación del LES requiere al menos un criterio clínico y <math>\geq 10</math> puntos.</li> <li>- Los criterios no tienen que ser simultáneos.</li> <li>- En cada dominio, sólo se cuenta el criterio de mayor ponderación para la puntuación total.</li> </ul>
CRITERIOS	PUNTAJE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constitucional: fiebre</li> <li>• Hematológico: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucopenia</li> <li>Trombopenia</li> <li>Hemólisis autoinmune</li> </ul> </li> <li>• Neuropsiquiátrico: <ul style="list-style-type: none"> <li>Delirium</li> <li>Psicosis</li> <li>Convulsiones</li> </ul> </li> <li>• Mucocutáneo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alopecia no cicatricial</li> <li>Úlceras orales</li> <li>Lupus cutáneo subagudo o discoide</li> <li>Lupus cutáneo agudo</li> </ul> </li> <li>• Serosas: <ul style="list-style-type: none"> <li>Derrame pleural o pericárdico</li> <li>Pericarditis aguda</li> </ul> </li> <li>• Musculoesquelético <ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación articular</li> </ul> </li> <li>• Renal <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteinuria <math>&gt;0.5g/24h</math></li> <li>Nefritis lúpica clase II o V en biopsia renal</li> <li>Nefritis lúpica clase III o IV en biopsia renal</li> </ul> </li> </ul>	<p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">3</p> <p style="text-align: center;">4</p> <p style="text-align: center;">4</p> <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">3</p> <p style="text-align: center;">5</p> <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">4</p> <p style="text-align: center;">6</p> <p style="text-align: center;">5</p> <p style="text-align: center;">6</p> <p style="text-align: center;">6</p> <p style="text-align: center;">4</p> <p style="text-align: center;">8</p> <p style="text-align: center;">10</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos antifosfolípidos Anti-cardiolipina o anti-b2glicoproteína o anticoagulante lúpico</li> </ul>	2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complemento C3 o C4 bajo</li> </ul>	3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complemento C3 y C4 bajos</li> </ul>	4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos específicos de LES Anti-DNAds o anti-Sm</li> </ul>	6

### 1.1.6 Evaluación de la actividad, daño acumulado y discapacidad

#### 1.1.6.1 Índices para evaluar la actividad lúpica

- British isles lupus assesment group (BILAG) <sup>45</sup>: valora la actividad y la aparición de nuevos brotes, basándose en la intención de tratar. Mide la actividad en cada órgano: general, mucocutáneo, neurológico, renal, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftalmológico y hematológico. Se evalúan del 0-4 (0 “no presente”, 1 “mejorando”, 2 “similar”, 3 “peor”, 4 “acontecimiento nuevo”), combinándose de forma que generan 5 estados de actividad: A, actividad severa; B, actividad moderada; C, actividad baja; D: inactividad en el momento actual, aunque sí previamente; E, nunca ha presentado actividad en este sistema
- European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)<sup>46</sup>: evalúa la actividad de la enfermedad en el último mes. Mide 10 órganos: general, articular, mucocutáneo, muscular, pericárdico, gastrointestinal, pulmonar, neuropsiquiátrico, renal y hematológico; y 2 valores de laboratorio: VSG y complemento. Se trata del índice con mayor sensibilidad al cambio.
- Systemic Lupus Activity Index (SLAM-R)<sup>47</sup>: evalúa 9 órganos e incluye 7 medidas de laboratorio. Cuenta con medidas subjetivas (como las artralgias o fatiga) por lo que se ha considerado por algunos como el menos adecuado.
- Systemic Lupus Erythematosus disease Activity Index (SLEDAI)<sup>48</sup>: propuesto por primera vez en 1986, ha sufrido diversas modificaciones; por el grupo Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA),<sup>49</sup> una actualización en el año 2000 por Gladman et al.<sup>50</sup> y otra por un grupo mexicano,<sup>51</sup> por lo que actualmente existen 4 versiones:

SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K y MEX-SLEDAI. Evalúa de forma global la actividad de los últimos 10 días, mediante 24 ítems clinicoanalíticos. Recoge los datos como presentes/ausentes, por lo que no es sensible a la mejoría parcial. Sin embargo, es el índice con mayor fiabilidad interobservador.

- Lupus activity Index (LAI)<sup>52</sup>: evalúa la actividad en las dos semanas previas de 5 dominios: VGM (0-3), EVA (0-3) para fatiga, rash, articulaciones y serositis, la afectación de diferentes órganos: neurológico, renal, hematológico y pulmonar, la necesidad de medicación y valores de laboratorio.

- Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ)<sup>53</sup>: herramienta de automedida por el paciente derivada del SLAM. Permite ahorrar tiempo por parte del clínico y puede utilizarse en estudios poblacionales.

#### 1.1.6.2 Índices para evaluar el daño acumulado

- Systemic Lupus International collaborating clinics / American College of Rheumatology Damage Index (SDI)<sup>54</sup>:

evalúa el daño irreversible (cambio irreversible en un órgano que ha ocurrido desde el inicio del LES y está presente durante al menos los últimos 6 meses) a partir de 42 ítems que evalúan la afectación de 12 dominios, con una puntuación máxima de 46. Al inicio de la enfermedad debe ser 0, los valores aumentarán o permanecerá estables con la evolución de la enfermedad y predice correctamente la mortalidad en pacientes con LES. Ha demostrado una correcta fiabilidad, reproducibilidad y concordancia entre observadores.

- Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ)<sup>55</sup>: respondido por el paciente, consta de 56 preguntas que evalúan los diferentes dominios.

- Brief Index of Lupus Damage (BILD)<sup>56</sup>: diseñado también para autocompletar por el paciente, de forma más breve, consta de 28 preguntas.

#### 1.1.6.3 Índices para evaluar la discapacidad y la calidad de vida relacionada con la salud

- Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36)<sup>57</sup>: escala general que permite comparar el impacto del LES respecto a otras enfermedades. Se evalúan: función física, limitación de las actividades debida a problemas

físicos, dolor corporal, salud general, función social, salud mental, limitación de las actividades debida a problemas emocionales y vitalidad.

- SLE Symptom Checklist (SSC)<sup>58</sup>: evalúa 38 síntomas relacionados con el LES y su tratamiento, teniendo en cuenta la presencia de síntomas y la carga percibida por el paciente.

- SLE-specific Quality of Life Instrument (SLEQOL)<sup>59</sup>: disponible y validada en inglés y en chino. Cuenta con 40 ítems, clasificados en 8 dominios, con una puntuación máxima de 280.

- Lupus Quality of Life (LupusQoL)<sup>60</sup>: desarrollada por un grupo asociado al BILAG, evalúa, en las 4 semanas previas, 34 ítems clasificados en 8 dominios: salud física, dolor, planificación de actividades, relaciones íntimas, carga para los demás, salud emocional, imagen corporal y fatiga. Existe una versión adaptada y validada para la población española, dividida en 5 dominios.

- Lupus Quality of Life (L-QoL)<sup>61</sup>: escala breve de 25 dominios (si/no), basada en la capacidad de los pacientes de satisfacer sus necesidades.

- Fatigue Severity Scale (FSS)<sup>62</sup>: escala general para la medición de astenia, uno de los síntomas de más difícil medición. Consta de 9 preguntas relacionadas con la astenia, puntuadas de 1-7. Una puntuación menor de 4 se considera normal.

- Health Assesment Questionnaire (HAQ)<sup>63,64</sup>: escala general que evalúa el grado de discapacidad en las actividades básicas de la vida diaria, validado posteriormente para aplicarlo en el LES y con una versión también validada en español.<sup>64</sup>

#### 1.1.6.4 Índices para la medición del brote lúpico

- SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI)<sup>65</sup>: se considera “brote” el aumento medible de la actividad en uno o más órganos con empeoramiento o aparición de nuevos síntomas y signos y/o anomalías de laboratorio, clínicamente significativo y que plantee la posibilidad de cambio de tratamiento. Clasifica los brotes en leve-moderado y grave.

- Uso del SLEDAI para la medición del brote: según el grupo<sup>50,65</sup> se propone brote como un aumento igual o mayor a 3 puntos.

- Uso del BILAG para la medición del brote<sup>66</sup>: se considera brote grave un nuevo grado A y brote moderado un nuevo grado B.

### 1.1.7 Tratamiento

Teniendo en cuenta su afectación multisistémica, el tratamiento del LES puede ser en ocasiones difícil, dependiendo de si afecta a uno o múltiples órganos y a la gravedad de la actividad. En este sentido, el manejo de los pacientes con LES deberá ser multidisciplinar y siempre bajo un acuerdo médico-paciente.

Los objetivos principales serán mejorar la supervivencia a largo plazo, evitar el daño crónico acumulado y mejorar la calidad de vida del paciente. Para esto, se pretende mantener al paciente el mayor tiempo posible en remisión completa de la enfermedad o, en su defecto, en una actividad mínima (lupus *low disease activity state*, LLDAS)<sup>67</sup>, con la menor dosis de tratamiento necesaria. Durante los brotes, el tipo de tratamiento y la agresividad (dosis) dependerá de la gravedad y el tipo de afección orgánica en cada caso.<sup>23,68</sup>

23,68

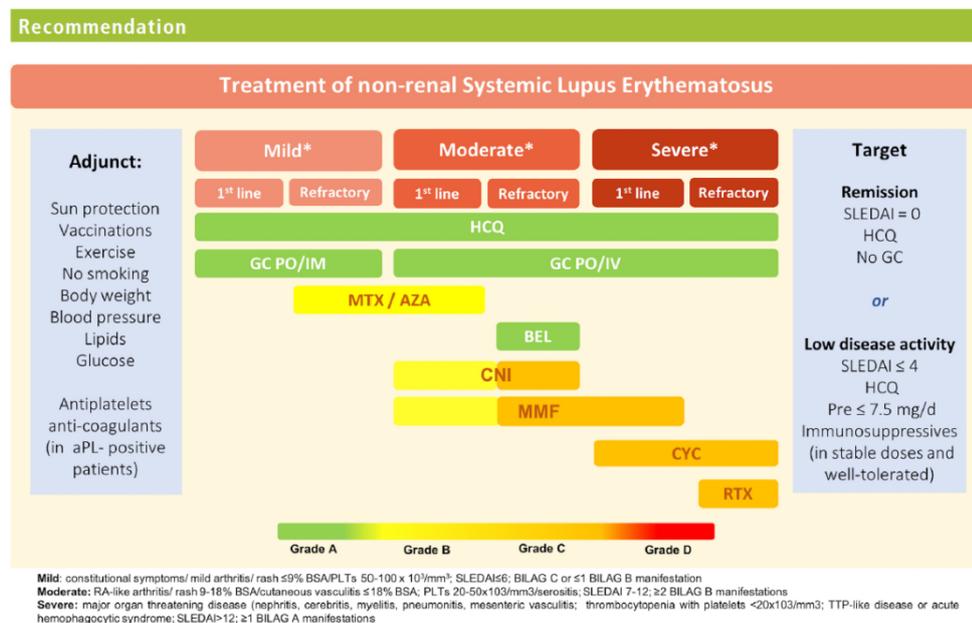


Ilustración 6: Recomendaciones EULAR para el tratamiento del LES - Fanouriakis et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745

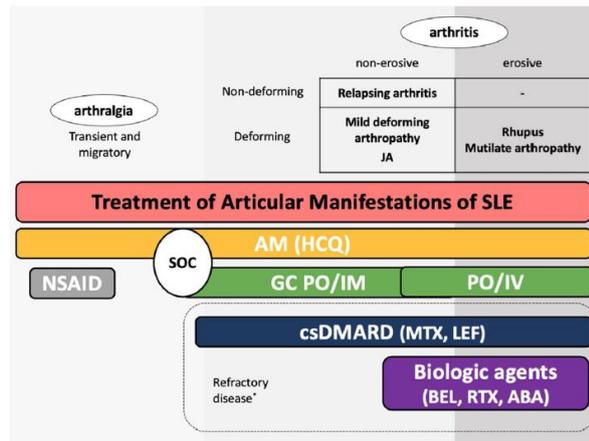


Fig. 4 – Treatment of articular manifestations of SLE. The recommendations for management of articular manifestations of SLE are based on EULAR and GLADEL/PANLAR guidelines.<sup>79,82</sup> The choice of treatment depends on the type of articular condition (arthralgia vs arthritis), its severity (activity and erosive phenotype), and the characteristics of each patient. AM: antimalarials; BEL: belimumab; csDMARDs: conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; GC: glucocorticoids; HCQ: hydroxychloroquine; JA: Jaccoud's arthropathy; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; MTX: Methotrexate; SOC: standard of care; RTX: rituximab. \*Other potential treatments for refractory disease: Anifrolumab and Baricitinib.

*Ilustración 7: Recomendaciones para el tratamiento de las manifestaciones articulares - Frade-Sosa B, et al. Diagnosis and treatment of articular manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*

### 1.1.8 Pronóstico

En las últimas décadas, gracias al diagnóstico temprano y a los avances terapéuticos, el pronóstico y la tasa de supervivencia en los pacientes con LES ha mejorado drásticamente. Por contra, se acompaña a un aumento de los años de evolución, del daño acumulado y de comorbilidades.<sup>8,9,10,21</sup>

La afectación renal es una de las principales causas de morbimortalidad en el LES, siendo una de las afectaciones más graves y más asociada a daño crónico acumulado. Está asociada a un riesgo de 5 a 8 veces mayor de muerte comparado con la población general. El riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal (ERT) mejoró progresivamente entre los años 1970 y 1990, pero ha permanecido estancado a partir del año 2000.

La presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas también está asociada a una mayor mortalidad, siendo del 16% en aquellos pacientes con SLE que las presentan, respecto a los que no (6%) o a aquellos pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas no atribuidas al LES (7%).<sup>6,7</sup>

Por otra parte, los pacientes con LES ven aumentado el riesgo de presentación de comorbilidades que empeoran su pronóstico a largo plazo y aumentan el riesgo de muerte por otras causas.

En este sentido, las principales causas de muerte en los pacientes con LES son las infecciones y la enfermedad cardiovascular.

Las infecciones graves, representan aproximadamente un tercio de las muertes en los pacientes con LES, siendo la primera causa de muerte y llegando a ser 12 veces mayor que en la población general.

Los pacientes con LES tienen entre 2 y 10 veces más riesgo de muerte de causa cardiovascular que la población general. <sup>9,21</sup>

## **1.2. Manifestaciones musculoesqueléticas en el lupus**

### **1.2.1. Conceptos**

- Artralgia: del griego árthron: articulación + algia/algo: dolor. Dolor de las articulaciones sin inflamación.
- Artritis: del latín tardío y este del griego árthron: articulación + -itis: inflamación. Inflamación de las articulaciones.
- Sinovitis: del latín: sinovia (liquido viscoso contenido en bursas o capsulas que lubrica las articulaciones) e -itis. Inflamación de la membrana sinovial articular.
- Tenosinovitis: del griego ténon (que tensa): tendón + sinovia + itis. Inflamación de la vaina que recubre un tendón.
- Erosión: del latín rodere: de dentro a fuera + -sión: acción. Lesión con pérdida de sustancia.
- Edema óseo: del griego oidéo: hinchar + -ma: resultado. Serosidad infiltrada en el tejido celular.
- Miositis: del latín científico myositis, del griego myo: ratón, músculo + itis. Inflamación de los músculos.
- Osteoporosis: del griego osteo: hueso + poro: poro + osis: proceso patológico. Pérdida de masa ósea por pérdida de densidad que produce fragilidad ósea.
- Necrosis ósea avascular: Del griego nekros: muerte + osis: proceso y del griego a-: no + del latín vasum: conducto + del latín culum: pequeño + ar/al: pertenencia. Muerte del tejido óseo a causa de la pérdida de irrigación sanguínea.

### **1.2.2. La afectación musculoesquelética en el LES**

Como hemos visto en el capítulo 1.1. (tanto en la sección manifestaciones como en diagnóstico), la afectación musculoesquelética en pacientes con LES es muy frecuente, llegando a describirse en algunas series hasta en el 90% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. Tanto en Europa<sup>17</sup> como en España<sup>69</sup>, además, es la manifestación que presenta mayor daño crónico acumulado a lo largo del tiempo, siendo éste aún mayor cuanto más tardía es la edad al diagnóstico. En algunas series, se ha

asociado también a una mayor mortalidad que la afectación de otros dominios.<sup>70,71</sup>

Esta relevancia la lleva a aparecer en los criterios diagnósticos desde los criterios ACR 1982,<sup>41</sup> pero, como en el resto de manifestaciones, su aparición es muy heterogénea tanto en clínica como en severidad, siendo desde artralgiyas inflamatorias leves de manos hasta artritis erosiva y deformante que requerirá tratamiento inmunosupresor a dosis altas para controlarla.<sup>23</sup>

A pesar de su frecuencia y su importancia, se ha demostrado que los pacientes que debutan con manifestación osteoarticular como primer y único síntoma presenta un retraso diagnóstico respecto a los que lo hacen con afecciones sistémicas.<sup>72</sup>

La artralgia es el síntoma musculoesquelético principal, suele ser migratoria, autorresuelta y de predominio en manos, de ritmo inflamatorio y en ocasiones con rigidez matutina.<sup>23</sup>

La artritis, caracterizada por dolor, rubor y tumefacción objetiva por el derrame articular y la proliferación sinovial, afecta generalmente a manos de forma simétrica, aunque puede afectar a cualquier articulación con componente sinovial. Esta artritis clásicamente se ha descrito como no erosiva y no deformante, evaluado por Rx, moderada y transitoria.<sup>1,29,30</sup>

Aquellos pacientes con enfermedad más severa, persistente en el tiempo, que sí presentan deformidad, fueron clasificados en 1998 por Van Vugt<sup>73</sup> en tres grupos según la clínica combinada con la imagen radiográfica: fenotipo erosivo ("mano rhupus"): artritis deformante grave erosiva, similar a la observada en la AR; fenotipo artropatía de Jaccoud ("mano lupus"): deformidad severa con desviación ulnar y deformidad en Z del pulgar con subluxaciones múltiples no erosivas, dolor leve y sin evidencia de sinovitis; y fenotipo deformante leve ("artritis periférica deformante leve"). Esta descripción, sin embargo, no ha sido ampliamente mantenida ni utilizada en el ámbito clínico y continuamos sin una clasificación clínica útil.<sup>72</sup>

La artropatía de Jaccoud,<sup>23,24,73,74</sup> ampliamente descrita pero poco frecuente (3-13%), es un tipo característico y diferenciado de afectación musculoesquelética, en la que se afecta en forma de laxitud el componente ligamentoso, provocando subluxación articular y desviaciones digitales.

Aproximadamente un 5% de los pacientes presentarán solapamiento de LES y AR, cumpliendo criterios de ambos, siendo generalmente positivos para factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (ACPA) conocido como “*rhupus*”; como se describía por Van Vugt, estos desarrollarán una artritis deformante erosiva radiográfica progresiva similar a la de la AR.<sup>23,29,73-77</sup>

La presencia de tenosinovitis, tendinitis y ruptura tendinosa secundaria es también relativamente frecuente en los pacientes con LES, pero está claramente infravalorada y menos descrita en la literatura.<sup>29,75,78-79</sup>

La afectación muscular es frecuente en forma de mialgias generalizadas (80%) predominantemente durante los brotes de la enfermedad, pero puede aparecer miositis inflamatoria (5-11%), con elevación de creatinquinasa, muy similar anatomopatológicamente a la de pacientes con dermatopolimiositis. Es más frecuente en pacientes de raza negra y en el lupus juvenil y se ha visto frecuentemente asociada a anti-RNP y AFL.<sup>25,29</sup>

La osteonecrosis avascular (ONA) empezó a describirse como una complicación característica del LES en 1960. Causada por una falta de irrigación sanguínea, provoca la muerte del tejido óseo y ocasiona generalmente cambios crónicos irreversibles. Forma parte del cuestionario SLICC de daño acumulado. Su localización más frecuente es en la epífisis femoral y en ocasiones puede ser bilateral, incluso multifocal. Aunque clásicamente se relacionó con el uso mantenido de corticoesteroides, se han observado diferentes factores de riesgo independientes para la aparición de ONA; siendo la más importante la alta actividad del LES en el año previo.<sup>27,28</sup>

La osteoporosis, entendida como pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas secundarias son otras de las complicaciones más frecuentes en el LES, causando también daño crónico irreversible y constanding así en la escala SLICC de daño acumulado. La DMO, en este caso, se verá influida tanto por la actividad inflamatoria del LES como por la falta de actividad física, la insuficiencia renal crónica, los GCC y el déficit de 25-OH-vitamina D, cuya deficiencia se ha demostrado también en los pacientes con LES y cuya causa es multifactorial (ver apartado 1.3.2).<sup>26</sup>

El uso de las nuevas técnicas de imagen más sensibles<sup>32</sup> (ecografía y resonancia magnética, e incluso otras técnicas en desarrollo como la elastografía), como veremos en la sección 1.2.3 y como trataré de demostrar en esta tesis doctoral, está poniendo en jaque las consideraciones clásicas y empieza a mostrar una afectación musculoesquelética inflamatoria en el LES más agresiva,<sup>31,75,78</sup> más erosiva de lo creído hasta el momento y con una importante afectación subclínica tanto articular como tendinosa.

### **1.2.3. Evaluación mediante técnicas de imagen**

Las articulaciones sinoviales comprenden diferentes tejidos: por una parte el tejido sinovial altamente vascularizado y por otra, una variabilidad de tejidos menos vasculares como el cartílago, ligamentos, tendones, músculos, huesos, cápsula y bursas. Las diferentes técnicas de imagen nos permiten evaluar con distintas sensibilidades las diferentes partes.<sup>80</sup>

#### **1.2.3.1. Técnicas**

La radiografía simple (Rx) se utiliza como primera línea, por su accesibilidad y precio. Permiten visualizar varias articulaciones a la vez y dan información sobre las lesiones óseas secundarias a la artritis (erosiones), sin embargo, éstas se tratan de lesiones seculares por lo que no permiten el diagnóstico precoz. La ecografía (ECO) se sirve de las propiedades acústicas de cada tejido para producir imágenes mediante un transductor y un sensor. Es costoefectiva, pero es técnico-dependiente y requiere de formación. Permite estudiar las alteraciones de los tejidos blandos como la hipertrofia sinovial, el derrame articular y la tenosinovitis. La aplicación de la técnica Doppler permite la evaluación de la vascularización tisular, detectando la hiperemia sinovial, dando una idea sobre la actividad inflamatoria. La resonancia magnética (RM) aporta una visualización excelente de los tejidos y del contenido líquido, por lo que ofrece una valoración superior tanto de la parte sinovial como del tejido blando no sinovial y la presencia de edema óseo periarticular, así como de las erosiones óseas. Esto la convierte en la mejor modalidad para la evaluación de pacientes con artropatías inflamatorias. Sin embargo, el

coste elevado hace que no sea una prueba de primera línea. La obtención de imágenes se limita al área que se quiere estudiar, en diferentes planos, que coinciden con los planos anatómicos (coronal, axial y sagital). Generalmente se combinan diferentes secuencias, obteniendo al menos una secuencia de alta resolución para la evaluación de detalles anatómicos y otra sensible a fluidos y de supresión grasa para la evaluación de derrame y edema.<sup>80</sup>

#### 1.2.3.2. Evaluación musculoesquelética del LES mediante ECO

La estructura anatómica más estudiada mediante imagen, por la frecuencia de síntomas, son las manos y muñecas.<sup>79,81-84</sup> Muy pocos estudios han evaluado también rodillas<sup>85</sup> o pies.<sup>86</sup> Los cambios inflamatorios: tenosinovitis, sinovitis y derrame sinovial son patentes cuando se evalúan mediante ECO, incluso de forma muy temprana y en pacientes paucisintomáticos.<sup>87-88</sup>

En 2005, el grupo Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) publicó un documento consenso sobre las definiciones de la patología musculoesquelética inflamatoria evaluada mediante ecografía en la artritis reumatoide (AR)<sup>89</sup>:

- Erosión ósea por AR: discontinuidad intraarticular de la superficie ósea que es visible en dos planos perpendiculares.
- Derrame sinovial: material intraarticular anormal hipo o anecoico que es desplazable y compresible, pero no presenta señal Doppler.
- Hipertrofia sinovial: tejido intraarticular anormal no desplazable y escasamente compresible que puede mostrar señal Doppler.
- Tenosinovitis: tejido engrosado hipo o anecoico con o sin derrame en la vaina tendinosa, que es visible en dos planos perpendiculares y que puede mostrar señal Doppler.
- Entesopatía: tendón o inserción ósea ligamentosa anormalmente hipoecoico (pérdida de la estructura normal fibrilar) y/o engrosado visto en dos planos perpendiculares que puede mostrar señal Doppler y/o cambios óseos incluyendo entesofitos, erosiones o irregularidad.

Estas definiciones son las que se usan en la mayoría de los estudios publicados, aunque este sistema no ha sido validado en el LES.

Existen dos revisiones sistemáticas de la literatura existente hasta el momento sobre las alteraciones osteoarticulares en el LES evaluadas mediante ECO, la del grupo de Zayat et al.<sup>90</sup> que recoge los datos publicados desde 1950 a 2014 y la de Priscila C Wong et al.,<sup>91</sup> del propio grupo OMERACT, que recoge los últimos datos desde 2014 a 2018. En el primero<sup>90</sup>, se observa una frecuencia de sinovitis muy variable entre el 25-94%: muñeca 22-94%, MCP 11-84%, articulación IF proximal 7-58%, rodillas 42%, MTF 50%. Las erosiones, aunque menos frecuentes, también se observan en un rango de frecuencias muy variables: 2-41%. La mayoría de los estudios no diferencian los pacientes clasificados como *rhupus* de los que no y, en el que sí lo hace, la prevalencia de erosiones en el primer grupo fue del 88%. La presencia de tenosinovitis se reportó en 28-65% de los pacientes con LES, predominantemente en los tendones flexores y extensores del carpo, siendo más frecuente en los pacientes clasificados como *rhupus*. La revisión sistemática del grupo OMERACT<sup>91</sup> centra sus esfuerzos en revisar la sistemática y fiabilidad de los estudios, más que en la revisión de prevalencias. También encuentra frecuencias muy variables tanto de derrame sinovial (17-88%) como de tenosinovitis (10-93%) poniendo en evidencia la falta de estandarización; así como la heterogeneidad del tipo de paciente, de las localizaciones estudiadas y las definiciones empleadas. Recalca la importancia de homogeneizar los estudios.

#### 1.2.3.3. Evaluación musculoesquelética del LES mediante RM

La evaluación musculoesquelética sistemática mediante RM en los pacientes con LES es aún una quimera. La falta de sistematización y de recursos económicos dejan la RM en segundo o tercer lugar durante la práctica clínica, incluso habiendo demostrado ser más sensible a la hora de detectar erosiones y sinovitis y siendo capaz de detectar también edema óseo.<sup>92,93</sup>

Ante la falta de una sistemática propia en el LES, varios estudios<sup>31,94-97</sup> han usado los criterios OMERACT-RAMRIS para AR (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System)<sup>98,99</sup> y el sistema de puntuación para tenosinovitis para AR (tenosynovitis score system, TSS).<sup>100</sup>

En 2002 el grupo OMERACT validó y publicó un sistema de evaluación estandarizado para la evaluación de los cambios inflamatorios y destructivos en carpo y mano (con sus posteriores atlas) en pacientes con AR mediante RM.<sup>98,99</sup>

Se definen:

- Sinovitis: un área del compartimento sinovial que se muestra hiperintensa postgadolinio en T1 de un grosor mayor a la sinovial normal.

- Erosión ósea por RM: lesión ósea marginal afilada, con correcta localización yuxtaarticular y características de señal típicas (T1: pérdida de señal hipointensa normal en hueso cortical y pérdida de señal hiperintensa normal en hueso trabecular. La presencia de aumento rápido de señal postgadolinio sugiere la presencia de pannus activo hipervascularizado en la erosión), visible en 2 planos con pérdida de la cortical vista en al menos un plano.

- Edema óseo: lesión en el hueso trabecular, con márgenes mal definidos y señal característica consistente con aumento del contenido líquido (hiperintensidad en T2 con saturación grasa e imágenes STIR, e hipointensidad en T1)

Se puntúa:

- Erosiones óseas: cada hueso (muñeca: huesos del carpo, radio distal, cubito distal, bases de los metacarpos (MC); MCF: cabeza de los metacarpos, base de las falanges) se puntúa por separado. La escala va de 0-10, basándose en la proporción de hueso erosionado comparado con su volumen estimado por imagen: 0: no erosión, 1: 1-10% del hueso erosionado; 2: 11-20% del hueso erosionado, etc.

- Edema óseo: se puntúa de 0-3 según el volumen de edema: 0: no edema, 1: 1-33% del hueso edematoso; 2: 34-66%; 3: 67-100%

Sinovitis: la sinovitis se evalúa en 3 regiones de la muñeca: A: articulación radioulnar distal; B: articulación radiocarpiana (R-C); C: articulación intercarpiana (IC) y carpometacarpiana (CMC); y en cada articulación MCF. La primera CMC y primera MCF no se puntúan. La escala va de 0-3, siendo 0: normal y las puntuaciones de 1 a 3 (leve, moderado, severo) aumentando en intervalos del 33% del volumen máximo estimado del compartimento sinovial.

En cuanto a la afectación tendinosa, en 2007, se publicó un modelo de puntuación para la tenosinovitis en la AR (tenosynovitis Score – TSS por sus siglas en inglés) a nivel de muñecas, con correcta validación inter e intraevaluador:<sup>100</sup>

Se evalúan los tendones flexores y extensores a nivel de la muñeca, entre la articulación radiocubital y el gancho del hueso ganchoso, divididos en 10 áreas anatómicas: en la superficie extensora/dorsal: (I) el extensor corto del pulgar y el abductor largo del pulgar, (II) el extensor radial corto y largo del carpo, (III) el extensor largo del pulgar, (IV) el extensor digital común y extensor propio del índice, (V) el extensor propio del 5º dedo y (VI) el extensor cubital del carpo; en la superficie flexora/volar: (1) el tendón flexor cubital del carpo, (2) los tendones flexores superficiales y profundos de los dedos, (3) el tendón flexor largo del pulgar y (4) el tendón flexor radial del carpo.

Se define tenosinovitis como presencia de una capa de fluido, engrosamiento e hiperintensidad de la vaina tendinosa tras la administración de contraste. Una pequeña cantidad de fluido puede verse de forma normal en la vaina tendinosa. Es esencial que se observe en al menos dos cortes axiales consecutivos.

Se puntúa de forma semicuantitativa de 0-3, reflejando el máximo grosor (en mm) de la hipercaptación en cada área anatómica (10): 0 (normal): no derrame peritendinoso o proliferación sinovial con hipercaptación; 1: 2 mm de derrame peritendinoso y/o proliferación sinovial con hipercaptación; 2: entre 2 y 5 mm de derrame peritendinoso y/o proliferación sinovial con hipercaptación; 3: más de 5 mm de derrame peritendinoso y/o proliferación sinovial con hipercaptación.

Estas escalas tampoco han sido validadas para su uso en el LES.

A diferencia de la ECO, la evaluación mediante RM no está tan extendida y a día de hoy, existen solo 7 estudios<sup>31,94-97,101-102</sup>, cada uno con diferentes sistemáticas (mano dominante vs no dominante, con contraste vs sin contraste, definiciones utilizadas, diferentes localizaciones anatómicas...), afectación clínica (artralgia, artritis, artropatía de Jaccoud, *rhusus*...), diferentes criterios de exclusión y comparadores (sujeto sano, AR,

síndrome de Sjögren...), evaluando siempre escasos pacientes (excepto en el último estudio de Mosca et al.<sup>31</sup>) y con resultados más que desiguales.

Aun así, con limitaciones, si intentamos extraer datos, se encuentra sinovitis de muñeca o mano en un 60-100% de los pacientes; erosiones en un 50-99% y edema óseo en un 14-55%. Cuando se evalúa la tenosinovitis, ésta se observa en un 71-95%.

A continuación, se muestra una tabla resumen de los datos aportados hasta el momento, incluyendo también aquellos datos que se echarían de menos para tener una evaluación completa y con escasos confusores, que esta tesis doctoral intentará subsanar.

Tabla 4: resumen de los artículos de evaluación musculoesquelética mediante RM

	n	Pacientes	Comparadores (n)	Excluye <i>Rhupus</i>	Localización	Definición y técnica	Sinovitis	Erosiones	Edema óseo	Tenosinovitis
Ostendoorf 2003 <sup>101</sup>	14	LES: (A, Jac)	-	no	Muñeca Mano Dedos (bilateral)	Propias	100% (> MCF)	57% (> MCF)	-	71% (> FLEX)
Boutry 2005 <sup>94</sup>	14	LES: (aNE)	AR (28), Sjögren (5)	¿?	Muñeca Mano (bilateral)	RAMRIS	100%	93% (> muñeca 93%; MCF 64%)	14% (> muñeca 14%; MCF 7%)	86%
Sá Ribeiro 2010 <sup>102</sup>	20	LES: (Jac)	-	¿?	Muñeca Mano Dedos (lado más afecto)	RAMRIS (modificado)	100% (> MCF e IFP)	50% (> MCF)	40% (> MCF e IFP)	95% (FLEX)
Ball 2014 <sup>95</sup>	34	LES: (al, A)	AR	no	Muñeca Mano Dedos (lado?)	RAMRIS TSS	100% (> muñeca 100%; MCF 93%)	¿% total? (> muñeca 93.3%; MCF 61.8%; IFP 11%)	¿% total? (> MCF)	¿% total? (> EXT)
Tani 2015 <sup>96</sup>	50	LES: (A)	AR (22), SS (48)	si	Muñeca Mano (ND)	RAMRIS (sin contraste)	-	82% (> muñeca 82%; MCF 48%)	13% (> muñeca)	-
Mosca 2015 <sup>31</sup>	93	LES: (sint, asint)	SS (46)	no	Muñeca Mano (ND)	RAMRIS (sin contraste)	-	98.9% (> muñeca 98.9%, MCF 47.3%)	35.5% (> muñeca)	-
Zollars 2018 <sup>97</sup>	20	LES: (A)	-	no	Muñeca Mano (lado?)	RAMRIS TSS	60% (>?)	90% (>?)	55% (>?)	85% (loc?)

Se muestran % más altos reportados en cada estudio. Abreviaturas: LES: lupus eritematoso sistémico, A: artritis, al: artralgia inflamatoria, NE: no erosiva, sint: sintomáticos, asint: asintomáticos, AR: artritis reumatoide, SS: sujeto sano, ND: no dominante, RAMRIS: rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score, TSS: tenosinovitis score, MCF: metacarpofalángica, IFP: interfalángicas proximales, EXT: tendones extensores, FLEX: tendones flexores, >: mayor en/predominancia)

#### 1.2.4. La afectación musculoesquelética inflamatoria subclínica

Es importante destacar que muchos de los cambios inflamatorios observados mediante técnicas sensibles de imagen (sobre todo ECO) se detectan también en pacientes que sin dolor o sin tumefacción articular en la exploración. El concepto de sinovitis subclínica es relativamente reciente y ha necesitado (por su idiosincrasia) el uso de técnicas de imagen sensibles para su descripción. Descrito inicialmente en la AR,<sup>103-105</sup> éste hace referencia a la presencia de alteraciones inflamatorias observadas mediante ECO o RM en pacientes asintomáticos que cumplen criterios de remisión. Se postula que podría ser la responsable de la progresión estructural e inicia a hacer hincapié en la importancia de las técnicas de imagen para la correcta evaluación del estado de actividad de la enfermedad inflamatoria.

Existen pocos estudios centrados específicamente en la evaluación de la sinovitis subclínica en el LES. En aquellos estudios con inclusión consecutiva, independiente de la clínica, se observan sinovitis, erosiones y tenosinovitis en un porcentaje alto de pacientes asintomáticos (39-85% según las series).<sup>31,79,86,106</sup>

Siguiendo estas observaciones, Torrente Segarra et al.<sup>87</sup> estudiaron específicamente un grupo de 58 pacientes con LES y exploración física normal, clasificándolos según presentasen dolor de manos o no. En los pacientes con dolor se encontró mayor proporción de cambios inflamatorios (71%, frente al 6.6% del grupo sin dolor): 39% presentaba tenosinovitis, 25% derrame o hipertrofia sinovial y 14% sinovitis activa en muñecas. Yendo más allá, en el trabajo de Ho-Sung Yoon<sup>88</sup> se estudió mediante ECO un subgrupo de pacientes con diagnóstico de LES y sin síntomas musculoesqueléticos. Se demostró un 58% de sinovitis subclínica y un 4.2% de tenosinovitis. Recientemente, Guillen Astete et al.<sup>107</sup>, realizaron un estudio multicéntrico evaluando pacientes con LES asintomáticos, con artralgiás o con artritis intermitente, encontrando una prevalencia de sinovitis subclínica del 30%, 38% y 43% respectivamente.

Esta alteración objetiva en pacientes con exploración física anodina recalca la importancia de las pruebas de imagen para evitar subestimar la afectación inflamatoria musculoesquelética de esta enfermedad.

## 2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

## **2.1. Hipótesis**

La hipótesis de esta tesis doctoral es que la afectación musculoesquelética en el LES es muy prevalente, con importante carga inflamatoria y erosiva, incluso en pacientes asintomáticos; y confiere un pronóstico concreto en los pacientes que la manifiestan.

## **2.2. Justificación**

La afectación musculoesquelética en el LES es muy prevalente y se encuentra subestimada cuando se evalúa únicamente mediante exploración física combinada con Rx. Además, es frecuentemente el síntoma inicial de y, aun así, estos pacientes presentan un retraso diagnóstico respecto a los que debutan con otros síntomas, ya que, a menudo, la implicación articular se considera un síntoma inespecífico. Esto es debido, probablemente, a la falta de sistematización y de una clasificación válida de las manifestaciones musculoesqueléticas en el LES.

Se ha demostrado que existen pacientes con afectación musculoesquelética inflamatoria, objetivada hasta el momento únicamente mediante ECO, que no manifiestan síntomas articulares durante la anamnesis. En estos pacientes la gravedad de su enfermedad se ve infraestimada, ya que no se cuantifica la presencia de actividad en el dominio articular de las escalas de actividad, a pesar de sí haberla. La afectación musculoesquelética subclínica en el LES es aún una asignatura pendiente.

Como hemos visto en la introducción, el tipo y gravedad de manifestación orgánica condicionará la elección del tratamiento y la intensidad de éste, pudiendo establecer diferencias en los tratamientos usados y por tanto en las comorbilidades y efectos adversos secundarios a éstos. La confirmación de la afectación articular, podría modificar la estrategia terapéutica.

Haciendo referencia a la gravedad, la artritis erosiva radiológica (considerada como un factor de peor pronóstico en la AR, por ejemplo) asociada al LES se ha relacionado típicamente con pacientes que cumplían ambos criterios para LES y AR, conocidos como *rhupus*; pero existen pocos datos que

clasifiquen la afectación inflamatoria erosiva pura articular secundaria únicamente al LES.

Las erosiones son el punto final de una lesión inflamatoria osteoarticular activa, generando un daño anatómico irreversible. El daño crónico acumulado a largo plazo (evaluado mediante SDI) secundario a la afectación musculoesquelética del LES es el más frecuente, por lo que podríamos estar hablando de pacientes con un peor pronóstico a largo plazo.

Por otra parte, la afectación musculoesquelética es una de las responsables de la pérdida de funcionalidad, de sensación de peor calidad de vida (QoL) y de incapacidad laboral, siendo ésta aun otra asignatura pendiente en el tratamiento de nuestros pacientes.

Existen escasos estudios cuyo objetivo principal sea relacionar la patología inflamatoria articular objetivada mediante técnicas de imagen sensibles asociada al LES con su impacto en la calidad de vida (grado de fatiga y HAQ) ni con el resto de manifestaciones y comorbilidades asociadas al LES.

Una identificación precoz de las manifestaciones del LES y, por lo tanto, la instauración de un tratamiento precoz mejora el pronóstico a largo plazo, como se ha visto en la mejoría pronóstica del LES en las últimas décadas.

Por lo tanto, sabiendo estas afirmaciones, mejorar la detección temprana de la afectación musculoesquelética, hipotéticamente erosiva por RM, en el LES, incluso en pacientes poco sintomáticos a este nivel, permitiría mejorar la estrategia terapéutica controlando así la actividad inflamatoria a este nivel. Presumiblemente, esto mejoraría el desenlace a largo plazo, disminuyendo el daño acumulado osteoarticular, la pérdida de funcionalidad y de calidad de vida en este tipo de pacientes y modificando los posibles efectos secundarios asociados a los tratamientos.

Por todo lo mencionado anteriormente, se han desarrollado dos trabajos de investigación, con objetivos claramente diferentes entre ellos, pero que buscan conjuntamente confirmar la hipótesis propuesta.

### 3. OBJETIVOS

### **3.1. Objetivo principal**

- Evaluar mediante técnicas de imagen sensibles (ECO y RM) la afectación musculoesquelética asociada al LES y comprobar si presenta una carga inflamatoria y erosiva con un peor pronóstico de lo descrito hasta el momento.

### **3.2. Objetivos secundarios**

- Comprobar la afectación musculoesquelética subclínica en el LES y recalcar su importancia.
- Evaluar si existe un pronóstico distinto a largo plazo en los pacientes con afectación musculoesquelética en el LES en comparación con aquellos que no la presentan.
- Describir, si existiese, un patrón clínico específico que se asocie a la afectación musculoesquelética en el LES
- Describir, si existiese, un patrón frecuente de afectación musculoesquelética en el LES, que pudiese ayudar a un diagnóstico más precoz.

#### 4. METODOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio de la hipótesis anteriormente mencionada se ha llevado a cabo mediante dos trabajos de investigación que se realizaron de forma diferenciada en cuanto a definición y cronología, pero que comparten gran parte de la metodología: población de estudio, recogida de datos, análisis estadístico...

- Primer trabajo, a partir de ahora, denominado ECO-LES: evaluación del desenlace a largo plazo de dos grupos de pacientes según las alteraciones basales objetivadas mediante ECO: LES con artralgias de manos y alteraciones ecográficas y LES sin artralgias y sin lesiones ecográficas.
- Segundo trabajo, a partir de ahora, denominado RM-LES: evaluación de 3 grupos de pacientes según la clínica musculoesquelética de base (artritis, artralgia, asintomáticos) y las alteraciones objetivadas mediante RM y comparación con un grupo control sano.

Se expone inicialmente la metodología común para ambos estudios y, posteriormente, en cada apartado se puntualizan las características metodológicas específicas de cada uno de los trabajos.

#### **4.1. Población a estudio**

En ambos estudios se incluyeron pacientes diagnosticados de LES de la cohorte del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar – Parc de Salut Mar, de Barcelona. En concreto, pacientes de la consulta monográfica del Dr. Tarek Carlos Salman-Monte, previamente controlada por el Dr. Jordi Carbonell Abelló. El servicio de Reumatología del Hospital del Mar es el centro de estudio de referencia de un área de salud de Barcelona (Área Integral de Salud Barcelona Litoral Mar) que comprende, en el año 2021, 316.435 personas. Todos los pacientes incluidos, participando de forma voluntaria, forman parte de esta cohorte bien definida y controlada, son mayores de edad y cumplen cuatro o más criterios clasificatorios ACR 1982 revisados en 1997<sup>41</sup> o criterios SLICC 2012.<sup>42</sup>

Los criterios de exclusión generales fueron: pacientes con sospecha de LES que no cumplieran criterios clasificatorios de LES; pacientes con alteraciones neurocognitivas o neuropsiquiátricas que dificultaran la interpretación y realización de las medidas de evaluación (cuestionarios); pacientes con otras

enfermedades reumáticas solapadas que pudieran interferir en los resultados.

Criterios específicos de selección de población de cada trabajo:

En ECO-LES se seleccionó un subgrupo de pacientes de un trabajo previo de nuestro grupo<sup>87</sup>, en el que se evaluaban 58 pacientes con diagnóstico de LES y exploración física osteoarticular normal, clasificados en dos grupos según si presentaban o no dolor inflamatorio de muñeca y/o mano y se les realizó una ECO de muñeca y mano no dominante para evaluar la presencia de alteraciones ecográficas inflamatorias, basándose en los criterios consenso establecidos por el grupo OMERACT para AR.<sup>89</sup>

Para este trabajo, se subseleccionaron dos grupos de pacientes (casos y controles) según los resultados ecográficos obtenidos previamente por nuestros compañeros:

- Casos: pacientes con LES con exploración física normal y dolor inflamatorio de muñeca y/o mano que presentaban alteraciones inflamatorias mediante ecografía.
- Controles: paciente con LES con exploración física normal sin dolor inflamatorio de muñeca y/o mano y sin alteraciones inflamatorias mediante ecografía.

En RM-LES se incluyeron consecutivamente pacientes que atendían la consulta monográfica de LES del Hospital del Mar, que cumplían criterios clasificatorios SLICC 2012 de LES<sup>42</sup> y que aceptaron voluntariamente participar en el estudio, hasta alcanzar una n por grupo entorno a 30 sujetos (según cálculo del tamaño muestral realizado para tenosinovitis, la afección musculoesquelética más frecuente detectada en el LES mediante ecografía, según la revisión sistemática del grupo OMERACT)<sup>91</sup>

Los pacientes con diagnóstico de LES se clasificaron de la siguiente manera:

- Grupo 1 (artritis): pacientes con diagnóstico de LES que presentan artritis de muñeca y/o mano evidenciada mediante exploración física por un reumatólogo experto en la visita o en los últimos 6 meses.

- Grupo 2 (artralgia): pacientes con diagnóstico de LES que presentan artralgia inflamatoria de muñeca y/o mano manifestada por el paciente, sin artritis objetivada por un reumatólogo experto, en la visita o en los últimos 6 meses
- Grupo 3 (LES control): pacientes con diagnóstico de LES que no han presentado artritis ni artralgia de muñeca y/o mano en los últimos 6 meses.

Para descartar que las lesiones obtenidas se debiesen a procesos fisiológicos presentes en la población general se reclutó también un grupo control:

- Grupo 4: sujetos sanos voluntarios, con características sociodemográficas similares al de estudio, que negaron presentar dolor/tumefacción de muñeca y/o mano y no tenían diagnóstico ni familiares directos afectados de enfermedades reumáticas.

#### Criterios de exclusión específicos:

En RM-LES se excluyeron los pacientes con diagnóstico de artropatía de Jaccoud, enfermedad mixta del tejido conectivo o síndromes de solapamiento y otras enfermedades sistémicas autoinmunes no reumáticas.

Para evaluar la afectación erosiva pura secundaria al lupus, si existiese, se excluyeron de este estudio los pacientes positivos para FR y/o ACPA.

Se excluyeron también los sujetos que presentasen artrosis clínica de manos, cirugía previa de manos y/o neoplasia activa, para evitar el posible sesgo relacionado respecto al dolor, discapacidad y fatiga.

Los pacientes con contraindicaciones para la realización de RM (claustrofobia, enfermedad renal crónica grave, presencia de material ferromagnético o marcapasos) fueron excluidos por la imposibilidad técnica de llevar a cabo el estudio.

#### **4.2. Diseño, variables y herramientas especiales**

Ambos trabajos fueron diseñados para recoger información de forma transversal, en un momento determinado del seguimiento de cada paciente, y obteniendo información de forma retrospectiva a partir de los historiales médicos de cada uno de ellos (datos sociodemográficos, clínicos, serológicos, terapéuticos y de imagen). Sin embargo, en ECO-LES se recogió información evolutiva de forma prospectiva respecto al momento basal de la evaluación ecográfica.

En el momento de la visita coincidente con el inicio del estudio, se informó a los pacientes de la existencia de éste, se les pidió que firmaran el consentimiento informado y se aportaron los cuestionarios para realizar en el momento necesario.

En los pacientes con LES, se recogieron datos clínicodemográficos de forma retrospectiva a través de la historia clínica. Se recogió en ambos trabajos: sexo (mujer/hombre), edad (años) y evolución de la enfermedad desde el diagnóstico (años), manifestaciones no musculoesqueléticas (hematológicas, renales, mucocutáneas, cardiopulmonares, neurológicas) (s/n), tratamientos recibidos [actual, previos, GCC (s/n), GCC dosis media actual (equivalente a mg de prednisona) y dosis máxima de GCC (equivalente a mg de prednisona)], grado de actividad de la enfermedad mediante escala SLEDAI<sup>48</sup> y grado de daño acumulado secundario a la enfermedad mediante escala SDI.<sup>54</sup>

Teniendo en cuenta el carácter prospectivo del trabajo ECO-LES, se añadieron las variables “predominancia en el tiempo de afectación musculoesquelética” (s/n), “predominancia en el tiempo de afectación sistémica” (s/n) y se midió el grado de actividad mediante SLEDAI basal (al momento de realización de la ecografía) y al final del seguimiento.

Para mejorar la caracterización de los pacientes y la posible influencia de estos factores en los diferentes resultados obtenidos, en el trabajo RM-LES se añadieron las variables clinicodemográficas siguientes: IMC (kg/m<sup>2</sup>), tabaquismo (s/n), raza (caucásico, latino, afroamericano, árabe, asiático), diagnóstico concomitante de fibromialgia (s/n), criterios clínicos de hiperlaxitud de Beighton (s/n).

Se recogieron variables serológicas típicamente solicitadas en las analíticas de seguimiento que se realizan de forma rutinaria en la consulta monográfica de LES. Se evaluaron (valor normal: VN): presencia de ANA (cuantitativo, VN título < 1/160), anti-DNAs (cuantitativo VN 0-10 UI/ml) en RM-LES y *Crithidia luciliae* mediante método CLIF [cualitativo si/no (s/n)] en ECO-LES, anti-Sm (cualitativo s/n), anti-RNP (cualitativo s/n), anti-Ro (cualitativo s/n), anti-La (cualitativo s/n), anticoagulante lúpico (cualitativo s/n), anti-beta2glicoproteína IgM (cualitativo s/n), anti-beta2glicoproteína IgG (cualitativo s/n), anti-cardiolipina IgM (cualitativo s/n), anti-cardiolipina IgG (cualitativo s/n).

En ECO-LES se recogió también la presencia de FR (cualitativo s/n) y ACPA (cualitativo s/n). En RM-LES se añadió la cuantificación de VSG (VN < 37 mm/h), PCR (VN < 0.5 mg/dl) y fracciones del complemento: C3 (VN 90-180 mg/dl), C4 (VN 10-40 mg/dl), CH50 (VN 35-60 U/ml),

En ECO-LES se utilizaron las variables analíticas más cercanas a la fecha transversal de recogida de datos y en RM-LES las variables analíticas más cercanas cronológicamente a la fecha de realización de la RM de muñeca y mano).

Se recogieron también variables subjetivas relacionadas con la percepción de enfermedad por el paciente y el médico.

En ECO-LES, en el día de inclusión al estudio y por tanto, cercano a la fecha de la última analítica y de la recogida de datos, todos los pacientes rellenaron un cuestionario de valoración subjetiva de su enfermedad (resultados aportados por el paciente, *patient reported outcomes*, PRO): escala numérica (EN) de fatiga reportada por el paciente (0-100, siendo 0: nada, 100: mucho), EN de dolor reportada por el paciente (0-100, siendo 0: nada, 100: mucho) y sensación de dificultad física autopercebida mediante mHAQ<sup>64</sup> [valores entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad)].

En el caso del trabajo RM-LES, en los días cercanos a la realización de la RM, todos los pacientes rellenaron un cuestionario de valoración subjetiva de su enfermedad: EN de dolor reportada por el paciente [valores entre 0 (no dolor) y 10 (máximo dolor)]; severidad de la fatiga, mediante EN de fatiga [valores entre 0 (no fatiga) y 3 (máxima fatiga) y mediante el FSS-9<sup>62</sup> [valores

entre 7 (no fatiga) y 63 (máxima fatiga)] y el grado de dificultad física autopercebida mediante HAQ<sup>63,64</sup> [valores entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad)]. VGM (0-10) (siendo 0: remisión de la enfermedad, 10: enfermedad muy grave)

Las variables ecográficas y de resonancia se recogieron según los criterios consenso definidos por el grupo internacional OMERACT para otras patologías: AR y artritis psoriásica (APSO), ante la ausencia de criterios establecidos para la evaluación musculoesquelética en el LES.<sup>89,98-100,108</sup>

En ECO-LES, se usaron los resultados ecográficos hallados en el estudio previo de Torrente et al,<sup>87</sup> en los que se siguieron los criterios definitorios publicados en 2005 por el grupo OMERACT para AR.<sup>89</sup> A todos los pacientes del estudio previo se les realizó una ecografía de muñeca y mano bilateral mediante un ecógrafo Logic 5 Expert, General Electric Medical Systems, con una sonda multifrecuencia de 5 a 12 Hz, equipado con power-doppler con variables PRF entre 500 y 600 Hz y un rango dinámico entre 20 y 25 dB.

En RM-LES, a todos los participantes (pacientes y controles sanos) se les realizó una RM, con inyección endovenosa de contraste con gadolinio (Clariscan®, ácido gadotérico, 0.5mmol/ml; dosis estándar: 10ml), de la muñeca y mano no dominantes, mediante un escáner de RM General Electric Signa 1,5T. Las imágenes obtenidas se evaluaron, mediante criterios RAMRIS<sup>98</sup> extendidos a interfalángicas proximales (IFP), TSS<sup>100</sup> y OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System (PsAMRIS)<sup>108</sup> para peritendinitis, por dos radiólogos expertos en aparato musculoesquelético, ciegos para el grupo al que pertenece el sujeto. Se usó el mapa anatómico RAMRIS<sup>99</sup> que comprende: “muñeca”: articulación radiocubital distal y R-C, IC, CPC y epífisis proximales de los metacarpos (C-MCF); y “mano”: 2º-5º MCF al que se añadieron 2º-5º articulaciones IFP.

#### **4.3. Consideraciones éticas**

Todos los participantes de ambos trabajos dieron su consentimiento informado mediante firma manuscrita, de acuerdo con los principios de buena práctica clínica de la Declaración de Helsinki.

El estudio RM-LES se aprobó por el comité de ética local (Comité de ética de la investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar, con el número 2018/7831/I).

#### **4.4. Financiación**

Parte del trabajo RM-LES fue financiado gracias a la participación de GSK mediante una beca del Programa ISS (Investigator Sponsor Studies) y a la Societat Catalana de Reumatología mediante una beca per a projectes de recerca (2019).

#### **4.5. Análisis estadístico**

En ECO-LES se realizó un único análisis descriptivo y comparativo entre grupos (casos y controles). Se describieron las variables cuantitativas mediante la media aritmética y su correspondiente desviación estándar. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Para la comparación de casos y controles se utilizaron los test estadísticos adecuados según la tipología de las variables; ya sean estas continuas (t-test o test U de Mann-Whitney, según si las variables cumplían o no la hipótesis de normalidad) o categóricas (ji cuadrado o test exacto de Fisher). Los datos se analizaron mediante IBM SPSS Statistics version 23.0.

En RM-LES se realizaron dos análisis diferenciados, un análisis descriptivo y comparativo de las imágenes de RM y un análisis de correlación entre los datos clinicodemográficos y de imagen. Para el análisis estadístico inicial, se describieron las variables cuantitativas mediante la media aritmética y su

desviación estándar. Las variables categóricas se describieron mediante tabla de frecuencias (número y porcentaje).

La hipótesis de normalidad para las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis bivariado, las comparaciones entre grupos se harán mediante test estadísticos adecuados según la tipología de las variables; ya sean estas continuas (t-test o test U de Mann-Whitney, según si las variables cumplían o no la hipótesis de normalidad) o categóricas (ji cuadrado o test exacto de Fisher). Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico STATA 15.1 software (Stata Corp.; College Station, Texas, USA).

Se consideraron asociaciones estadísticamente significativas aquellas cuyo p-valor <0.05.

## 5. RESULTADOS.

### **Trabajo 1: ECO-LES:**

De los pacientes inicialmente reclutados y estudiados mediante ecografía por Torrente et al,<sup>87</sup> se seleccionaron un total de 35 pacientes (casos: n=18, controles: n= 17) con un tiempo medio de seguimiento de 5.8 ( $\pm 1.1$ ) años y 6.0 ( $\pm 1.4$ ) años, respectivamente. Todas fueron mujeres. No se encontraron diferencias significativas ni en la edad ni en el tiempo de evolución desde el diagnóstico entre ambos grupos.

Los “casos” presentaron predominio de afectación musculoesquelética clínica (artritis y/o artralgia) durante el periodo de seguimiento (38.9% vs 0%;  $p=0.008$ ) en comparación con los “controles”.

No se encontró ningún caso de nefropatía lúpica en el grupo “control” (0%) y sí en el grupo “casos” (21.4%), pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de manifestaciones clínicas asociadas al LES.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los tratamientos empleados durante el seguimiento de estos pacientes. Los “casos” recibieron más frecuentemente hidroxicloroquina (61.1% vs 25.0%;  $p=0.034$ ) y metotrexato (27.8% vs 0%;  $p=0.046$ ) de los “controles”. No se observaron diferencias entre el resto de tratamiento utilizados durante el seguimiento ni en el uso de GCC (si en la dosis ni en su frecuencia de uso).

No se observaron diferencias serológicas entre grupos.

Los valores de SLEDAI en la primera evaluación (coincidente con la realización de la ecografía) mostraron diferencias significativas entre grupos, siendo más altos en los “casos” ( $3.1 \pm 2.5$  vs  $1.5 \pm 1.0$ ;  $p=0.036$ ); sin embargo, esta diferencia no se mantuvo en el tiempo. Los valores de SLEDAI finales y los valores del SDI fueron similares entre grupos.

En cuanto a los PRO, se observa una tendencia a valores de fatiga más altos en los “casos”, pero sin llegar a alcanzar la significancia estadística ( $62.6 \pm 34.8$  vs  $40.5 \pm 26.0$ ;  $p=0.051$ ). No se observaron diferencias en cuanto a las escalas de dolor ni en el mHAQ.

Para datos completos, ver tabla de resultados (tabla 5). Se muestran las variables cuantitativas como media ( $\pm$ desviación estándar) y las variables categóricas como número total (frecuencia porcentual). Se marcan con “\*” aquellos valores con significancia estadística ( $p<0.05$ ).

Tabla 5: resultados ECO-LES: trabajo 1

Variable	Controles n=17	Casos n=18	p valor
Edad (años)	42.1 (16.6)	37.7 (15.7)	0.422
Sexo (n mujer)	17 (100%)	18 (100%)	
Tiempo de seguimiento (años)	5.8 (1.1)	6.0(1.4)	0.135
Variables clínicas:			
Predominio articular durante seguimiento	0 (0%)	7 (38.9%)	0.008 *
Predominio sistémico durante seguimiento	7 (43.8%)	7 (38.9%)	0.774
Nefropatía lúpica	3 (21.4%)	0 (0%)	0.090
Artritis al final de seguimiento	3 (20%)	9 (52.9%)	0.055
Artralgia al final del seguimiento	9 (60%)	14 (82.4%)	0.243
Variables serológicas:			
Anti-DNA ( <i>chritidia lucilae</i> )	4 (26.7%)	7 (38.9%)	0.458
Anti-Ro	6 (40%)	5 (27.8%)	0.458
Anti-Sm	3 (20.0%)	3 (23.1%)	1.000
AFL	7 (46.7%)	7 (38.9%)	0.653
FR	4 (26.7%)	3 (16.7%)	0.674
ACPA	1 (6.7%)	1 (5.6%)	1.000
SLEDAI (basal)	1.5 (1.0)	3.1 (2.5)	0.036
SLEDAI (final del seguimiento)	3.3 (3.3)	4.7 (4.4)	0.384
SDI	0.9 (1.7)	0.5 (0.7)	0.695
Variables subjetivas (PRO)			
EN dolor	20.9 (22.8)	38.7(31.9)	0.146
EF fatiga	40.5 (26.0)	62.6 (34.8)	0.051
mHAQ	0.1 (0.2)	0.4 (0.6)	0.313
Tratamientos:			
GCC si/no	5 (31.3%)	6 (33.3%)	0.897
GCC dosis final (mg prednisona)	2.6 (4.2)	3.4 (5.7)	0.825
GCC máx	13.4 (19.7)	18.5 (17.0)	0.136
Hidroxicloroquina	4 (25%)	11 (61%)	0.034 *
Azatioprina	2 (12.5)	5 (27.8%)	0.405
Metotrexato	0 (0%)	5 (27.8%)	0.046 *
Micofenolato mofetilo	3 (18.8%)	0 (0%)	0.094
Belimumab	0 (0%)	2 (11.1%)	1.000
Rituximab	0 (0%)	1 (5.6%)	0.487

## **Trabajo 2: RM-LES:**

Se reclutaron un total de 107 sujetos, de los cuales 83 eran pacientes con diagnóstico de LES (grupo 1: artritis: n=31; grupo 2: artralgia: n=31, grupo 3: LES control: n=21) y 24 eran controles sanos (grupo 4: control sano: n=24). La mayoría de los sujetos fueron mujeres (91.6%) y la edad media fue de 49.14 ( $\pm$  12.66) años, sin diferencias entre los cuatro grupos. En los pacientes con LES, el tiempo medio de evolución fue de 8.54 ( $\pm$ 7.72) años. No hubo diferencias significativas entre grupos respecto al tabaquismo, la raza y el IMC.

Se realizaron dos análisis diferenciados; un análisis descriptivo y comparativo de los hallazgos inflamatorios obtenidos mediante RM y un análisis de correlación entre los datos clinicodemográficos y los hallazgos en la RM, independientemente del grupo al que perteneciesen.

En cuanto al análisis descriptivo de las imágenes de RM, se presentan datos comparados entre grupos (grupo 1, grupo 2, grupo 3 y grupo 4) y entre pacientes (grupo 1, 2 y 3: agrupados como total LES) respecto a controles sanos (grupo 4).

En cuanto al análisis de correlación se estudia la relación entre las variables clinicodemográficas de los pacientes (grupo 1, grupo 2, grupo 3) y la presencia o no de las diferentes lesiones objetivadas mediante RM (sinovitis, erosiones, edema óseo, tenosinovitis y peritendinitis)

Para datos completos, ver tablas de resultados (tablas 6-14). Se muestran las variables cuantitativas como media ( $\pm$ desviación estándar) y las variables categóricas como número total (frecuencia porcentual). Se marcan con “\*” aquellos valores con significancia estadística ( $p<0.05$ ).

### 1. Análisis descriptivo de las imágenes:

Los pacientes con LES mostraron mayor incidencia de lesiones de cualquier tipo en la RM, independientemente del grupo y en comparación con los controles sanos (grupo 1: 70.97%; grupo 2: 77.42%, grupo 3 76.19%; grupo

4: 41.67%;  $p=0.023$ . Total LES 74.70% vs controles sanos 41.67%;  $p=0.002$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de erosiones entre los grupos ni en la agrupación LES vs controles sanos (grupo 1: 29.03%; grupo 2: 54.84%, grupo 3: 47.62%; grupo 4: 25%;  $p=0.066$ . Total LES 42.17% vs controles sanos 25%;  $p=0.128$ ); excepto en el carpo, donde los pacientes con LES de todos los grupos muestran una proporción mayor de erosiones, con una mayor relevancia en los pacientes con artralgia y en aquellos sin dolor (grupo 1: 29.03%; grupo 2: 54.84%, grupo 3: 38.10%; grupo 4: 16.67%;  $p=0.024$ . Total LES 40.96% vs controles sanos 16.67%;  $p=0.028$ ). No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de erosiones en el resto de las localizaciones estudiadas (IFP, MCF, BMC, radiocubital).

Existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos y entre LES vs controles respecto a la presencia de sinovitis, en parte debido al diseño del estudio, pero cabe destacar la alta presencia de sinovitis en los pacientes con artralgia y aquellos sin dolor (grupo 1: 64.52%; grupo 2: 51.61%, grupo 3: 45%; grupo 4: 20.83%;  $p=0.013$ . Total LES 54.88% vs controles sanos 20.83%;  $p=0.03$ ). La localización con una mayor frecuencia de sinovitis, en todos los grupos, incluidos los pacientes sin dolor, fue la muñeca (total LES: 45.13%), seguida de la articulación intercarpiana (total LES: 43.92%).

La presencia de edema óseo también mostró diferencias significativas entre grupos y entre LES vs controles, destacando la ausencia de edema óseo en los controles sanos (grupo 1: 29.03%; grupo 2: 22.58%, grupo 3: 19.05%; grupo 4: 0.0%;  $p=0.046$ . Total LES 24.10% vs controles sanos 0.0%;  $p=0.008$ ).

La tenosinovitis y peritendinitis solo se observó en los pacientes con LES (grupo 1: 38.71%; grupo 2: 25.81%, grupo 3: 14.29%; grupo 4: 0.0%;  $p=0.005$ . Total LES 27.71% vs controles sanos 0.0%;  $p=0.004$  y grupo 1: 12.90%; grupo 2: 3.23%, grupo 3: 0.0%; grupo 4: 0.0%;  $p=0.07$ . Total LES 6.02% vs controles sanos 0%;  $p=0.21$ , respectivamente). En cuanto a la localización, fue más frecuente la tenosinovitis de los tendones flexores de la mano que la de los extensores (total LES: 20.48% y total LES: 14.46%, respectivamente).

Tabla 6: Resultados RM-LES – trabajo 2: variables demográficas

Variable	LES con artritis (grupo 1) n=31	LES con artralgia (grupo 2) n=31	LES sin artritis/artralgia (grupo 3) n=21	Sujetos sanos (grupo 4) n=24	Total n=107	p valor
Edad (años)	47.58 (14.60)	50.13 (12.38)	50.90 (12.73)	48.33 (10.59)	49.14 (12.66)	0.662
Sexo (n mujer)	29 (93.5%)	27 (87.1%)	20 (95.2%)	22 (91.7%)	98 (91.6%)	0.722
Evolución (años)	9.19 (8.04)	8.00 (6.59)	8.38 (9.00)		8.54 (7.72)	0.721
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.73 (4.94)	25.52 (3.47)	27.18 (6.11)		26.01 (4.75)	0.521
Tabaquismo (si)	8 (26.7%)	12 (38.7%)	4 (19.0%)		24 (29.3%)	0.341
Etnia						0.556
Caucásica	18 (58.1%)	18 (58.1%)	7 (33.3%)		43 (51.8%)	
Latina	10 (32.3%)	11 (35.5%)	11 (52.4%)		32 (38.6%)	
Magrebí	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (4.8%)		3 (3.6%)	
Asiática	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (9.5%)		5 (6.0%)	
Afroamericana	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)		0 (%)	

Tabla 7: Resultados RM-LES – trabajo 2: comparación de lesiones por RM entre grupos

Lesión en RM	LES con artritis (grupo 1) n=31	LES con artralgia (grupo 2) n=31	LES sin artritis/artralgia (grupo 3) n=21	Sujetos sanos (grupo 4) n=24	p valor
Al menos una lesión	22(70.97%)	24 (72%)	16 (76.19%)	10 (41.67%)	0.023 *
Erosiones	9 (29.03%)	17 (54.84%)	10 (47.62%)	6 (25%)	0.066
IFP	1 (3.23%)	2 (6.45%)	0 (0%)	2 (8.33%)	0.548
MCF	0 (0%)	3 (9.68%)	3 (14.29%)	2 (8.33%)	0.245
BMC	1 (3.23%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.480
Carpo	9 (29.03%)	17 (54.84%)	8 (38.10%)	4 (16.67%)	0.024 *
C-R	3 (9.68%)	2 (6.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0.244
Sinovitis	20 (64.52%)	16 (51.161%)	9 (45.00%)	5 (20.83%)	0.013 *
IFP	12 (38.71%)	11 (35.48%)	4 (20.00%)	1 (4.17%)	0.016 *
MCF	15 (48.39%)	11 (35.48%)	6 (30%)	2 (8.33%)	0.017 *
C-MCF	7 (22.58%)	7 (22.58%)	2 (10%)	1 (4.17%)	0.170
IC	16 (51.61%)	13 (41.94%)	7 (35.00%)	3 (12.50%)	0.024 *
Carpo-C-R	18 (58.06%)	13 (41.94%)	6 (30.00%)	2 (8.33%)	0.002 *
Edema óseo	9 (29.03%)	7 (22.58%)	4 (19.05%)	0 (0%)	0.046 *
IFP	2 (6.45%)	2 (6.45%)	1 (4.76%)	0 (0%)	0.655
MCF	1 (3.23%)	2 (6.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0.418
BMC	3 (9.68%)	4 (12.90%)	0 (0%)	0 (0%)	0.127
Carpo	3 (9.68%)	4 (12.90%)	3 (14.29%)	0 (0%)	0.315
C-R	3 (9.68%)	4 (12.90%)	1 (4.76%)	0 (0%)	0.296
Tenosinovitis	12 (38.71%)	8 (25.81%)	3 (14.29%)	0 (0%)	0.005 *
Flexores	8 (25.81%)	7 (22.58%)	2 (9.52%)	0 (0%)	0.037 *
Extensores	6 (19.35%)	4 (12.90%)	2 (9.52%)	0 (0%)	0.155
Peritendinitis	4 (12.90%)	1 (3.23%)	0 (0%)	0 (0%)	0.046 *

Tabla 8: Resultados RM-LES – trabajo 2: comparación de lesiones entre LES y sujetos sanos

Lesión en RM	Total LES (agrupación 1+2+3) n=83	Sujetos sanos (grupo 4) n=24	p valor
Al menos una lesión	62 (74.70%)	10 (41.67%)	0.002 *
Erosiones	35 (41.17%)	6 (25%)	0.128
IFP	3 (3.61%)	2 (8.33%)	0.335
MCF	6 (7.23%)	2 (8.33%)	0.856
BMC	1 (1.20%)	0 (0%)	0.589
Carpo	34 (40.96%)	4 (16.67%)	0.028 *
C-R	5 (6.02%)	0 (0%)	0.218
Sinovitis	45 (54.88%)	5 (20.83%)	0.003 *
IFP	27 (32.93%)	1 (4.17%)	0.005 *
MCF	32 (39.02%)	2 (8.33%)	0.005 *
C-MCF	16 (19.51%)	1 (4.17%)	0.072
IC	36 (43.90%)	3 (12.50%)	0.005 *
Carpo-C-R	37 (45.12%)	2 (8.33%)	0.001 *
Edema óseo	20 (24.10%)	0 (0%)	0.008 *
IFP	5 (6.02%)	0 (0%)	0.218
MCF	3 (3.61%)	0 (0%)	0.345
BMC	7 (8.43%)	0 (0%)	0.141
Carpo	10 (12.05%)	0 (0%)	0.074
C-R	8 (9.64%)	0 (0%)	0.114
Tenosinovitis	23 (27.71%)	0 (0%)	0.004 *
Flexores	17 (20.48%)	0 (0%)	0.016 *
Extensores	12 (14.16%)	0 (0%)	0.048 *
Peritendinitis	5 (6.02%)	0 (0%)	0.218

## 2. Análisis de correlación de variables:

El análisis estadístico no mostró diferencias demográficas importantes según la presencia o ausencia de alteraciones inflamatorias observadas en la RM, excepto la edad ( $52.15 \pm 12.31$  años vs  $41.19 \pm 12.79$  años,  $p 0.001$ ).

Al evaluar las diferentes alteraciones, se observa que las erosiones y la sinovitis son también estadísticamente más frecuentes en los pacientes de mayor edad, pero no lo son la tenosinovitis y el edema óseo.

La sinovitis es menos frecuente en los pacientes con afectación renal (6.7% vs 24.3%, p 0.031), sin encontrar correlación con el resto de parámetros clínicos, tampoco en el resto de alteraciones halladas por RM, excepto la coexistencia de fibromialgia, que es más frecuente en aquellos pacientes con edema óseo (38.9% vs 13%, p 0.034).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a los tratamientos empleados. Los pacientes con edema óseo usaron más metotrexato (MTX) que el resto (25% vs 6.3%, p 0.033). Los pacientes con erosiones y peritendinitis usaron menos micofenolato (MMF) (5.6% vs 22.9%, p 0.034; y 0% vs 12.8%, p 0.026, respectivamente). Los pacientes con sinovitis usaron menos otros antipalúdicos diferentes a la HCQ (0% vs 10.8%, p 0.038).

No existen relaciones significativas que puedan considerarse claramente importantes entre las variables serológicas y las diferentes alteraciones estudiadas por RM. Los títulos de anti-DNA se mostraron más altos en los pacientes sin erosiones ( $15.94 \pm 49.56$  vs.  $27.23 \pm 62.41$ , p 0.008) y la presencia de anticoagulante lúpico en los pacientes sin edema óseo (27.9% vs 5.0%, p 0.034), pero estos datos no se replican en el resto de lesiones.

El único hallazgo por RM que correlacionó con valores más graves de SLEDAI, fue la peritendinitis. Ningún hallazgo correlacionó con el daño acumulado medido mediante SDI.

El estudio de los PRO aportados mediante cuestionarios mostró las correlaciones estadísticas más importantes. Los pacientes con sinovitis, tenosinovitis, peritendinitis y edema óseo mostraron ENs de dolor más altos ( $6.03 \pm 2.57$  vs  $4.26 \pm 2.49$ , p 0.005;  $6.56 \pm 1.95$  vs  $4.76 \pm 2.75$ , p 0.017;  $8.80 \pm 1.30$  vs  $4.95 \pm 2.55$ , p 0.001; y  $6.47 \pm 2.62$  vs  $4.83 \pm 2.58$ , p 0.026, respectivamente), no así aquellos con erosiones. Los pacientes con sinovitis presentaron ENs de fatiga más altos ( $2.32 \pm 0.82$  vs  $1.91 \pm 0.84$ , p 0.035) y aquellos con peritendinitis mayor nivel de fatiga medido mediante FSS9 ( $61.50 \pm 1.73$  vs  $45.70 \pm 16.80$ , p 0.015). Los pacientes con sinovitis y peritendinitis presentan mayor disfuncionalidad física mediante HAQ

(1.14±0.69 vs 0.75±0.65, p 0.031; y 1.69±0.07 vs 0.90±0.69, p 0.018, respectivamente).

Tabla 9: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "al menos una erosión por RM"

	Si (n=62)	No (n= 21)	p valor
Evolución (años)	9.31 (8.13)	6.29 (5.96)	0.113
Edad (años)	52.15 (12.31)	41.19 (12.79)	0.001 *
IMC (kg/m2)	26.22 (4.69)	25.32 (5.01)	0.213
Peso (kg)	68.78 (14.44)	68.00 (15.65)	0.802
Sexo mujer	57 (91.9%)	19 (90.5%)	1.000
Fumador	15 (24.2%)	9 (45.0%)	0.094
Etnia			
Caucásica	32 (51.6%)	11 (52.4%)	0.515
Latina	22 (35.5%)	10(47.6%)	
Magrebí	3 (4.8%)	0 (0%)	
Asiática	5 (8.1%)	0 (0%)	
Afroamericano	0 (0%)	0 (0%)	
Variables serológicas:			
ANA	8181.71 (873.17)	659.05 (698.76)	0.765
DNA	20.39 (54.50)	28.10 (65.44)	0.180
C3	108.5 (26.51)	104.10 (26.85)	0.734
C4	19.40 (6.47)	17.00 (7.63)	0.201
CH50	61.25 (18.39)	52.65 (14.88)	0.028 *
VSG	12.97 (12.29)	11.53 (14.22)	0.390
PCR	0.46 (0.73)	0.21 (0.15)	0.409
SM	8 (13.1%)	7 (33.3%)	0.052
RNP	17 (27.4%)	6 (28.6%)	1.000
RO	25 (40.3%)	5 (23.8%)	0.200
LA	6 (9.7%)	1 (4.8%)	0.673
ALUPICO ( )	12 (19.7%)	6 (30.0%)	0.362
B2GLICO-IgM	4 (6.6%)	4 (19.0%)	0.194
b2GLICO-IgG	5 (8.2%)	2 (9.5%)	1.000
cardiolip-IgM	5 (8.2%)	4 (19.0%)	0.228
CARDIOLIP-IgG	13 (22.8%)	2 (9.5%)	1.000
SLEDAI	3.94 (3.42)	3.57 (3.26)	0.671
SDI	0.29 (0.55)	0.43 (0.98)	0.883
Variables subjetivas (PRO)			
EN dolor	5.43 (2.67)	4.56 (2.63)	0.261
EN fatiga	2.20 (0.83)	1.95 (0.89)	0.266
FSS-9	47.63 (16.57)	43.58 (17.54)	0.508
HAQ	1.04 (0.69)	0.65 (0.67)	0.084
VGM	2.16 (1.81)	2.95 (2.42)	0.223
Tratamiento			
Actual:			
GCC si/no	18 (29.0%)	8 (38.1%)	0.587
GCC dosis (mg prednisona)	3.75 (9.97)	4.38 (7.52)	0.409
Hidroxicloroquina	46 (74.2%)	13 (65.0%)	0.568
Azatioprina	7 (11.3%)	3 (14.3%)	0.708
Metotrexato	21 (33.9%)	5 (23.8%)	0.431
Leflunomida	11 (17.7%)	2 (9.5%)	0.500
Micofenolato mofetilo	7 (11.3%)	6 (28.6%)	0.137
Belimumab	6 (9.7%)	4 (19.0%)	0.264
Rituximab	2 (3.2%)	0 (0.0%)	1.000
Otros antipalúdicos	1 (1.6%)	3 (14.3%)	0.048 *
Inh calcineurina	1 (1.6%)	0 (0.0%)	
Otros	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Previo:			
Hidroxicloroquina	14 (22.6%)	5 (23.8%)	1.000
Azatioprina	9 (14.5%)	2 (9.5%)	0.721
Metotrexato	7 (11.3%)	2 (9.5%)	1.000
Leflunomida	5 (8.1%)	0 (0.0%)	0.323

Micofenolato mofetilo	2 (3.2%)	0 (0.0%)	1.000
Belimumab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Rituximab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otros antipalúdicos	3 (4.8%)	0 (0.0%)	0.568
Inh calcineurina	2 (3.2%)	0 (0.0%)	1.000
Otros	1 (5.6%)	2 (3.3%)	0.545
GCC máx.	51.93 (116.22)	143.16 (219.87)	0.640
GCC bolus	6 (9.7%)	5 (23.8%)	0.135
Fibromialgia	13 (22.8%)	1 (6.7%)	0.273
Criterios Beighton	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0.256
Afectación extraarticular:			
Hematológica	32 (51.6%)	15 (75.0%)	0.075
Renal	7 (11.3%)	5 (23.8%)	0.169
Cutánea	38 (61.3%)	14 (66.7%)	0.796
Cardiopulmonar	8 (12.9%)	2 (9.5%)	1.000
Neuropsiquiátrica	6 (9.7%)	2 (9.5%)	1.000
Mucosa	17 (27.4%)	10 (47.6%)	0.060

Tabla 10: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de erosiones en RM"

	Si (n=35)	No (n= 48)	p valor
Evolución (años)	9.22 (8.00)	8.02 (7.54)	0.435
Edad (años)	55.00 (12.61)	45.06 (12.18)	0.001 *
IMC (kg/m2)	26.31 (4.29)	25.76 (5.14)	0.384
Peso (kg)	69.31 (13.07)	67.98 (15.99)	0.384
Sexo mujer	32 (88.9%)	44 (93.6%)	0.461
Fumador	9 (25.0%)	15 (32.6%)	0.476
Etnia			
Caucásica	22 (61.1%)	21 (44.7%)	0.529
Latina	11 (30.6%)	21 (44.7%)	
Magrebí	1 (2.8%)	2 (4.3%)	
Asiática	2 (5.6%)	3 (6.4%)	
Afroamericano	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Variables serológicas:			
ANA	813.33 (934.03)	751.49 (752.68)	0.476
DNA	15.94 (49.56)	27.23 (62.41)	0.008 *
C3	105.86 (25.49)	108.04 (27.47)	0.716
C4	19.36 (6.14)	18.39 (7.31)	0.637
CH50	62.06 (18.34)	56.78 (17.38)	0.136
VSG	11.97 (12.47)	13.16 (12.99)	0.501
PCR	0.39 (0.71)	0.40 (0.61)	0.607
SM	4 (11.1%)	11 (23.9%)	0.161
RNP	7 (19.4%)	16 (34.0%)	0.216
RO	16 (44.4%)	14 (29.8%)	0.249
LA	3 (8.3%)	4 (8.5%)	1.000
ALUPICO	5 (14.3%)	13 (28.3%)	0.180
B2GLICO-IgM	1 (2.9%)	7 (14.9%)	0.129
b2GLICO-IgG	2 (5.7%)	5 (10.6%)	0.693
cardiolip-IgM	2 (5.7%)	7 (15.2%)	0.287
CARDIOLIP-IgG	1 (2.9%)	6 (12.8%)	0.230
SLEDAI	3.58 (3.59)	4.04 (3.20)	0.373
SDI	0.22 (0.48)	0.40 (0.80)	0.556
Variables subjetivas (PRO)			
EN dolor	5.55 (2.55)	4.97 (2.77)	0.455
EN fatiga	2.21 (0.73)	2.07 (0.93)	0.721
FSS-9	45.59 (18.00)	48.00 (15.51)	0.524
HAQ	0.92 (0.64)	1.00 (0.76)	0.703
VGM	2.12 (1.84)	2.55 (2.12)	0.409
Tratamiento			

Actual:			
GCC si/no	8 (22.2%)	18 (38.3%)	0.154
GCC dosis (mg prednisona)	2.01 (5.44)	5.38 (11.43)	0.142
Hidroxicloroquina	26 (72.2%)	33 (71.7%)	1.000
Azatioprina	4 (11.1%)	6 (12.8%)	1.000
Metotrexato	14 (38.9%)	12 (25.5%)	0.236
Leflunomida	6 (16.7%)	7 (14.9%)	1.000
Micofenolato mofetilo	2 (5.6%)	11 (23.4%)	0.034 *
Belimumab	3 (8.3%)	7 (14.9%)	0.502
Rituximab	1 (2.8%)	1 (2.1%)	1.000
Otros antipalúdicos	1 (2.8%)	3 (6.4%)	0.629
Inh calcineurina	1 (2.8%)	0 (0.0%)	0.434
Otros	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Previo:			
Hidroxicloroquina	9 (25.0%)	10 (21.3%)	0.794
Azatioprina	2 (5.6%)	9 (19.1%)	0.103
Metotrexato	2 (5.6%)	7 (14.9%)	0.287
Leflunomida	3 (8.3%)	2 (4.3%)	0.648
Micofenolato mofetilo	2 (5.6%)	0 (0.0%)	0.185
Belimumab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Rituximab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otros antipalúdicos	1 (2.8%)	2 (4.3%)	1.000
Inh calcineurina	1 (2.8%)	1 (2.1%)	1.000
Otros	2 (5.6%)	1 (2.1%)	0.589
GCC máx.	49.35 (121.63)	92.22 (169.73)	0.669
GCC bolus	3 (8.3%)	8 (17.0%)	0.335
FM	9 (25.7%)	5 (13.5%)	0.240
HiperMOV	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1.000
Afectación extraarticular:			
Hematológica	20 (55.6%)	27 (58.7%)	0.824
Renal	5 (13.9%)	7 (14.9%)	1.000
Cutánea	23 (63.9%)	29 (61.7%)	1.000
Cardiopulmonar	5 (13.9%)	5 (10.6%)	0.740
Neuropsiquiátrica	3 (8.3%)	5 (10.6%)	1.000
Mucosa	9 (25.0%)	19 (40.4%)	0.165

Tabla 11: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de sinovitis en RM"

	Si (n=45)	No (n= 37)	p valor
Evolución (años)	9.80 (7.80)	7.19 (7.50)	0.060
Edad (años)	52.78 (12.99)	44.95 (12.49)	0.011 *
IMC (kg/m2)	26.19 (5.27)	25.62 (4.01)	0.741
Peso (kg)	68.60 (15.70)	67.91 (13.03)	0.873
Sexo mujer	42 (93.3%)	33 (89.2%)	0.695
Fumador	13 (28.9%)	11 (30.6%)	1.000
Etnia			
Caucásica	25 (55.6%)	17 (45.9%)	0.368
Latina	14 (31.1%)	18 (48.6%)	
Magrebí	2 (4.4%)	1 (2.7%)	
Asiática	4 (8.9%)	1 (2.7%)	
Afroamericano	0 (0%)	0 (0%)	
Variables serológicas:			
ANA	852.44 (859.08)	700.54 (808.27)	0.265
DNA	24.47 (61.75)	19.97 (52.58)	0.511
C3	112.18 (22.59)	99.67 (29.16)	0.229
C4	20.20 (6.14)	17.03 (7.33)	0.055
CH50	63.23 (16.96)	53.61 (17.81)	0.010 *
VSG	14.66 (13.73)	10.14 (10.98)	0.164
PCR	0.55 (0.84)	0.20 (0.16)	0.061
SM	5 (11.4%)	10 (27.0%)	0.089

RNP	14 (31.1%)	9 (24.3%)	0.623
RO	17 (37.8%)	13 (35.1%)	0.822
LA	5 (11.1%)	2 (5.4%)	0.449
ALUPICO	9 (20.5%)	9 (25.0%)	0.789
B2GLICO-IgM	4 (9.1%)	4 (10.8%)	1.000
b2GLICO-IgG	4 (9.1%)	3 (8.1%)	1.000
cardiolip-IgM	4 (9.3%)	5 (13.5%)	0.726
CARDIOLIP-IgG	4 (9.1%)	3 (8.1%)	1.000
SLEDAI	4.53 (3.53)	3.11 (3.00)	0.058
SDI	0.27 (0.54)	3.11 (3.00)	0.776
Variables subjetivas (PRO)			
EN dolor	6.03 (2.57)	4.26 (2.49)	0.005 *
EN fatiga	2.32 (0.82)	1.91 (0.84)	0.035 *
FSS-9	50.84 (13.25)	42.15 (19.15)	0.072
HAQ	1.14 (0.69)	0.75 (0.65)	0.031 *
VGM	2.12 (1.63)	2.69 (2.37)	0.519
Tratamiento			
Actual:			
GCC si/no	14 (31.1%)	12 (32.4%)	1.000
GCC dosis (mg prednisona)	3.19 (6.08)	4.56 (11.47)	0.857
Hidroxicloroquina	33 (73.3%)	26 (70.3%)	0.808
Azatioprina	4 (8.9%)	6 (16.2%)	0.335
Metotrexato	15 (33.3%)	11 (29.7%)	0.814
Leflunomida	10 (22.2%)	3 (8.1%)	0.128
Micofenolato mofetilo	6 (13.3%)	7 (18.9%)	0.757
Belimumab	6 (13.3%)	4 (10.8%)	1.000
Rituximab	2 (4.4%)	0 (0.0%)	0.499
Otros antipalúdicos	0 (0.0%)	4 (10.8%)	0.038 *
Inh calcineurina	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0.451
Otros	14 (31.1%)	0 (0.0%)	
Previo:			
Hidroxicloroquina	11 (24.4%)	7 (18.9%)	0.601
Azatioprina	9 (20.0%)	2 (5.4%)	0.100
Metotrexato	6 (13.3%)	3 (8.1%)	0.503
Leflunomida	3 (6.7%)	2 (5.4%)	1.000
Micofenolato mofetilo	0 (0.0%)	2 (5.4%)	0.201
Belimumab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Rituximab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otros antipalúdicos	3 (6.7%)	0 (0.0%)	0.248
Inh calcineurina	1 (2.2%)	1 (2.7%)	1.000
Otros	1 (2.3%)	2 (5.9%)	0.577
GCC máx.	59.77 (132.78)	97.19 (177.20)	0.151
GCC bolus	5 (11.1%)	6 (16.2%)	0.532
FM	10 (25.0%)	4 (12.9%)	0.242
HiperMOV	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0.457
Afectación extraarticular:			
Hematológica	25 (55.6%)	22 (61.1%)	0.656
Renal	3 (6.7%)	9 (24.3%)	0.031 *
Cutánea	27 (60.0%)	24 (64.9%)	0.819
Cardiopulmonar	5 (11.1%)	5 (13.5%)	0.749
Neuropsiquiátrica	4 (8.9%)	4 (10.8%)	1.000
Mucosa	11 (24.4%)	15 (40.5%)	0.239

Tabla 12: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de edema óseo en RM"

	Si (n=20)	No (n=63)	p valor
Evolución (años)	7.10 (5.59)	9.00 (8.27)	0.659
Edad (años)	53.70 (11.55)	48.00 (13.54)	0.067
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.77 (4.68)	26.08 (4.81)	0.826
Peso (kg)	67.33 (12.06)	68.98 (15.42)	0.732
Sexo mujer	19 (95.0%)	57 (90.5%)	1.000
Fumador	3 (15.0%)	21 (33.9%)	0.158
Etnia			
Caucásica	11 (55.0%)	32 (50.8%)	0.747
Latina	7 (35.0%)	25 (39.7%)	
Magrebí	0 (0.0%)	3 (4.8%)	
Asiática	2 (10.0%)	3 (4.8%)	
Afroamericano	0 (0.0%)		
Variables serológicas:			
ANA	1072.00 (955.57)	685.08 (773.05)	0.076
DNA	8.70 (14.50)	26.67 (64.62)	0.264
C3	108.85 (15.68)	106.52 (29.21)	0.616
C4	19.35 (6.56)	18.65 (6.92)	0.871
CH50	62.30 (14.19)	58.08 (18.94)	0.338
VSG	15.45 (17.67)	11.68 (10.56)	0.824
PCR	0.38 (0.46)	0.40 (0.70)	0.693
SM	3 (15.0%)	12 (19.4%)	1.000
RNP	7 (35.0%)	16 (25.4%)	0.405
RO	9 (45.0%)	21 (33.3%)	0.425
LA	2 (10.0%)	5 (7.9%)	0.673
ALUPICO	1 (5.0%)	17 (27.9%)	0.034 *
B2GLICO-IgM	0 (0.0%)	8 (12.9%)	0.189
b2GLICO-IgG	1 (5.0%)	6 (9.7%)	1.000
cardiolip-IgM	0 (0.0%)	9 (14.8%)	0.103
CARDIOLIP-IgG	0 (0.0%)	7 (11.3%)	0.186
SLEDAI	4.75 (3.68)	3.56 (3.23)	0.194
SDI	0.10 (0.31)	0.40 (0.75)	0.229
Variables subjetivas (PRO)			
EN dolor	6.47 (2.62)	4.83 (2.58)	0.026 *
EN fatiga	2.33 (0.77)	2.06 (0.87)	0.256
FSS-9	51.86 (12.98)	45.18 (17.54)	0.185
HAQ	1.12 (0.65)	0.91 (0.71)	0.309
VGM	2.32 (1.70)	2.37 (2.10)	0.692
Tratamiento			
Actual:			
GCC si/no	8 (40.0%)	18 (28.6%)	0.409
GCC dosis (mg prednisona)	4.75 (9.39)	3.63 (9.45)	0.447
Hidroxicloroquina	15 (75.0%)	44 (71.0%)	1.000
Azatioprina	2 (10.0%)	8 (12.7%)	1.000
Metotrexato	7 (35.0%)	19 (30.2%)	0.783
Leflunomida	5 (25.0%)	8 (12.7%)	0.287
Micofenolato mofetilo	1 (5.0%)	12 (19.0%)	0.371
Belimumab	2 (10.0%)	8 (12.7%)	1.000
Rituximab	1 (5.0%)	1 (1.6%)	0.426
Otros antipalúdicos	0 (0.0%)	4 (6.3%)	0.568
Inh calcineurina	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1.000
Otros	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Previo:			
Hidroxicloroquina	5 (25.0%)	14 (22.2%)	0.769
Azatioprina	3 (15.0%)	8 (12.7%)	0.721
Metotrexato	5 (25.0%)	4 (6.3%)	0.033 *
Leflunomida	1 (5.0%)	4 (6.3%)	1.000
Micofenolato mofetilo	0 (0.0%)	2 (3.2%)	1.000
Belimumab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Rituximab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otros antipalúdicos	0 (0.0%)	3 (4.8%)	1.000
Inh calcineurina	1 (5.0%)	1 (1.6%)	0.426
Otros	0 (0.0%)	3 (5.1%)	0.567

GCC máx. GCC bolus	52.63 (121.59) 2 (10.0%)	82.11 (161.84) 9 (14.3%)	0.723 1.000
Fibromialgia	7 (38.9%)	7 (13.0%)	0.034 *
Criterios Beighton	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1.000
Afectación extraarticular:			
Hematológica	9 (45.0%)	38 (61.3%)	0.298
Renal	2 (10.0%)	10 (15.9%)	0.721
Cutánea	14 (70.0%)	38 (60.3%)	0.597
Cardiopulmonar	4 (20.0%)	6 (9.5%)	0.244
Neuropsiquiátrica	0 (0.0%)	8 (12.7%)	0.189
Mucosa	3 (15.0%)	25 (39.7%)	0.057

Tabla 13: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de tenosinovitis en RM"

	Si (n=23)	No (n=60)	p valor
Evolución (años)	8.39 (6.51)	8.60 (8.18)	0.699
Edad (años)	51.87 (14.60)	48.42 (12.69)	0.203
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.44 (2.97)	26.26 (5.34)	0.923
Peso (kg)	66.04 (9.77)	69.70 (16.26)	0.442
Sexo mujer	20 (87.0%)	56 (93.3%)	0.390
Fumador	9 (39.1%)	15 (25.4%)	0.281
Etnia			
Caucásica	16 (69.6%)	27 (45.0%)	0.154
Latina	5 (21.7%)	27 (45.0%)	
Magrebí	1 (4.3%)	2 (3.3%)	
Asiática	1 (4.3%)	4 (6.7%)	
Afroamericano	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Variables serológicas:			
ANA	897.39 (936.05)	732.67 (791.33)	0.502
DNA	23.39 (58.52)	21.93 (57.11)	0.772
C3	113.09 (18.26)	104.75 (28.86)	0.136
C4	19.96 (5.41)	18.37 (7.26)	0.461
CH50	65.04 (17.79)	56.78 (17.54)	0.058
VSG	15.68 (15.59)	11.47 (11.35)	0.474
PCR	0.69 (1.08)	0.29 (0.32)	0.188
SM	2 (8.7%)	13 (22.0%)	0.213
RNP	6 (26.1%)	17 (28.3%)	1.000
RO	9 (39.1%)	21 (35.0%)	0.801
LA	3 (13.0%)	4 (6.7%)	0.390
ALUPICO	5 (22.7%)	13 (22.0%)	1.000
B2GLICO-IgM	1 (4.5%)	7 (11.7%)	0.676
b2GLICO-IgG	3 (13.6%)	4 (6.7%)	0.378
cardiolip-IgM	3 (13.6%)	6 (10.2%)	0.698
CARDIOLIP-IgG	2 (9.1%)	5 (8.3%)	1.000
SLEDAI	4.48 (3.76)	3.60 (3.20)	0.352
SDI	0.17 (0.39)	0.38 (0.76)	0.512
Variables subjetivas (PRO)			
EN dolor	6.56 (1.95)	4.76 (2.75)	0.017 *
EN fatiga	2.37 (0.60)	2.04 (0.92)	0.264
FSS-9	52.79 (11.70)	44.89 (17.69)	0.220
HAQ	0.95 (0.52)	0.96 (0.74)	0.963
VGM	2.81 (1.69)	2.19 (2.09)	0.031 *
Tratamiento			
Actual:			
GCC si/no	9 (39.1%)	17 (28.3%)	0.429
GCC dosis (mg prednisona)	7.61 (15.36)	2.46 (5.10)	0.350
Hidroxicloroquina	16 (72.7%)	43 (71.7%)	1.000
Azatioprina	2 (8.7%)	8 (13.3%)	0.719
Metotrexato	11 (47.8%)	15 (25.0%)	0.064
Leflunomida	5 (21.7%)	8 (13.3%)	0.336

Micofenolato mofetilo	3 (13.0%)	10 (16.7%)	1.000
Belimumab	5 (21.7%)	5 (8.3%)	0.131
Rituximab	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0.074
Otros antipalúdicos	0 (0.0%)	4 (6.7%)	0.572
Inh calcineurina	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1.000
Otros	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Previo:			
Hidroxicloroquina	6 (26.1%)	13 (21.7%)	0.772
Azatioprina	6 (26.1%)	5 (8.3%)	0.064
Metotrexato	3 (13.0%)	6 (10.0%)	0.703
Leflunomida	2 (8.7%)	3 (5.0%)	0.614
Micofenolato mofetilo	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1.000
Belimumab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Rituximab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otros antipalúdicos	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0.557
Inh calcineurina	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1.000
Otros	1 (4.5%)	2 (3.3%)	1.000
GCC máx.	111.00 (182.92)	61.79 (139.73)	0.520
GCC bolus	5 (21.7%)	6 (10.0%)	0.168
Fibromialgia	7 (31.8%)	7 (14.0%)	0.107
Criterios Beighton	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1.000
Afectación extraarticular:			
Hematológica	12 (52.2%)	35 (59.3%)	0.623
Renal	2 (8.7%)	10 (16.7%)	0.496
Cutánea	17 (73.9%)	35 (58.3%)	0.215
Cardiopulmonar	5 (21.7%)	5 (8.3%)	0.131
Neuropsiquiátrica	1 (4.3%)	7 (11.7%)	0.434
Mucosa	7 (30.4%)	21 (35.0%)	0.798

Tabla 14: Resultados RM-LES – trabajo 2: Análisis de correlación de variables: "presencia de peritendinitis en RM"

	Si (n=5)	No (n=78)	p valor
Evolución (años)	13.00 (13.34)	8.26 (7.27)	0.455
Edad (años)	52.60 (13.24)	49.17 (13.31)	0.540
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.82 (4.88)	26.08 (4.77)	0.675
Peso (kg)	61.25 (10.87)	69.00 (14.76)	0.364
Sexo mujer	5 (100.0%)	71 (91.0%)	1.000
Fumador	1 (20.0%)	23 (29.9%)	1.000
Etnia			
Caucásica	2 (40%)	41 (52.6%)	0.499
Latina	2 (40%)	30 (38.5%)	
Magrebí	0 (0%)	3 (3.8%)	
Asiática	1 (20.0%)	4 (5.1%)	
Afroamericano	0 (0%)	0 (0%)	
Variables serológicas:			
ANA	1552.00 (1380.55)	728.72 (771.78)	0.528
DNA	13.40 (16.96)	22.91 (58.80)	0.962
C3	123.00 (39.49)	106.05 (25.45)	0.278
C4	19.60 (7.60)	18.77 (6.80)	1.000
CH50	65.80 (25.07)	58.68 (17.46)	0.259
VSG	12.60 (20.40)	12.63 (12.23)	0.193
PCR	0.55 (0.54)	0.39 (0.66)	0.222
SM	0 (0.0%)	15 (19.5%)	0.579
RNP	2 (40.0%)	21 (26.9%)	0.614
RO	1 (20.0%)	29 (37.2%)	0.649
LA	0 (0.0%)	7 (9.0%)	1.000
ALUPICO	0 (0.0%)	18 (23.7%)	0.582
B2GLICO-IgM	0 (0.0%)	8 (10.4%)	1.000
b2GLICO-IgG	0 (0.0%)	7 (9.1%)	1.000

cardiolip-IgM	0 (0.0%)	9 (11.8%)	1.000
CARDIOLIP-IgG	0 (0.0%)	7 (9.1%)	1.000
SLEDAI	7.00 (2.45)	3.64 (3.32)	0.018 *
SDI	0.20 (0.45)	0.33 (0.70)	0.863
Variables subjetivas (PRO)			
EN dolor	8.80 (1.30)	4.95 (2.55)	0.001 *
EN fatiga	2.50 (0.58)	2.11 (0.86)	0.433
FSS-9	61.50 (1.73)	45.70 (16.80)	0.025 *
HAQ	1.69 (0.07)	0.90 (0.69)	0.018 *
VGM	2.80 (1.92)	2.33 (2.01)	0.420
Tratamiento			
Actual:			
GCC si/no	1 (20.0%)	25 (32.1%)	1.000
GCC dosis (mg prednisona)	1.00 (2.24)	4.09 (9.65)	0.554
Hidroxicloroquina	3 (60.0%)	56 (72.7%)	0.616
Azatioprina	1 (20.0%)	9 (11.5%)	0.483
Metotrexato	3 (60.0%)	23 (29.5%)	0.175
Leflunomida	3 (60.0%)	10 (12.8%)	0.026 *
Micofenolato mofetilo	0 (0.0%)	13 (16.7%)	1.000
Belimumab	1 (20.0%)	9 (11.5%)	0.483
Rituximab	0 (0.0%)	2 (2.6%)	1.000
Otros antipalúdicos	0 (0.0%)	4 (5.1%)	1.000
Inh calcineurina	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1.000
Otros	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Previo:			
Hidroxicloroquina	1 (20.0%)	18 (23.1%)	1.000
Azatioprina	1 (20.0%)	10 (12.8%)	0.518
Metotrexato	1 (20.0%)	8 (10.3%)	0.445
Leflunomida	0 (0.0%)	5 (6.4%)	1.000
Micofenolato mofetilo	0 (0.0%)	2 (2.6%)	1.000
Belimumab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Rituximab	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otros antipalúdicos	1 (20.0%)	2 (2.6%)	0.172
Inh calcineurina	1 (20.0%)	1 (1.3%)	0.118
Otros	0 (0.0%)	3 (4.1%)	1.000
GCC máx.	59.00 (107.49)	75.85 (155.73)	0.753
GCC bolus	1 (20.0%)	10 (12.8%)	0.518
Fibromialgia	2 (50.0%)	12 (17.6%)	0.168
Criterios Beighton	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1.000
Afectación extraarticular:			
Hematológica	2 (40.0%)	45 (58.4%)	0.646
Renal	2 (40.0%)	10 (12.8%)	0.150
Cutánea	3 (60.0%)	49 (62.8%)	1.000
Cardiopulmonar	0 (0.0%)	10 (12.8%)	1.000
Neuropsiquiátrica	0 (0.0%)	8 (10.3%)	1.000
Mucosa	2 (40.0%)	26 (33.3%)	1.000

## 6. DISCUSIÓN

Como hemos visto, el LES es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica, siendo la afectación musculoesquelética la más frecuente, alcanzando el 95%.<sup>17,23,29,69,75</sup> A pesar de esto, y a diferencia de otras manifestaciones propias más graves, como la renal, o de otras enfermedades articulares más frecuentes, como la AR, no se le ha dedicado un esfuerzo proporcional a su estudio hasta las últimas dos décadas, cuando la aparición de técnicas sensibles y específicas de imagen y su uso en la reumatología ha iniciado su auge.<sup>32</sup> Ha sido entonces cuando los déficits en cuanto a una correcta definición, caracterización y clasificación de la afectación articular del LES se han puesto de manifiesto.<sup>74</sup>

Se presenta la discusión general de esta tesis doctoral siguiendo el mismo orden de los objetivos propuestos, intentando así dar respuesta a cada uno de ellos.

## ESTIMACIÓN DE LA AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA INFLAMATORIA EN EL LES MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN SENSIBLES Y PATRÓN PREDOMINANTE

Es evidente que la importancia de la afectación articular es conocida desde hace años y así lo manifiesta la inclusión de este dominio en los criterios clasificatorios desde 1982.<sup>41</sup> Sin embargo, a lo largo de los años, la definición de “afectación articular” ha variado de:

- Criterios ACR 1982, revisados en 1997<sup>41</sup>: **artritis no erosiva** en 2 o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame articular.
- Criterios SLICC 2012<sup>42</sup>: **sinovitis** que afecta  $\geq 2$  articulaciones, caracterizada por tumefacción o derrame o **dolor** en  $\geq 2$  articulaciones y **rigidez matutina** durante al menos 30 min
- Criterios ACR/EUAR 2019<sup>43</sup>: O (1) **sinovitis** de dos o más articulaciones caracterizada por tumefacción o derrame O (2) **dolor** en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de **rigidez matutina**.

Vemos así como, a lo largo de los años, la definición de afectación articular en el LES pierde primero la característica de “no erosiva” (se elimina la

necesidad de Rx en los criterios SLICC 2012<sup>42</sup>) y se añade además el “dolor articular inflamatorio”, para caracterizar también a aquellos pacientes que, si bien no presentan una sinovitis franca a la exploración física, presentan sintomatología articular específica compatible con afectación lúpica. En los criterios ACR/EULAR 2019<sup>43</sup>, se comprobó que añadir dolor y rigidez matutina a la “artritis” aumentaba tanto la sensibilidad y especificidad de los criterios clasificatorios. Sin embargo, a diferencia de la afectación pericárdica, cuya evaluación y diagnóstico se especifica válida mediante Rx, ECO, RM o tomografía, esta valoración mediante técnicas de imagen sensible del dominio osteomuscular no se contempla, perdiéndose así la oportunidad de cuantificar la afectación subclínica y quizás subestimando así esta afectación.<sup>42,43</sup>

De esta forma, en los últimos años, junto al perfeccionamiento de las técnicas y el aumento del alcance de éstas, la evaluación mediante ECO y RM del dominio musculoesquelético en el LES ha ido en aumento.

A día de hoy, se ha demostrado en múltiples estudios la afectación articular inflamatoria mediante ECO. Existen dos grandes revisiones sistemáticas que agrupan los estudios hasta el momento, la Zayat et al.<sup>90</sup> que agrupa los trabajos hasta 2014 y la de Wong et al.,<sup>91</sup> que agrupa los trabajos de 2014 a 2018. Los estudios son heterogéneos y muestran frecuencias altamente variables de las diferentes afectaciones musculoesqueléticas, ya que, no teniendo una clasificación válida para este dominio<sup>74</sup> y siendo el LES una enfermedad tan heterogénea, sistematizar los protocolos y las características de los pacientes es aún una tarea difícil. Mediante ecografía se evidencia una prevalencia de sinovitis aproximada entre el 15-71% en mano, 10-90% en muñeca, 60% en rodilla, 28% en tobillo; de erosiones entre el 0-47% (87% si se evalúan específicamente los pacientes con *rhupus*) y de tenosinovitis del 12-65%.<sup>75</sup>

A diferencia de la ECO, el uso de la RM para el estudio de las afecciones osteoarticulares en el LES no está tan extendido. En las últimas dos décadas, desde que se publicara el primero en 2003,<sup>101</sup> solo se han publicado 7 artículos que evalúen este dominio en el LES mediante RM,<sup>31,94-97,101,102</sup> con resultados desiguales y con nula sistematización de protocolos

y tipo de pacientes a estudio. El coste y tiempo necesario para la realización de esta técnica, la necesidad de radiólogos expertos entrenados para una correcta evaluación de las imágenes obtenidas y la ausencia de protocolos sistematizados son las probables causas.

En la siguiente tabla (tabla 15) se presentan los estudios existentes por fecha de publicación. Se muestra el número y características de los pacientes estudiados y la presencia o no de controles; si se excluyen los pacientes con afectación tipo *rhupus*; la localización anatómica estudiada y las definiciones usadas para la evaluación de las lesiones; así como los diferentes datos estudiados y sus resultados. Se añade en la última fila nuestra aportación, fruto de uno de los trabajos de esta tesis doctoral, a la literatura científica reportada hasta el momento.

Tabla 15: Actualización resumen de los artículos de evaluación musculoesquelética mediante RM - se añade la contribución de este trabajo

	n	Pacientes	Comparadores (n)	Excluye <i>Rhupus</i>	Localización	Definición y técnica	Sinovitis	Erosiones	Edema óseo	Tenosinovitis
Ostendorf 2003 <sup>101</sup>	14	LES: (A, Jac)	-	no	Muñeca Mano Dedos (bilateral)	Propias	100% (> MCF)	57% (> MCF)	-	71% (> FLEX)
Boutry 2005 <sup>94</sup>	14	LES: (aNE)	AR (28), Sjögren (5)	¿?	Muñeca Mano (bilateral)	RAMRIS	100%	93% (> muñeca 93%; MCF 64%)	14% (> muñeca 14%; MCF 7%)	86% (loc?)
Sá Ribeiro 2010 <sup>102</sup>	20	LES: (Jac)	-	¿?	Muñeca Mano Dedos (lado más afecto)	RAMRIS (modificado)	100% (> MCF e IFP)	50% (>MCF)	40% (>MCF e IFP)	95% (FLEX)
Ball 2014 <sup>95</sup>	34	LES: (al, A)	AR	no	Muñeca Mano Dedos (lado?)	RAMRIS TSS	100% (> muñeca 100%; MCF 93%)	¿% total? (> muñeca 93.3%; MCF 61.8%; IFP 11%)	¿% total? (> MCF)	¿% total? (> EXT)
Tani 2015 <sup>96</sup>	50	LES: (A)	AR (22), SS (48)	si	Muñeca Mano (ND)	RAMRIS (sin contraste)	-	82% (> muñeca 82%; MCF 48%)	13% (> muñeca 13%, MCF 4%)	-
Mosca 2015 <sup>31</sup>	93	LES: (sint, asint)	SS (46)	no	Muñeca Mano (ND)	RAMRIS (sin contraste)	-	98.9% (> muñeca 98.9%, MCF 47.3%)	35.5% (> muñeca)	-
Zollars 2018 <sup>97</sup>	20	LES: (A)	-	no	Muñeca Mano (lado?)	RAMRIS TSS	60% (>?)	90% (>?)	55% (>?)	85% (loc?)
Este trabajo	83	LES: (A, al, asint.)	SS (24)	si	Muñeca Mano (ND)	RAMRIS (ampliado) TSS (ampliado)	64% (> muñeca 58%; MCF 48%)	54.8% (> muñeca 54.8%; MCF 14.3%)	29% (> muñeca: 9.7%; MCF 6.45%)	38.7% (> FLEX)

Se muestran % más altos reportados en cada estudio. Abreviaturas: LES: lupus eritematoso sistémico, A: artritis, al: artralgia inflamatoria, NE: no erosiva, sint: sintomáticos, asint: asintomáticos, AR: artritis reumatoide, SS: sujeto sano, ND: no dominante, RAMRIS: rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score, TSSI: tenosinovitis imaging score, MCF: metacarpofalángica, IFP: interfalángicas proximales, EXT: tendones extensores, FLEX: tendones flexores, >: mayor en/predominancia)

Como se observa, se obtienen datos muy variables en los diferentes estudios y tanto las diferencias en el tipo de paciente estudiado como en el objetivo de estudio de cada trabajo son evidentes.

Uno de los objetivos de esta tesis doctoral es estimar la prevalencia de lesiones inflamatorias musculoesqueléticas secundarias al LES “puro”, sin que interviniesen posibles factores confusores, como la clínica o la presencia

de *rhus*. Para ello se ha intentado mejorar la sistemática de la obtención de imágenes, usando criterios definidos por OMERACT<sup>98,99,100,108</sup> para las diferentes localizaciones y posibles afecciones tanto óseas, como sinoviales y tendinosas (a pesar de la falta de validación de estas definiciones para el LES); evaluando todas las posibles estructuras afectas y administrando contraste para poder evaluar correctamente todos los datos; consiguiendo así resolver algunas de las incógnitas que vemos en la tabla 15.

En el trabajo RM-LES se han estudiado 107 sujetos mediante RM con contraste de su mano no dominante (83 pacientes con LES y 24 sujetos sanos). La afectación articular y tendinosa en el LES es la más frecuente, reportándose en algunas series hasta en el 90%<sup>17</sup> y su evaluación mediante RM, como se ha demostrado en la AR<sup>109</sup> es la técnica más sensible incluso en estadios precoces. Hasta donde sabemos, este trabajo comprende la cohorte estudiada mediante RM más extensa hasta la fecha, utilizando contraste y siguiendo las clasificaciones RAMRIS<sup>98,99,108</sup> y TSS<sup>100</sup> lo que lo convierte en el estudio más amplio capaz de estudiar todas las posibles lesiones inflamatorias articulares y tendinosas (sinovitis, erosiones, edema óseo, tenosinovitis y peritendinitis).

El objetivo principal de RM-LES era determinar la frecuencia de lesiones osteomusculares mediante RM en los pacientes con LES. Se encontró una mayor prevalencia de alteraciones musculoesqueléticas inflamatorias y/o estructurales en pacientes con LES (74.40%) respecto a los controles sanos (41.67%), incluso en aquellos pacientes con LES que no presentaban ningún síntoma ni signo de afectación articular en los últimos 6 meses (76.19%).

La prevalencia de sinovitis observada en nuestros pacientes (frecuencia máxima de 64.52% en el grupo con artritis, observándose 51.16% en el grupo con artralgia y 45% en el grupo asintomático) es similar a la observada en el estudio de Zollars et al,<sup>97</sup> pero inferior a la que muestran el resto de los estudios realizados también con administración de contraste,<sup>94,95,101,102</sup> que obtienen una prevalencia de sinovitis entorno al 100%. Si bien es verdad que, frecuentemente, aquellos pacientes introducidos en los estudios son pacientes sintomáticos o con artritis objetivada y esto claramente sobreestima la frecuencia de la artritis en el LES, nuestros pacientes

sintomáticos solo alcanzan el 64.5% de sinovitis objetiva mediante RM. Ante estos datos, es importante tener en cuenta que, a excepción del estudio de Tani et al,<sup>96</sup> ninguno de los estudios mediante RM realizados hasta el momento, descarta pacientes con *rhusus* (FR y/o ACPA positivos) que es bien sabido que presentan un patrón inflamatorio y erosivo similar al de la AR,<sup>23,77</sup> ni pacientes con artropatía de Jaccoud, como se ha hecho en este trabajo para evitar sesgos. Al evaluar los sujetos sanos, la prevalencia de sinovitis en nuestra cohorte es del 20.83%, similar e incluso discretamente superior a otros estudios sobre sujetos sanos,<sup>103,110</sup> lo que iría en contra de la posibilidad de que los radiólogos expertos que evaluaron las imágenes de este trabajo estuviesen infraestimando la presencia real de sinovitis.

Las erosiones en el LES continúan siendo una de las incógnitas más en boga en estos días y uno de los puntos clave de esta tesis doctoral. Nuestro trabajo RM-LES muestra una proporción de erosiones (41% en el global de pacientes), prácticamente a todos los niveles, inferior a la obtenida hasta el momento en los diferentes estudios. Se estima entre el 50-93%<sup>94-97,101,102</sup> con excepción del trabajo de Mosca et al,<sup>31</sup> donde llega hasta el 98.9%. La única localización que muestra valores similares en nuestro estudio es el carpo de los pacientes con artralgia (54.8%). A pesar de que la frecuencia de erosiones es más elevada en los pacientes con LES que en los sujetos sanos (25%), estos valores no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en nuestro estudio (p 0.06). Sin embargo, esto no fue así en el carpo. Los pacientes con LES, independientemente del grupo al que pertenezcan, presentan más erosiones a nivel de los huesos del carpo que los sujetos sanos, siendo además también la localización más frecuente en todos nuestros grupos de pacientes evaluados por separado. Aunque la prevalencia en los diferentes trabajos, incluido el nuestro, tiene un rango bastante amplio, estas frecuencias son claramente superiores al <5%, evaluado mediante Rx, que se estimaba en las definiciones clásicas de la artritis del LES,<sup>24,29,30,73,74</sup> confirmando la necesidad de abandonar el término “no erosiva” de la artritis en el lupus. Cabe destacar también, que en los estudios de Mosca et al.<sup>31</sup> y Tani et al.,<sup>96</sup> encuentran un 97% de erosiones en la muñeca de los sujetos sanos, mientras que nuestra evaluación muestra solo erosiones en un 25% de los controles sanos, datos más cercanos al 2% en sujeto sano encontrado por Ejbjerb et at.,<sup>110</sup> estudiados al inicio de los

estudios mediante criterios RAMRIS para AR, siendo aun así muy dispares. Si bien es verdad que esos dos estudios no utilizaron contraste para su evaluación, y se ha dicho que la ausencia de contraste podría no reducir la sensibilidad de la detección de erosiones,<sup>111</sup> también es cierto que la ausencia de contraste no permite observar el aumento rápido de señal post-gadolinio perilesión, pudiendo sobreestimar así el número real de éstas,<sup>110</sup> categorizando como erosiones lesiones subcondrales de origen degenerativo. En nuestro trabajo, la presencia de erosiones se encuentra estrechamente asociada a la edad de los sujetos, tanto en pacientes como en los controles sanos, lo que aún apoyaría más esta última teoría. Quedaría, por lo tanto, aún pendiente determinar en estudios más amplios realizados con administración de contraste, cual es la prevalencia real de erosiones en sujetos sanos (rango de normalidad), para poder comparar justamente la carga erosiva del LES. Por el momento, creemos que la presencia aislada de erosiones no debería catalogarse categóricamente como patológica, en ausencia de otras lesiones inflamatorias.

Por otra parte, en la literatura, los datos sobre la localización predominante son también muy variables, sin conseguir hallar una conclusión sobre si predominan a nivel MCF o en muñecas. En el estudio publicado por Tani et al.<sup>96</sup> se muestra la localización concreta de cada erosión, creando un bonito atlas de la afectación erosiva en sus pacientes, comparándolos con aquellos con AR, concluyendo que, aunque existen bastantes similitudes entre ellos, en los pacientes con LES existen erosiones más frecuentes en el trapecio y las bases del II-IV metacarpos. El propósito de nuestro trabajo no era crear un mapa anatómico de las localizaciones exactas, aunque este futuro proyecto está ya en marcha.

Se encontró edema óseo en un 24.10% de los pacientes con LES, similar a los datos obtenidos hasta el momento (14-55%), predominantemente en aquellos pacientes que mostraban artritis en la exploración física y sin un claro predominio en ninguna localización anatómica. Como se había ya mostrado en otros estudios que evalúan sujetos sin patología inflamatoria,<sup>96,103,110</sup> nuestro trabajo también descarta la presencia de edema óseo en los controles sanos. Éste es un dato importante a tener en cuenta cuando se evalúan pacientes paucisintomáticos, ya que la presencia de edema óseo en las imágenes de un paciente debería ser, también en el LES,

una señal de alarma a la hora de catalogar los hallazgos como de causa inflamatoria, similar a lo que sucede en la AR, donde ya se estableció como una de las lesiones más características de la actividad inflamatoria<sup>112</sup> A su vez, esta pronta identificación sería clave a la hora de evitar daño acumulado estructural irreversible, ya que se considera que la presencia de edema óseo es una característica temprana de la afectación inflamatoria, cuyo daño aún es reversible si se trata de forma precoz, como se ha observado en la AR.<sup>113</sup>

La afectación tendinosa se ha evaluado como una alteración inflamatoria muy frecuente en el LES en los últimos años, estudiándose generalmente mediante ECO y objetivándose no solo tendinitis, si no peritendinitis, entesitis, engrosamiento y rotura tendinosa. La presencia de tenosinovitis evaluada mediante ECO se establece entre un 22-65%, alcanzando un 93% si se evalúan pacientes sin tratamiento.<sup>74,114</sup> A pesar de considerarse un fenómeno frecuente, la tenosinovitis en el LES mediante RM se ha evaluado sólo en 5 estudios y siempre en estudios con pocos pacientes.<sup>94,95,97,101,102</sup> Llegando a estar presente hasta en el 95% de los pacientes con LES. Los trabajos de cohortes mayores, en especial el de Mosca et al.,<sup>31</sup> se han realizado en ausencia de inyección de contraste por lo que este dominio no podía evaluarse. A nuestro conocimiento, RM-LES es el trabajo más amplio hasta el momento que estudia mediante RM la afectación tendinosa en el LES, evaluando no solo la tenosinovitis sino también la presencia de peritendinitis. Nuestro trabajo es el primero en evaluar tenosinovitis en un amplio número de pacientes mediante RM; ésta se observó en un 27.71%, alcanzando un máximo de 38.71% en los pacientes con artritis en la exploración física y más frecuentemente en el compartimento flexor. Esta proporción es menor a la encontrada en el resto de estudios, donde llega a alcanzar el 95%. Estas diferencias podrían ser secundarias al tipo de pacientes reclutados, predominando en alguno de ellos la artropatía de Jaccoud, que tiene afectación tendinosa conocida y que se ha excluido en nuestro trabajo. En los escasos estudios mediante RM en sujetos sanos, se observa una prevalencia de tenosinovitis entre el 0-8%, siendo ésta generalmente leve.<sup>103,110,115</sup> De acuerdo con estos datos, en nuestro estudio, no se objetivó tenosinovitis en ningún sujeto sano. Estos datos, pueden llegar a ser muy diferentes si se estudian las vainas de los tendones flexores

de los dedos,<sup>116</sup> donde es frecuente encontrar derrame sinovial no patológico, pero cuya anatomía no se ha estudiado en este trabajo.

Un hallazgo interesante, que añade por primera vez este estudio a la literatura publicada hasta el momento, es la presencia de peritendinitis en un 6% de los pacientes con LES (0% en sujetos sanos), predominantemente en aquellos que presentan artritis en la exploración física. La definición de peritendinitis se extrae de la evaluación de los pacientes con artritis psoriásica (psAMRIS),<sup>108</sup> donde el tendón está muy bien estudiado. Se describe como la presencia de edema o captación de contraste peritendinosa en tendones que no tienen vaina sinovial (en la mano, generalmente los tendones extensores a partir de los metacarpos). Esta alteración se estudia frecuentemente en los pacientes con artritis psoriásica por su frecuencia, pero no se evalúa comúnmente en la AR, no ha sido prácticamente estudiada en los pacientes con LES y no se había evaluado hasta ahora mediante RM. Solo hemos encontrado dos estudios hasta el momento que evalúen o hagan referencia a este fenómeno y siempre mediante ecografía. Di Mateo et al.,<sup>117</sup> publicaron en 2017 una serie de 25 pacientes con LES y síntomas musculoesqueléticos estudiados mediante ECO donde la peritendinitis se evidenciaba en un 4.7%. En el estudio de Ogura et al.,<sup>118</sup> se nombra la evaluación de la inflamación peritendinosa de los tendones extensores de las manos, sin embargo, finalmente los datos se muestran conjuntamente con los de tenosinovitis y no se pueden extraer conclusiones diferenciadas. Es interesante añadir, que en nuestro estudio éste fue el único hallazgo que se vio asociado a un peor SLEDAI, recalcando la importancia de la actividad inflamatoria en estos pacientes. Nuestros hallazgos, junto a los de Di Mateo et al.<sup>117</sup>, muestran una afectación musculoesquelética de tejidos blandos sin sinovial, que no se ha estudiado hasta el momento. Por lo tanto, hasta donde sabemos, este es el tercer estudio en evaluar la peritendinitis en el LES, el segundo en ofrecer datos específicos y el primero en evaluarlo mediante RM, obteniendo alteraciones en el 6% de los pacientes con LES e, interesantemente, en ningún sujeto sano.

Como observación de este trabajo, parece importante recalcar los hallazgos no esperables según los grupos. Por una parte, la alta prevalencia de

lesiones observadas mediante RM en los pacientes asintomáticos, ya que nos habla de un subgrupo de pacientes con afectación musculoesquelética subclínica, que si bien ya se han empezado a estudiar mediante ECO no habían sido valorados hasta el momento mediante RM, y que discutiré más adelante. Por otra parte, sería esperable una mayor prevalencia (cercana al 100%) de sinovitis en aquellos pacientes con aparente sinovitis evidenciada por un reumatólogo experto, indicándonos la escasa especificidad de la exploración física tradicional en esta enfermedad con un componente inflamatorio menos marcado que otras enfermedades inflamatorias, como la AR.

Ambas situaciones nos dirigen a recomendar la evaluación osteomuscular de forma sistemática en todos los pacientes afectos de LES mediante una técnica de imagen sensible; incluso en los pacientes asintomáticos para este dominio.

## LA AFECTACIÓN INFLAMATORIA MUSCULOESQUELÉTICA SUBCLÍNICA EN EL LES

Como se mencionó en el capítulo 1.2.4., cuando se han realizado estudios con inclusión de pacientes consecutiva, independientemente del tipo de afectación clínica del dominio articular, se han obtenido imágenes de alteraciones inflamatorias incluso en pacientes que no manifestaban síntomas articulares/periarticulares, tanto por ecografía,<sup>31,79,86</sup> como por RM<sup>31</sup>.

En el estudio de Gabba et al.<sup>79</sup> el 64% de los pacientes estaba asintomático y puntuaba D en el dominio musculoesquelético del BILAG (frente al 36% restante), sin embargo, se observaron alteraciones mediante ECO en el 59% de los pacientes, siendo predominantemente a expensas de alteraciones tendinosas. Estos datos se reproducen en varios estudios; el grupo de Iagnocco et al.<sup>86</sup> encontró alteraciones ecográficas en 87% de los pacientes con LES incluidos, sin embargo, solo el 40% mostraba alteraciones en el momento de la exploración física. Aunque las proporciones son distintas, el grupo de Mosca et al.<sup>31</sup> también observa alteraciones ecográficas en el 39% de los pacientes clínica y serológicamente inactivos y en el 47% de los

pacientes que solo mostraban actividad serológica. La presencia de alteraciones ecográficas en los pacientes asintomáticos llega hasta el 85% (con al menos una alteración ecográfica) en el estudio de Salliot et al.<sup>106</sup>

Sin embargo, existen pocos estudios con el objetivo principal de evaluar la presencia de inflamación subclínica en el LES,<sup>88,107</sup> alcanzando una prevalencia de alteraciones ecográficas del 30-58% en los pacientes asintomáticos.

Ho-Sung Yoon et al.<sup>88</sup> et al estudiaron mediante ECO un subgrupo de pacientes con diagnóstico de LES y sin síntomas ni signos musculoesqueléticos. Demostraron sinovitis subclínica en un 58% de los pacientes y tenosinovitis en un 4.2%; correlacionando también con títulos significativamente más altos de anticuerpos anti-DNA y con valores más elevados de VSG. A los 6 meses de la evaluación, el 23% de los pacientes asintomáticos desarrolló sintomatología musculoesquelética. El grupo de Guillen Astete et al.<sup>107</sup>, realizó un estudio multicéntrico evaluando pacientes con LES según se encontrasen asintomáticos para el dominio musculoesquelético, presentasen artralgiás o artritis intermitente, encontrando una prevalencia de sinovitis subclínica del 30%, 38% y 43% respectivamente en los diferentes grupos.

Nuestro grupo,<sup>87</sup> en 2012, estudió mediante ecografía un grupo de pacientes con LES con exploración física normal, subdividiéndolos y comparándolos según manifestasen dolor de manos o no. Se encontraron alteraciones ecográficas en el 71.4% de los pacientes con dolor y exploración normal, pero obtuvieron también un 6.6% de alteraciones en pacientes sin dolor. Este trabajo demostró la frecuente presencia de alteraciones en pacientes paucisintomáticos, pero fue útil también para demostrar la afectación puramente subclínica en aquellos con ausencia de síntomas. La evaluación ecográfica de estos pacientes fue además el punto de partida para la realización del primer trabajo de esta tesis doctoral, a los que se estudió de forma prospectiva unos años más tarde y cuyos resultados discutiré más adelante en el apartado de pronóstico.

Por desgracia, si la literatura en este ámbito ya es escasa, aún lo es más si nos centramos únicamente en la evaluación mediante RM. Solo se ha evaluado la afectación osteoarticular en pacientes asintomáticos mediante RM en el trabajo de Mosca et al.,<sup>31</sup> sin embargo, no aportan datos sobre este concepto; por lo que, hasta donde sabemos, no existen en la literatura estudios mediante RM en pacientes con LES asintomáticos para ese dominio. Para salvar este déficit, nuestro estudio incluye específicamente un grupo seleccionado de pacientes con LES que refieren encontrarse asintomáticos para este dominio (grupo 3). Como hacía referencia cuando hablaba de hallazgos no esperables, el 76% de los pacientes de este grupo mostraron alguna lesión mediante RM, encontrándose erosiones en el 47.62%, sinovitis en un 45%, edema óseo en el 19%, tenosinovitis en el 14.3% y ningún caso de peritendinitis. Todos los hallazgos, excepto la presencia de erosiones, mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles sanos, por lo que podríamos concluir que estas alteraciones están directamente relacionadas con la enfermedad y habían pasado desapercibidas hasta entonces. Se confirma así, por primera vez, la alta prevalencia de alteraciones musculoesqueléticas inflamatorias subclínicas evaluadas mediante RM en pacientes con LES.

Cuando se han estudiado estos pacientes en la AR, se ha propuesto que estos procesos inflamatorios objetivos en pacientes que clínicamente se creen en remisión, también podrían ser los responsables de la aparición de cambios estructurales a largo plazo.<sup>103-105,109</sup> Este concepto de progresión del daño estructural en pacientes pauci o asintomáticos no se ha estudiado aún en el LES, pero habiendo evidenciado edema óseo en varios pacientes sería plausible que siguiera un ritmo similar. Se necesitarían estudios prospectivos mediante RM que evalúen la progresión de estas lesiones a cambios crónicos en estos pacientes.

La confirmación de esta alta frecuencia de alteraciones objetivas en pacientes asintomáticos con exploración física anodina recalca de nuevo la importancia de las pruebas de imagen sensibles a la hora de una correcta evaluación musculoesquelética del paciente con LES, ya que es posible que, incluso sabiendo de su alta prevalencia, estemos subestimando la afectación inflamatoria musculoesquelética de esta enfermedad.

## EL PRONÓSTICO DE LA AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA EN EL LES

El pronóstico global de los pacientes con LES a corto y medio plazo ha mejorado en las últimas décadas gracias a los avances en las técnicas de detección y prevención de complicaciones, mejores tratamientos y la presencia de guías y recomendaciones para el control de las propias manifestaciones y el correcto uso de fármacos,<sup>9</sup> sin embargo, el pronóstico a largo plazo y la mortalidad continúan siendo peores en comparación con la población sana. Para evaluar la gravedad y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con LES se utilizan escalas de actividad (SLEDAI)<sup>48</sup> y escalas que valoran el daño acumulado (SDI).<sup>54</sup> Se considera daño acumulado aquella lesión irreversible, no relacionada con la actividad inflamatoria actual, que ha aparecido posterior al diagnóstico y que permanece presente en los últimos 6 meses. Se ha demostrado que el SDI es una herramienta fiable para medir el daño acumulado en el LES y ésta correlaciona con el riesgo de mortalidad.

Es sabido que, tras las infecciones y los eventos cardiovasculares, la manifestación específica con una mortalidad más alta es la renal y se ha evaluado en múltiples estudios de cohortes mundiales;<sup>4,6,8</sup> sin embargo, el pronóstico de otras manifestaciones específicas consideradas más leves, como la osteomuscular, no están tan estudiadas. Cuando se han realizado estudios de clústeres de daño acumulado, basados en el registro nacional RELESSER, se ha evidenciado una mortalidad más alta en los patrones con daño musculoesquelético predominante.<sup>70</sup> Estos datos se replicaron por el grupo de Di Marchi,<sup>71</sup> encontrando también en este subgrupo una mayor proporción de afectación articular clínica y un mayor uso de agentes inmunosupresores que para otros dominios. Cabe destacar, que en el dominio musculoesquelético del SDI, no solo se contempla la afectación propiamente articular en forma de artritis erosiva o deformante, sino otras lesiones como la fractura vertebral, la necrosis avascular y la atrofia muscular, no evaluados específicamente en nuestro trabajo.

El objetivo del primer trabajo de esta tesis doctoral, ECO-LES, es evaluar el pronóstico a medio plazo de los pacientes con LES que presentaban dolor y alteraciones inflamatorias objetivadas mediante ecografía, en comparación con aquellos sin dolor y sin lesiones objetivables, evaluando de forma prospectiva, a los 6 años de su primera evaluación,<sup>87</sup> diferentes datos, tanto objetivos como subjetivos, que pueden influir en el pronóstico (variables serológicas, RFA, índices de actividad y de daño acumulado, fármacos usados) y la percepción de salud por el paciente (dolor, fatiga y mHAQ). El diseño del estudio, que no incluía pacientes con actividad subclínica o pacientes con dolor sin evidencia objetiva de causa inflamatoria, permitía evitar sesgos a la hora de evaluar los diferentes pronósticos (tanto objetivos: SLEDAI, SDI; como subjetivos medidos mediante PRO) a largo plazo.

En ECO-LES no hallamos valores mayores en los índices de actividad y daño acumulado a largo plazo en los pacientes con alteraciones musculoesqueléticas evidenciadas por ECO; incluso a pesar de que estos mismos pacientes mostraron valores de SLEDAI significativamente mayores al inicio.<sup>87</sup> Sin embargo, si se objetivó que casi el 40% de los pacientes que presentaban al inicio clínica predominantemente articular (artralgia/artritis) la continuaban presentando como mínimo a lo largo de los 6 años de seguimiento, a diferencia de los controles, que no desarrollaban clínica a este nivel a lo largo de los años, pudiendo así estar ante un subgrupo clínico de predominio articular marcado, persistente en el tiempo, con unas características y pronóstico propios.

En algunos estudios transversales<sup>31,86-88</sup> si se han hallado valores más altos de SLEDAI, PCR y VSG en aquellos pacientes con alteraciones inflamatorias por ECO, pero no se ha realizado un seguimiento a estos pacientes. Teniendo en cuenta que la artritis es un dominio que puntúa en el SLEDAI, es esperable que los pacientes con afectación articular en forma de artritis, que comúnmente son los incluidos en los estudios, presenten valores más altos de este índice de actividad.

Aun así, en el segundo trabajo de esta tesis, donde también se realizó un estudio transversal, en este caso por RM, no se halló una correlación entre el SLEDAI ni el SDI en los pacientes que mostraban sinovitis, tenosinovitis, edema óseo ni erosiones, de acuerdo con otros estudios de RM.<sup>31,96</sup> Si se encontraron valores más altos de actividad (SLEDAI) en los pacientes que

presentaban peritendinitis, pero éste es un concepto muy novedoso en la evaluación de los pacientes con LES y no existen datos con los que comparar. A pesar de que estos valores pueden influir en el pronóstico, éste no era el objetivo de RM-LES y su diseño transversal no permite extraer estrictamente conclusiones pronósticas.

Sin embargo, interesantemente, sí se ha evidenciado algún patrón clínico y terapéutico que, por sus implicaciones, debería discutirse con más profundidad.

Por una parte, hemos encontrado datos interesantes sobre la presencia de nefropatía lúpica en nuestros pacientes. Como decíamos, está claramente estudiado y establecido que la presencia de afectación renal secundaria al LES implica un peor pronóstico y una alta mortalidad.<sup>6,8,9,119</sup> En RM-LES se observa que los pacientes con nefritis lúpica presentan menos sinovitis que el resto y en ECO-LES los pacientes con LES y afectación articular persistente en el tiempo, también tendían a presentar menor afectación renal, aunque sin mostrar significancia estadística, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra. Esta relación inversa entre la afectación articular y la renal, ya se postuló en 1991 por Kaplan et al.<sup>120</sup> y en el trabajo clasificatorio de Van Vugt de 1998<sup>73</sup>, donde los pacientes con artritis erosiva presentaban menor afectación renal, sin embargo, en éste último todos los pacientes estudiados tenían algún tipo de afectación articular. Posteriormente, esta asociación no ha sido correctamente reestudiada en grandes cohortes.

En parte de acuerdo con estos datos, se evidenciaron también diferencias de tratamiento entre los diferentes grupos de los dos trabajos de esta tesis. Como se explicaba en la introducción, en el apartado 1.1.7., el tratamiento de elección en el LES, dependerá en parte de las manifestaciones que presente en paciente. En RM-LES los pacientes con edema óseo, que hemos visto que se trata de una característica específica de afectación inflamatoria, recibían más MTX que el resto, cuyo uso, como es sabido, se destina a afecciones moderadas del LES, generalmente articulares o cutáneas.<sup>23,68,121</sup> Este dato también se demuestra en ECO-LES, donde los pacientes con afectación persistentemente articular usaban más MTX y más

HCQ que el resto. Además, en RM-LES, los pacientes con otras alteraciones musculoesqueléticas (erosiones y peritendinitis) usaron menos MMF, comúnmente usado para afectaciones sistémicas moderadas a graves (hematológicas, cutáneas graves, renales o neuropsiquiátricas), según el algoritmo clásico de tratamiento.<sup>68,121</sup> En esta línea, los pacientes con sinovitis usaron menos antipalúdicos diferentes a la HCQ, en este caso mepacrina, ya que ésta última suele usarse solo en pacientes con afectación cutánea que no responden o presentan intolerancia a HCQ y su uso no está incluido en las recomendaciones de tratamiento de alteraciones musculoesqueléticas. En el resto de literatura científica publicada, se han encontrado datos similares cuando se han evaluado clústeres de pacientes, en el reporte de De Marchi et al.,<sup>71</sup> también se observó un mayor uso de tratamiento inmunosupresor en el subgrupo de predominio articular, pero no se especifican los fármacos concretos.

Cuando hablamos de factores pronósticos conocidos, el uso racional de fármacos es otro de los factores a tener en cuenta, siendo imperativo usar la mínima dosis efectiva para el control de síntomas, encontrando el equilibrio entre sobre e infratratar a nuestros pacientes. Mientras se sabe que el uso de HCQ mejora el pronóstico a largo plazo y disminuye el riesgo de aparición de manifestaciones específicas del LES, otros como los GCC y la ciclofosfamida tienen un peor perfil pronóstico.<sup>9,119</sup> A pesar de que no se ha observado una relación directa de un mayor daño acumulado medido mediante SDI con el uso de MTX, más utilizado en este tipo de pacientes, es evidente que su uso, aunque relativamente seguro, como el de cualquier otro fármaco no es inocuo y puede tener potenciales efectos adversos.<sup>122</sup> En este mismo sentido, el menor uso de MMF en los pacientes con erosiones y peritendinitis en la RM nos plantea una hipótesis similar. De nuevo, este dato podría tener dos lecturas en cuanto al pronóstico; por un parte serían pacientes que tendrían menos riesgo de presentar efectos adversos relacionados con este fármaco, por otra nos devuelve a la teoría del subgrupo de predominio osteomuscular. Sabiendo que el uso del MMF se prioriza en aquellos pacientes con afecciones de moderadas a graves de tipo sistémico (hematológico, renal, seroso, por ejemplo), estaríamos quizás viendo, nuevamente, un perfil de pacientes de tipo de afectación predominantemente musculoesquelético con un menor uso de fármacos

inmunosupresores de uso sistémico y mayor uso de FAMEs con indicación preferente en la afectación articular.

Así, podríamos encontrarnos ante una nueva hipótesis: la presencia de un subgrupo con características predominantemente musculoesqueléticas, que usan más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) como el MTX, a diferencia de otro subgrupo con afectación de tipo renal y uso de fármacos inmunosupresores de función sistémica. En cuanto al pronóstico de estos y teniendo en cuenta que se sabe que la afectación renal en el LES es la que presenta peor pronóstico, sería conveniente confirmar mediante grandes cohortes multicéntricas e internacionales esta correlación, pudiendo quizás identificar un perfil de enfermedad menos sistémico con una afectación de predominio musculoesquelético, con un pronóstico diferente a largo plazo aún por determinar.

Gracias a este trabajo, la ecografía, una técnica inocua, indolora, barata y al alcance de muchos reumatólogos a día de hoy, se estaría posicionando como una herramienta predictora de un pronóstico diferente a largo plazo, aún por determinar, y un mayor uso de un grupo determinado fármacos.

Finalmente, pero no por ello menos importante, siendo conscientes de la mejoría del pronóstico a medio-largo plazo de nuestros pacientes con LES en los últimos años y conociendo la definición de “salud” de la OMS<sup>123</sup>: estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades sería interesante tener en cuenta también el pronóstico “psicológico”, entendido como la de calidad de vida relacionada con la enfermedad (Health Related Quality of life, HRQoL) percibida por el paciente. Se ha estudiado que factores como el dolor, la fatiga, la funcionalidad, la independencia, la capacidad laboral o la capacidad de participar en actividades de ocio influyen en la pérdida de HRQoL percibida por las pacientes con LES.<sup>124-135</sup>

Existen pocos datos sobre la percepción de la calidad de vida (QoL), disfuncionalidad, dolor y fatiga, en relación a la afectación musculoesquelética en el LES;<sup>126,127</sup> observándose que aquellos pacientes

con presencia de clínica articular presentan más disfuncionalidad medida por HAQ, más fatiga y peor HRQoL.

Por este motivo, evaluamos el impacto de las diferentes alteraciones musculoesqueléticas en los pacientes con LES mediante cuestionarios autorreportados en cuanto a dolor, fatiga y funcionalidad en la vida diaria en nuestros dos estudios.

En ECO-LES, los pacientes con alteraciones ecográficas no mostraron a largo plazo peores EN de dolor ni peor mHAQ; sin embargo, sí mostraron una clara tendencia estadística ( $p < 0.051$ ) a presentar valores peores de fatiga. A diferencia del segundo estudio, éste presenta un número más reducido de pacientes que podría explicar la ausencia de significancia estadística; ya que los datos del segundo trabajo, el RM-LES, con una cohorte mucho más amplia, sí muestran peores datos en las variables relacionadas con la HRQoL percibida por el paciente; sin hallar correlación con peores valores de gravedad mediante SLEDAI o SDI (excepto ante la presencia de peritendinitis) que puedan influir en estas valoraciones subjetivas.

En RM-LES, los pacientes con sinovitis presentaron ENs de fatiga significativamente más altos y aquellos con peritendinitis mayor nivel de fatiga medido mediante FSS9. La fatiga es uno de los síntomas más frecuentes reportados por los pacientes con LES, siendo aún difícil de tratar y de etiología multifactorial escasamente conocida, habiéndose demostrado como uno de los predictores de peor calidad de vida.<sup>131</sup> Ésta se ha visto relacionada con múltiples factores, como el nivel de actividad de la enfermedad, factores socioculturales, psicocognitivos, calidad del sueño o dolor,<sup>132,133</sup> pero el único estudio que correlaciona directamente la fatiga, en ese caso medida mediante Functional Assessment of Chronic Illness Therapy fatigue scale version 4 (FACITv4), a la presencia de alteraciones musculoesqueléticas es el de Piga et al.<sup>127</sup> En nuestro trabajo, confirmamos la asociación de sinovitis y peritendinitis objetivas, evaluadas mediante RM, a valores significativamente más altos de fatiga en los pacientes con LES. En el segundo trabajo, los pacientes con sinovitis, tenosinovitis, peritendinitis y edema óseo en la RM mostraron valores más altos de dolor, a diferencia del resto. Además, los pacientes con sinovitis y peritendinitis sí mostraron en este caso valores más altos de disfuncionalidad física medida mediante HAQ.

A pesar de que la afectación osteomuscular es la más frecuente en el LES, la disfuncionalidad diaria, la discapacidad laboral y la calidad de vida asociada a este parámetro ha sido menos estudiado que otros dominios como el neuropsiquiátrico,<sup>75</sup> la actividad global de la enfermedad o los factores socioeconómicos.<sup>124</sup> Cuando se ha evaluado la discapacidad física mediante HAQ en estos pacientes, ésta se ve claramente disminuida respecto a sujetos sanos y la presencia de artritis se ha valorado como una de las causas principales, correlacionando con la calidad de vida de estos pacientes.<sup>125-127</sup> Al estudiarse las causas de absentismo laboral autorreportado por el paciente, llegando a alcanzar tasas de 15-40%,<sup>75,128,129</sup> la afectación articular y el dolor se sitúan en una de las principales causas de éste; sin embargo, es menos visible en cuanto a la posibilidad de obtener una discapacidad laboral retribuida.<sup>130</sup>

Nuestros datos nos permiten confirmar que los pacientes con alteraciones articulares y tendinosas, al menos aquellas evidenciadas por RM, presentan una peor HRQoL, en términos de dolor, fatiga y funcionalidad física.

## CARACTERIZACIÓN DE UN SUBGRUPO DE PACIENTES CON LES Y UN PERFIL DE AFECTACIÓN PREDOMINANTEMENTE OSTEOMUSCULAR

Como se ha visto hasta ahora en diferentes capítulos de este trabajo doctoral, a lo largo del tiempo, en la literatura científica y en estudios grandes de cohortes internacionales se han identificado diferentes subgrupos tanto demográficos como clínicos de pacientes con pronósticos distintos (peor pronóstico en hombres, afroamericanos, con afectación renal o neuropsiquiátrica), diferentes manifestaciones de la enfermedad<sup>71</sup> con diferentes grados y tipos de daño acumulado,<sup>70</sup> etc. Existen otros clústeres de pacientes que se han identificado a lo largo de los años, como las diferencias en biomarcadores y autoanticuerpos.<sup>136</sup> En el trabajo de Font et al.,<sup>136</sup> en una cohorte española de 600 pacientes, aquellos con afectación articular (evaluada de forma únicamente clínica, según marcan los criterios clasificatorios SLICC 2012<sup>42</sup>) eran generalmente mujeres que presentaban una prevalencia mayor de fiebre, alopecia, úlceras orales y fenómeno de Raynaud, sin ningún anticuerpo u otra variable serológica predominante. Sin

embargo, algunos trabajos centrados en la evaluación por imagen de la afectación articular si muestran correlación con diferentes patrones inmunológicos. Torrente-Segarra et al.<sup>87</sup> y Yoon et al.<sup>88</sup> encontraron correlación entre la presencia de lesiones inflamatorias mediante ECO y la presencia de anti-DNA. Ball et al.<sup>137</sup> encontraron relación con la presencia de anti-Ro y mayores niveles de interleukina-6 en plasma.

Uno de los objetivos secundarios de este trabajo doctoral era establecer, si lo había, un perfil demográfico, clínico o serológico asociado a mayor afectación inflamatoria osteomuscular, que permitiese identificar de manera precoz aquellos pacientes con mayor riesgo.

En los dos trabajos de esta tesis doctoral se intentó identificar un perfil demográfico, serológico o clínico asociado a la afectación articular evidenciada por técnicas de imagen altamente sensibles.

En RM-LES, únicamente la edad se vio relacionada con la presencia de sinovitis y erosiones objetivadas mediante RM, sin ninguna predominancia de ningún otro factor sociodemográfico, correlación similar a la hallada por Olech et al,<sup>112</sup> que asocia también la presencia de erosiones a la edad. A pesar de que los pacientes con alteraciones ecográficas evaluados previamente por nuestro grupo,<sup>87</sup> al inicio, presentaban títulos más altos de anti-DNA, este valor no se mantuvo elevado en el tiempo y a los 6 años, los grupos no mostraban diferencias significativas en éste ni en ningún otro autoanticuerpo estudiado. Tampoco vimos una correlación de estos ni de ningún otro autoanticuerpo con las alteraciones evidenciadas mediante RM. Al contrario, los pacientes con títulos más altos de anti-DNA fueron los que no presentaban erosiones y la frecuencia de anticoagulante lúpico positivo en aquellos sin edema óseo, sin comprobarse esta relación en ninguna de las demás variables por RM.

Además de la menor frecuencia de nefritis lúpica en los pacientes con alteraciones inflamatorias mediante RM, que ya se ha discutido en el apartado de pronóstico, no se halló relación con ninguna otra afectación específica del LES. Sin embargo, sí se halló relación con la coexistencia de fibromialgia. Es bien sabida la frecuente coexistencia de estas dos enfermedades<sup>19</sup> y la dificultad que ambas se añaden al diagnóstico y la evaluación de los diferentes síntomas la una sobre la otra. Las pacientes con fibromialgia a menudo presentan artralgas, dolor a la presión y rigidez

matutina, no asociada a patología inflamatoria. El diagnóstico clínico, basado en la coexistencia de dolor con otros síntomas tanto centrales como periféricos, dificultan su diagnóstico y puede hacer que se sobre o infraestime según el evaluador. La asociación en esta cohorte del edema óseo, tan característico de afectación inflamatoria, a la coexistencia de fibromialgia, pone de manifiesto la infraestimación en ocasiones por parte del clínico de los síntomas dolorosos en estas pacientes y nos remite nuevamente a la necesidad de evaluar cuidadosamente mediante pruebas de imagen sensibles la afectación musculoesquelética en los paciente con diagnóstico de LES, incluso ante la ausencia de signos clínicos evidentes de flogosis o parámetros analíticos que sugieran inflamación.

No podemos concluir, por lo tanto, ningún patrón específico claro relacionado con la afectación osteomuscular comprobada mediante ECO o RM, más allá de una edad más avanzada y una probable menor frecuencia de afectación renal con un distinto uso de fármacos, como se explicaba en el apartado anterior, pero se necesitarían más estudios para una comprobación definitiva que unificara los diferentes datos obtenidos a lo largo de los años.

## LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este trabajo doctoral no está exento de limitaciones. Como limitación global, cabría destacar la realización de estos estudios en condiciones de práctica clínica, lo que condiciona variaciones clínicas, serológicas y terapéuticas a lo largo del tiempo que podrían influir en los resultados. Por otra parte, ambos estudios están centrados en muñeca y mano, por ser la estructura anatómica generalmente más sintomática en las pacientes con LES, la más estudiada hasta el momento y sobre la que más datos se pueden comparar, pero podríamos estar menospreciando alteraciones que se den en otras articulaciones grandes, raquis o pies.

En cuanto a ECO-LES, se trata de un estudio con una muestra pequeña, que evalúa a medio plazo variables clínicoserológicas sin tener en cuenta el

estado inflamatorio por imagen al final de la recogida de datos. Es posible que el cambio en la actividad y las valoraciones de los PRO puedan haber cambiado al modificar tratamientos y actitudes a lo largo del periodo de estudio. Por otra parte, a pesar de que en el momento en que se realizó el estudio era el trabajo con un tiempo de evaluación más largo hasta el momento, 6 años podrían no ser suficientes para evaluar grandes cambios en el SDI y, desde luego, no son suficientes para valorar tasas de mortalidad. En cuanto a RM-LES, al no ser pacientes de reciente diagnóstico, la prevalencia de los hallazgos obtenidos está condicionada a los tratamientos usados a lo largo del tiempo y a la actitud del clínico frente al estado de cada paciente. Por otra parte, la dificultad secundaria al tiempo de espera para la realización de la RM en un hospital terciario puede llevar a cambios clínicos desde la exploración física del paciente hasta la realización de la prueba, secundarios a la naturaleza fluctuante propia del LES o al efecto de los fármacos usados. Se trata además de un estudio transversal con recogida de datos retrospectiva, por lo que algunos datos, como la dosis acumulada de GCC, son difíciles de reportar. Por otra parte, a pesar de tratarse el estudio con la cohorte más amplia hasta el momento, el diseño del estudio, basado en diferentes grupos, dificulta reunir un gran número de pacientes en cada grupo, además de las consideraciones éticas de realizar una técnica invasiva, secundaria a la administración de contraste, a un determinado número de pacientes asintomáticos y de voluntarios sanos.

Por otra parte, también presenta importantes avances y aportaciones a la literatura científica hasta la fecha que no debemos menospreciar. El primero de los trabajos fue el primer estudio prospectivo en reevaluar los pacientes a medio-largo plazo intentando identificar un pronóstico concreto en aquellos con alteraciones inflamatorias evidenciadas mediante una técnica de imagen sensible, mostrando el papel predictor de la ecografía, que estaría reconociendo de forma precoz aquellos pacientes que presentarán peor pronóstico musculoesquelético a medio y un mayor uso de FAMEs como el metotrexato. El segundo, se trata del estudio con la cohorte de pacientes con LES más amplia evaluada hasta el momento mediante RM con contraste; siendo además el primero de estas características en estudiar la

afectación subclínica y el primero en evaluar y evidenciar la presencia de peritendinitis en pacientes con LES.

## 7. CONCLUSIONES

- Se confirma la alta prevalencia de lesiones inflamatorias musculoesqueléticas en el LES, tanto óseas y articulares: sinovitis, edema óseo y erosiones, como tendinosas: tenosinovitis y peritendinitis, siendo esta última una característica evidenciada por primera vez en el LES mediante RM
- Se confirma y enfatiza la alta frecuencia de la afectación inflamatoria musculoesquelética subclínica en el LES, evidenciada mediante técnicas de imagen altamente sensibles; lo que obliga a prestar más atención al dominio articular incluso en los pacientes poco o asintomáticos.
- El pronóstico de la afectación musculoesquelética en el LES continúa siendo incierto, pero muestra claramente una percepción de calidad de vida relacionada con la salud peor que en aquellos pacientes que no la presentan.
- Podría existir un subgrupo de paciente de características propias, con mayor frecuencia de afectación musculoesquelética, menor afectación renal y un diferente uso de tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, este subgrupo no se correlaciona con un perfil demográfico o serológico concreto.

## 8. LÍNEAS DE FUTURO

- Deberían confirmarse los datos obtenidos en grandes cohortes de pacientes con LES, multicéntricas e internacionales, ya que al ser el LES una enfermedad poco prevalente, reunir grandes cohortes continúa siendo una dificultad y los estudios actuales aún presentan grupos reducidos de pacientes.
- Se plantea la necesidad de establecer un sistema de evaluación y puntuación de las lesiones en el LES mediante ecografía y resonancia acreditado, sistematizado y fiable, similar a los que se utilizan en la artritis reumatoide o en la artritis psoriásica; que contemple no solo las estructuras articulares si no también las estructuras tendinosas, específico para el LES.
- Se necesitan estudios prospectivos que valoren a largo plazo la importancia real de las lesiones inflamatorias observadas, evalúen su progresión y su pronóstico.
- Sería interesante establecer un mapa anatómico de las lesiones más frecuentes en el LES, similar al de Tani et al.,<sup>92</sup> y compararlo con otras enfermedades mejor estudiadas como la artritis reumatoide, para poder identificar patrones específicos de cada enfermedad. Este concepto podría ser aún más interesante si pudiese aplicarse el *machine learning* como método de identificación automática.
- Faltan más estudios de imagen, predominantemente mediante RM, en sujetos sanos, que permitan establecer un “patrón de normalidad”, para poder comparar los hallazgos evidenciados en pacientes con LES y eviten la presencia de confusores.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khamashta M, Vilardell M. *Lupus eritematoso sistémico*, 3a edición. Barcelona: Editorial Caduceo Multimedia. pp. 99–114.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56:1945-1961
3. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30:144-150.
4. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:753-63.
5. Cortés Verdú R, Pego-Reinosa JM, Seoane-Mato D, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ et al; Working Group Proyecto EPISER2016. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59:2556-2562.
6. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016; 25:727-34.
7. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57:337-344.
8. Reppe Moe S, Haukeland H, Molberg Ø, Lerang K. Long-Term Outcome in Systemic Lupus Erythematosus; Knowledge from Population-Based Cohorts. *J Clin Med*. 2021; 10:4306.
9. Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus*. 2008; 17:166-70.
10. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85:147-56.
11. Rose T, Dörner T. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:321-333
12. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56:55-66.
13. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011; 365:2110-21

14. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 369:587-96.
15. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008; 358:929-39
16. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson EW, Massarotti E, Schur PH et al. Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. *Lupus*. 2014;23:778-84
17. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18:869-74.
18. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, et al. Systemic Lupus Erythematosus. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island; 2021
19. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa Í, Pérez-Vicente S, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER); Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER). Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34:40-7
20. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol*. 1998;25:892-5
21. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:v29-v38
22. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:296-302.
23. Frade-Sosa B, et al. Diagnosis and treatment of articular manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Colomb Reumatol*. 2021. doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.05.003
24. Alarcon-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, De Los Reyes V, Hernández-Ortiz J. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:65–9.
25. Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Jun;29(7):776-781
26. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, Corzo P, Castro-Dominguez F, Ojeda F et al. Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1155-1159

27. Hussein S, Suitner M, Béland-Bonenfant S, Baril-Dionne A, Vandermeer B, Santesso N, et al. Monitoring of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45:1462-147
28. Shaharir SS, Chua SH, Mohd R, Mustafar R, Noh MM, Shahril NS, et al. Risk factors for symptomatic Avascular Necrosis (AVN) in a multi-ethnic Systemic Lupus Erythematosus (SLE) cohort. *PLoS One*. 2021;16:e0248845
29. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:851-3
30. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:495-506
31. Mosca M, Tani C, Carli L, Vagnani S, Possemato N, Delle Sedie A et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2015;14:10-5
32. Mandl P, Ciechomska A, Terslev L, Baraliakos X, Conaghan PG, D'Agostino MA, et al. Implementation and role of modern musculoskeletal imaging in rheumatological practice in member countries of EULAR. *RMD Open*. 2019;5:e000950
33. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:139-160
34. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102780.
35. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6:7
36. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65:521-30
37. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93:789-796
38. Carette S. Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988;14:135-47

39. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:249
40. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:249-54
41. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725
42. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86
43. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400-1412
44. Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New Criteria for Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22:18
45. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med*. 1988; 69:927–37.
46. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992; 10:541–7.
47. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989; 32:1107–18.
48. Bombardieri C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:630-40.
49. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on

- disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953-62
50. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29:288–91.
  51. Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31:1934-40
  52. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol.* 1992 Jan;19(1):53-9.
  53. Karlson EW, Daltroy LH, Rivest C, Ramsey-Goldman R, Wright EA, Partridge AJ, et al. Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus.* 2003; 12:280–6.
  54. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363-9
  55. Costenbader KH, Khamashta M, Ruiz-Garcia S, Perez-Rodriguez MT, Petri M, Elliott J, et al. Development and initial validation of a self-assessed lupus organ damage instrument. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 559–68.
  56. Yazdany J, Trupin L, Gansky SA, Dall'era M, Yelin EH, Criswell LA, Katz PP. Brief index of lupus damage: a patient-reported measure of damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2011; 63:1170–7.
  57. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997; 24:1608-14
  58. Grootsholten C, Ligtenberg G, Derksen RH, Schreurs KM, de Glas-Vos JW, Hagen EC, et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist. *Qual Life Res.* 2003;12:635-44
  59. Leong KP, Kong KO, Thong BY, Koh ET, Lian TY, Teh CL, Cheng YK et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44:1267-76.

60. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57:972-9.
61. Doward LC, McKenna SP, Whalley D, Tennant A, Griffiths B, Emery P et al. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:196-200
62. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-3
63. Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, Persse LJ, Svilar GM, Coulton CJ. An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993; 20:972-6.
64. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol.* 1993;20:2116-22
65. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991;34:937-44
66. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D'Cruz D, Alarcón GS, Aranow C, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:54-9
67. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L et al. Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1615-21.
68. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745
69. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology). Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology

- Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e267
70. Pego-Reigosa JM, Lois-Iglesias A, Rúa-Figueroa Í, Galindo M, Calvo-Alén J, de Uña-Álvarez J et al. Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1243-50.
71. De Marchi G, Quartuccio L, Zuliani F, Bond M, De Vita S. The relevance of cluster analyses to stratify systemic lupus erythematosus: increased mortality with heavier treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:873-874
72. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthritis as the initial symptom. *Acta Med Okayama*. 2003;57:187-90
73. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhyphus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:540-4.
74. Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis – do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:771–779.
75. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:53-64
76. Amezcua-Guerra LM, Márquez-Velasco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res*. 2008;57:555-7.
77. Ceccarelli F, Sciandrone M, Perricone C, Galvan G, Cipriano E, Galligari A et al. Correction: Biomarkers of erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: Application of machine learning models. *PLoS One*. 2019;14:e0211791
78. Di Matteo A, Smerilli G, Cipolletta E, Salaffi F, De Angelis R, Di Carlo M, et al. Imaging of Joint and Soft Tissue Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:73.
79. Gabba A, Piga M, Vacca A, Porru G, Garau P, Cauli A, et al. Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2278-85
80. Burge AJ, Nwawka OK, Berkowitz JL, Potter HG. Imaging of Inflammatory Arthritis in Adults: Status and Perspectives on the Use of Radiographs, Ultrasound, and MRI. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:561-585

81. Wright S, Filippucci E, Grassi W, Grey A, Bell A. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus*. 2006;15:501-6.
82. Delle Sedie A, Riente L, Scirè CA, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:897-901
83. Dreyer L, Jacobsen S, Juul L, Terslev L. Ultrasonographic abnormalities and inter-reader reliability in Danish patients with systemic lupus erythematosus - a comparison with clinical examination of wrist and metacarpophalangeal joints. *Lupus*. 2015;24:712-9
84. Zayat AS, Mahmoud K, Md Yusof MY, Mukherjee S, D'Agostino MA, Hensor EMA, et al. Defining inflammatory musculoskeletal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:304-312
85. Ossandon A, Iagnocco A, Alessandri C, Priori R, Conti F, Valesini G. Ultrasonographic depiction of knee joint alterations in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:329-32
86. Iagnocco A, Ceccarelli F, Rizzo C, Truglia S, Massaro L, Spinelli FR, et al. Ultrasound evaluation of hand, wrist and foot joint synovitis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:465-72
87. Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotés-Sala D, Muñoz-Ortego J, Padró-Blanch I et al. Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. *Joint Bone Spine*. 2013;80:402-6
88. Yoon HS, Kim KJ, Baek IW, Park YJ, Kim WU et al. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. *Clin Rheumatol*. 2014;33:341-8.
89. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485
90. Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, Conaghan PG, Emery P, Vital EM. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:485-94
91. Wong PC, Lee G, Sedie AD, Hanova P, Inanc N, Jousse-Joulin S, Ohrndorf S et al. Musculoskeletal Ultrasound in Systemic Lupus Erythematosus: Systematic Literature Review by the Lupus Task Force of the OMERACT Ultrasound Working Group. *J Rheumatol*. 2019;46:1379-1387.

92. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, WakefieldRJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:64–71.73.
93. McGonagle D, Tan AL. What magnetic resonance imaging has told us about the pathogenesis of rheumatoid arthritis –the first 50 years. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:222.
94. Boutry N, Hachulla E, Flipo RM, Cortet B, Cotten A. MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Radiology.* 2005;236:593-600
95. Ball EM, Tan AL, Fukuba E, McGonagle D, Grey A, Steiner G, et al. A study of erosive phenotypes in lupus arthritis using magnetic resonance imaging and anti-citrullinated protein antibody, anti-RA33 and RF autoantibody status. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1835-43.
96. Tani C, D'Aniello D, Possemato N, Delle Sedie A, Caramella D, Bombardieri S et al. MRI pattern of arthritis in systemic lupus erythematosus: a comparative study with rheumatoid arthritis and healthy subjects. *Skeletal Radiol.* 2015;44:261-6.
97. Zollars ES, Hyer M, Wolf B, Chapin R. Measuring lupus arthritis activity using contrasted high-field MRI. Associations with clinical measures of disease activity and novel patterns of disease. *Lupus Sci Med.* 2018;5:e000264.
98. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003;30:1385-6.
99. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:i3-7.
100. Haavardsholm EA, Østergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Kvien TK. Introduction of a novel magnetic resonance imaging tenosynovitis score for rheumatoid arthritis: reliability in a multireader longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1216-20.
101. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Mödler U, Schneider M. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:157-65.

102. Sá Ribeiro D, Galvão V, Luiz Fernandes J, de Araújo Neto C, D'Almeida F, Santiago M. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2010;77:241-5
103. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3761-73.
104. Zufferey P, Möller B, Brulhart L, Tamborrini G, Scherer A, Finckh A, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014;81:426-32.
105. Lisbona MP, Solano A, Ares J, Almirall M, Salman-Monte TC, Maymó J. ACR/EULAR Definitions of Remission Are Associated with Lower Residual Inflammatory Activity Compared with DAS28 Remission on Hand MRI in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:1631-6
106. Salliot C, Denis A, Dernis E, Andre V, Perdriger A, Albert JDet al. Ultrasonography and detection of subclinical joints and tendons involvements in Systemic Lupus erythematosus (SLE) patients: A cross-sectional multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2018;85:741-745.
107. Guillén-Astete CA, Revenga-Martinez M, Zea-Mendoza A, Brito-Brito E. Prevalence of subclinical synovitis of the hand in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29:1423-1429.
108. Ostergaard M, McQueen F, Wiell C, Bird P, Bøyesen P, Ejbjerg B, et al. The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands. *J Rheumatol*. 2009;36:1816-24.
109. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology*. 2000;216:569-75
110. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S, Thomsen HS et al. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1097-106.
111. Ostergaard M, Conaghan PG, O'Connor P, Szkudlarek M, Klarlund M, Emery P et al. Reducing invasiveness, duration, and cost of magnetic resonance

- imaging in rheumatoid arthritis by omitting intravenous contrast injection -- Does it change the assessment of inflammatory and destructive joint changes by the OMERACT RAMRIS? *J Rheumatol.* 2009;36:1806-10.
112. Olech E, Crues JV 3rd, Yocum DE, Merrill JT. Bone marrow edema is the most specific finding for rheumatoid arthritis (RA) on noncontrast magnetic resonance imaging of the hands and wrists: a comparison of patients with RA and healthy controls. *J Rheumatol.* 2010;37:265-74
113. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1814-27.
114. Tani C, Carli L, Stagnaro C, Elefante E, Signorini V, Balestri F, et al. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:68-73.
115. Micu M, Bolboaca SD, Rusu GM, Crivii CB, Solomon CM. Musculoskeletal ultrasound versus MRI of the hands in healthy subjects - a pilot study. *Med Ultrason.* 2019;212:117-124.
116. Agten CA, Roskopf AB, Jonczy M, Brunner F, Pfirrmann CWA, Buck FM. Frequency of inflammatory-like MR imaging findings in asymptomatic fingers of healthy volunteers. *Skeletal Radiol* 2018;47:279-287
117. Di Matteo A, De Angelis R, Cipolletta E, Filippucci E, Grassi W. Systemic lupus erythematosus arthropathy: the sonographic perspective. *Lupus.* 2018;275:794-801.
118. Ogura T, Hirata A, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Mizushima K, et al. Comparison of ultrasonographic joint and tendon findings in hands between early, treatment-naïve patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Lupus.* 2017;26:707-714.
119. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:352-61
120. Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J. Arthritis and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991;18:223-9
121. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of

- systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:e1-e45.
122. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018;158:502–516
123. Documentos básicos: cuadragésima novena edición (con las modificaciones adoptadas hasta el 31 de mayo de 2019) (Basic documents: forty-ninth edition (including amendments adopted up to 31 May 2019). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.
124. Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:281-4.
125. Rugiene R, Dadoniene J, Venalis A, Stropuviene S. Comparison of health-related quality of life between patients with rheumatic diseases and a control group]. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41:561-5
126. Björk M, Dahlström Ö, Wetterö J, Sjöwall C. Quality of life and acquired organ damage are intimately related to activity limitations in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:188.
127. Piga M, Congia M, Gabba A, Figus F, Floris A, Mathieu A et al. Musculoskeletal manifestations as determinants of quality of life impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27:190-198.
128. Al Dhanhani AM, Gignac MA, Su J, Fortin PR. Work disability in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:378-85.
129. Bertoli AM, Fernández M, Alarcón GS, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA (XLI): factors predictive of self-reported work disability. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:12-7.
130. Fernández Matilla M, Grau García E, Fernández-Llanio Comella N, Chalmeta Verdejo I, Ivorra Cortés J, et al. Relation between cumulative damage in systemic lupus erythematosus and recognised disability by the National Social Security Institute of Spain (INSS). *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:16-19.
131. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:363-75)
132. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2012;21:465-76.

133. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1348-57.
134. Gallop K, Nixon A, Swinburn P, Sterling KL, Naegeli AN, Silk ME. Development of a conceptual model of health-related quality of life for systemic lupus erythematosus from the patient's perspective. *Lupus.* 2012;21:934-43,
135. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:363-75
136. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:217-30
137. Ball EM, Gibson DS, Bell AL, Rooney MR. Plasma IL-6 levels correlate with clinical and ultrasound measures of arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23:46-56.

## 10. ANEXO

### **10.1. Evaluación del desenlace a largo plazo de dos grupos de pacientes según las alteraciones basales objetivadas mediante ECO**

“Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients”

Corzo P, Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Polino L, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26:729-733

## PAPER

# Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients

P Corzo<sup>1</sup>, TC Salman-Monte<sup>1</sup>, V Torrente-Segarra<sup>1,2</sup>, L Polino<sup>1</sup>, S Mojal<sup>3</sup> and J Carbonell-Abelló<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Hospital del Mar/Parc de Salut Mar. Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Rheumatology Department, Hospital General Hospitalet-Moisès Broggi, Hospitalet Llobregat, Spain; and <sup>3</sup>Unitat de Assessorament Metodològic a la Investigació Biomèdica, Barcelona, Spain

**Objective:** To describe long-term clinical and serological outcome in all systemic lupus erythematosus (SLE) domains in SLE patients with hand arthralgia (HA) and joint ultrasound (JUS) inflammatory abnormalities, and to compare them with asymptomatic SLE patients with normal JUS. **Methods:** SLE patients with HA who presented JUS inflammatory abnormalities ('cases') and SLE patients without HA who did not exhibit JUS abnormalities at baseline ('controls') were included. All SLE clinical and serological domain involvement data were collected. End follow-up clinical activity and damage scores (systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)) were recorded. JUS inflammatory abnormalities were defined based on the Proceedings of the Seventh International Consensus Conference on Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT-7) definitions. Statistical analyses were carried out to compare 'cases' and 'controls'. **Results:** A total of 35 patients were recruited. The 'cases',  $n=18/35$ , had a higher incidence of musculoskeletal involvement (arthralgia and/or arthritis) through the follow-up period (38.9% vs 0%,  $p=0.008$ ) and received more hydroxychloroquine (61.1% vs 25.0%,  $p=0.034$ ) and methotrexate (27.8% vs 0%,  $p=0.046$ ) compared to 'controls',  $n=17/35$ . Other comparisons did not reveal any statistical differences. **Conclusions:** We found SLE patients with arthralgia who presented JUS inflammatory abnormalities received more hydroxychloroquine and methotrexate, mainly due to persistent musculoskeletal involvement over time. JUS appears to be a useful technique for predicting worse musculoskeletal outcome in SLE patients. *Lupus* (2016) 0, 1–5.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus; musculoskeletal involvement; joint ultrasound

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disorder. Musculoskeletal (MS) involvement is known to be one of the most common features of SLE, which encompasses arthralgia, arthritis, tenosynovitis and non-erosive deforming arthropathy (Jaccoud's arthropathy). The incidence of arthritis at disease onset ranges from 69% to 97% during the disease course.<sup>1</sup> SLE-related arthritis has been classically defined as a 'non-erosive arthropathy', although an erosive

pattern similar to rheumatoid arthritis (RA) has also been observed in <5% of SLE patients.<sup>2–4</sup> This rate becomes higher when imaging techniques such as magnetic resonance imaging and joint ultrasound (JUS) are applied.<sup>5</sup> SLE patients often complain of inflammatory hand arthralgia (HA), despite the lack of any such signs during their physical examinations.<sup>4,6,7</sup>

JUS, aided by power doppler (PD), is widely used in other inflammatory rheumatic diseases such as RA and psoriatic arthritis (PsA). Indeed, it has proven to be a useful non-invasive imaging technique for assessing inflammation of the synovial tissue, tendon, bone and adjacent structures. JUS has shown greater sensitivity in detecting inflammatory abnormalities in asymptomatic joints of SLE patients compared to physical examination, suggesting the presence of underlying

Correspondence to: Tarek Carlos Salman-Monte, MD Department of Rheumatology Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, IMIM, Department of Medicine, Passeig Marítim 25-29, Barcelona 08003, Spain.

Email: tareto4@gmail.com

Received 2 April 2016; accepted 29 September 2016

subclinical inflammatory activities.<sup>4,7–10</sup> Our group previously observed the presence of JUS inflammatory abnormalities in those patients who complained of inflammatory HA.<sup>7</sup>

It has also been posited that SLE patients with ‘arthritis and/or arthralgia’ at disease onset experience longer diagnosis delays than those in whom SLE onset is based on other clinical manifestations. With such delays, SLE patients would be expected to have worse clinical outcomes than those diagnosed during earlier stages.<sup>11</sup> Whether these patients experience worse outcomes due to the presence of ‘arthritis and/or arthralgia’ by itself has yet to be confirmed.

We aimed to follow-up all symptomatic SLE patients who presented JUS abnormalities in order to describe long-term clinical and serological outcomes across all SLE domains, and to compare them with asymptomatic SLE patients with normal JUS.

## Methods

Selected SLE patients from our previous cross-sectional work<sup>7</sup> were followed-up in a clinical practice lupus unit setting and were included in the present study. For the initial clinical study, 58 consecutive SLE patients (those who fulfilled  $\geq 4$  American College of Rheumatology (ACR) 1982 criteria) were divided into two groups: ‘cases’ (patients with inflammatory hand arthralgia and normal physical examinations) and ‘controls’ (patients lacking the former) and were analysed by performing bilateral hand and wrist power doppler ultrasound. In the present study, we selected a subgroup from the previous study; SLE patients with inflammatory HA who exhibited JUS abnormalities (‘cases’) and those SLE patients without HA and morning stiffness who did not present JUS abnormalities at baseline (‘controls’). JUS abnormalities were defined based on the Proceedings of the Seventh International Consensus Conference on Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT-7) definitions.<sup>12</sup>

A prospective observational data collection for the above-mentioned SLE patients was performed in a clinical practice setting at Hospital del Mar, Barcelona, Spain. We reviewed all clinical charts and collected baseline socio-demographics and clinical features data: age, gender, JUS findings and date of JUS. The clinical variables collected during the follow-up were disease evolution (described as predominance joint/systemic

involvement during follow-up); baseline visit date; presence (yes/no) and type of arthritis; prednisone intake and dosage (yes/no; maximum dosage and current dosage in milligrams or prednisone equivalent); SLE-related synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) (hydroxychloroquine, azathioprine, methotrexate, leflunomide, mycophenolate mofetil, rituximab, belimumab or others); disease and damage severity scores, including SLE disease activity index (SLEDAI)<sup>13</sup> and Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR damage index (SLICC/ACR);<sup>14</sup> and disability based on the modified health assessment questionnaire (mHAQ).<sup>15</sup>

In addition, each patient was asked to rate their own degree of ‘fatigue’ using the 0–100 mm visual analogue scale (VAS) (0 = no fatigue and 100 = intense fatigue)<sup>16</sup> and ‘hand pain’ using the 0–100 mm VAS (0 = no pain and 100 = intense pain).

Blood tests from our reference laboratory were regularly performed to assess SLE serological markers (36), including anti-DNAs using the CLIF method (*Crithidia luciliae*), antinuclear antibodies (ANA) (0–1/40 UI/mL) and complements C3 (0–90 mg/dL) and C4 (0–10 mg/dL). Other serological variables included the presence/absence of antiphospholipid autoantibodies (either anticardiolipin IgG/IgM, anti-b2-glycoprotein IgG/IgM or lupus anticoagulant), cyclic citrullinated peptide antibody (CCPA) (0–1), rheumatoid factor (0–20 U/ml), anti-Ro (0.1–1) and anti-Smith antibodies (anti-Sm) (0.1–1), if applicable.

All participants gave their informed consent, in accordance with the Declaration of Helsinki.

## Results

Thirty-five SLE patients (18 ‘cases’ and 17 ‘controls’) were included, with a mean follow-up time of  $5.8 \pm 1.1$  and  $6.0 \pm 1.4$  years, respectively. All were women, and no differences related to age and/or disease follow-up time were observed between both groups.

The ‘cases’ presented predominantly musculoskeletal involvement (arthralgia and/or arthritis) during the entire follow-up period (38.9% vs 0%,  $p = 0.008$ ) compared with the ‘controls’, and a significant trend in the presence of fatigue ( $62.6 \pm 34.8$  vs  $40.5 \pm 26.0$ ,  $p = 0.051$ ) was also observed in ‘cases’ compared to ‘controls’.

Statistical analysis showed significant differences in the type of treatments prescribed during follow-up. 'Cases' more frequently received hydroxychloroquine (61.1% vs 25.0%,  $p=0.034$ ) and methotrexate (27.8% vs 0%,  $p=0.046$ ) compared to 'controls'; no differences between the other therapies nor with corticosteroids (nor maximum corticosteroids dosages) were observed.

At baseline, 'cases' showed a higher SLEDAI score ( $3.1 \pm 2.5$  vs  $1.5 \pm 1.0$ ,  $p=0.036$ ) compared with 'controls'.

No significant associations with the other clinical variables were found. All studied variables are shown in Table 1.

## Discussion

We found SLE patients who presented inflammatory HA with JUS abnormalities had a higher incidence of musculoskeletal involvement and received more hydroxychloroquine and methotrexate than patients lacking HA and normal JUS during a long-term follow-up (6 years).

To the best of our knowledge, this is the longest observational follow-up period conducted in SLE patients who presented arthralgia symptoms.

Several previous studies<sup>4,9,10</sup> showed that JUS is a useful technique for evaluating the presence of inflamed synovial tissue in SLE patients, as in other inflammatory diseases. Although Dreyer et al.<sup>4</sup> described a higher number of JUS abnormalities in SLE patients with HA, synovitis was also shown by US in almost 50% of asymptomatic patients. Yoon HS et al.<sup>9</sup> also demonstrated that JUS was useful for detecting joint abnormalities even in SLE patients whose symptoms had yet to appear.

We previously reported that patients who complained of inflammatory hand arthralgia with abnormal JUS not only experienced a more severe disease course, but also showed both higher SLEDAI scores and anti-DNAbs titres.<sup>7</sup> Therefore, JUS might be useful for better assessing and defining musculoskeletal SLE involvement in symptomatic patients.

In the present study, we observed permanent predominantly musculoskeletal manifestations (arthralgia or arthritis) in those patients with JUS abnormalities at basal evaluation. These patients also showed a statistical trend towards greater fatigue during follow-up, without any other significant statistical associations with other clinical variables. It is well known that fatigue is one of the most

prevalent symptoms in SLE, since it is present in up to 90% of all patients.<sup>16</sup> Whether this fatigue is related to the presence of a specific musculoskeletal involvement has yet to be determined.

No correlation was found between the development of non-musculoskeletal systemic symptoms or the presence of lupus nephritis and the presence of JUS abnormalities, as previously suggested by Kaplan et al.<sup>17</sup> The latter research group suggested that SLE patients with arthritis were less likely to develop nephritis than those without it. We found all lupus nephritis patients ( $n=3$ ) within the control group. Most likely due to the small number of patients no statistical significant differences were found, however. Moreover, the association between JUS abnormalities and co-existence of arthritis has yet to be defined.

To the best of our knowledge, there are no previous reports describing the differences in treatment burdens vis-à-vis JUS abnormalities in SLE. Our results showed that symptomatic patients with abnormal JUS needed more specific DMARDs, such as hydroxychloroquine and methotrexate. When assessing SLE patients, physicians should be aware that mild symptoms such as 'arthralgia', even with a normal physical examination, can be associated with worse SLE outcomes. We do recommend careful assessments of the 'arthralgia' pattern using available imaging techniques such as JUS, in order to establish the type of involvement and its relationship to SLE activity. We found these patients were ultimately more likely to receive more specific DMARDs throughout their disease course as they presented higher activity, based on the expert diagnoses of clinicians.

Our work does have some limitations: the small sample of patients and the inability of the study design to evaluate other joints abnormalities commonly found to be within the most involved site by other authors.<sup>10</sup>

In conclusion, patients who complain of inflammatory HA with joint abnormalities, as assessed by JUS, were more likely to receive treatment with hydroxychloroquine and methotrexate than those who did not. JUS appears to be a useful technique for detecting joint involvement in SLE patients. Moreover, it appears accurate in predicting predominantly musculoskeletal involvement and worse clinical outcomes in symptomatic SLE patients. Further studies comparing the long-term outcomes in SLE patients with JUS abnormalities should be performed, in order to better ascertain whether JUS might serve as a helpful predictor of clinical outcomes in SLE patients.

**Table 1** Sociodemographic, clinical and serological data of SLE patients

<i>Variable</i>	<i>Controls (n = 17)</i>	<i>Cases (n = 18)</i>	<i>p-value</i>
Age (years)	42.1 ± 16.6	37.7 ± 15.7	0.422
Follow-up time (years)	5.8 ± 1.1	6.0 ± 1.4	0.135
Arthritis (day of visit)			
No	15 (93.8%)	17 (94.4%)	1.000
Yes	1 (6.3%)	1 (5.6%)	
Predominance of joint involvement during follow-up			
No	16 (100%)	11 (61.1%)	<b>0.008</b>
Yes	0 (0%)	7 (38.9%)	
Arthritis			
No	12 (80.0%)	8 (47.1%)	0.055
Yes	3 (20.0%)	9 (52.9%)	
Arthralgia			
No	6 (40.0%)	3 (17.6%)	0.243
Yes	9 (60.0%)	14 (82.4%)	
Predominance of systemic involvement during follow-up			
No	9 (56.3%)	11 (61.1%)	0.774
Yes	7 (43.8%)	7 (38.9%)	
Lupus nephritis			
No	11 (78.6%)	16 (100%)	0.090
Yes	3 (21.4%)	0 (0%)	
SLEDAI (baseline)	1.5 ± 1.0	3.1 ± 2.5	<b>0.036</b>
SLEDAI (end of follow-up)	3.3 ± 3.3	4.7 ± 4.4	0.384
SLICC	0.9 ± 1.7	0.5 ± 0.7	0.695
mHAQ	0.1 ± 0.2	0.4 ± 0.6	0.313
VAS fatigue (mm)	40.5 ± 26.0	62.6 ± 34.8	<b>0.051</b>
VAS hand pain (mm)	20.9 ± 22.8	38.7 ± 31.9	0.146
Corticosteroids			
No	11 (68.8)	12 (66.7%)	0.897
Yes	5 (31.3%)	6 (33.3%)	
Current prednisone (mg)	2.6 ± 4.2	3.4 ± 5.7	0.825
Maximum prednisone dosage (mg)	13.4 ± 19.7	18.5 ± 17.0	0.136
Hidroxicloroquine			
No	12 (75.0%)	7 (38.9%)	<b>0.034</b>
Yes	4 (25.0%)	11 (61.1%)	
Azathioprine			
No	14 (87.5%)	13 (72.2%)	0.405
Yes	2 (12.5%)	5 (27.8%)	
Methotrexate			
No	16 (100%)	13 (72.2%)	<b>0.046</b>
Yes	0 (0%)	5 (27.8%)	
Micophenolic Acid			
No	13 (81.3%)	18 (100%)	0.094
Si	3 (18.8%)	0 (0%)	
Rituximab			
No	16 (100%)	16 (88.9%)	0.487
Si	0 (0%)	2 (11.1%)	
Belimumab			
No	16 (100%)	17 (94.4%)	1.000
Yes	0 (0.0%)	1 (5.6%)	
Antiphospholipid antibodies			
No	8 (53.3%)	11 (61.1%)	0.653
Yes	7 (46.7%)	7 (38.9%)	
CCPA			
No	14 (93.3%)	17 (94.4%)	1.000
Yes	1 (6.7%)	1 (5.6%)	
RF			
No	11 (73.3%)	15 (83.3%)	0.674
Yes	4 (26.7%)	3 (16.7%)	

(continued)

**Table 1** Continued

Variable	Controls (n = 17)	Cases (n = 18)	p-value
Anti-Ro			
No	9 (60.0%)	13 (72.2%)	0.458
Yes	6 (40.0%)	5 (27.8%)	
<i>Chritidia luciliae</i> antibodies			
No	11 (73.3%)	11 (61.1%)	0.458
Yes	4 (26.7%)	7 (38.9%)	
Anti-Sm			
No	12 (80.0%)	10 (76.9%)	1.000
Yes	3 (20.0%)	3 (23.1%)	

n (%) / mean ± SD

Comparisons performed with  $\chi^2$  test or Fisher's exact test.

## Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## References

- Khamashta M, Vilardell M. *Lupus eritematoso sistémico*, 3<sup>a</sup> edición. Barcelona: Editorial Caduceo Multimedia. pp. 99–114.
- Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis – do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 771–779.
- Richter Cohen M, Steiner G, Smolen JS, Isenberg DA. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 421–424.
- Dreyer L, Jacobsen S, Juul L, Terslev L. Ultrasonographic abnormalities and inter-reader reliability in Danish patients with systemic lupus erythematosus – a comparison with clinical examination of wrist and metacarpophalangeal joints. *Lupus* 2015; 24: 712–719.
- Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Mödder U, Schneider M. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 157–165.
- Ball EM, Gibson DS, Bell AL, Rooney MR. Plasma IL-6 levels correlate with clinical and ultrasound measures of arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 46–56.
- Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotés-Sala D, et al. Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 402–406.
- Mosca M, Tani C, Carli L, et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 10–15.
- Yoon HS, Kim KJ, Baek IW, et al. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 341–348.
- Iagnocco A, Ceccarelli F, Rizzo C, et al. Ultrasound evaluation of hand, wrist and foot joint synovitis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 465–472.
- Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthralgia as the initial symptom. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 187–190.
- Cheung PP, Kong KO, Chew LC, et al. Achieving consensus in ultrasonography synovitis scoring in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 776–781.
- Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 664–670.
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 2000; 27: 373–376.
- Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, Persse LJ, Sivilar GM, Coulton CJ. An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 972–976.
- Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1348–1357.
- Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J. Arthritis and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 223–229.