



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **GUILLÉN ASTETE, CARLOS ANTONIO**
D.N.I./PASAPORTE: ****4955V

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 26/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MARCELINO REVENGA MARTÍNEZ // .

Sobre el siguiente tema: **CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LA ARTROPATÍA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL³ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): Sobresaliente

Alcalá de Henares, 26 de Septiembre de 2017

EL PRESIDENTE



Fdo.: M. Revenga Martínez

EL SECRETARIO

EDUARDO CUENDE

Fdo.: Eduardo Cuenca

EL VOCAL

JOSE LUIS ANDREU

Fdo.: José Luis Andreu

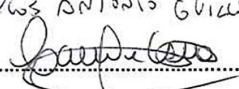
Con fecha 4 de Octubre de 2017, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
- No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada



CARLOS ANTONIO GUILLÉN ASTETE

Fdo.: Carlos Antonio Guillén Astete

³ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO


En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *GUILLÉN ASTETE, CARLOS ANTONIO*, el día 26 de septiembre de 2017, titulada *CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LA ARTROPATÍA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO




Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: GUILLÉN ASTETE, CARLOS ANTONIO
Secretario del Tribunal: EDUARDO CUENDE QUINTANA.
Director de Tesis: MARCELINO REVENGA MARTÍNEZ



Programa de Doctorado en Medicina Clínica

Plan RD 1998

**CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LA
ARTROPATÍA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Tesis Doctoral presentada por

CARLOS ANTONIO GUILLEN ASTETE

Director:

Prof. Dr. Marcelino Revenga Martínez

Alcalá de Henares, 2016

A Mónica, Michela y Thais
A mi madre y mi hermano

Caracterización ecográfica de la artropatía subclínica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Índice de contenidos

1.	Introducción	5
1.1.	Definición de artropatía lúpica	5
1.1.1.	Afectación articular axial	6
1.1.2.	Afectación articular periférica	7
1.2.	La ultrasonografía en la artropatía lúpica	16
1.3.	Correlación clínica y analítica de la artropatía lúpica subclínica	18
1.4.	El efecto del estrés mecánico en la sinovia	21
1.5.	Justificación del estudio	22
2.	Objetivos del estudio	23
2.1.	Objetivo general	23
2.2.	Objetivos específicos	23
3.	Materiales y Método	24
3.1.	Procedencia de los pacientes.	24
3.2.	Criterios de inclusión	24
3.3.	Criterios de exclusión	25
3.4.	Logística y Protocolo de exploración ecográfica	25
4.	Método	26
4.1.	Diseño metodológico del estudio.	26
4.2.	Procesos.	26
4.3.	Análisis estadístico	28
4.3.1.	Cálculo del tamaño muestral	28
4.3.2.	Presentación de resultados	29
4.3.3.	Consideraciones éticas	31
5.	Resultados	32
5.1.	Características de la población	32
5.2.	Primer estudio ecográfico	37
5.3.	Estudio ecográfico complementario	38

5.4.	Resultados del grupo Control	43
5.5.	Efecto del sobreesfuerzo autovalorado en la detección de sinovitis.	45
5.7.	Análisis de asociación	47
6.	Discusión	50
6.1.	Prevalencia de sinovitis subclínica en pacientes con LES sin sintomatología articular	50
6.2.	Índice compuesto de sinovitis	52
6.3.	Correlación entre el ICS y variables clínico-epidemiológicas	53
6.4.	Correlación entre sinovitis y tratamiento instaurado	54
7.	Conclusiones	56
8.	Bibliografía	57

1. Introducción

1.1. Definición de artropatía lúpica

La manifestación más frecuente del Lupus eritematoso sistémico (LES) es la articular. La artropatía lúpica desde el punto de vista clínico se caracteriza por presentar artralgiás, habitualmente transitorias y migratorias.(1-4)

Las artralgiás con o sin artritis son de las más comunes manifestaciones del LES. La incidencia en varias series de pacientes lúpicos se encuentra entre el 69% al 95%, siendo por ello una de las manifestaciones cuya ausencia puede poner en duda el diagnóstico de la enfermedad.(4-8)

El dolor articular se encuentra frecuentemente presente al momento del diagnóstico. La prevalencia de artralgiás varía según la serie consultada. En la cohorte de Hopkins, se encontró artritis en un 78,3% de los pacientes con LES al momento del debut de la enfermedad mientras que en la serie de Fessel tan solo en un 35%, sin embargo este porcentaje se duplica recabando el dato histórico o evolutivo.(4,7)

A diferencia de otras características clínicas del LES, la frecuencia con la que se presenta en distintos grupos étnicos no parece ser diferente. En una serie multiétnica de pacientes compuesta por 1120 individuos, la prevalencia de manifestaciones articulares no fue distinta entre pacientes Europeo-Americanos, Afro-Americanos ni Hispanos.(8)

Teniendo en cuenta la frecuencia con la que se encuentra durante el diagnóstico o a lo largo de la evolución, la importancia de la artritis en el LES es todavía mayor si consideramos se puede encontrar hasta en un 60% de todos los brotes.(7)

Tradicionalmente la artropatía lúpica se entiende en términos de su afectación a nivel de manos sin embargo conviene tener presente que el LES puede afectar a cualquier articulación y en distinta medida. A continuación describiremos las distintas formas de afectación articular según la localización y posteriormente según el grado.

1.1.1. Afectación articular axial

Columna Cervical

Se han descrito de manera aislada, reportes de casos de compromiso articular cervical caracterizados por la subluxación atlanto-axoidea(9,10) en un individuo con LES y en otro con LES y Artritis Reumatoide (AR). La patogenia de esta afectación, es similar a la que explica este fenómeno en la AR y tiene que ver con un progresivo debilitamiento de los ligamentos que prestan fijación a las articulaciones cervicales más altas, especialmente el ligamento transverso del Atlas.(11) Los hallazgos radiológicos pueden ser subclínicos sin embargo en casos puntuales la subluxación se manifiesta a través de un súbito compromiso neurológico periférico. En un estudio realizado entre pacientes no seleccionados se identificó que un 8,5% presentaba subluxación atlanto-axoidea entre 3,5 mm hasta 7,0 mm. En ese mismo estudio se determinó que dichos hallazgos estaban relacionados a la artropatía de Jaccoud, a una duración de la enfermedad más prolongada, a insuficiencia renal crónica y a un incremento de la concentración sérica de hormona paratiroidea (PTH)(11).

Articulaciones sacroiliacas

Tradicionalmente, las articulaciones sacroiliacas se consideran una diana de afectación de las espondiloartritis sin embargo se han descrito casos en pacientes con LES.(12–14)

En un estudio realizado con el fin de medir la afectación sacroiliaca por LES por medio de estudios radiológicos se reportó que alrededor del 50% de pacientes presentaban algún grado de alteración radiológica sin embargo estos resultados no han podido ser repetidos y tal prevalencia se considera una sobrestimación y en la actualidad no se conoce con certeza la prevalencia de compromiso sacroiliaco de los pacientes con LES(3).

1.1.2. Afectación articular periférica

Cualquier articulación periférica puede ser afectada por el LES sin embargo es más frecuente el compromiso de articulaciones pequeñas de las manos y de los pies.(2,3,5,15,16) Existen distintos grados de afectación y estos han sido relacionados con ciertas características de la enfermedad (clínicas o analíticas) que desarrollaremos a continuación.

Artralgia sin artritis (Grado I)

En este grupo se encuentran la mayor parte de pacientes de LES en un momento dado de su evolución. En los estudios de prevalencia, mediadas transversales demuestran que esta manifestación articular se puede identificar en 1 de 4 pacientes con LES.(2,5,17) Hay que tener en cuenta que este grupo de pacientes no presentan artritis clínica a ningún nivel por lo tanto la existencia de sinovitis queda teóricamente excluida.

El problema de clasificación de este tipo de afectación radica en la definición de sinovitis. En la actualidad, existen medios de identificación de sinovitis subclínica al alcance del reumatólogo. Estos métodos incluyen la ultrasonografía (US), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de positrones (PET).(3,15,16) La US es la más accesible de las técnicas que pueden permitir el diagnóstico de sinovitis en pacientes con artralgias y sin otros signos clínicos de artritis. En la actualidad no existe recomendación alguna respecto de qué conducta seguir en pacientes con artralgias en quienes se detecta sinovitis.

Los pacientes afectados por artralgias presentan manifestaciones dolorosas episódicas con tiempos de duración muy variables que van desde las horas hasta las semanas(18,19) y que pueden generar la sensación subjetiva de rigidez matutina de corta duración. La intensidad del dolor puede generar invalidez transitoria aunque esta condición ha sido asociada a su vez a niveles socioeconómicos deprimidos.(20) Estos dolores responden apropiadamente a analgesia

de primer nivel, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), derivados de la quinina(17) o incluso terapias no farmacológicas.(21)

Aunque las artralgias son mucho más frecuentes en las articulaciones MCF e interfalángicas proximales (IFP) de las manos, se han descrito en prácticamente todas las articulaciones periféricas(2,3,18,22).

Artritis (Grado II)

En este grupo se encuentran los pacientes que presentan algún grado de tumefacción articular clínicamente evidente. Se subdivide en artritis no deformante (IIa) y deformante (IIb).

La existencia de compromiso sinovial inflamatorio en pacientes con LES puede establecerse durante la exploración clínica o por medio de la resonancia magnética nuclear (RMN) o la ecografía musculoesquelética (US). Esta doble vertiente diagnóstica es la responsable de que los resultados de estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de artritis en estos pacientes sean significativamente distintos.(16) La prevalencia de sinovitis en pacientes sin artralgias (que podemos llamar “sinovitis silente” o subclínica) fue cuantificada por un grupo coreano(23,24) en alrededor del 50% de pacientes con LES no seleccionados tanto en carpo como en la segunda articulación metacarpofalángica (MCF). El valor de la US ha sido también destacada en estudios con pacientes con LES juvenil demostrando una mayor capacidad para detectar la hipertrofia sinovial.(25)

Desde el punto de vista exclusivamente clínico, la artritis se manifiesta con rigidez matutina, tumefacción articular, dolor y limitación funcional.(2,3,26) La rigidez matutina es similar a la que presentan los pacientes con artritis reumatoide (AR) aunque no suele alcanzar la hora de duración y cede progresivamente con el movimiento o la exposición al calor. Los episodios de artritis (conocidos como “brotes” articulares) se presentan con mayor frecuencia en manos y carpos y menos frecuentemente en articulaciones más grandes.(2,3,5,15,27)

Las artritis no erosivas han sido estadísticamente asociadas a la presencia del síndrome sicca(1) y a una menor frecuencia de enfermedad renal concomitante.(28)

Para fines académicos y de investigación, podemos clasificar la artritis en los pacientes con LES en dos categorías: No deformante y deformante. (29)

a. Artritis no deformante

La artritis no deformante es la más frecuente de las manifestaciones articulares inflamatorias(17) y puede alcanzar el 28% de prevalencia histórica en los pacientes con LES. Se suelen afectar 2 o 3 articulaciones de forma simultánea, sin guardar simetría y comprometiendo predominantemente los carpos y articulaciones pequeñas de las manos.(15) En un estudio donde se valoraron las radiografías de los pies de pacientes con LES, se encontró al menos una alteración en el 68% de los casos.(2) Aunque este dato debería incorporarse en la casuística de artritis deformante, es posible que la afectación de articulaciones pequeñas de los pies ha estado históricamente infravalorada en los estudios epidemiológicos. Los brotes de artritis se presentan durante periodos cortos de hasta 10 días o pueden cronificarse más allá de las 6 semanas. Este último grupo de casos es el menos frecuente y cursa con síntomas que recuerdan a la AR: Rigidez matutina acentuada, afectación simétrica de articulaciones pequeñas y hasta positividad del factor reumatoide (FR). Pese a ello la aparición de anquilosis es anecdótica, los hallazgos radiológicos se limitan a un aumento de partes blandas y la cuantía de los derrames sinoviales son mucho menos significativos que los que se alcanzan a ver en la AR.(2) Curiosamente se ha observado que la afectación articular persistente se asocia a un efecto protector contra la nefritis lúpica(28) y la hipertensión(30). No hay una clara explicación fisiopatológica que justifique estos hallazgos aunque la hipótesis de que la afectación articular era inversamente proporcional a la visceral se manejaba ya a principios de los años 80's.(31)

b. Artritis deformante.

La artritis deformante, a su vez se ha subdividido en dos formas clínicas muy características:

La artritis erosiva y la artropatía de Jaccoud.

Deformidad de Jaccoud.

Se trata de una presentación clásicamente considerada como no erosiva y deformante que se conoce con el nombre de Artritis de Jaccoud. Fue descrita por primera vez por F. Jaccoud en Paris en 1869 como una forma de reumatismo crónico que se presentaba en pacientes con fiebre reumática.(32–34) Posteriormente su descripción clínica fue identificada en algunos pacientes con LES y la definición del cuadro pasó a corresponder a la que actualmente conocemos.(35). El cuadro característico de la artritis de Jaccoud consiste en la desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) en ausencia de erosiones radiológicas,(1) sin embargo además de la desviación cubital, el proceso deformante asociado a la inflamación que compromete tendones y sinovia simultanea y sostenidamente conduce a la aparición de otros hallazgos como son los "dedos en cuello de cisne", la deformación en Z y la deformación "en ojal" (Foto 1).(26)

La escala para medir el grado de deformidad en la artropatía de Jaccoud, y que se encuentra vigente hasta la actualidad, fue realizada por Spronk en 1992 y bautizada como el Índice de Artropatía de Jaccoud (JIA por sus siglas en inglés) y que se detalla en la tabla 1.(26)

Tabla 1. Índice de Artropatía de Jaccoud de Spronk et al (1992). Para establecer el diagnóstico la puntuación debe ser mayor a 5.

Índice de Jaccoud			
Signo clínico	Número de dedos afectados	Puntos asignados	Proporción estimada de pacientes con el signo
Desviación cubital > 20°	1-4	2	100%
	5-8	3	
Deformidades en cuello de cisne	1-4	2	86%
	5-8	3	
Limitación a la extensión de la MCF	1-4	1	57%
	5-8	2	
Deformidad en ojal	1-4	2	43%
	5-8	3	
Deformidad en Z	1	2	29%
	2	3	

La artropatía de Jaccoud se considera una forma deformante de artropatía lúpica clásicamente considerada como no erosiva(26,33). Si bien es cierto desde el punto de vista radiológico es posible identificar erosiones en las porciones distales de las MCF de las manos de estos pacientes(34), estos hallazgos suelen hacerse en etapas tardías. No ha sido hasta hace poco que se ha demostrado por vía ecográfica y de RMN que su aparición es bastante precoz.(16) Por este motivo, en la actualidad, esta forma de artritis deformante es mejor conocida por su aspecto clínico que por su carácter erosivo ya que esto último depende de la técnica de imagen utilizada.



Figura 1 Paciente con Artropatía de Jaccoud manifiesta en la mano derecha.

La aparición de deformidades en los pies que recuerdan la artropatía de Jaccoud en las manos ha sido denominada “el pie lúpico”. Esta definición incluye los siguientes hallazgos: ensanchamiento del pie a nivel de las articulaciones MTFs, hallux valgus, dedos "en martillo" y subluxación de las MTFs. Se han detectado estos hallazgos en un 83% de pacientes con artropatía de Jaccoud y sólo en un 25% de pacientes lúpicos sin Jaccoud. (36)



Figura 2. Paciente con "Pie lúpico".

La fisiopatología de la deformidad de Jaccoud supone un problema pendiente de resolución. Desde la identificación de la forma de presentación clínica se ha entendido que la pérdida del eje de las articulaciones que dan origen a la deformaciones características del Jaccoud se deben a la pérdida de estabilidad que se produce por un debilitamiento de las estructuras tendinosas que permiten la movilidad de los dedos(29). Teniendo en cuenta los resultados de los estudios más recientes en los que se demuestra la existencia de hipertrofia sinovial, efusión capsular y señal Power Doppler (que es indicador directo de hipervascularización) en pacientes con LES se estima que el origen de la deformación propia de la artropatía de Jaccoud está relacionada con el daño inflamatorio articular propiamente dicho asociado a tendinopatía.(16,37) Las características de esta tendinopatía no han sido, hasta la actualidad, suficientemente descritas en términos morfológicos.

Artritis erosiva

Se ha reportado en menos del 5% de los pacientes con LES(38). La artritis erosiva genera una condición deformante y debilitante muy superior a la de los pacientes con artritis no erosiva. A diferencia de ésta, se desconocen factores de riesgo. En 1998, Ritcher e Isemberg publicaron un estudio en el que se demostró la existencia de una vinculación entre la

presencia de anticuerpos anti-RA33 y la presentación de artritis erosiva en pacientes con LES.(38) La presencia de anti-RA33 se demostró en 70% de los pacientes con artritis erosiva y solo en 28% del resto de los pacientes. Se encontró, por otra parte, cifras elevadas de Factor reumatoide (FR) en pacientes con artritis erosiva, antiDNA de doble cadena, antiSm y antiLa. Se identificó una correlación positiva entre la presencia de FR positivo y antiRA33 en los pacientes con artritis erosiva mas no en pacientes con LES en general.

La artritis erosiva parece relacionarse con una disminución en la probabilidad de desarrollar un compromiso renal lúpico, siendo ésta una situación muy infrecuente en este tipo de pacientes. Esto parece tener relación con la hasta ahora no suficientemente probada actividad protectora del FR contra la nefritis lúpica.(39) En la actualidad, parece ser que la presencia de una artritis semejante a la artritis reumatoide (AR) más que la presencia de un FR positivo es el condicionante protector contra la afectación lúpica renal basada en los hallazgos clínicos o provenientes de biopsias renales.(40)

La artritis erosiva y la AR han tenido vinculaciones históricas. El término “rhupus” fue acuñado para nominar a aquellos pacientes en los que se observaba una clínica compatible con LES y AR al mismo tiempo.(41) Sin embargo, esta definición exclusivamente clínica entendía a estos casos como el solapamiento de dos enfermedades distintas. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con artritis erosivas presentan características que recuerdan a la AR: nódulos subcutáneos, erosiones corticales en MCFs e IFPs, rigidez matutina, astenia e incluso deformidad en ráfaga cubital. La introducción del anticuerpo citrulinado en la valoración con AR ha permitido discriminar la AR de pacientes con LES y artropatía erosiva siendo esta determinación, a diferencia del FR y el antiRA33, la única que permite realizar esta disquisición.(42) En la actualidad, el término “rhupus” se considera una forma de artropatía lúpica que se corresponde a la artritis erosiva.

Artropatía mutilante

La artropatía mutilante es una forma muy infrecuente de manifestación articular del LES y de la que existen muy pocos casos documentados a nivel mundial.(43–48) La acroosteoesclerosis es una manifestación radiológica observada hasta en un 17% de los pacientes lúpicos que consiste en la presencia de una región esclerótica de hueso ubicada en el penacho terminal de la falange distal de los dedos y que se asocia frecuentemente con la presencia del fenómeno de Raynaud.(49) La expresión difusa de este cambio radiológico en todos los dedos y su progresión a un fenómeno reabsortivo de los penachos, se denomina acroosteolisis (Foto 3) y esta presentación radiográfica se relaciona escasamente con el fenómeno de Raynaud.(50) La acroosteolisis que abarca la totalidad de la falange distal es lo que se conoce como artropatía mutilante. Este patrón de reabsorción es prácticamente indistinguible del que se observa en la esclerodermia. (51,52) En esta enfermedad, la aparición de acroosteolisis es secundaria a la repercusión crónica del fenómeno de Raynaud en la vasculatura pequeña distal de los dedos.(43,53)La acroosteolisis también ha sido descrita en pacientes con artritis psoriásica,(54–56) esclerosis sistémica(44) y enfermedad mixta del tejido conectivo.(44) Es por ello que el diagnóstico de artropatía mutilante en el LES exige excluir el fenómeno de Raynaud así como la presencia de estas otras tres entidades sistémicas.(57)



Figura 3. Radiografía del pie de una paciente con acroosteolisis lúpica.

1.2. La ultrasonografía en la artropatía lúpica

Existen cinco estudios relacionados con el aporte de la US al estudio de las articulaciones de pacientes con LES (Tabla 2). Un grupo turco utilizó la ecografía para examinar las rodillas, tobillos, codos, muñecas y articulaciones MCF de 30 pacientes con LES juvenil y lo comparó con controles normales.(25) Este trabajo documentó un incremento de la prevalencia de efusiones articulares en el grupo de pacientes lúpicos así como de tenosinovitis en los tendones extensores de la mano. Un detalle interesante fue el hallazgo de una reducción en el grosor de los tendones extensores y flexores de las manos que se interpretó como un dato de alerta sobre un incremento de riesgo de daño o ruptura de los mismos que previamente se había reportado en los pacientes con LES.(58) Otro estudio remarcable es el que condujeron Wright, Fillipucci y

colaboradores realizando ecografías de la mano dominante de 17 pacientes con LES, todos ellos con artritis sintomática.(15) Los autores encontraron una alta prevalencia de tenosinovitis (65%) y un porcentaje superior al esperado de erosiones (47%). Un estudio un tanto más grande pero previo fue el que condujo Iagnocco y colaboradores comparando a 52 pacientes con LES con controles sanos.(59) Se demostró la presencia de sinovitis en 42,3% de los pacientes, derrame sinovial en 25%, tenosinovitis en 44% y erosiones en 3,8%. Este estudio examinó solamente los carpos sin incluir las manos. Delle-Sedie y colaboradores condujeron otro trabajo con 50 pacientes con LES que fueron estudiados independientemente de tener o no síntomas articulares.(60) Este grupo encontró una prevalencia mayor a la esperada de sinovitis de carpo en esta cohorte no seleccionada de pacientes. La prevalencia de tenosinovitis alcanzó un 28% y la de erosiones un 12%. Esto contribuye a poner realce al concepto, actualmente poco difundido, de enfermedad articular subclínica. Este grupo concluyó que la realización de US debería formar parte de la exploración rutinaria de los pacientes con LES. Por último tenemos el estudio de Yoon y colaboradores (63) en el que sobre una muestra de 48 pacientes identifican una prevalencia de 58% de sinovitis en manos (incluyendo carpos) y 4.2% de tenosinovitis. Este estudio fue realizado en pacientes con LES sin síntomas en el momento de la valoración ecográfica.

Tabla 2. Relación de los estudios relacionados con US y afectación articular del LES.

Estudio	Número de pacientes estudiados	% Sinovitis	% Tenosinovitis	% Enfermedad erosiva
Wright et al (2006). (15)	17	94% (carpo) 71% (2 y 3 MCF)	65	47
Demirkaya et al (2009). (25) ¹	30	60% (rodillas) 27,6% (tobillo) 10,3% (carpo)	23,3 ²	0
Iagnocco et al (2004). (59)	52	42,3%	44	3,8
Delle-Sedie et al (2009). (60)	50	80% (carpo) 50% (mano)	28	12
Yoon et al (2014). (63)	48	58%	4,2%	N.A.

1.3. Correlación clínica y analítica de la artropatía lúpica subclínica

Las formas de artropatía lúpica en las que el paciente no presenta síntomas pueden circunscribirse a tres escenarios:

- El paciente asintomático (Grupo 0). Este tipo de pacientes, como hemos mencionado antes son el grupo minoritario en términos de clasificación en función de la forma de presentación articular.
- El paciente con artralgias intermitentes (Grupo I). Este grupo de pacientes puede presentar dolores articulares sin embargo también cursa con periodos de tiempo en los cuales no hay ninguna clínica articular. Estos periodos son muy variados en duración y en frecuencia.

¹ Pacientes con diagnóstico de LES juvenil.

² Exploración exclusivamente del extensor del tercer dedo.

- El paciente con artritis no deformante y no erosiva. Este tipo de pacientes puede manifestar una artritis crónica o una forma intermitente. Esta última forma, que Zea y colaboradores denominan Tipo IIa(51) corresponde a una forma clínica en la que la artritis se presenta de forma esporádica por periodos cortos de tiempo sin dejar ninguna secuela de tipo estructural. Sin embargo, en dichos periodos de tiempo la manifestación clínica es de verdadera artritis.

Estas tres formas de artropatía lúpica tienen un común denominador: Durante un periodo predominante de tiempo, el paciente se encuentra clínicamente asintomático. Es por ello, que para los fines del presente trabajo de investigación nos vamos a centrar únicamente en estos tres grupos de pacientes.

Hay que mencionar que no existen estudios prospectivos orientados a detectar asociaciones entre particulares perfiles inmunológicos y la artropatía lúpica subclínica. La gran variedad de autoanticuerpos que se pueden expresar en pacientes con LES se han asociado en distinta medida con diferentes manifestaciones clínicas sin embargo ningún patrón específico se ha asociado con la existencia de artralgiyas o artritis en particular.(61) En el caso de las formas erosivas, estas parecen asociarse a la presencia de anticuerpos anticitrulina en mayor proporción que la que se aprecia en las formas sin artritis.(62)

Por otro lado, no existen pruebas de asociación entre los episodios de artralgiyas y la existencia de incrementos transitorios de las concentraciones de Proteína C Reactiva (PCR), de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o de otros reactantes de fase aguda clásicos.

En cuanto a las manifestaciones periarticulares, la tendinopatía en estos tres grupos de pacientes tampoco ha sido especialmente estudiada salvo en aspectos meramente epidemiológicos. Aplicando las definiciones de tendinopatía bajo la perspectiva ecográfica caben destacar dos formas de afectación: tendinosis y tenosinovitis. Se ha documentado tendinopatía en los dedos de las manos, en el carpo, rodillas y pies.(29) En este siglo, la primera documentación de

anormalidades tendinosas en pacientes con LES fue realizada por Wright y colaboradores detectando una prevalencia de 65% aunque cabe destacar que se trataba de una serie no seleccionada de pacientes lúpicos relativamente pequeña.(15)

Una serie de valoraciones ecográficas de pacientes lúpicos en la que se realizaron valoraciones tendinosas es la que publicaron Delle Sedie y colaboradores en 2009.(60) En esta cohorte de 50 pacientes, 28% presentaban tenosinovitis sin embargo los pacientes no estaban seleccionados de modo que alrededor del 12% presentaban daño estructural. Es por esta razón que es poco probable que el estudio se haya centrado en pacientes sin síntomas.

Torrente-Segarra y colaboradores describen una prevalencia de 7.1% de tenosinovitis de los flexores del carpo y 39.2% de los extensores en una serie de 58 pacientes consecutivamente diagnosticados de LES.(63) No obstante, estos hallazgos se detectaron en pacientes con síntomas articulares presentes en las últimas 2 semanas sin especificar el grado de compromiso articular por lo que se puede decir que excluyen a los pacientes con clínica articular patente. Yoon y colaboradores, en 2014 publicaron un estudio de corte similar explorando ecográficamente el carpo y la 2º y 3º MCF de pacientes lúpicos sin clínica articular. En este trabajo se detectó una prevalencia de tenosinovitis de 4.2% aunque su muestra fue de 48 pacientes, solamente.(24)

En síntesis, el carácter asintomático de las manifestaciones articulares y tendinosas del LES es un campo carente de grandes estudios desde el punto de vista de sus asociaciones analíticas y de los hallazgos ultrasonográficos.

1.4. El efecto del estrés mecánico en la sinovia

Recientemente se ha introducido un concepto novedoso en el estudio de la sinovitis en pacientes con enfermedad reumatológica: La “sinovitis de los lunes”(64,65). Este concepto alude al hecho que los sobreesfuerzos físicos pueden causar en una persona sana, el hallazgo de sinovitis demostrada por ultrasonografía en ciertas articulaciones según el tipo de actividad realizada. La aplicación de este término requiere enlazar tres requisitos: paciente sano, sobreesfuerzo físico y sinovitis ecográficamente detectada. El término “sinovitis de los lunes” aludido por estos estudios se justifica simplemente porque un tercio de los individuos explorados reconocieron realizar actividades físicas distintas (y de mayor esfuerzo) los fines de semana en relación con los días laborales. En este estudio, se encontró que 47.7% de sujetos sanos que declararon haber realizado un sobreesfuerzo físico el día previo a la exploración física tenía algún grado de sinovitis en el carpo de la mano dominante.(65)

Una pregunta obligatoria a realizar, teniendo en cuenta este concepto es: ¿De qué manera influye la actividad física en los pacientes lúpicos asintomáticos desde el punto de vista exclusivamente articular y tendinoso? Una de las observaciones realizadas por los autores del denominado concepto de la sinovitis de los lunes es que de la misma forma que un paciente sano puede presentar una sinovitis mecánica, un paciente con patología inflamatoria autoinmune puede tener esta manifestación. Por ello, recomiendan que las valoraciones ecográficas se hagan todo lo lejos posible de un esfuerzo físico de cualquier índole y de preferencia en la mano no dominante.

1.5. Justificación del estudio

En base a todo lo anteriormente expuesto, podemos sintetizar el estado del arte de la artropatía lúpica subclínica en los siguientes puntos:

- La artropatía lúpica asintomática conformada por tres grupos muy característicos de pacientes no está lo suficientemente estudiada en términos ecográficos en tanto que las series existentes incluyen a estos pacientes junto con otros con artritis clínicamente evidente.
- Desconocemos si existen condicionantes analíticos o clínicos capaces de predecir la progresión de la categoría de afectación articular en los pacientes lúpicos que inicialmente son asintomáticos.
- La tendinopatía lúpica en pacientes asintomáticos no ha sido estudiada como tal sino de forma tangencial en pacientes lúpicos en su mayoría sintomáticos.

En tanto los objetivos del presente estudio tienen por finalidad dar respuesta a los problemas antes señalados, entendemos por justificado el presente estudio.

2. Objetivos del estudio

2.1. Objetivo general

Describir una cohorte de pacientes con diagnóstico de LES según criterios ACR(66) correspondientes a los grupos 0, I y IIa, es decir, pacientes sin sintomatología articular clínicamente evidente, desde el punto de vista ecográfico tanto a nivel articular como tendinosa.

2.2. Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de LES incluidos en el estudio.
- Describir los hallazgos ecográficos en pacientes con diagnóstico de LES con ausencia de actividad articular y tendinosa clínica en las siguientes localizaciones: carpos, 2º y 3º MCFs, tendón rotuliano, tendón de Aquiles y rodilla.
- Identificar los condicionantes clínicos o subclínicos asociados a la existencia de dichas modificaciones y determinar su grado de asociación.

3. Materiales y Método

3.1. Procedencia de los pacientes.

La cohorte de pacientes con LES fue obtenida de 6 consultas de Reumatología del Hospital Universitario Ramón y Cajal y de las consultas de Nefrología del mismo centro.

3.2. Criterios de inclusión

Todos los pacientes fueron mayores de edad. Todos reunieron criterios LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR).(66) Sólo se incluyeron pacientes con una de las tres siguientes condiciones clínicas –mutuamente excluyentes- desde el punto de vista de la exploración del aparato locomotor:

- Pacientes sin ninguna sintomatología articular, en ningún momento de su vida, atribuible al LES.
- Pacientes con artralgias intermitentes sin datos radiológicos de erosiones ni deformidad estructural en las localizaciones estudiadas.
- Pacientes con artritis intermitente sin datos radiológicos de erosiones ni deformidad estructural en las localizaciones estudiadas.

3.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron a todos aquellos pacientes que expresaron su voluntad de no participar, aquellos cuyos registros o historial clínico completo no estuvo disponible, aquellos a quienes no se les pudo contactar, y a aquellos quienes en el momento de la inclusión presentaban erosiones o deformaciones documentadas. Desde el punto de vista clínico, se excluyeron a todos aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con AINEs los tres días previos a la exploración ecográfica o corticoterapia superior a 7.5mg/día de prednisona o equivalentes hasta 3 semanas antes de la exploración ecográfica.

3.4. Logística y Protocolo de exploración ecográfica

Las ecografías se realizaron en un equipo General Electric Logic 9 con una sonda lineal de 8-13 MHz. Un único ecografista realizó todas las exploraciones. El ecografista contaba con entrenamiento completo en los cuatro niveles de formación de la Escuela de Ecografía de la Sociedad Española de Reumatología y con una experiencia de no menos de 6 horas semanales dedicados a la imagen ecográfica. Las ecografías se realizaron según el protocolo y las recomendaciones EULAR sobre ecografía del carpo/mano(60,67) y rodilla(68,69). Se utilizaron las definiciones ecográficas estándar recomendadas por la organización OMERACT.(70,71)

4. Método

4.1. Diseño metodológico del estudio.

El diseño del presente estudio es descriptivo de tipo transversal.

4.2. Procesos.

Para el desarrollo de este estudio se siguieron los siguientes procesos:

- I. Identificación de la historia clínica de un paciente que cumple los criterios de inclusión.
- II. Contacto con el paciente. Exposición del propósito del estudio y de su potencial participación.
- III. Firma del consentimiento informado.
- IV. Llenado del registro de cada paciente con información epidemiológica, características clínicas de la enfermedad durante su presentación, tiempo de evolución, perfil inmunológico, tratamiento actual, clasificación clínica de su artropatía.
- V. Ecografía: carpos (región dorsal), MCF 2 y 3 (dorsal y flexora), tendón rotuliano bilateral, tendón de Aquiles bilateral. El protocolo ecográfico se detalla en la tabla 3. La exploración ecográfica se repitió en otra fecha en el caso de que el paciente reconociera haber realizado un sobreesfuerzo físico inhabitual en las últimas 24 horas antes de la exploración ecográfica.

El estudio de cada parámetro ecográfico siguió un carácter dicotómico (presente o ausente) y semicuantitativo utilizando para ello el índice compuesto de sinovitis y presencia de señal PD por cada articulación (ICSa) y por paciente (ICS).(72,73)

Tabla 3. Protocolo de exploración ecográfica.(67,69,74,75)

Área	Aspecto	Medición	Lateralidad
2 MCF	Dorsal	Sinovitis (0,1,2,3) Erosiones (No, Si) PD (0,1,2,3)	No dominante
2 MCF	Flexor	Tendinosis Rotura (No, parcial, completa) Derrame sinovial	No dominante
3 MCF	Dorsal	Sinovitis (0,1,2,3) Erosiones (No, Si) PD (0,1,2,3)	No dominante
3 MCF	Flexor	Tendinosis (No, Si) Rotura (parcial/completa) Tenosinovitis (No, Si) Erosiones (No, Si)	No dominante
Carpo	Dorsal	Sinovitis (0,1,2,3) PD (0,1,2,3) Erosiones (No, Si)	No dominante
Carpo	Flexor/dorsal	Tendinosis (No, Si) Rotura (No, parcial, completa) Tenosinovitis (No, Si)	No dominante
Rodilla (Tendón rotuliano)	Dorsal	Tendinosis (No, Si)	Bilateral
Pie (Tendón Aquileo)	Flexor	Tendinosis (No, Si) Entesitis (No, Si) PD (0,1,2,3) Bursitis (No, Si)	Bilateral

Antes de la realización de la ecografía, el paciente fue interrogado sobre dos aspectos:

- Ratificación del grupo de afectación articular: 0, I o IIa.
- ¿Ha realizado usted alguna actividad física superior a la habitual que involucre a alguna de las articulaciones a examinar en las últimas 24 horas?

VI. Consideraciones sobre el tratamiento actual. Además de las consideraciones aplicadas a los AINEs y corticoides, para efectos del uso de otros fármacos como Metotrexate, Azatioprina, Hidroxicloroquina y Micofenolato de Mofetilo se consideró que los pacientes eran usuarios de estos siempre y cuando dicho

tratamiento se haya instaurado como mínimo 4 semanas antes de la exploración ecográfica.

4.3. Análisis estadístico

4.3.1. Cálculo del tamaño muestral

Teniendo en cuenta que este estudio tiene un carácter descriptivo y que –como hemos mencionado- no existen estudios dedicados a la determinación de sinovitis subclínica en pacientes lúpicos el cálculo del tamaño muestral se ha basado en los hallazgos de Yoon y colaboradores,(24) en los que estiman una prevalencia de 58.3% de sinovitis subclínica (28 de 48 estudiados) en pacientes lúpicos sin síntomas musculoesqueléticos al momento de la valoración (lo cual no significa que hayan sido pacientes necesariamente asintomáticos). Por otro lado hay que tener en cuenta que la sinovitis subclínica en pacientes sanos (sinovitis de los lunes) se ha estimado en 34-47% después de la actividad física superior a la habitual y en 11.5-12.1% al realizar la exploración ecográfica en pacientes sanos que no habían realizado sobreesfuerzos físicos.(64,65)

Para un nivel de confianza con coeficiente $Z_a = 1.96$ (95%), una precisión de 5% y una heterogeneidad estimada, en el peor escenario, como un tercio de la observada por Yoon, el tamaño muestral calculado es 76 individuos.

Utilizando otro escenario basándonos en los resultados de Demirkaya (más pesimista que los de Yoon) y asumiendo una prevalencia de 15% con un error alfa de 0.05 y una potencia superior al 80%, el tamaño muestral se eleva a 90 pacientes.

4.3.2. Presentación de resultados

Los datos epidemiológicos y demográficos serán expresados por medio de variables de tendencia central y dispersión. Los pacientes serán agrupados según su condición clínica desde el punto de vista articular en tres distintas categorías: Asintomáticos (Grupo 0), Artralgias intermitentes (Grupo I) y Artritis intermitente sin erosiones (Grupo II). Esta clasificación se mantendrá a lo largo de todo el estudio.

Además se incorporó un grupo control procedente de un estudio previo⁽⁶⁴⁾ en el que se realizaron ecografías de las mismas localizaciones a pacientes sin ninguna enfermedad autoinmune con manifestación articular conocida.

Las variables clínicas relacionadas con los criterios de LES al momento del diagnóstico se expresaron de forma dicotómica en términos generales con algunas excepciones que se detallan en la tabla 4.

Tabla 4. Características de las variables clínicas incluidas en el estudio

Variable	Tipo de expresión	Observaciones
Rash malar	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Rash discoide	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Fotosensibilidad	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Úlceras orales o vaginales	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Artralgias	Tricotómica (Si/No/Intermitente)	Basado en la entrevista personal y la revisión de la historia clínica
Artritis	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Serositis	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Compromiso Renal	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica según criterios ACR 1997
Compromiso Neurológico	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica según criterios ACR 1997
Compromiso Hematológico	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica según criterios ACR 1997
Anti-DNA	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Anti-SM	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica
Anticuerpos antifosfolípido	Dicotómica (Si/No)	Basado en la información obtenida de la historia clínica según criterios ACR 1997
Anticuerpos antinucleares	Dicotómica (Si/No) Dicotómica (Pos/Debil-Pos)	Basado en la información obtenida de la historia clínica según criterios ACR 1997

Los resultados de la exploración ecográfica se expresarán según las categorías señaladas en la Tabla 3.

Las comparaciones entre variables nominales (dicotómicas o tricotómicas) se hará mediante la prueba Exacta de Fisher asumiendo diferencias estadísticamente significativas con cifras de $P < 0.05$ (error alfa). Las comparaciones entre variables numéricas obtenidas de la exploración

ecográfica se harán mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Los análisis de correlación se harán mediante las pruebas de P de Spearman o Mann Whitney según corresponda.

4.3.3. Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Científica de nuestro centro.

El presente estudio no contó con ningún tipo de financiación externa procedente de agencia o industria farmacéutica alguna. Todos los costes fueron asumidos por el autor.

Los equipos e instalaciones utilizados para la realización de este estudio fueron proporcionados por el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Las pruebas y entrevistas se programaron de forma que se ajustaran a la disponibilidad de los pacientes y que no interrumpieran el funcionamiento habitual del Servicio de Reumatología.

5. Resultados

5.1. Características de la población

Se estudiaron 96 pacientes en total. Todos ellos con diagnóstico acreditado de LES según criterios ACR modificados de 1997.

La edad al momento del diagnóstico y desviación estándar (DE) fue 33.95 DE 5.316 años, con rango entre 23 y 47 años. La distribución de la edad al momento del diagnóstico tuvo un índice de Kurtosis de -0.353 y Skewness 0.203, siendo interpretada como no normal. La edad al momento de la primera valoración ecográfica fue 40.06 DE 6.213 años, con rango entre 24 y 56 años. La distribución de la edad al momento de valoración ecográfica tuvo un índice de Kurtosis de 0.163 y Skewness de -0.275, siendo interpretada como no normal. Los percentiles cuartílicos 25, 50 y 75 de ambas edades fueron: 30, 34 y 38; y 36, 40.5 y 44, respectivamente. Del total de la cohorte, 85 pacientes fueron mujeres (88.5%) y 11 varones (11.5%).

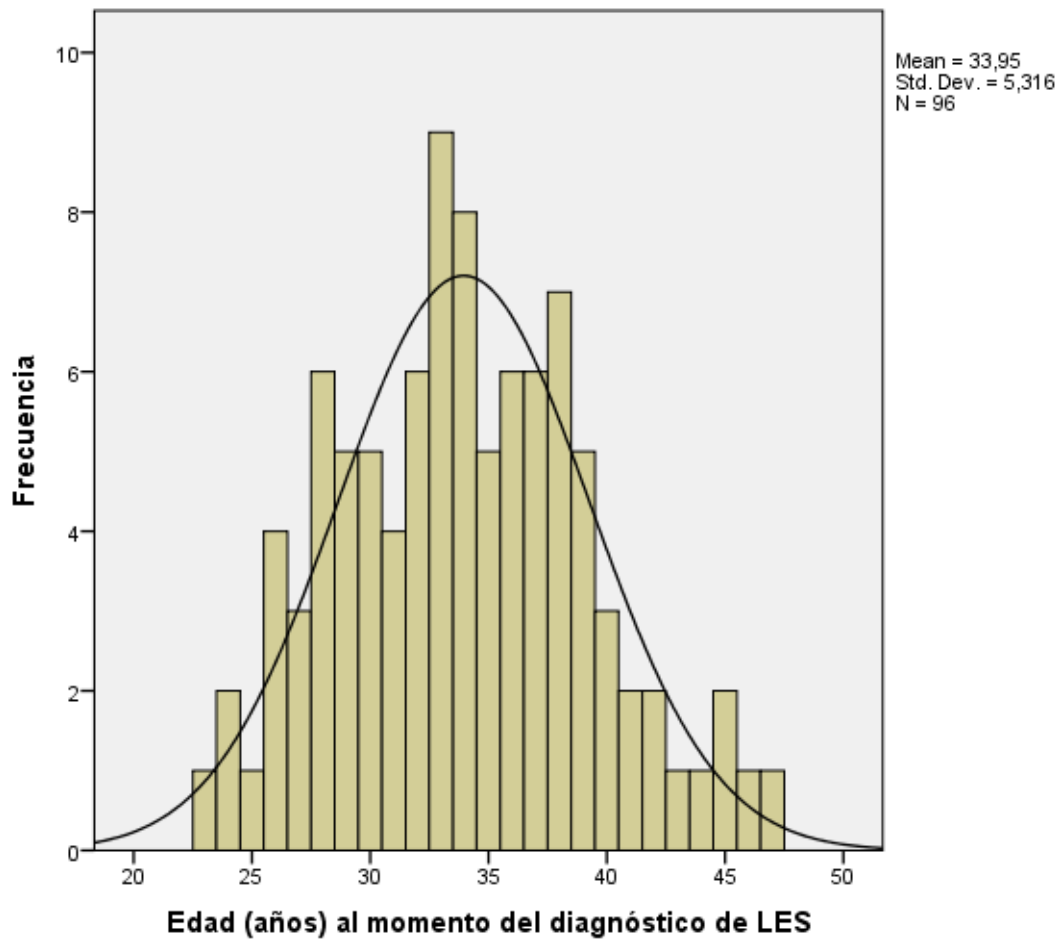


Gráfico 1. Edad (años) al momento del diagnóstico de LES.

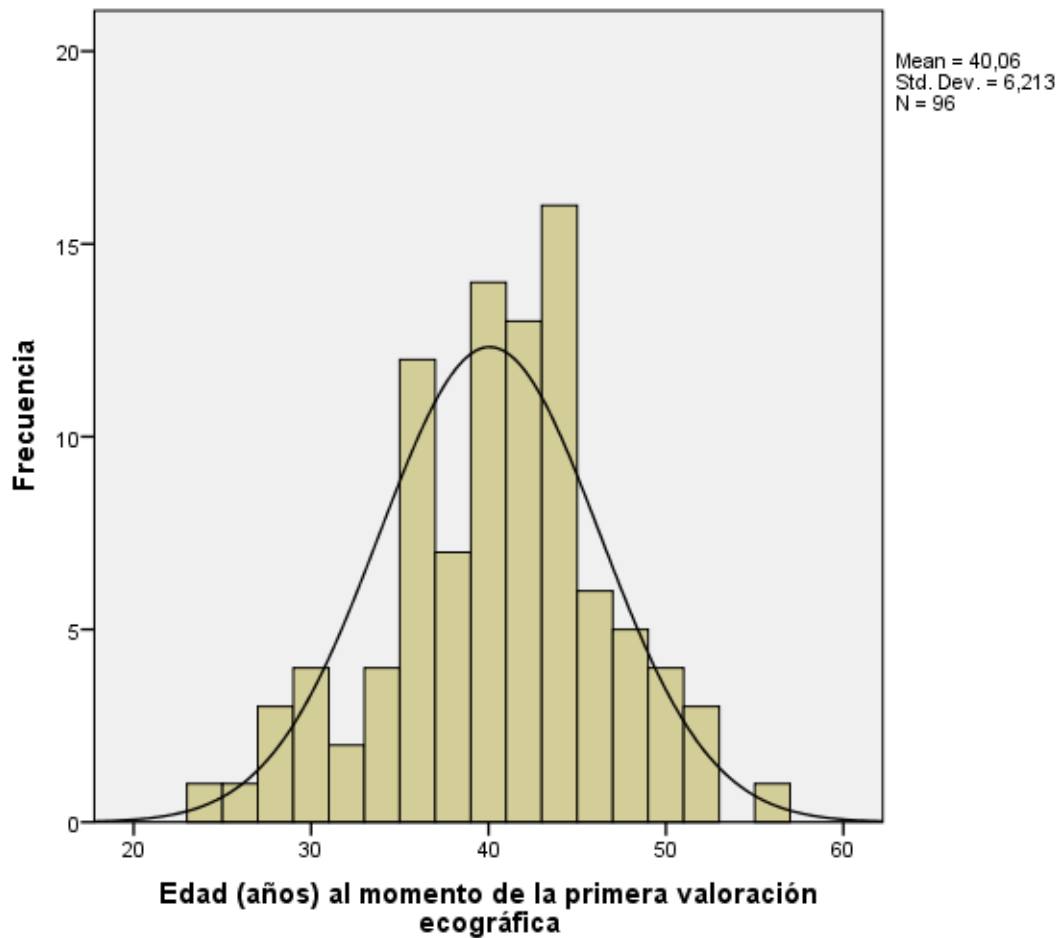


Gráfico 2. Edad (años) al momento de la primera valoración ecográfica.

En cuanto a los criterios de clasificación de LES utilizados para el establecimiento del diagnóstico se identificaron las siguientes características: El rash malar fue consignado en 31 (32.2%) de los pacientes, no se identificó a ningún paciente con rash discoide, 60 pacientes (62.5%) presentaron fotosensibilidad, 47 (49%) tenían úlceras orales o vaginales al momento del diagnóstico, 9 (9.4%) presentaron datos clínicos de artritis, 6 (6.3%) tuvieron algún tipo de serositis, 9 (9.4%) presentaron nefropatía, 2 (2.1%) afectación neurológica, 87 (90.6%) cumplían el criterio serológico de anticoagante lúpico/aSM/aDNA, 58 (60.4%) cumplían el criterio hematológico y el 100% de los casos tenían ANAs positivos (superiores o iguales a 1/160).

Los grupos de estudio en función de la afectación clínica articular se constituyeron de la siguiente forma: Grupo 0, 20 pacientes; Grupo I, 34 pacientes; y Grupo IIa, 42 pacientes.

Respecto a la edad al momento del diagnóstico, el grupo 0 tuvo una media de edad de 35 años, DE 5.7, percentil 25 39.0 y percentil 75 39.0. El grupo I tuvo una media de edad de 33.6 años, DE 5.5, percentil 25 29.0 y percentil 75 37.0. El grupo IIa presentó una media de edad de 33.7 años, DE 5.0, percentil 25 30.0 y percentil 75 44.0. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de edad al momento del diagnóstico. El grupo control tuvo una edad media de 39.4 años.

La distribución de pacientes del sexo femenino en los grupos de estudio 0, I y IIa fue respectivamente 3, 5 y 3 correspondiendo al 85, 85,2 y 92.8%, respectivamente.

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad contada desde el momento del diagnóstico hasta la realización de la primera ecografía, la distribución en función del grupo de compromiso articular fue el siguiente: Grupo 0, 6.15 años, DE 5.22; Grupo I, 6.32 años, DE 4.86; Grupo IIa, 5.93 años, DE 5.85. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de tiempo de evolución.

La distribución de criterios diagnósticos en función de la clasificación de compromiso articular se expone detalladamente en la tabla 5.

Tabla 5. Distribución de los criterios de clasificación en los grupos de estudio al momento del diagnóstico de LES.

		CLASIFICACION ARTICULAR AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO					
		Grupo 0		Grupo I		Grupo IIa	
		Total	% de criterio	Total	% de criterio	Total	% de criterio
Rash malar	Ausente	7	35,0%	19	55,9%	23	54,8%
	Presente	13	65,0%	15	44,1%	19	45,2%
Rash discoide	Ausente	20	100,0%	34	100,0%	42	100,0%
Fotosensibilidad	Ausente	9	45,0%	16	47,1%	11	26,2%
	Presente	11	55,0%	18	52,9%	31	73,8%
Ulceras orales	Ausente	7	35,0%	17	50,0%	25	59,5%
	Presente	13	65,0%	17	50,0%	17	40,5%
Artritis	Ausente	20	100,0%	34	100,0%	33	78,6%
	Presente	0	0,0%	0	0,0%	9	21,4%
Serositis	Ausente	20	100,0%	31	91,2%	39	92,9%
	Presente	0	0,0%	3	8,8%	3	7,1%
Renal	Ausente	20	100,0%	34	100,0%	33	78,6%
	Presente	0	0,0%	0	0,0%	9	21,4%
Neurológico	Ausente	19	95,0%	34	100,0%	41	97,6%
	Presente	1	5,0%	0	0,0%	1	2,4%
Hematológico	Ausente	10	50,0%	14	41,2%	14	33,3%
	Presente	10	50,0%	20	58,8%	28	66,7%
LE/SM/aDNA	Ausente	3	15,0%	1	2,9%	5	11,9%
	Presente	17	85,0%	33	97,1%	37	88,1%
ANA	Presente	20	100,0%	34	100,0%	42	100,0%

En el caso del criterio de clasificación “Artritis”, se identificó únicamente para el grupo IIa por razones inherentes al sistema de clasificación de los grupos del presente estudio. La totalidad de pacientes incluidos tuvieron ANAs positivos al momento del diagnóstico y más del 85% era portador de anticuerpos anti-DNA de doble cadena.

En cuanto al tratamiento vigente, 71 (73.9%) pacientes se encontraban en tratamiento con Hidroxicloroquina 200-400mg/día. Dieciocho (18.7%) pacientes se encontraban utilizando AINEs a demanda. Ningún paciente se encontraba utilizando Metotrexate ni Leflunomida. 4 (4.1%) pacientes se encontraban en tratamiento con Micofenolato de mofetilo. 14 (14.5%) pacientes habían estado previamente expuestos a corticoides. La dosis media de CEs no superó en ningún caso los 7.5mg/día de prednisona o equivalentes. Ningún paciente del grupo 0 tuvo exposición a corticoides.

5.2. Primer estudio ecográfico

En el total de los 96 pacientes en quienes se practicó la ecografía, se ratificó clínicamente su clasificación en los correspondientes grupos de estudio: 0, I y IIa. Esto se verificó con los registros clínicos en el 100% de los casos.

Ocho pacientes del grupo 0 (40%), 14 del grupo I (41.1%) y 16 del grupo IIa (38%) reconocieron haber realizado una actividad física de intensidad superior a la normal en las últimas 24 horas. Estos pacientes fueron explorados y posteriormente citados en otra fecha.

El 100% de los pacientes que reconocieron un sobreesfuerzo previo indicó que la actividad realizada involucró a las manos. De los 38 pacientes en esta situación, 30 reconocieron que la actividad involucró a ambas manos.

El análisis comparativo de los hallazgos ecográficos de estos pacientes se expone en el apartado 5.4.

5.3. Estudio ecográfico complementario

Debido a que una proporción representativa reconoció haber realizado un sobreesfuerzo físico en las últimas 24 horas previas a la primera ecografía y contando con la posibilidad del denominado efecto “sinovitis de los lunes” se llevó a cabo un segundo estudio ecográfico de todos estos pacientes. En esta oportunidad los pacientes fueron instruidos a no realizar sobreesfuerzos antes de la prueba.

Con los resultados de este estudio ecográfico complementario se completó el estudio de los 96 pacientes.

Seis pacientes del grupo 0 presentaron algún grado de sinovitis (30%), 13 del grupo I (38.2%) y 18 del grupo IIa (42.8%). Considerando el total de pacientes, la proporción de sujetos con al menos un hallazgo ecográfico indicativo de sinovitis fue 38.5%.

A nivel de la 2MCF, 4 pacientes (20%) del grupo 0 presentaron con algún grado de sinovitis, uno de los cuales 1 (5%) presentó señal PD positiva. El índice compuesto de sinovitis y señal PD (ICSa) fue 0.3 DE 0.36. En el grupo I, 9 pacientes (26.5%) presentaron algún grado de sinovitis, 4 de los cuales, además presentaron señal PD positiva (11.8%). El ICSa para este grupo fue 0.44 DE 0.48. En el grupo IIa 15 pacientes presentaron algún grado de sinovitis (35.7%) y 6 presentaron señal PD positiva (14.3%). El ICSa para este grupo fue 0.59 DE 0.55. En total, se detectó sinovitis en 28 de los 96 pacientes (29.2%) y señal PD en 11 (11.5%). No se identificó ningún caso en el que se demostrara señal PD en un paciente sin sinovitis ecográficamente demostrada.

A nivel de la 3MCF, 5 pacientes (25%) del grupo 0 presentaron con algún grado de sinovitis, uno de los cuales 1 (5%) presentó señal PD positiva. El índice compuesto de sinovitis y señal PD (ICSa) fue 0.3 DE 0.36. En el grupo I, 8 pacientes (23.5%) presentaron algún grado de sinovitis, 3 de los cuales, además presentaron señal PD positiva (8.8%). El ICSa para este grupo fue 0.38 DE 0.46. En el grupo IIa, 15 pacientes presentaron algún grado de sinovitis (35,7%) y 4 presentaron señal PD positiva (9.5%). El ICSa para este grupo fue 0.57 DE 0.61. En total, se detectó sinovitis en 27 de los 96 pacientes (28.1%) y señal PD en 8 (8.3%). No se identificó ningún caso en el que se demostrara señal PD en un paciente sin sinovitis ecográficamente demostrada.

En la 2MCF y 3MCF no se evidenciaron erosiones en ninguno de los pacientes.

En el estudio ecográfico de los tendones a nivel de la 2MCF no tuvo ninguna diferencia con respecto a la valoración inicial. En el caso de la 3MCF se identificaron dos pacientes del grupo IIa con tendinosis y sólo 1 de ellos con derrame sinovial (2.4%). Ninguno de estos pacientes coincidía con el que presentó hallazgos en la 2MCF. Considerando al total de pacientes con tendinopatía a nivel de la 3MCF, la proporción de hallazgos fue del 2%.

En el estudio de la región dorsal del carpo se identificó sinovitis en 5 pacientes del grupo 0 (25%) y señal PD en 3 (15%). El ICSa para este grupo fue 0.5 DE 0.54. En el grupo I se identificaron 12 pacientes con sinovitis (35.3%) y 5 con señal PD (14.7%). El ICSa para este grupo fue 0.58 DE 0.54. En el grupo IIa se identificaron 16 pacientes con sinovitis (38.1%) y 8 pacientes con señal PD (19.0%). El ICS para este grupo fue 0.61 DE 0.51. En total, de los 96 pacientes, 33 (34.4%) presentaron algún grado de sinovitis en el carpo y 16 tuvieron señal PD (16.7%). Ningún paciente con señal PD presentó ausencia de sinovitis. Ningún paciente presentó erosiones identificables.

En el estudio de los tendones del carpo tanto a nivel dorsal como flexor se identificaron 2 pacientes con tendinosis y con derrame sinovial en el grupo IIa (4.7%). No se identificaron

roturas tendinosas. Considerando al total de pacientes, la tendinopatía en el carpo representó el 2% de los hallazgos ecográficos.

En el estudio del tendón rotuliano, 1 paciente del grupo I (2.9%) y 1 del grupo IIa (2.3%) presentaron datos ecográficos de tendinosis. En total, la tendinopatía rotuliana representó el 2% de los hallazgos ecográficos.

En el estudio del tendón de aquiles, 1 paciente del grupo I (2.9%) y 2 del grupo IIa (4.7%) presentaron datos ecográficos de tendinosis. En total, la tendinopatía aquilea representó el 3.1% de los hallazgos ecográficos.

La tabla 6 resume todos los hallazgos ecográficos una vez incluidos los resultados de todos los pacientes homogenizando el factor actividad física extraordinaria en las últimas 24 horas.

Tabla 6. Resultados del estudio ecográfico según grupo de pacientes y región estudiada

		Grupo 0		Grupo I		Grupo IIa		Total	
2MCF	Sinovitis	4	20,0%	9	26,5%	15	35,7%	28	29,2%
	PD	1	5,0%	4	11,8%	6	14,3%	11	11,5%
	ICSa	0,3 DE 0.36		0,44 DE 0.48		0,59 DE 0.55			
	Erosiones	0		0		0		0	
3MCF	Sinovitis	5	25,0%	8	23,5%	15	35,7%	27	28,1%
	PD	1	5,0%	3	8,8%	4	9,5%	8	8,3%
	ICSa	0,3 DE 0.36		0,38 DE 0.46		0,57 DE 0.61			
	Erosiones	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
2MCF flex	Tendinosis	0	0,0%	0	0,0%	1	2,4%	1	1,0%
	Rotura	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Derrame sinovial	0	0,0%	0	0,0%	1	2,4%	1	1,0%
3MCF flex	Tendinosis	0	0,0%	0	0,0%	2	4,8%	2	2,1%
	Rotura	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Derrame sinovial	0	0,0%	0	0,0%	1	2,4%	1	1,0%
Carpó dorsal	Sinovitis	5	25,0%	12	35,3%	16	38,1%	33	34,4%
	PD	3	15,0%	5	14,7%	8	19,0%	16	16,7%
	ICSa	0,5 DE 0.54		0,58 DE 0.54		0,61 DE 0.51			
	Erosiones	0		0		0		0	
Carpó dorsal/flex	Tendinosis	0	0,0%	0	0,0%	2	4,8%	2	2,1%
	Rotura	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Derrame sinovial	0	0,0%	0	0,0%	1	2,4%	1	1,0%
Tendón Rotuliano	Tendinosis	0	0,0%	1	2,9%	1	2,4%	2	2,1%
Tendón Aquileo	Tendinosis	0	0,0%	1	2,9%	2	4,8%	3	3,1%

La proporción de pacientes con sinovitis en la 2MCF correspondientes al grupo IIa fue significativamente mayor que la del grupo I y grupo 0 ($P<0.05$, $P<0.01$) y la proporción de sinovitis fue significativamente mayor en el grupo 1 respecto del grupo 0 ($P<0.05$). La proporción de pacientes con sinovitis en la 3MCF correspondientes al grupo IIa fue significativamente mayor a la del grupo I y 0 ($P<0.05$, $P<0.05$). La proporción de pacientes con sinovitis en el dorso del carpo correspondientes al grupo IIa fue significativamente mayor que la del grupo 0 ($P<0.01$) y la proporción de sinovitis fue significativamente mayor en el grupo 1 respecto del grupo 0 ($P<0.01$).

En términos generales los ICSa de la 2MCF, 3MCF y dorso del carpo no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos presentado valores P de 0.167 (2MCF), 0.218 (3MCF) y 0.225 (dorso del carpo). Los ICS de los grupos 0, I y IIa fueron respectivamente 0.366 DE 0.700, 0.470 DE 0.743 y 0.595 DE 0.828 ($P=0.529$). Excluyendo a los pacientes en quienes no se identificó ningún hallazgo los correspondientes ICS fueron, 1.22 DE 0.77, 1.23 DE 0.71 y 1.38 DE 0.69 ($P=0.79$) (Gráfico 3). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas (prueba de χ^2) en las proporciones de sinovitis en la 2MCF ($p=0.4056$) en las proporciones de sinovitis en la 3MCF ($p=0.3320$) ni en la región dorsal del carpo ($p=0.5916$). No se realizaron análisis estadísticos sobre las proporciones de hallazgos en la región flexora de la 2MCF y 3MCF, carpo y tendón rotuliano y Aquileo debido a presencia de cifras inferiores a 5 en la práctica totalidad de sus frecuencias.

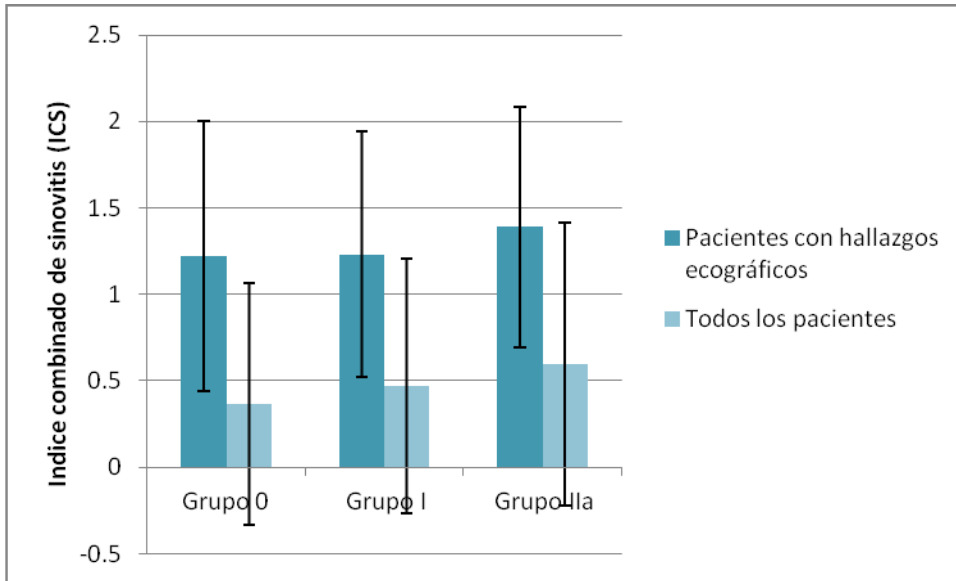


Gráfico 3. Índices compuestos de sinovitis según grupos de afectación de articular.

5.4. Resultados del grupo Control

Los resultados ecográficos del grupo control obtenidos de un estudio previo(64) realizado por nuestro mismo equipo de investigación (equipo ecográfico, estándares ecográficos y explorador) fueron los siguientes:

- La prevalencia de sinovitis en pacientes sanos explorando carpos, 2MCF y 3MCF de ambas manos fue 11.5%. (32/279)
- La prevalencia de sinovitis en pacientes sanos explorando carpos, 2MCF y 3 MCF de la mano no dominante fue 2.2% (6/279). La presencia de sinovitis en carpos, 2MCF y 3MCF fue 2.2%, 0.3% y 0.3%, respectivamente.
- La prevalencia de sinovitis en carpos, 2MCF o 3MCF de ambas manos en sujetos sanos que reconocieron sobreesfuerzos previos a la realización del estudio ecográfico fue 47.7% (61/128).

- La prevalencia de sinovitis en carpo, 2MCF o 3MCF de la mano no dominante en sujetos sanos que reconocieron sobreesfuerzos previos a la realización del estudio ecográfico fue 10.2% (13/128). La presencia de sinovitis en carpos, 2MCF y 3 MCF fue 7.8% (10/128), 5.4% (7/128) y 1.5% (2/128), respectivamente. La presencia de señal PD positiva en cualquiera de dichas localizaciones se identificó en el 1.1% de los sujetos.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la prevalencia de sinovitis global (carpo, 2MCF y 3MCF) entre los pacientes estudiados, los pacientes de cada grupo y el grupo control estudiado a nivel de la mano dominante ($P < 0.0001$). Las mismas diferencias fueron identificadas haciendo la comparación entre las mismas articulaciones por separado.

Tabla 7. Proporciones de sinovitis detectadas por grupo articular en pacientes con LES y grupo control.

	Grupo 0	Grupo I	Grupo IIa	Total	Control	Valor <i>P</i> (Total y Control)
2MCF	20%	26.5%	35.7%	29.2%	0.3%	<0.0001
3MCF	25%	23.5%	35.7%	28.1%	0.3%	<0.0001
Carpo dorsal	25%	35.3%	38.1%	34.4%	2.2%	<0.0001

5.5. Efecto del sobreesfuerzo autovalorado en la detección de sinovitis.

Como se indicó previamente, 8 pacientes del grupo 0, 14 del grupo I y 16 del grupo IIa reconocieron haber realizado una actividad física superior a la habitual con las manos en las 24 horas previas a la exploración ecográfica. A estos pacientes se les citó para hacer un segundo estudio ecográfico que se integró con los resultados de los pacientes que originalmente no habían reconocido sobreesfuerzos previos.

De los 8 pacientes del grupo 0, 4 presentaron sinovitis grado 1 o 2 (50%) y 2 presentaron además señal PD (25%). En el estudio posterior sin el precedente de esfuerzos, 1 de los pacientes presentó sinovitis y señal PD (12.5%). De los 14 pacientes del grupo I, 8 presentaron sinovitis (57.1%) y 2 de ellos además señal PD (14.2%). En el estudio posterior sin el precedente de esfuerzos, 2 de estos pacientes persistieron con actividad inflamatoria sinovial inflamatoria (14.2%). En el grupo IIa, de los 16 pacientes, 9 presentaron sinovitis (56.2%) y 3 además presentaron señal PD (18.7%). En el estudio posterior, 4 mantuvieron actividad sinovial inflamatoria (25%). En el grupo control (N=124) se detectó sinovitis en 5.7% y señal PD en 4.0%. Tanto la presencia de sinovitis como de señal PD fueron significativamente mayores en

cualquiera de los tres grupos respecto del grupo control ($P < 0.0001$). Por otra parte la presencia de sinovitis fue menor en el grupo 0 respecto del grupo I y IIa ($P < 0.05$)

En términos generales, de todos los pacientes que reconocieron un sobreesfuerzo reciente, 17 presentaron datos ecográficos inflamatorios articulares (44.7%).

Estudiados de forma aislada, los pacientes con LES que reconocieron haber realizado un sobreesfuerzo físico previo a la exploración ecográfica presentaron sinovitis en más del 50% de los casos independientemente del grupo examinado mientras que el grupo control exhibió este hallazgo en 2.2% ($P < 0.0001$). El detalle de los hallazgos ecográficos en estos pacientes se presenta en la tabla 8.

Tabla 8. Comparación entre la proporción de sinovitis y señal PD en cualquier localización en pacientes que realizaron un sobreesfuerzo físico antes de la valoración ecográfica.

	Grupo 0 N=8	Grupo I N=14	Grupo IIa N=16	Control N=124	Valor P (controles y cualquier Grupo)
Sinovitis en cualquier localización	50.0%	57.1%	56.2%	2.2%	<0.0001
Señal PD en cualquier localización	25.0%	12.5%	18.7%	1.1%	<0.0001

5.6. Tratamientos vigentes

El 100% de los pacientes estudiados se encontraban en tratamiento con algún fármaco indicado para el tratamiento del LES. Setenta y un pacientes (72.9%) se encontraban en tratamiento con hidroxicloroquina a dosis de 200 o 400 mg/día, 16 pacientes se encontraban en tratamiento con AINEs a demanda de los cuales 6 (6.3%) lo habían recibido la última semana pero no los últimos 3 días. Once pacientes (11.6%) se encontraban en tratamiento con prednisona a dosis igual o menor a 7.5mg/día. Siete pacientes (7.2%) estaban recibiendo micofenolato de mofetilo.

De todos los pacientes, 21 se encontraban en tratamiento polifarmacéutico. De los 7 pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo, el 100% recibían prednisona e hidroxicloroquina. De los 71 pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina, 7 estaban en tratamiento con AINEs a demanda y 4 con prednisona.

De los pacientes que recibieron prednisona, 7 pertenecían al grupo IIa y 4 al grupo I.

5.7. Análisis de asociación

La presencia o ausencia de sinovitis medida directamente en la 2MCF, 3MCF y dorso del carpo así como la magnitud del ICS fue contrastada con las variables demográficas, clínicas y el perfil de laboratorio.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

El análisis de correlación entre la edad de los pacientes al momento del diagnóstico y el ICS demostró un valor de $R = 0.49453$ en la prueba de Spearman ($P = 0.07223$). El ICS y el tiempo de evolución de la enfermedad hasta la realización de la exploración ecográfica tuvo una $R = 0.67197$ ($P = 0.007$). La correlación entre el ICSa de carpo, 2MCF y 3MCF y el tiempo de evolución presentó valores de R de 0.53242, 0.65433 y 0.54674 con valores de P de 0.043, 0.029 y 0.047, respectivamente.

VARIABLES CLÍNICAS

La presencia o ausencia de rash malar, rash discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, serositis, compromiso renal y afectación neurológica no se asoció a presentar al menos un hallazgo de sinovitis en las articulaciones exploradas. En cuanto al perfil inmunológico, la presencia de anticuerpos aDNA, aSM o aLE tampoco mostraron asociación alguna. Debido a que el 100% de los pacientes tuvieron ANAs positivos, se realizó una estratificación por el título más alto conocido antes de la exploración ecográfica. Entre 33 los pacientes con algún hallazgo de sinovitis, 6 (18.1%) tuvieron una determinación de ANA igual o superior a 1/640 mientras que entre los 63 pacientes sin sinovitis, el mismo perfil autoinmune se presentó en 8 pacientes (12.6%) ($p=0.5467$).

VARIABLE TERAPÉUTICA

De los 33 pacientes con sinovitis, 15 (45.4%) se encontraban en tratamiento con hidroxiquina. En el grupo de 63 pacientes sin sinovitis 56 (88.8%) se encontraban en tratamiento con hidroxiquina. La prueba de asociación de Mann Whitney entre el ICS y las medidas de tratamiento demostraron, en el caso del uso de hidroxiquina un valor Z de

4.2234 y $P = 0.032$. La tabla 7 resume los resultados de pruebas de asociación de la presencia de sinovitis y las pautas de tratamiento de los pacientes.

Tabla 9. Resultados de las pruebas de correlación binomial entre la presencia de sinovitis y los tratamientos recibidos.

Tratamiento	Valor Z	P (Mann Whitney)
Hidroxicloroquina 200-400mg/día	4.2234	0.0032
AINes a demanda	1.6532	N.S.
Prednisona ≤ 7.5 mg/día	1.7654	N.S.
Micofenolato de Mofetilo	1.9986	N.S.

6. Discusión

6.1. Prevalencia de sinovitis subclínica en pacientes con LES sin sintomatología articular

Si repasamos la escasa literatura científica disponible sobre la presencia de sinovitis detectada por ecografía en pacientes con LES observaremos que la proporción descrita por distintos autores varía en función de las características de la población incluida. El trabajo de Wright(76) y el de Delle-Sedie(60) informa de prevalencias de 94% y 80% respectivamente a nivel de carpo, mientras que los estudios de Yoon(24) y Iagnocco(59) encuentran 58% y 42.3% respectivamente. En otro extremo del espectro de proporciones se encuentra la serie de Demirkaya(25) en la que se objetiva un 10.3%. Todos estos estudios fueron publicados entre 2004 y 2014 por lo que una consideración a tener en cuenta es la capacidad tecnológica disponible en el momento de la realización de dichos estudios. Si bien es cierto que en la actualidad un equipo adquirido en 2004 podría considerarse de *gamma baja* en la actualidad, cabe tener presente también que la detección de sinovitis demanda capacidades técnicas que ya estaban disponibles entonces. De hecho, todos los estudios descritos anteriormente fueron realizados por profesionales experimentados en la ecografía musculoesquelética en tiempos y con equipos distintos sin embargo la distribución de prevalencias mayores o menores no es homogénea en función del año de publicación de los estudios (Tabla 2).

Por lo antes expuesto, entendemos que ni la experiencia del explorador ni el tipo de aparato utilizado podrían explicar las grandes diferencias en la prevalencia de sinovitis identificada por estos cinco autores. Como hemos expuesto previamente, la principal diferencia entre estas cohortes es precisamente su modo de selección: En ninguno de ellos se define claramente que la sinovitis identificada corresponda a estudios realizados en pacientes clasificados en función de sus manifestaciones articulares. El trabajo de Iagnocco se centró en una comparativa de

pacientes con LES y pacientes sanos sin informar sobre las características de los pacientes en términos de sus manifestaciones clínicas. El trabajo de Wright incluye solamente a pacientes con LES con manifestaciones clínicas. El trabajo de Delle-Selle incluye a pacientes con LES sin detallar sus características clínicas articulares. Todos estos trabajos, entonces, pueden considerarse pioneros en el estudio de la caracterización ecográfica de la artropatía lúpica pero no tienen capacidad de precisar en qué medida la sinovitis subclínica existe en los pacientes con LES. Los trabajos que más se aproximan a esta iniciativa son los de Demirkaya y Yoon. En estos trabajos los pacientes con LES no tenían clínica articular al momento de ser examinados ecográficamente. El problema de la interpretación de estos estudios es que sus resultados contrastan de forma significativa (10.3% contra 58%). Aquí es conveniente precisar que Demirkaya realiza una exploración del carpo no dominante, mientras que Yoon incluye toda la mano. Por otro lado, se tratan de dos series pequeñas (30 y 48 pacientes, respectivamente) y la consideración de no tener clínica articular en el momento de la valoración puede incluir a pacientes de distintas categorías de manifestación articular).

Nuestro estudio, cuenta con una serie cuyo tamaño duplica a la serie más grande antes descrita (Iagnocco). Por otra parte, incluye solamente pacientes de los tres grupos de artropatía no deformante y no erosiva y además distingue a aquellos que forman parte del grupo 0 y grupo I, que podrían considerarse reales pacientes subclínicos. Además define por separado la exploración articular de los mismos puntos que han sido valorados por otros autores en el pasado usando el patrón universalmente reconocido OMERACT. Finalmente, un punto fuerte de nuestro estudio es haber tenido en cuenta el efecto “sinovitis de los lunes” como elemento potencialmente confusor, al momento de exponer nuestros resultados.

De acuerdo con nuestros resultados, la prevalencia de sinovitis subclínica en pacientes con LES es 38.5% en términos globales tras el examen reglado de 96 pacientes. Este resultado de aproxima más a lo expuesto por Yoon (58%) que, como hemos adelantado no define exactamente los grupos de afectación articular incluidos y quien presenta una serie de la mitad

de pacientes. Nuestro estudio incorpora dos datos adicionales que no habían sido descritos aún en la literatura científica: La prevalencia de sinovitis subclínica en pacientes sin síntomas articulares presentes ni históricos (Grupo 0) es 30% y la dicha prevalencia en pacientes con artralgias ocasionales sin artritis (Grupo I) es 38.2%. Otro dato de valor en nuestro estudio es la incorporación de un control sano con una prevalencia de sinovitis de 11.5% global y 2.2% en la mano no dominante. Esta información tiene una gran relevancia porque permite atribuir una pequeña proporción de los hallazgos ecográficos a la propia reacción sinovial mecánica inherente a las articulaciones estudiadas y que se evidencia en personas teóricamente sanas.

6.2. Índice compuesto de sinovitis

El ICS es una herramienta validada y utilizada en múltiples estudios científicos en la que se valoran articulaciones de pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes.(72,73) Gracias a esta herramienta es posible comparar la sinovitis en términos de magnitudes semicuantitativas. En nuestro estudio hemos observado que si bien la presencia de sinovitis aumenta de forma significativa como proporción según progresa el grado de clasificación de la manifestación articular, la intensidad de la sinovitis medida con el ICS progresa pero sin demostrar diferencias estadísticamente relevantes incluso cuando en el análisis se excluyen a los pacientes sin sinovitis de ningún grado (Gráfico 3). Por otra parte y teniendo en cuenta que el ICS tiene un rango de 0-3 por sinovitis y 0-3 por señal PD (0-6 en total), nuestros hallazgos son concordantes con la presunción de sinovitis subclínica en tanto los puntajes globales y los puntajes por articulación se encuentran en el rango de 1 y 1.5 entre pacientes con sinovitis de algún grado, similar a todos los estudios en los que se ha usado esta herramienta o una equivalente(24,25,60). Ello nos indica que la valoración del ICS y del IC Sa (por cada articulación) no tiene interés

como dato independiente en pacientes con artropatía lúpica subclínica en tanto que no hay diferencias estadísticamente significativas entre sus intensidades.

6.3. Correlación entre el ICS y variables clínico-epidemiológicas

De forma aislada el ICS no correlaciona de forma significativa con los grados de afectación articular de pacientes con LES por lo tanto su utilidad como variable clasificadora ordinal es cuestionable según nuestros resultados.

Sin embargo, la existencia de una correlación demostrada entre el ICS y el tiempo de evolución sugiere que podría existir una historia natural de la sinovitis de la misma manera que ocurre con otras manifestaciones de la enfermedad. Este es un detalle interesante que plantearía la necesidad de estudios prospectivos con pacientes exclusivamente del grupo 0. La dificultad inherentes de este tipo de estudios será con seguridad el obtener una cohorte lo suficientemente grande que permita, además de verificar la modificación del ICS a lo largo del tiempo determinar qué condicionantes influyen en tales modificaciones.

La ausencia de correlación entre las variables clínicas y la presencia de sinovitis o el ICS denotan un aspecto difícilmente interpretable de nuestro estudio. Ciertamente son pocas las correlaciones clínicas que tiene el LES con algunos patrones serológicos y de estas, pocas tienen un peso significativo desde el punto de vista clínico. En nuestra opinión, el ICS y la proporción de sinovitis no se han asociado a ninguna de las variables clínicas probablemente por problemas derivados del tamaño muestral teniendo en cuenta el elevado número de criterios diagnósticos de LES. Por otra parte, y al igual que otras manifestaciones clínicas, cabría la posibilidad de considerar que la progresión del ICS en el tiempo dependa de la aparición de otras manifestaciones clínicas del LES. Para demostrar ello habría que tener presente como variables

potencialmente asociadas al SLEDAI(77,78), BILAG(79,80) u otros medidores de actividad del LES(81).

6.4. Correlación entre sinovitis y tratamiento instaurado

Otro resultado de interés es la vinculación protectora que parece tener el uso de hidroxicloroquina en nuestra serie. Dada la naturaleza metodológica de nuestro estudio, es inapropiado hablar de factor protector frente al desarrollo de sinovitis subclínica sin embargo su fuerza de asociación abre una hipótesis a comprobar.

Nuestro estudio ve limitado el análisis de los tratamientos conocidos para el LES por el hecho de que los pacientes estudiados estuvieron expuestos a pocos de ellos. Por otra parte, esto es una relativa ventaja ya que la polifarmacia y el uso de corticoides a dosis altas podrían haber enmascarado el efecto individual de cada uno de los tratamientos. Es de tener presente que los corticoides son reconocidos agentes antiinflamatorios sin embargo en nuestra serie solamente incluimos pacientes que recibieron dosis bajas previo al momento en que se realizó el estudio ecográfico y, por otra parte, no fue un tratamiento que recibieran muchos pacientes y, de hecho, no se pautó en pacientes del grupo 0.

La escasa proporción de pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo no permite hacer inferencias respecto a los resultados obtenidos en la prueba de asociación. Finalmente, los AINEs a demanda o el uso de bajas dosis de prednisona parecen no tener influencia en la presencia de sinovitis ni tampoco en el ICS. No sorprende, por otra parte, que el uso de corticoides se haya indicado por otros procesos distintos de los articulares, aunque este aspecto específico de la indicación escapa al diseño metodológico de este estudio.

Aunque la indicación del uso de hidroxicloroquina en el manejo de la sintomatología articular es conocida(51), no existe descripción alguna de su impacto en la sinovitis subclínica. Este fármaco en particular tiene un mecanismo de acción no bien conocido pero que parece inhibir las propiedades antigénicas de los agentes estimulantes de la inmunogenicidad en células diana.(82,83) Nuestros resultados sugieren que de la misma manera, la hidroxicloroquina podría evitar la actividad sinovial subclínica aunque, como es lógico, esta inferencia requiere estudios prospectivos mayores.

7. Conclusiones

- La prevalencia de sinovitis subclínica identificada en nuestra serie es 38.5%, 30% en pacientes sin sintomatología articular alguna.
- La sinovitis subclínica no se puede atribuir a otra causa distinta del LES en tanto que su manifestación en pacientes sanos se registró en 2.2%.
- El territorio con mayor proporción de sinovitis subclínica es el dorso del carpo seguido de la 2MCF.
- Los índices compuestos de sinovitis no sirven para clasificar a un paciente en un grupo específico de afectación articular subclínica.
- La variable más intensamente asociada a mayor ICS fue el tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico. Esta variable también se asoció a mayores ICSa en cada una de las articulaciones estudiadas.
- El efecto terapéutico de la hidroxicloroquina en la artropatía lúpica clínicamente evidente también existe en la sinovitis subclínica.
- Los pacientes con artropatía lúpica sin erosiones ni deformaciones presentan una respuesta sinovial mayor al sobreesfuerzo que los pacientes sanos.
- Por las características metodológicas de nuestro estudio, esta cifra representa mejor la real proporción de sinovitis subclínica que todos los trabajos científicos realizados sobre este tema hasta la fecha.

8. Bibliografía

1. Alarcón-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.* enero de 1988;15(1):65-9.
2. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, Maddison PJ. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* junio de 1990;17(6):777-84.
3. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* agosto de 2009;23(4):495-506.
4. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med.* diciembre de 1974;134(6):1027-35.
5. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA.* 12 de octubre de 1964;190:104-11.
6. 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. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.* octubre de 1992;10(5):527-39.
7. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res.* septiembre de 1995;8(3):137-45.
8. Sestak AL, Nath SK, Kelly JA, Bruner GR, James JA, Harley JB. Patients with familial and sporadic onset SLE have similar clinical profiles but vary profoundly by race. *Lupus.* noviembre de 2008;17(11):1004-9.

9. Klemp P, Meyers OL, Keyzer C. Atlanto-axial subluxation in systemic lupus erythematosus: a case report. *S Afr Med J.* 13 de agosto de 1977;52(8):331-2.
10. Isenberg DA, Tookman A, White AG, Hoffbrand BI, Mowbray J. Erosive rheumatoid arthritis co-existing with systemic lupus erythematosus. A report of a case, also showing atlanto-axial subluxation. *Clin Rheumatol.* septiembre de 1982;1(3):216-20.
11. Babini SM, Cocco JA, Babini JC, de la Sota M, Arturi A, Marcos JC. Atlantoaxial subluxation in systemic lupus erythematosus: further evidence of tendinous alterations. *J Rheumatol.* febrero de 1990;17(2):173-7.
12. Lee SS. Symptomatic unilateral sacroiliitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* agosto de 1995;4(4):328-9.
13. Kohli M, Bennett RM. Sacroiliitis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* enero de 1994;21(1):170-1.
14. Vivas J, Tiliakos NA. Sacroiliitis in male systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1985;14(4):441.
15. Wright S, Filippucci E, Grassi W, Grey A, Bell A. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus.* 2006;15(8):501-6.
16. Ball EMA, Bell AL. Lupus arthritis--do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford, England)* [Internet]. 15 de diciembre de 2011 [citado 8 de abril de 2012]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179731>
17. Labowitz R, Schumacher HR Jr. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* junio de 1971;74(6):911-21.
18. Lioté F, Chicheportiche V. [The hand and rheumatism]. *Ann Radiol (Paris).* 1997;40(3):182-8.

19. Kolyvanos Naumann U, Käser L, Vetter W. [Systemic lupus erythematoses. Main symptoms: fatigue, arthralgias, butterfly erythemas]. Praxis (Bern 1994). 10 de noviembre de 2004;93(46):1897-1903; quiz 1904.
20. Baker K, Pope J, Fortin P, Silverman E, Peschken C. Work disability in systemic lupus erythematosus is prevalent and associated with socio-demographic and disease related factors. Lupus. diciembre de 2009;18(14):1281-8.
21. Donoyama N, Ohkoshi N. Electroacupuncture therapy for arthralgia and Raynaud's phenomenon in a patient with systemic lupus erythematosus. Acupunct Med. marzo de 2010;28(1):49-51.
22. Maksimovskii IM, Grinin VM. [The involvement of the temporomandibular joints in systemic lupus erythematosus]. Stomatologiya (Mosk). 1995;74(2):42-5.
23. Yoon HS, Kim KJ, Kim EO, Yoon CH, Cho CS. Ultrasonographic evaluation of asymptomatic hand and wrist joint in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2011;70 (Suppl 3):310.
24. Yoon H-S, Kim K-J, Baek I-W, Park Y-J, Kim W-U, Yoon C-H, et al. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. Clin Rheumatol. marzo de 2014;33(3):341-8.
25. Demirkaya E, Ozçakar L, Türker T, Haghari S, Ayaz NA, Bakkaloglu A, et al. Musculoskeletal sonography in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 15 de enero de 2009;61(1):58-60.
26. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? Ann Rheum Dis. marzo de 1992;51(3):358-61.

27. Munther A. Kamashta, Miquel Villardel Tarres. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Tercera. Barcelona: Caduceo Multimedia, S. L.; 2009. p. 101-11.
28. Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J. Arthritis and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. febrero de 1991;18(2):223-9.
29. Munther A. Kamashta, Miquel Villardel Tarres. Lupus Eritematoso Sistémico. Tercera. Vol. 1. Barcelona: Caduceo Multimedia, S. L.; 2009. 101 p.
30. Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J. Arthritis and hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. abril de 1992;35(4):423-8.
31. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. Arthritis Rheum. enero de 1982;25(1):55-60.
32. Jaccoud F S. Sur une forme de rhumatisme chronique: Leçons de clinique Médicale faites à l'Hospital de la Charité. Paris: Delahaye; 1869. 598-616 p.
33. Novikov II. [Chronic post-rheumatic Jaccoud arthritis]. Vopr Revm. septiembre de 1981;(3):53-7.
34. Bywaters EGL. The relation between heart and joint disease including «Rheumatoid heart disease» and chronic post-rheumatic arthritis (type Jaccoud). Br Heart J. abril de 1950;12(2):101-31.
35. Shostak NA. [Jaccoud's arthropathy]. Ter Arkh. 1995;67(11):80-3.
36. Mizutani W, Quismorio FP Jr. Lupus foot: deforming arthropathy of the feet in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. febrero de 1984;11(1):80-2.

37. 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.* enero de 2003;48(1):157-65.
38. 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.* abril de 1998;37(4):421-4.
39. Turner-Stokes L, Jones M, Addison I, Mansell M, Isenberg DA. Does rheumatoid factor protect lupus patients from the development of nephritis? *Ann Rheum Dis.* enero de 1989;48(1):14-6.
40. Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J. Arthritis and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* febrero de 1991;18(2):223-9.
41. Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. «Rhupeus» syndrome. *Arch Intern Med.* julio de 1988;148(7):1633-6.
42. Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* enero de 2001;60(1):67-8.
43. Martínez-Cordero E, Lopez Zepeda J, Andrade-Ortega L, Selman M. Mutilans arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* agosto de 1989;7(4):427-9.
44. Bennett RM, O'Connell DJ. The arthritis of mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* octubre de 1978;37(5):397-403.

45. Swezey RL, Bjarnason DM, Alexander SJ, Forrester DB. Resorptive arthropathy and the opera-glass hand syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1973 de 1972;2(3):191-244.
46. Muniain M, Spilberg I. Opera-glass deformity and tendon rupture in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* septiembre de 1985;4(3):335-9.
47. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* abril de 1988;14(1):99-116.
48. Aliu O, Netscher DT, Peltier M. Failure of small joint arthrodesis from resorption around a compression screw in a patient with lupus-associated arthritis mutilans: case report. *Hand (N Y).* marzo de 2008;3(1):72-5.
49. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, Schur PH. Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus. *Radiology.* febrero de 1978;126(2):313-7.
50. Resnik D. Systemic Lupus Erythematosus. En: *Diagnosis of Bone and Joint disorders.* 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1998. p. 1266-92.
51. Zea A, Romero F, illera O. Manifestaciones del aparato locomotor. En: *Lupus Eritematoso Sistémico.* 2da Edición. Barcelona: MRA Ediciones; 2002. p. 102-3.
52. Dimant J, Ginzler E, Schlesinger M, Sterba G, Diamond H, Kaplan D, et al. The clinical significance of Raynaud's phenomenon in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* agosto de 1979;22(8):815-9.
53. Laws JW, el Sallab RA, Scott JT. An arteriographic and histological study of digital arteries. *Br J Radiol.* octubre de 1967;40(478):740-7.
54. Ribeiro A, Costa J, Bogas M, Costa L, Araújo D. [Mutilans psoriatic arthritis]. *Acta Reumatol Port.* junio de 2009;34(2A):290-1.

55. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2005;64 Suppl 2:ii55-57.
56. Ammora L, Jones A. Unusual and memorable. Acro-osteolysis of the terminal phalanges. *Ann Rheum Dis.* julio de 1998;57(7):389.
57. Guillén CA, Zea AC. Acroosteolysis in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* marzo de 2011;17(2):92-3.
58. Hahn B. Systemic lupus erythematosus. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill; 1962.
59. Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, Conti F, Priori R, Alessandri C, et al. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. *Clin Exp Rheumatol.* octubre de 2004;22(5):621-4.
60. 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.* diciembre de 2009;27(6):897-901.
61. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* enero de 2000;124(1):71-81.
62. Chan MT, Owen P, Dunphy J, Cox B, Carmichael C, Korendowych E, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* enero de 2008;35(1):77-83.

63. Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotés-Sala D, Muñoz-Ortego J, Padró-Blanch I, Maymó-Guarch J, et al. Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. *Joint Bone Spine*. julio de 2013;80(4):402-6.
64. Guillen Astete C, Sobrino Grande C, Ahijón Lana M, Zea Mendoza A. Effect of mechanical stress into the ultrasonographic assessment of healthy subjects: the monday's synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl3):1007.
65. Guillén Astete CA, Boteanu A, Zea Mendoza A. Comparison of prevalence of synovitis by ultrasound assessment in subjects exposed or not to self-reported physical overexertion: the Monday's synovitis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:563981.
66. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. noviembre de 1982;25(11):1271-7.
67. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist II. Ultrasonography of the hand and wrist. *Clin Exp Rheumatol*. abril de 2006;24(2):118-22.
68. Meenagh G, Filippucci E, Delle Sedie A, Iagnocco A, Scirè CA, Riente L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXX. Sonographic assessment of the painful knee. *Clin Exp Rheumatol*. diciembre de 2010;28(6):803-5.
69. Meenagh G, Iagnocco A, Filippucci E, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist IV. Ultrasonography of the knee. *Clin Exp Rheumatol*. agosto de 2006;24(4):357-60.
70. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, Möller I, Iagnocco A, Wakefield RJ, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to

the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology* (Oxford, England). julio de 2012;51(7):1246-60.

71. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. diciembre de 2005;32(12):2485-7.
72. Kamishima T, Sagawa A, Tanimura K, Shimizu M, Matsuhashi M, Shinohara M, et al. Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor alpha agent. *Skeletal Radiol*. mayo de 2010;39(5):457-65.
73. Filer A, de Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2011;70(3):500-7.
74. Riente L, Delle Sedie A, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, Valesini G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist V. Ultrasonography of the ankle and foot. *Clin Exp Rheumatol*. octubre de 2006;24(5):493-8.
75. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum*. mayo de 2000;43(5):969-76.
76. Wright S, Filippucci E, Grassi W, Grey A, Bell A. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus*. 2006;15(8):501-6.
77. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, Taghavi-Zadeh S, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 enhances the ability of SLE Responder Index to identify responders in clinical trials. *J Rheumatol*. noviembre de 2011;38(11):2395-9.

78. Yee C-S, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh L-S, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. mayo de 2011;50(5):982-8.
79. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T, Isenberg DA. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology (Oxford)*. noviembre de 2003;42(11):1372-9.
80. Thanou A, Chakravarty E, James JA, Merrill JT. Which outcome measures in SLE clinical trials best reflect medical judgment? *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000005.
81. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 12 de octubre de 2015;
82. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med*. junio de 2014;43(6 Pt 2):e167-180.
83. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. octubre de 2015;23(5):231-69.