

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOGRAFÍA SHEAR WAVE
EN LA AFECTACIÓN OSTEOMUSCULAR INFLAMATORIA
DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Salvatore Marsico

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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



UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOGRAFÍA SHEAR WAVE EN LA AFECTACIÓN
OSTEOMUSCULAR INFLAMATORIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Salvatore Marsico

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2025



Tesis doctoral

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOGRAFÍA SHEAR WAVE EN LA AFECTACIÓN
OSTEOMUSCULAR INFLAMATORIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Doctorando: Salvatore Marsico

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

Tutor: Juan Pedro-Botet Montoya

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

Agradecimientos

A mi Gaia, por ser mi hogar en cada abrazo y mi fuerza en cada paso. Tu amor y tu apoyo incondicional son el regalo que me hace sentir, cada día, la persona más afortunada del universo. Gracias por construir este sueño conmigo, un sueño que pronto tendrá el nombre y la sonrisa de Milo.

A mis padres Gianni e Loredana, por vuestro infinito amor y vuestra incondicional dedicación. Pero, sobre todo, gracias por enseñarme la lección más importante: a no seguir ciegamente el camino de otros, sino a construir el mío. Me enseñasteis a observar, a aprender de todos y a tomar lo mejor de cada idea, para después pensar y actuar con mi propia cabeza

A mi hermana Rita y a Tío Aldo, con quienes la distancia es solo un dato en un mapa, nunca una realidad en el corazón. Gracias por seguir siendo mi "cerca", mi siempre, como en el primer día de todos nuestros recuerdos.

A los Doctores Tarek-Carlos Salman-Monte y Jordi Monfort, por haberme transmitido su increíble pasión por el Lupus y enseñarme, de forma genuina, lo que significa hacer investigación con mayúsculas.

Al Doctor Pedro Botet, por su generosidad, su guía constante y su apoyo incondicional.

A los Doctores José María Maiques Llácer, Albert Solano y Flavio Zuccarino, por haber confiado en mí y apoyado con entusiasmo a un joven que llegó con una mochila y mucha pasión por este trabajo.

A las Doctoras Irene Carrión Barberà, Patricia Corzo García, Laura Tío y Laura Triginer Gil, por su ayuda insustituible, su paciencia y su cercanía.

A Clara Servalos Panella, Maite Gata Castaño y a todo el equipo médico, de enfermería y administrativo del Servicio de Radiología del Hospital del Mar: sin vuestra motivación y organización, este trabajo no habría sido posible.

A la ESSR (Sociedad Europea de Radiología Musculoesquelética), por confiar en este proyecto de investigación.

Ἡ ἀπορία ἀρχὴ σοφίας ἐστίν. - La duda es el comienzo de la sabiduría.

Aristóteles, Metafísica, Libro I, 982b.

Lista de Abreviaturas

ACPA: Anticuerpos antiproteínas citrulinadas

ACR: American College of Rheumatology

ANA: Anticuerpos Antinucleares

APL: Abductor Pollicis Longus (Abductor Largo del Pulgar)

AR: Artritis Reumatoide

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse (Impulso de Fuerza de Radiación Acústica)

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

CAP: Controlled Attenuation Parameter (Parámetro de Atenuación Controlada)

CMC: Carpometacarpal (Carpometacarpiana)

CUSE: Comb-push Ultrasound Shear Elastography

ECO: Ecografía

EPB: Extensor Pollicis Brevis (Extensor Corto del Pulgar)

EULAR: European League Against Rheumatism

FNAB: Fine Needle Aspiration Biopsy (Biopsia por Aspiración con Aguja Fina)

FOV: Field of View (Campo de Visión)

GA: Gouty Arthritis (Artritis Gotosa)

GS-US / MSGUS: Glandular Salivary Ultrasonography / Major Salivary Gland Ultrasonography

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HE: Harmonic Elastography (Elastografía Armónica)

HMI: Harmonic Motion Imaging

IMC: Índice de Masa Corporal

IQR/M: Rango Intercuartílico / Mediana kPa: Kilopascales

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

LSM: Liver Stiffness Measurement (Medición de Rigidez Hepática)

MCP: Metacarpofalangeal (Metacarpofalángica)

MFI: Material Frame Indifference (Indiferencia del Marco Material)

MSKUS: Ecografía Musculoesquelética

MTL: Multiple Tracking Locations (Múltiples Ubicaciones de Seguimiento)

NHL: Non-Hodgkin Lymphoma (Linfoma no Hodgkin)

OA: Osteoarthritis (Artrosis)

PDU: Power Doppler Ultrasound (Ecografía Doppler de Potencia)

PIPI: Articulación Interfalángica Proximal

PROs: Patient-Reported Outcomes (Resultados Reportados por el Paciente)

pSWE: Point Shear Wave Elastography (Elastografía de Ondas de Corte Puntual)

RM: Resonancia Magnética

RMH: Resonancia Magnética sin contraste (para Hipertrofia)

RMS: Resonancia Magnética con contraste (para Sinovitis)

ROI: Region of Interest (Región de Interés)

RSWE: Reverberant Shear Wave Elastography Rx: Radiografía Simple

SDI: SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology)

Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

SE: Strain Elastography (Elastografía de Deformación)

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SLICC-SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) SMURF: Spatially Modulated Ultrasound
Radiation Force

SNR: Signal-to-Noise Ratio (Relación Señal-Ruido)

SONAR: Sound navigation and ranging

SSM: Spleen Stiffness Measurement (Medición de Rigidez Esplénica)

SSp: Síndrome de Sjögren primario

SSI: Supersonic Shear Imaging

STL: Single Tracking Location (Ubicación de Seguimiento Única)

SWE: Shear Wave Elastography (Elastografía por Ondas de Corte)

SWEI: Shear Wave Elasticity Imaging

SWV: Shear Wave Velocity (Velocidad de la Onda de Corte)

TB: Tuberculosis

TE: Transient Elastography (Elastografía Transitoria)

US: Ultrasound (Ecografía / Ultrasonido)

USE: Elastografía por Ultrasonido UV: Ultravioleta

VA: Vibro-acoustography (Vibro-acustografía)

VASE: Vibrating Amplitude Sonoelastography VE: Vibro-elastography (Vibro-elastografía)

VPP: Valor Predictivo Positivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

Índice

Resumen	11
Abstract.....	12
1. INTRODUCCIÓN: EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU IMPLICACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA.....	14
1.1 Lupus Eritematoso Sistémico (LES).....	15
1.1.1 Definición	15
1.1.2 Epidemiología.....	15
1.1.3 Etiopatogenia	15
1.1.4 Espectro Clínico.....	16
1.1.5 Diagnóstico y Criterios de Clasificación.....	17
1.1.6 Monitorización de la Actividad y el Daño.....	17
1.1.7 Estrategias Terapéuticas.....	17
1.1.8 Pronóstico	17
1.2 La Afectación Musculoesquelética en el LES.....	18
1.2.1 Terminología Esencial.....	18
1.2.2 Características de la Afectación Musculoesquelética	18
1.2.3 Evaluación por Técnicas de Imagen	18
1.2.4 El Concepto de Inflamación Musculoesquelética Subclínica.....	19
1.3 Elastografía: Aspectos Técnicos.....	19
1.3.1 Introducción	19
1.3.2 Principios Físicos de la Elastografía por Ultrasonido (USE)	20
1.3.3. Técnica de la Elastografía por Ultrasonido	25
1.3.4. Categorías Principales de las Técnicas de Elastografía Ultrasónica.....	26
1.3.5 Imagen por Ondas de Corte (Shear Wave Imaging - SWI)	30
1.3.6 Otras técnicas avanzadas.....	32
2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	38
2.1. Hipótesis	39
2.2. Justificación	40
3. OBJETIVOS	41
3.1. Objetivo Principal	42
3.2. Objetivos Secundarios.....	42
4. METODOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.....	43
4.1 Trabajo 1: Estudio de cohorte "Elasto-LES"	44
4.2 Trabajo 2: Estudio comparativo "Elasto-RM LES".....	47
4.3 Análisis Estadístico	48

5. RESULTADOS	49
5.1 Resultados del Trabajo 1 (Elasto-LES)	50
5.2 Resultados del Trabajo 2 (Elasto-RM LES) (Tablas 5, 6)	57
6. DISCUSIÓN.....	72
6.1. Introducción: El Desafío de la Evaluación Articular en el Lupus Eritematoso Sistémico y el Advenimiento de un Nuevo Paradigma de Imagen	73
6.2. Perspectiva Histórica y Evolución de la Ecografía en la Práctica Reumatológica: De la Sombra a la Vanguardia.....	74
6.3. El Paradigma de la Sinovitis Subclínica en el LES: Desentrañando la Enfermedad Silente y su Magnitud Cuantitativa	76
6.4. Caracterización Biomecánica de la Sinovia: La Aportación de la Elastografía por Ondas de Corte (SWE).....	80
6.4.1. Fundamentos Fisiopatológicos y la "Paradoja de la Rigidez" en la Artritis Inflamatoria	80
6.4.2. Interpretación de los Hallazgos de la Tesis: La Rigidez Sinovial en el LES como Reflejo de una Inflamación Proliferativa Persistente	82
6.5. Rendimiento Diagnóstico de la Ecografía Multimodal: Un Análisis Comparativo frente al Patrón de Referencia (Resonancia Magnética)	83
6.5.1. La Elastografía SWE como Alternativa Fiable y Accesible a la RM con Contraste	84
6.5.2. Redefiniendo el Rol del Power Doppler: De Herramienta Diagnóstica Limitada a Potente Marcador Pronóstico.....	85
6.6. Implicaciones Clínicas, Fortalezas, Limitaciones y Perspectivas Futuras.....	86
6.6.1. Hacia un Nuevo Algoritmo de Evaluación Articular en el LES: Un Enfoque Multimodal Integrado	86
6.6.2. Fortalezas y Limitaciones del Estudio	87
7. CONCLUSIONES	89
8. LÍNEAS DE FUTURO	91
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
10. ANEXO	105
10.1 Publicación derivada de la tesis	106
10.2 Financiación.....	116
10.3 Consideraciones Éticas	116

Resumen

Introducción: La afectación articular en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se caracteriza por una notable discrepancia entre los síntomas clínicos y la actividad inflamatoria real, lo que conduce a una subestimación de la enfermedad y a un potencial daño estructural irreversible. La evaluación tradicional mediante examen físico y radiografía convencional es insuficiente. Las técnicas de imagen avanzadas, como la ecografía multimodal, que incluye la elastografía por ondas de corte (SWE) y el Power Doppler (PDU), emergen como herramientas prometedoras para una evaluación más objetiva de la sinovitis lúpica. El objetivo de esta tesis fue evaluar la relevancia clínica y pronóstica de la ecografía multimodal en pacientes con LES, así como validar su rendimiento diagnóstico en comparación con la resonancia magnética (RM).

Material y Métodos: Se diseñaron dos estudios complementarios. El primero (Elasto-LES) fue un estudio transversal con 60 pacientes con LES (estratificados en grupos de artritis, artralgia y asintomáticos; n=20 cada uno) y 20 controles sanos. Se realizó una evaluación ecográfica multimodal (Modo B, PDU, SWE) de manos y muñecas, y se correlacionaron los hallazgos con datos clínicos, serológicos y de daño acumulado (SLICC-SDI). El segundo estudio (Elasto-RM LES) fue un estudio comparativo en 30 pacientes con LES que se sometieron tanto a la ecografía multimodal como a una RM de mano y muñeca (sin y con contraste) para evaluar la concordancia diagnóstica (Índice Kappa de Cohen) entre ambas técnicas, considerando la RM como el patrón de referencia.

Resultados: En el primer estudio (Elasto-LES) los pacientes con LES mostraron valores de rigidez sinovial (kPa) medidos por SWE significativamente más elevados que los controles sanos ($p<0,001$). No se encontraron diferencias significativas en la rigidez sinovial entre los pacientes con artritis, artralgia y los asintomáticos, confirmando una alta prevalencia de sinovitis subclínica cuantitativamente significativa. La presencia de señal PDU se correlacionó de forma positiva y fuerte con un mayor índice de daño orgánico acumulado (SLICC-SDI) ($r=0.438$, $p<0.001$). En el segundo estudio (Elasto RM-LES), la SWE demostró una concordancia sustancial (Kappa = 0.659) con la RM con contraste para la detección de sinovitis activa. La ecografía en Modo B mostró una concordancia moderada (Kappa = 0.586) con la RM sin contraste para la hipertrofia sinovial. Por el contrario, el PDU mostró una baja concordancia global (Kappa = 0.124) para el diagnóstico de sinovitis general.

Conclusión: La ecografía multimodal, y en particular la elastografía SWE, es una herramienta diagnóstica de alta fiabilidad, accesible y no invasiva para la detección y cuantificación de la

sinovitis activa en pacientes con LES, mostrando una concordancia sustancial con la RM. La alta prevalencia de sinovitis subclínica detectada por SWE en pacientes asintomáticos obliga a reconsiderar la definición de remisión articular. La señal Power Doppler, aunque poco sensible para el diagnóstico de sinovitis general, se postula como un posible marcador pronóstico de daño sistémico acumulado. La implementación de un enfoque ecográfico multimodal puede optimizar la estratificación de los pacientes, guiar las decisiones terapéuticas y contribuir a la prevención del daño a largo plazo en el LES.

Palabras Clave: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Elastografía por Ondas de Corte (SWE), Sinovitis Subclínica, Ecografía Multimodal.

Abstract

Introduction:

Articular involvement in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is characterized by a notable discrepancy between clinical symptoms and actual inflammatory activity, leading to underestimation of the disease and potential irreversible structural damage. Traditional evaluation through physical examination and conventional radiography is insufficient. Advanced imaging techniques, such as multimodal ultrasound—which includes shear wave elastography (SWE) and Power Doppler ultrasound (PDU)—are emerging as promising tools for a more objective assessment of lupus synovitis.

The objective of this thesis was to evaluate the clinical and prognostic relevance of multimodal ultrasound in patients with SLE, as well as to validate its diagnostic performance in comparison with magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and Methods:

Two complementary studies were designed. The first study (Elasto-LES) was a cross-sectional study involving 60 SLE patients (stratified into arthritis, arthralgia, and asymptomatic groups; n=20 each) and 20 healthy controls. A multimodal ultrasound assessment (B-mode, PDU, SWE) of hands and wrists was performed, and the findings were correlated with clinical, serological, and cumulative damage data (SLICC-SDI).

The second study (Elasto-MRI LES) was a comparative study involving 30 SLE patients who underwent both multimodal ultrasound and MRI of the hands and wrists (without and with contrast), to assess diagnostic agreement (Cohen's Kappa Index) between the two techniques, considering MRI as the reference standard.

Results:

In the first study, SLE patients showed significantly higher synovial stiffness values (kPa) measured by SWE compared to healthy controls ($p < 0.001$). Notably, there were no significant differences in synovial stiffness between patients with arthritis, arthralgia, and those who were asymptomatic, confirming a high prevalence of quantitatively significant subclinical synovitis.

PDU signal showed a strong and positive correlation with a higher index of cumulative organ damage (SLICC-SDI) ($r = 0.438$, $p < 0.001$).

In the second study, SWE demonstrated substantial agreement ($\text{Kappa} = 0.659$) with contrast-enhanced MRI for the detection of active synovitis. B-mode ultrasound showed moderate agreement ($\text{Kappa} = 0.586$) with non-contrast MRI for detecting synovial hypertrophy. In contrast, PDU showed low overall agreement ($\text{Kappa} = 0.124$) for the diagnosis of general synovitis.

Conclusion:

Multimodal ultrasound, particularly SWE, is a highly reliable, accessible, and non-invasive diagnostic tool for the detection and quantification of active synovitis in SLE patients, showing substantial concordance with MRI. The high prevalence of subclinical synovitis detected by SWE in asymptomatic patients prompts a reconsideration of the current definition of joint remission.

PDU, although not highly sensitive for the diagnosis of general synovitis, is proposed as a potential prognostic marker of cumulative systemic damage. The implementation of a multimodal ultrasound approach may optimize patient stratification, guide therapeutic decisions, and contribute to the prevention of long-term damage in SLE.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Shear Wave Elastography (SWE), Subclinical Synovitis, Multimodal Ultrasound

1. INTRODUCCIÓN: EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU IMPLICACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

1.1 Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

1.1.1 Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) se define como una patología autoinmune de carácter sistémico y curso crónico. Su etiología permanece desconocida y su patogenia es notablemente compleja. El sello distintivo de la enfermedad es la producción de un diverso abanico de autoanticuerpos, entre los que destacan los anticuerpos antinucleares (ANA). Su evolución es heterogénea, marcada por una alternancia entre fases de remisión y periodos de actividad (brotes) que pueden comprometer a la práctica totalidad de los órganos y sistemas. Esta naturaleza impredecible lo convierte en un reto tanto en el diagnóstico como en el manejo terapéutico. Aunque con frecuencia es una patología crónica manejable, tiene un potencial de mortalidad y el daño orgánico que se acumula de forma progresiva deteriora de manera significativa la calidad de vida de los pacientes [1].

1.1.2 Epidemiología

El LES presenta una distribución global, si bien su incidencia y prevalencia muestran una notable variabilidad ligada a factores geográficos, étnicos y de género [2, 3, 4]. La enfermedad afecta de forma predominante a mujeres en edad reproductiva, evidenciando una proporción mujer/hombre que puede llegar a 9:1. Se observa una mayor incidencia en grupos poblacionales no caucásicos, como los de ascendencia africana, hispana o asiática [2, 3, 4]. En el contexto de España, la prevalencia se estima en aproximadamente 210 casos por cada 100.000 habitantes [5]. A pesar de una mejora sustancial en la supervivencia durante las últimas décadas, la tasa de mortalidad en pacientes con LES continúa siendo entre dos y tres veces superior a la de la población general, siendo las causas principales las infecciones, los eventos cardiovasculares y la actividad de la propia enfermedad [6, 7, 8].

1.1.3 Etiopatogenia

La génesis del LES es un paradigma de enfermedad multifactorial, resultado de una intrincada interacción entre una predisposición genética y la exposición a diferentes factores desencadenantes. El mecanismo central es la pérdida de la autotolerancia inmunológica, que da lugar a una activación descontrolada del sistema inmune. Esto se traduce en una producción sostenida de autoanticuerpos, la formación de inmunocomplejos que se depositan en los tejidos, y una sobreactivación de la vía del interferón tipo I (conocida como "firma de interferón"), elementos que perpetúan un círculo vicioso de inflamación y daño tisular [9, 10].

- **Susceptibilidad Genética:** La existencia de una sólida base genética es indiscutible, apoyada por una tasa de concordancia del 25% en gemelos monocigóticos frente a solo un 2% en dicigóticos. Se han descrito más de 80 loci genéticos de susceptibilidad para el LES, que codifican proteínas implicadas en funciones clave como la presentación de antígenos por células dendríticas, la señalización mediada por interferón, la regulación de linfocitos T y B, y la eliminación de complejos inmunes [11].
- **Factores Ambientales:** La exposición a la radiación ultravioleta (UV) es uno de los desencadenantes mejor documentados, ya que puede inducir apoptosis en los queratinocitos, exponiendo autoantígenos intracelulares. Otros factores implicados incluyen ciertas infecciones víricas (como el virus de Epstein-Barr) y la exposición a agentes como el sílice o el humo del tabaco [9].
- **Factores Hormonales:** La abrumadora preponderancia en el sexo femenino apunta a un papel fundamental de las hormonas sexuales, si bien los mecanismos precisos de su influencia todavía no se han dilucidado por completo [12, 13].

1.1.4 Espectro Clínico

Las manifestaciones del LES son proteiformes y pueden afectar a cualquier sistema [12, 13, 14, 15]:

- **Síntomas Generales:** La fatiga, la fiebre y la pérdida de peso son extremadamente comunes [15, 16].
- **Afectación Musculoesquelética:** Constituye la manifestación más habitual (presente hasta en el 95% de los casos) e incluye artralgia, artritis, miositis y tenosinovitis, osteonecrosis y fibromialgia [1, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].
- **Manifestaciones Mucocutáneas:** Incluyen el eritema malar ("en alas de mariposa"), el lupus discoide, la fotosensibilidad y la aparición de úlceras mucosas [16, 25], entre muchas otras.
- **Alteraciones Hematológicas:** Son frecuentes la anemia, la leucopenia, la linfopenia y la trombocitopenia [16, 26].
- **Afectación Renal:** La nefritis lúpica es una de las complicaciones de mayor gravedad, desarrollándose hasta en el 30% de los pacientes y siendo un predictor principal de mal pronóstico [15, 16, 27].
- **Afectación Neuropsiquiátrica:** El abanico de síntomas es amplio, desde cefaleas y disfunción cognitiva leve hasta cuadros severos como convulsiones o psicosis [16, 28].
- **Manifestaciones Cardiopulmonares:** Son características la serositis (pleuritis, pericarditis), la miocarditis y un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica de forma prematura [16, 29, 30].

1.1.5 Diagnóstico y Criterios de Clasificación

El diagnóstico del LES se establece a partir de la integración de hallazgos clínicos y analíticos. Dada su gran heterogeneidad, se han desarrollado criterios de clasificación para homogeneizar las poblaciones de pacientes en estudios de investigación, si bien no deben ser considerados como criterios diagnósticos estrictos. Los criterios históricos del American College of Rheumatology (ACR) y los del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) han sido ampliamente utilizados. Los más recientes son los criterios EULAR/ACR de 2019, que establecen como requisito de entrada la positividad para ANA y emplean un sistema de puntuación que pondera la importancia de cada dominio clínico e inmunológico, logrando así una mayor especificidad [31, 32, 33, 34].

1.1.6 Monitorización de la Actividad y el Daño

El seguimiento de los pacientes con LES exige el uso de herramientas validadas para cuantificar de forma objetiva la actividad de la enfermedad y el daño crónico.

- Medición de la Actividad: Se emplean índices como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), que valora la actividad en los 10 días previos, o el BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) [35, 36].
- Cuantificación del Daño Acumulado: El daño orgánico irreversible (definido como aquel presente por un mínimo de 6 meses) se mide mediante el SLICC/ACR Damage Index (SDI), un índice que ha demostrado ser un potente predictor de mortalidad [37].

1.1.7 Estrategias Terapéuticas

El tratamiento del LES es individualizado, ajustándose a los órganos implicados y al grado de actividad. Los objetivos terapéuticos son inducir y mantener la remisión, prevenir el daño orgánico y optimizar la calidad de vida. La piedra angular del tratamiento se compone de medidas de fotoprotección y el uso de antipalúdicos (como la hidroxicloroquina, recomendada para todos los pacientes). Los glucocorticoides se utilizan para controlar los brotes, siempre buscando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible. Para los casos de afectación moderada-grave, el arsenal terapéutico incluye fármacos inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, micofenolato) y terapias biológicas dirigidas a dianas específicas (belimumab, rituximab, anifrolumab) [17, 38].

1.1.8 Pronóstico

La supervivencia a los 10 años del diagnóstico ha experimentado una mejora espectacular, situándose por encima del 90% [39]. No obstante, la morbilidad asociada a la enfermedad

sigue siendo elevada, derivada tanto de la actividad lúpica como de las complicaciones, principalmente las infecciones (a menudo favorecidas por la inmunosupresión) y la enfermedad cardiovascular acelerada [8, 40, 41]. El daño orgánico acumulado se erige como el principal factor pronóstico a largo plazo.

1.2 La Afectación Musculoesquelética en el LES

1.2.1 Terminología Esencial

- **Artralgia:** Se refiere al dolor en una articulación en ausencia de signos inflamatorios objetivables en la exploración física.
- **Artritis/Sinovitis:** Describe la inflamación de la articulación y su membrana sinovial, manifestada por dolor, hinchazón y/o presencia de derrame articular.
- **Tenosinovitis:** Es la inflamación de la vaina tendinosa que recubre un tendón.
- **Artropatía de Jaccoud:** Un tipo de artropatía deformante que, a diferencia de otras, no es erosiva. Se caracteriza por subluxaciones articulares que son reducibles, causadas por una laxitud de los ligamentos [17, 18, 42, 43].
- **Rhupus:** Coexistencia en un paciente de criterios clasificatorios tanto para la artritis reumatoide (AR) como para el LES, representando un verdadero estado de solapamiento.

1.2.2 Características de la Afectación Musculoesquelética

El compromiso musculoesquelético no solo es la manifestación más prevalente del LES, sino también una de las que genera un mayor impacto negativo en la calidad de vida. Su espectro clínico es amplio, abarcando desde artralgiás intermitentes y migratorias hasta una artritis que puede llegar a ser deformante. Tradicionalmente, la artritis lúpica se ha descrito como "no erosiva", un paradigma basado en los hallazgos de la radiología convencional [1, 18, 23, 24]. Sin embargo, este concepto está siendo cuestionado gracias a la aparición de técnicas de imagen mucho más sensibles [44, 45]. La tenosinovitis, por su parte, es también una manifestación frecuente, aunque a menudo infradiagnosticada [23, 46, 47, 48].

1.2.3 Evaluación por Técnicas de Imagen

- **Radiografía Simple (Rx):** Su utilidad se centra en la detección de alteraciones estructurales tardías, como las erosiones óseas o las deformidades. No obstante, es una técnica insensible para detectar la inflamación de los tejidos blandos [49].
- **Ecografía (ECO):** Se ha consolidado como una técnica de imagen excepcional por ser accesible, no utilizar radiación ionizante y ofrecer una excelente visualización de los tejidos

blandos. Permite identificar con precisión la hipertrofia sinovial, el derrame articular y la tenosinovitis. La aplicación de la técnica Power Doppler aporta información funcional sobre la vascularización de la sinovial, un marcador directo de inflamación activa [49].

- Resonancia Magnética (RM): Es considerada la técnica de mayor sensibilidad para la evaluación de la inflamación articular. Es capaz de detectar sinovitis, tenosinovitis, edema de médula ósea (considerado un precursor de las erosiones) y las erosiones en sí mismas con una definición superior a la de cualquier otra modalidad de imagen [50, 51].

1.2.4 El Concepto de Inflamación Musculoesquelética Subclínica

Este término, importado del campo de la artritis reumatoide, alude a la presencia de inflamación activa, objetivada mediante técnicas de imagen como la ecografía o la resonancia magnética, en pacientes que se encuentran clínicamente asintomáticos o en remisión [52, 53, 54]. Múltiples estudios han puesto de manifiesto una elevada prevalencia de sinovitis y tenosinovitis detectada por ecografía en pacientes con LES que solo refieren artralгии o incluso ningún síntoma articular [44, 48, 55, 56]. Se postula que esta inflamación subclínica podría ser un motor clave en la progresión del daño estructural a largo plazo y la causa subyacente de la persistencia de síntomas inespecíficos como el dolor y la fatiga, lo que subraya las limitaciones de la evaluación clínica como única herramienta de seguimiento.

1.3 Elastografía: Aspectos Técnicos

1.3.1 Introducción

La reología, término acuñado en 1920 por Cook Bingham inspirándose en la filosofía de Heráclito, es la rama de la física dedicada al estudio de la deformación y el flujo de la materia. Analiza propiedades como la elasticidad, viscosidad y plasticidad. En el ámbito de la imagen médica, el contraste se genera a partir de principios físicos que permiten diferenciar las propiedades de un objeto. En la ecografía convencional, este contraste se basa en las diferencias de impedancia acústica entre tejidos, una propiedad ligada a su compresibilidad [58].

Tradicionalmente, la caracterización mecánica de los materiales, considerada el "estándar de oro", se realizaba mediante pruebas de tracción y compresión que, a menudo, implicaban la destrucción del material estudiado. En las últimas tres décadas, la investigación científica se ha enfocado en desarrollar métodos no invasivos capaces de generar imágenes basadas en las diferencias de rigidez de los tejidos corporales. Esta modalidad de imagen se conoce como elastografía o imagen de

elasticidad. Sus ventajas potenciales son la objetividad, la capacidad de cuantificación, la independencia del operador y una alta resolución espacial y temporal [59].

Como afirman Ormachea y otros expertos [60], la elastografía ofrece una vía no invasiva para visualizar y cuantificar las propiedades reológicas de los tejidos y órganos internos. Una evaluación detallada de los cambios biomecánicos en los tejidos podría facilitar un diagnóstico más temprano y un tratamiento más eficaz de diversas patologías, además de mejorar nuestra comprensión de los estados fisiológicos de células y órganos. Por este motivo, ha sido considerada por diversos autores como el avance más significativo en imagen médica desde la invención del Doppler [61]. No obstante, esta afirmación solo será plenamente válida cuando la elastografía se integre como una herramienta estándar en la evaluación ecográfica rutinaria del paciente (Figura 1.1).

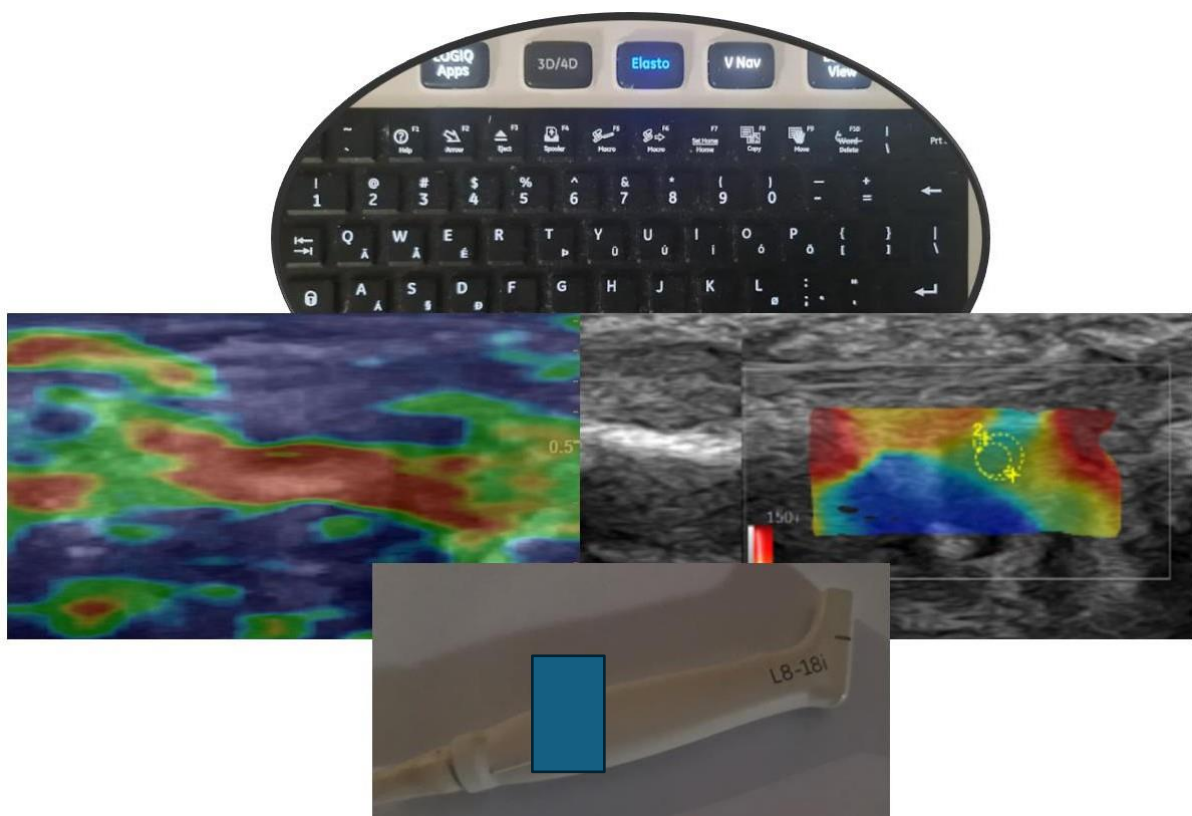


Figura 1.1. La técnica de la elastografía ecográfica debe ser considerada como una herramienta complementaria en cualquier estudio realizado en la práctica médica habitual.

1.3.2 Principios Físicos de la Elastografía por Ultrasonido (USE)

El fundamento de la elastografía por ultrasonido (USE) reside en que al aplicar una fuerza (estrés) sobre un tejido, se producen desplazamientos internos directamente relacionados con sus propiedades elásticas.

Aunque los métodos de USE varían, todos constan de tres fases fundamentales: aplicación de una excitación (estrés), medición de la respuesta del tejido (deformación) y estimación de sus parámetros mecánicos (Figura 1.2).

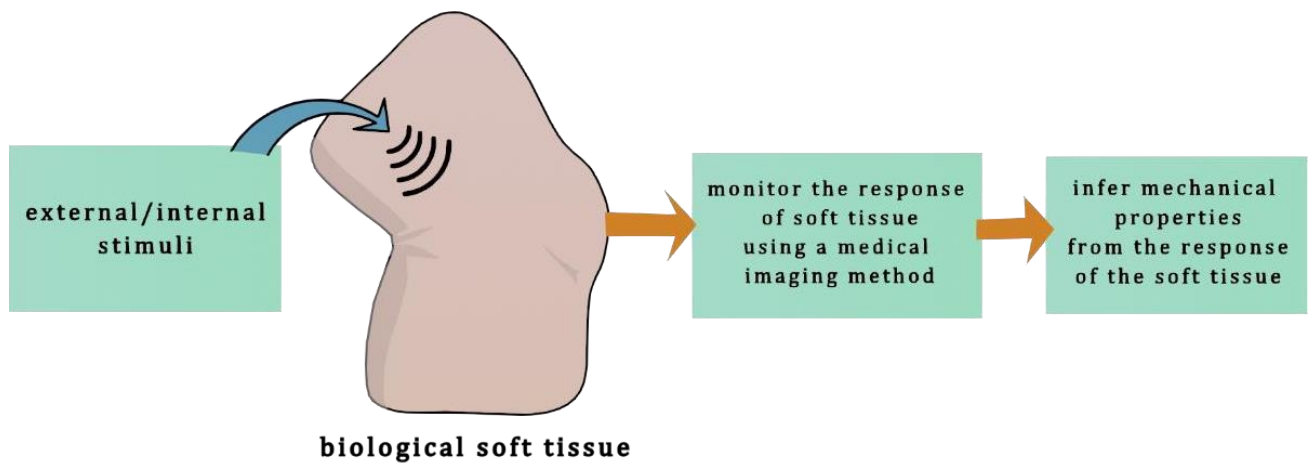


Figura 1.2. Todo método de USE consta de tres fases fundamentales: aplicación de una excitación (estrés), medición de la respuesta del tejido (deformación) y estimación de los parámetros mecánicos.

Cuando un material se somete a un estrés, sufre una deformación. Dentro del límite elástico, la deformación es linealmente proporcional al estrés aplicado. Esta relación define las propiedades elásticas del material, como el módulo de Young, el módulo de compresibilidad, el módulo de cizalladura y el coeficiente de Poisson. Además, existen los módulos longitudinal y transversal, que pueden determinarse a partir de la velocidad de propagación de las ondas homónimas a través de un sólido [62]. Las ecuaciones que describen estas leyes físicas se conocen como ecuaciones tensoriales [63].

La elastografía evalúa la elasticidad, que es la capacidad de un tejido para resistir la deformación ante una fuerza o para recuperar su forma original una vez que la fuerza cesa. En física, una ecuación constitutiva describe la respuesta de un material a estímulos externos. La primera fue

desarrollada por Robert Hooke y se conoce como la ley de Hooke, aplicable a materiales elásticos lineales [64].

Según la Ley de Hooke el estrés (σ) es la fuerza por unidad de área, medida en kilopascales (kPa). La deformación (ϵ) es el cambio de longitud por unidad de longitud, una magnitud adimensional. El módulo elástico (λ) relaciona el estrés con la deformación ($\lambda = \sigma/\epsilon$) y se mide también en kPa. Este módulo presenta un rango de valores mucho más amplio que las propiedades evaluadas por otras técnicas de imagen, lo que permite una mejor diferenciación entre tejidos sanos y patológicos.

Existen tres tipos de módulos elásticos según el modo de deformación:

- Módulo de Young (E): Se define como $E = \sigma/\epsilon$ cuando un estrés (σ) produce una deformación (ϵ) perpendicular a la superficie.
- Módulo de Cizalladura (G): Se define como $G = \sigma_s/\epsilon_s$ cuando un estrés tangencial o de cizalladura (σ_s) produce una deformación por cizalladura (ϵ_s).
- Módulo de Compresibilidad (K): Se define como $K = \sigma_B/\epsilon_B$ cuando una presión normal (σ_B) produce una deformación volumétrica (ϵ_B).

El módulo elástico (λ) también se relaciona con la velocidad de propagación de las ondas mediante la ecuación $\lambda = \rho c^2$, donde ρ es la densidad del material y c es la velocidad de la onda. La densidad de los tejidos blandos suele asumirse como la del agua (1 g/cm^3).

Estos tres módulos no son independientes, ya que un sólido tiende a conservar su volumen original. La relación entre ellos viene dada por el coeficiente de Poisson (ν), que describe el fenómeno por el cual un material comprimido en una dirección tiende a expandirse en las direcciones perpendiculares. La relación entre el módulo de Young y el de cizalladura es $E = 2G(1+\nu)$. Para un material isotrópico e incompresible, el coeficiente de Poisson es 0.5 [65] (Figura 1.3).

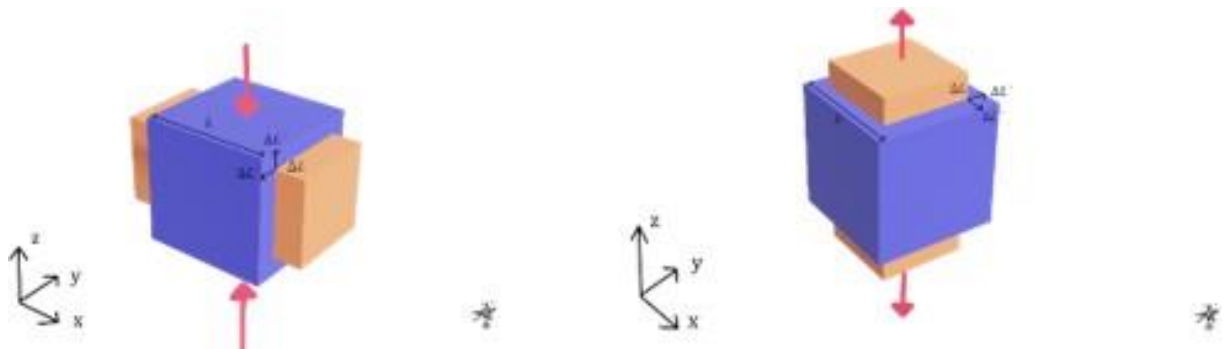


Figura 1.3. Representación de un cubo de material elástico con un coeficiente de Poisson de 0.5. El cubo azul (sin deformar) se expande en la dirección x (cubo naranja) al ser sometido a tensión, contrayéndose simultáneamente en las direcciones y y z.

En la propagación de ondas mecánicas por ultrasonido, distinguimos dos tipos: ondas de presión (longitudinales) y ondas de cizalladura (transversales), que se propagan de forma independiente (Figura 1.4).

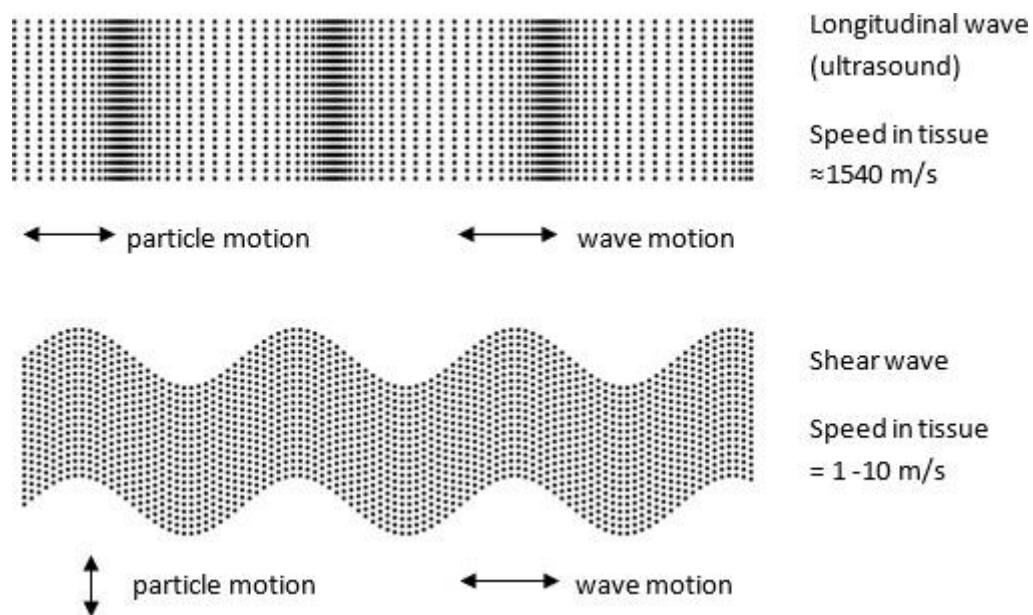


Figura 1.4. Tipos de propagación de ondas mecánicas: ondas de presión (longitudinales) y ondas de cizalladura (transversales).

- Ondas Longitudinales: También llamadas ondas de compresión o de presión. En ellas, la vibración del medio es paralela a la dirección de propagación. Su velocidad (c_L) en tejidos blandos es de unos 1450-1550 m/s. Aunque se usan en la ecografía en modo B, las pequeñas diferencias de velocidad entre tejidos limitan su utilidad para la elastografía [66].
- Ondas de Cizalladura (o de Corte): El movimiento de las partículas es perpendicular a la dirección de propagación. Su velocidad (c_S) en tejidos blandos es mucho menor, de 1-10 m/s, y depende directamente de la rigidez del tejido. Estas ondas se atenúan unas 10,000 veces más rápido que las longitudinales [67].

Un concepto crucial es que las ondas de cizalladura no se propagan en líquidos de baja viscosidad, pero sí en líquidos muy viscosos. Esto es de gran importancia en patología articular, ya que permite diferenciar entre una sinovitis (líquido viscoso) y un derrame simple (Figura 1.5).

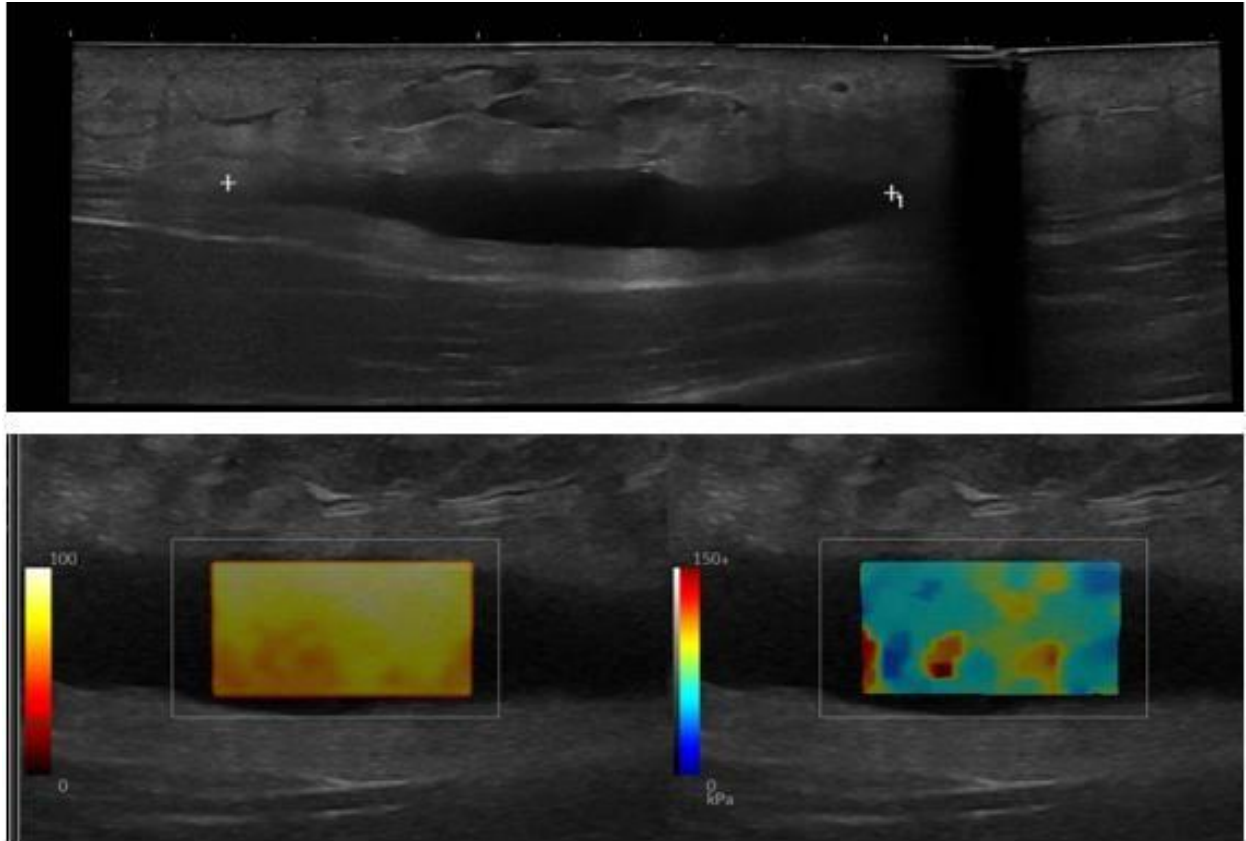


Figura 1.5: Imágenes de ecografía y elastografía por ondas de corte que demuestran la transmisión de estas las ondas de cizalladura en un líquido viscoso (seroma infectado).

El módulo de cizalladura de los tejidos humanos abarca un rango enorme, desde cientos de pascales (Pa) en el cerebro hasta gigapascales (GPa) en el hueso [68]. Además, un tejido enfermo puede multiplicar por 2 a 10 veces su rigidez respecto a su estado sano [69]. Esta gran diferencia en el módulo de cizalladura entre tejidos es lo que proporciona un excelente contraste para las mediciones elastográficas (Figura 1.6).



Figura 1.6. El módulo de cizalladura es clave en la evaluación mecánica de los tejidos humanos, tanto por la gran diferencia de valores entre distintos tejidos como por la variación que sufre un mismo tejido en condiciones patológicas.

1.3.3. Técnica de la Elastografía por Ultrasonido

Independientemente de la variante, el procedimiento elastográfico sigue una secuencia lógica:

1. Un tejido diana es sometido a un estímulo (externo o interno).
2. Se monitoriza la reacción del tejido, es decir, su comportamiento de deformación.
3. Mediante un análisis inverso, se infieren las características mecánicas del tejido a partir de su respuesta.

Para simplificar el análisis, los sistemas comerciales de USE parten de varias suposiciones idealizadas sobre las propiedades del tejido: que es lineal, elástico, isotrópico e incompresible [70]. Sin embargo, la biomecánica tisular real es más compleja, exhibiendo comportamientos anisotrópicos, viscosos y no lineales.

La mecánica del continuo es el campo de la física que permite modelar el comportamiento mecánico de los materiales como masas continuas, ignorando su estructura atómica [71]. Un principio de esta disciplina es el de indiferencia material, que postula que las propiedades intrínsecas de un material no dependen de quién las observe [72].

El cálculo de las propiedades del tejido a partir de las mediciones es un problema inverso, un proceso que consiste en deducir las causas a partir de sus efectos observados. Muchos de estos problemas están "mal planteados" según la definición del matemático Jacques Hadamard, es decir, no garantizan la existencia, unicidad y estabilidad de la solución [73].

1.3.4. Categorías Principales de las Técnicas de Elastografía Ultrasónica

Las técnicas de elastografía ultrasónica se pueden clasificar según el tipo de estímulo aplicado: cuasi-estático o dinámico (que a su vez puede ser armónico o transitorio) [60,70] (Figuras 1.7 – 1.8).

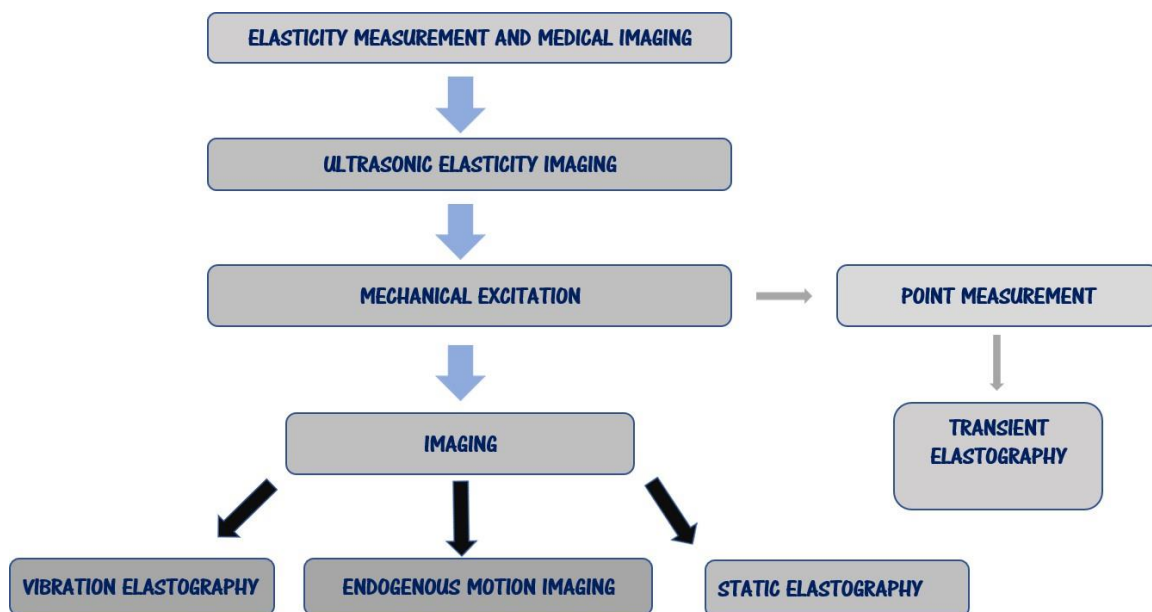


Figura 1.7. Esquema de imagen de elasticidad por ultrasonido mediante una excitación mecánica externa.

Una de las técnicas pioneras fue la sonoelastografía de amplitud de vibración (VASE), que aplicaba una vibración continua de baja frecuencia para excitar ondas de cizalla internas y usaba el Doppler color para visualizar la respuesta del tejido [74].

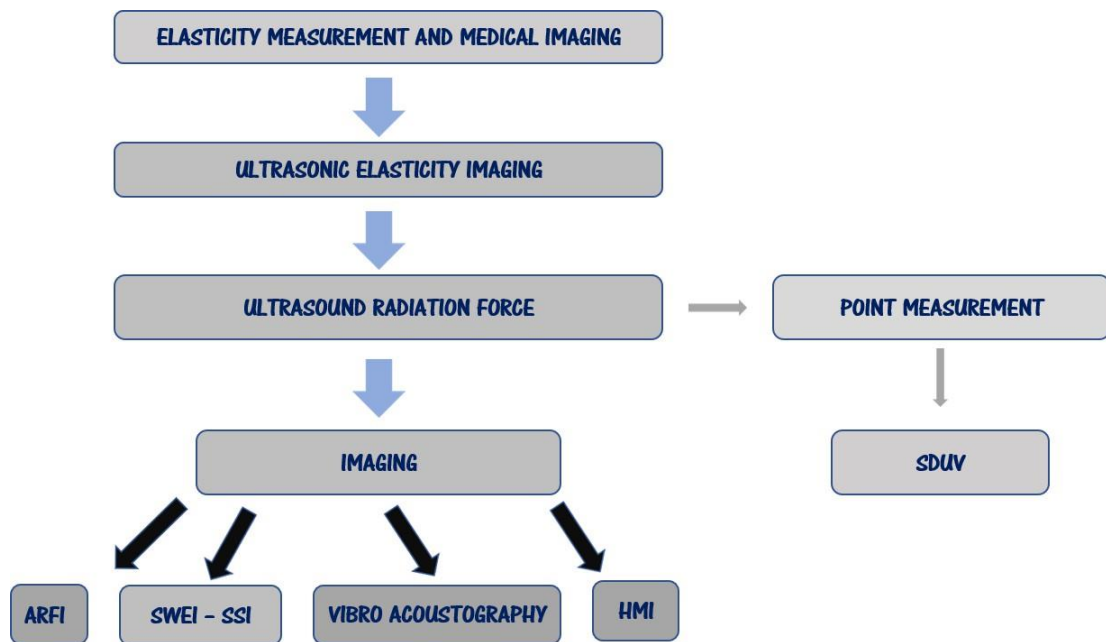


Figura 1.8. Esquema de imagen de elasticidad por ultrasonido mediante fuerza de radiación acústica.

Las técnicas de Elastografía por Ultrasonido Cuasi-estáticas se basan en aplicar una compresión lenta y medir la deformación resultante.

A. Elastografía de Deformación (SE - Strain Elastography) Introducida por Ophir y colaboradores en 1991 [75], esta técnica es cualitativa o semicuantitativa. Se aplica una ligera compresión manual con el transductor o se aprovechan movimientos fisiológicos (respiración, latido cardíaco). El desplazamiento del tejido se mide comparando los ecos antes y después de la compresión (Figura 1.9).

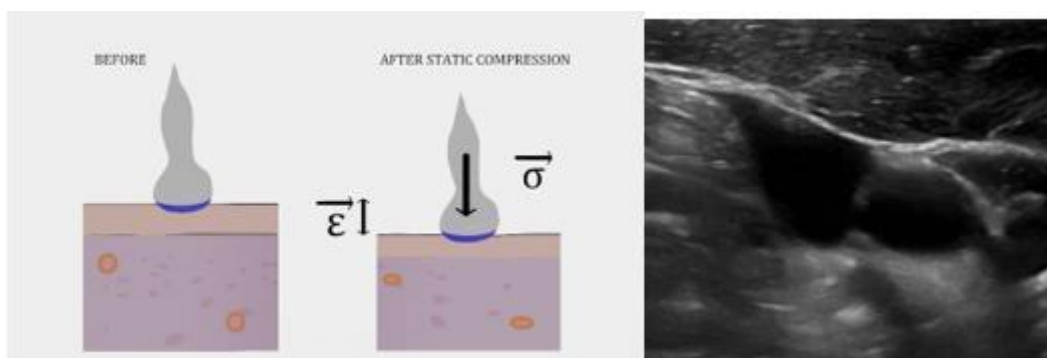


Figura 1.9. En la elastografía de deformación, un movimiento tisular generado por compresión manual o fisiológica se mide en el plano axial.

Los tejidos más blandos se deforman más que los rígidos ante el mismo estrés (Figura 1.10). El resultado se muestra como un mapa de color (elastograma) superpuesto a la imagen en modo B. Generalmente, el azul indica tejido blando (alta deformación) y el rojo tejido rígido (baja deformación) (Figura 1.11).

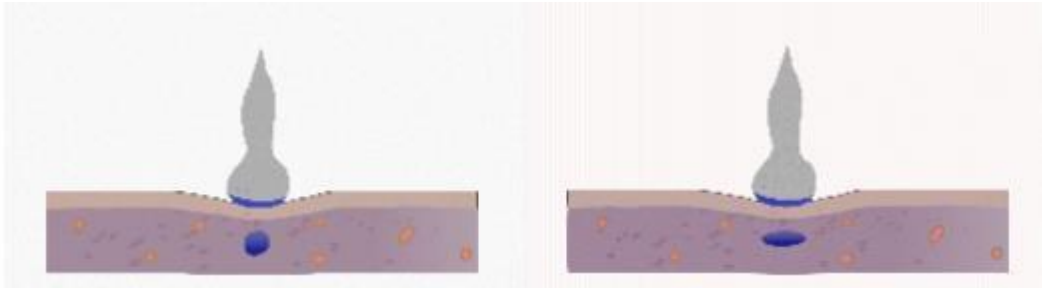


Figura 1.10. Ante un estrés aplicado, los tejidos blandos se deforman más que los tejidos rígidos.

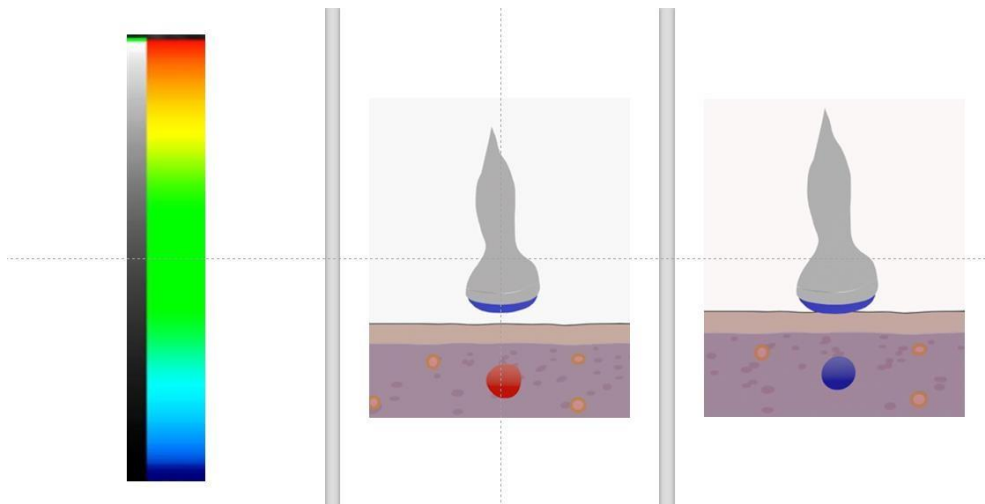


Figura 1.11. Mapa de color de un elastograma, donde el azul suele representar tejido blando y el rojo, tejido rígido.

Una medida semicuantitativa es la relación de deformación (Strain Ratio), que compara la deformación de una lesión con la de un tejido de referencia sano adyacente (Figura 1.12) [61].

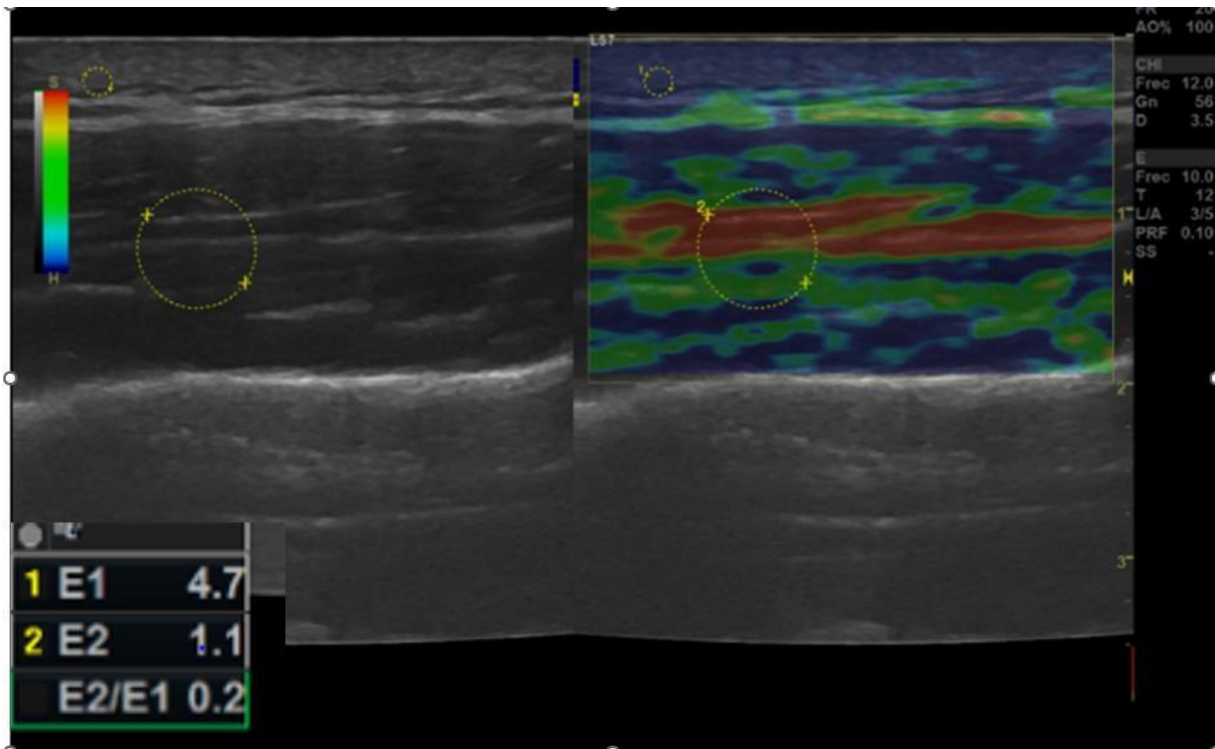


Figura 1.12. La relación de deformación compara la deformación de una lesión con la de un tejido de referencia. Un valor >1 indica que la lesión es más rígida.

Esta técnica tiene limitaciones, como la dificultad de aplicar una compresión uniforme, la dependencia del operador y la aparición de artefactos (cruz de Malta, cáscara de huevo) [76]. Todos los equipos disponen de un indicador de calidad para validar la compresión aplicada (Figura 1.13).

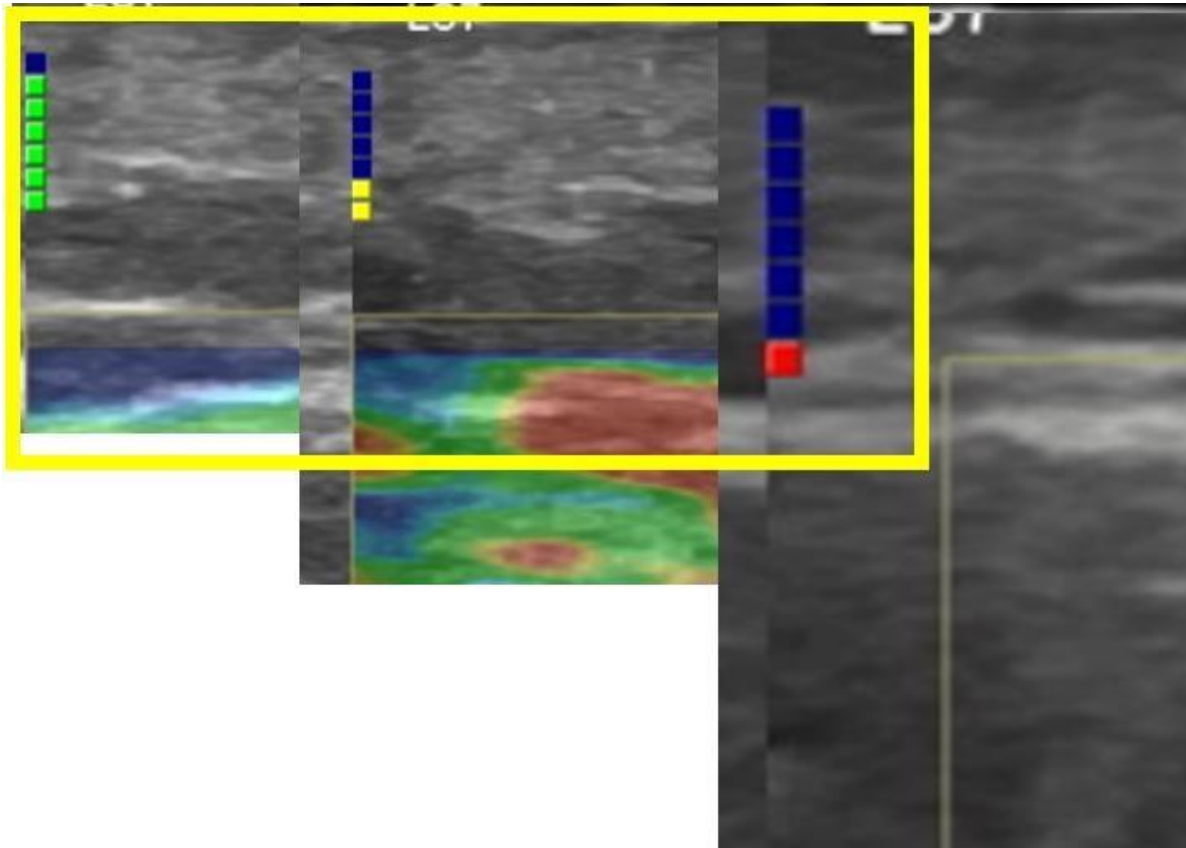


Figura 1.13. Indicador de calidad del elastograma. El color verde indica una medición precisa y válida.

B. Imagen por Impulso de Fuerza de Radiación Acústica (ARFI) A diferencia de la SE, la imagen ARFI genera la excitación mecánica de forma interna, utilizando un pulso de ultrasonido enfocado, de mayor duración y potencia (impulso de fuerza de radiación acústica). Esta fuerza se aplica directamente en el tejido de interés, lo que elimina la variabilidad del operador y mejora la precisión. La respuesta del tejido (desplazamiento) es inversamente proporcional a su rigidez [60, 70, 77].

1.3.5 Imagen por Ondas de Corte (Shear Wave Imaging - SWI)

Este es el grupo más grande de técnicas elastográficas. Emplean fenómenos de ondas de cizalladura.

Elastografía Transitoria (TE)

Propuesta por Fink y Sandrin, esta técnica induce ondas de cizalla transitorias mediante un vibrador mecánico externo. El equipo más conocido es el FibroScan®, ampliamente validado para evaluar la fibrosis hepática (Figura 1.14). Mide la rigidez hepática (LSM), la esteatosis (CAP) y la rigidez del bazo (SSM) [79].

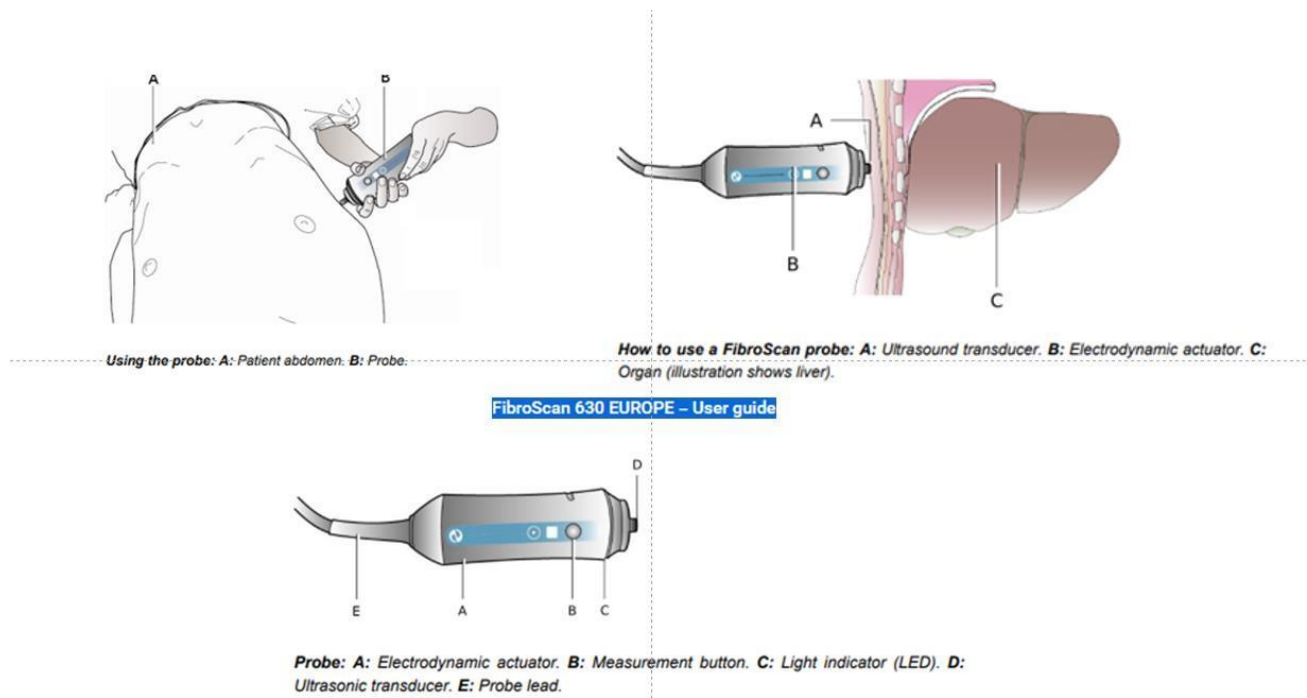


Figura 1.14. Técnica y aplicación del FibroScan® en la evaluación hepática.

Elastografía de Ondas de Cizalla (SWE) basada en ARF

Estas técnicas utilizan la fuerza de radiación acústica (ARF) para generar las ondas de cizalla [80, 81].

Elastografía de Ondas de Cizalla Puntual (pSWE)

También conocida como ARFI cuantitativo, esta técnica genera un pulso ARF en una pequeña región de interés (ROI) y mide la velocidad de las ondas de cizalla resultantes para calcular la rigidez en ese punto. Su ventaja es poder seleccionar el área a estudiar, evitando vasos o conductos, pero no es una técnica en tiempo real y el área de estudio es pequeña [77].

Imagen de Elasticidad de Ondas de Cizalla (SWEI)

Desarrollada por Sarvazyan, esta técnica también usa ARF para generar ondas de cizalla. La velocidad de estas ondas (que depende de la rigidez) se mide cronometrando su llegada a diferentes puntos a una distancia conocida.

Imagen de Cizalladura Supersónica (SSI)

Descrita por Bercoff, esta técnica combina la excitación por ARF con una imagen por ultrasonido ultrarrápida (miles de imágenes por segundo). La fuente de ARF se mueve a una velocidad superior a la de las ondas de cizalla, creando un "cono de Mach" de ondas casi planas, lo que mejora la penetración y la calidad de la señal (Figura 1.15) [81].

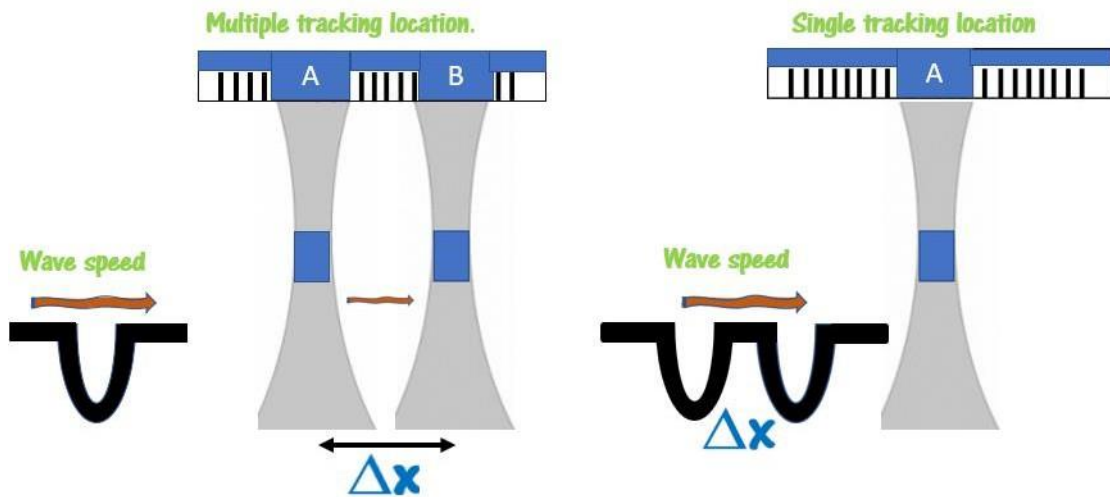


Figura 1.15. Track Location.

1.3.6 Otras técnicas avanzadas

Existen múltiples variantes desarrolladas para mejorar la calidad de imagen, la penetración o superar limitaciones específicas:

Vibro-acustografía (VA): Utiliza dos haces de ultrasonido a frecuencias ligeramente diferentes para generar una vibración y registra el sonido emitido por el tejido (Figura 1.16). Es útil para detectar microcalcificaciones [82 ,83].

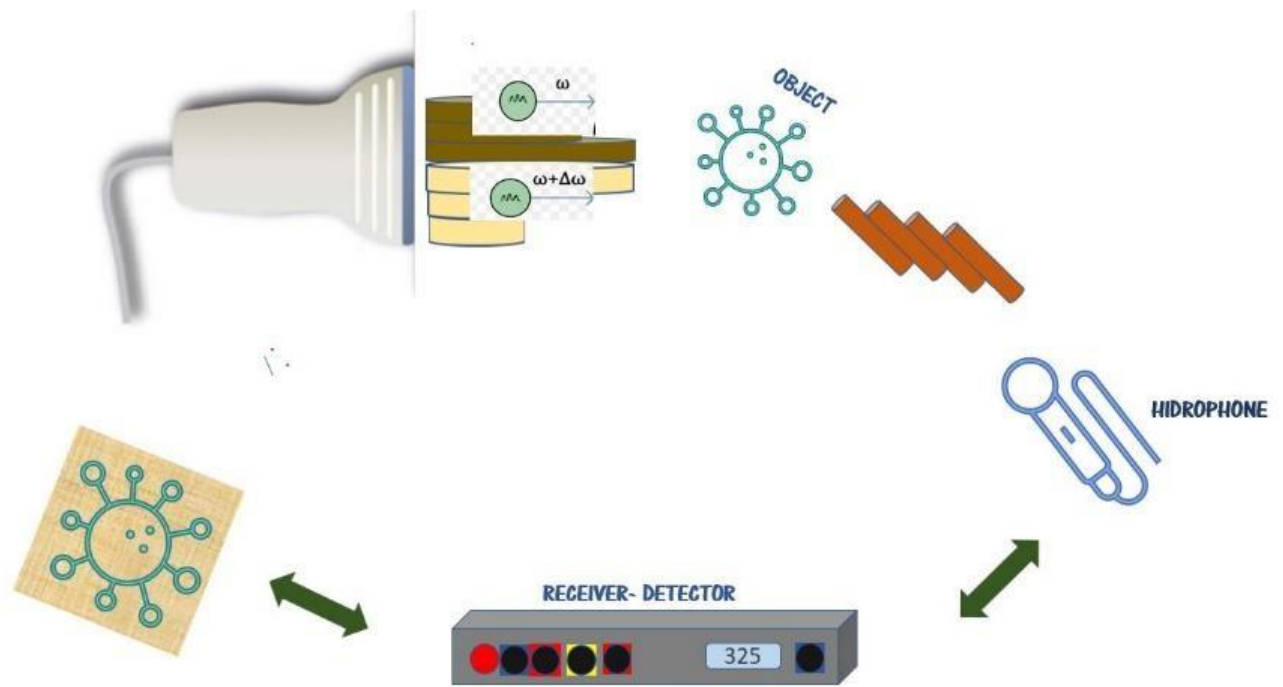


Figura 1.16. Vibroacustografía (VA): Al concentrar dos haces de ultrasonido con frecuencias ligeramente diferentes en una misma región, la vibroacustografía genera un campo acústico y una fuerza de radiación ultrasónica modulada. Un hidrófono colocado cerca del área capta las emisiones sonoras para formar una imagen.

- Imagen de Movimiento Armónico (HMI): Induce desplazamientos oscilatorios en el foco sin necesidad de contacto. Es muy útil para monitorizar en tiempo real tratamientos como el ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) [84].
- Fuerza de Radiación de Ultrasonido Modulada Espacialmente (SMURF): Genera una onda de cizalla con una longitud de onda conocida, a partir de la cual se calcula la velocidad [81,85].
- Elastografía de Cizalla de Empuje en Peine (CUSE): Utiliza múltiples fuentes de ondas de cizalla simultáneas (en un patrón de "peine") para cubrir todo el campo de visión y superar la atenuación de la señal [86] (Figura 1.17).
- Elastografía Armónica (HE): Utiliza una fuente de vibración externa de onda continua. Incluye técnicas como la vibro-elastografía [87,88], las ondas progresivas (Crawling waves) [89], la elastografía armónica temporal 2D (2D-THE) [90 ,91] y la elastografía de ondas de cizalla reverberantes (RSWE), que aprovecha las reflexiones de las ondas para obtener una señal más robusta en tejidos profundos [92].

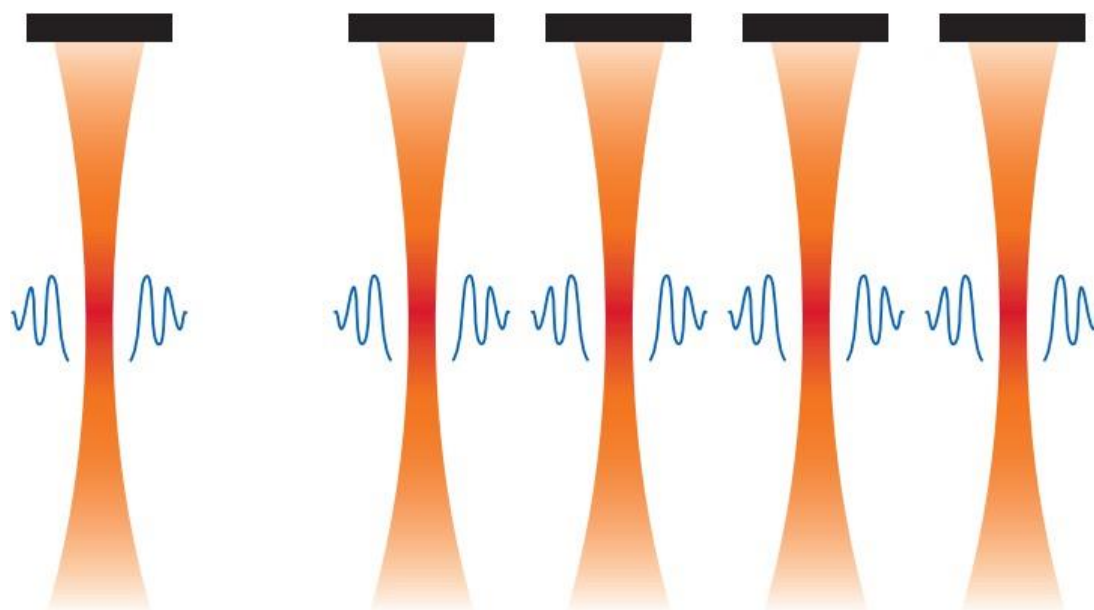


Figura 1.17. Comparación entre haces de empuje únicos y haces de empuje simultáneos en un patrón en forma de peine.

A modo de resumen, se proporciona una cronología del desarrollo de estos métodos (Figura 1.18).

1990	VIBRATION-AMPLITUDE SONOELASTOGRAPHY LERNER Y PARKER
1991	STRAIN ELASTOGRAPHY OPHIR
1998	SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IMAGING SARVAZIAN
1999	ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE (ARFI) NIGHTINGALE
1999	VIBRO ACOUSTOGRAPHY FATEMI AND GREENLEAF
2003	HARMONIC MOTION IMAGING KONOFAGU
2003	TRANSIENT ELASTOGRAPHY FINK AND SANDRIN
2003	COMB-PUSH ULTRASOUND SHEAR ELASTOGRAPHY SONG
2004	SUPERSONIC SHEAR IMAGING BERCOFF
2004	CRAWLING WAVES ELASTOGRAPHY WU
2006	VIBROELASTOGRAPHY TURGAY- ROHLING
2019	REVERBERANT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY ORMACHEA -PARKER

Figura 1.18. Cronología del desarrollo de los métodos de imagen elastográfica en los últimos treinta años.

Para obtener mediciones cuantitativas fiables, es esencial seguir un protocolo riguroso (Figuras 1.19, 1.20 y 1.21):

1. Validez del elastograma: Utilizar siempre el indicador de calidad del equipo. Solo medir si el indicador muestra que la adquisición es válida.
2. Posición de la ROI: Ajustar la región de interés a la estructura de interés, guiándose por la imagen en modo B.
3. Tamaño de la ROI: Ajustar el tamaño para evitar incluir artefactos o estructuras adyacentes de diferente rigidez. No hay un consenso sobre un tamaño único.
4. Número de mediciones: Se recomienda un mínimo de 3-5 mediciones para juzgar la variabilidad y usar el valor mediano.
5. Factor de calidad (IQR/M): El ratio Rango Intercuartílico / Mediana debe ser bajo (generalmente $\leq 30\%$ para kPa, $\leq 15\%$ para m/s) para asegurar la consistencia.
6. Protocolo: Seguir un protocolo estandarizado (posición del paciente, reposo previo, etc.) y realizar los controles siempre con el mismo equipo [93].

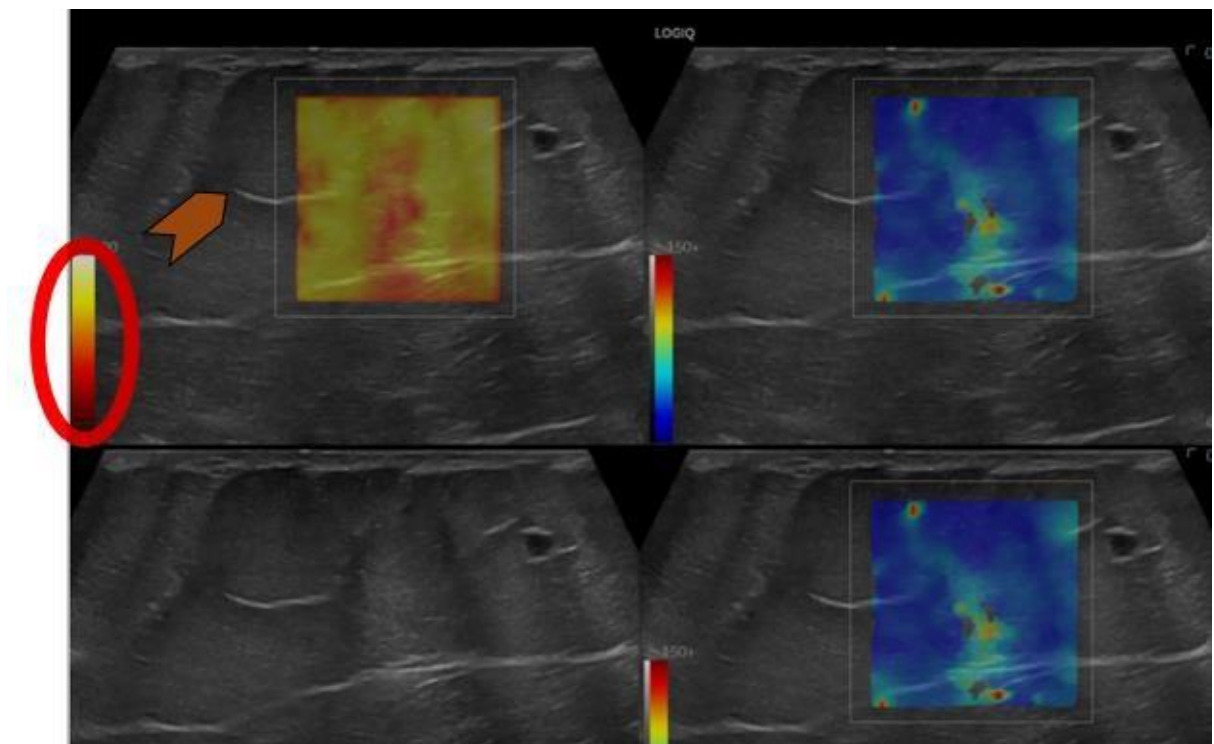


Figura 1.19:

Una característica fundamental de la elastografía por impulso de radiación de fuerza de cizalladura (SWEI) es proporcionar de forma objetiva un valor de la rigidez de los tejidos como expresión de sus propiedades mecánicas. Sin embargo, este valor solo será representativo si la medición se realiza conforme a los criterios de calidad establecidos por el equipo. De este modo, en nuestro equipo, los valores obtenidos en las zonas rojas del indicador de calidad no serán válidos; en otras palabras, las zonas de color amarillo pálido o blanco serán las óptimas para la medición de la rigidez del tejido.

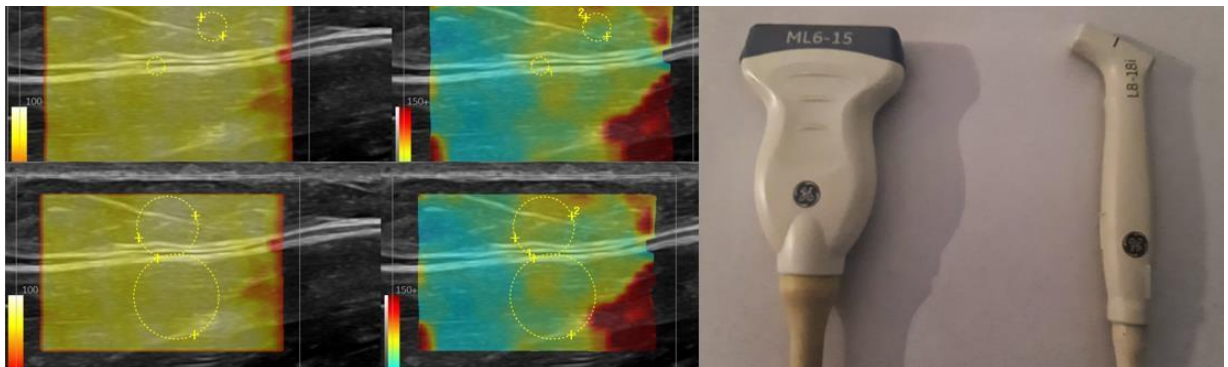


Figura 1.20:

Existe controversia sobre cuál debería ser el tamaño óptimo de la región de interés (ROI) sobre la que medir la rigidez o la velocidad del tejido.

Esto dependerá de la estructura que se desea estudiar y del transductor utilizado.

En general, debe ajustarse lo suficiente para no incluir estructuras que puedan alterar el valor medio de la medición, y en el caso de estructuras muy heterogéneas, las mediciones deben realizarse en cada una de las zonas diferenciadas.

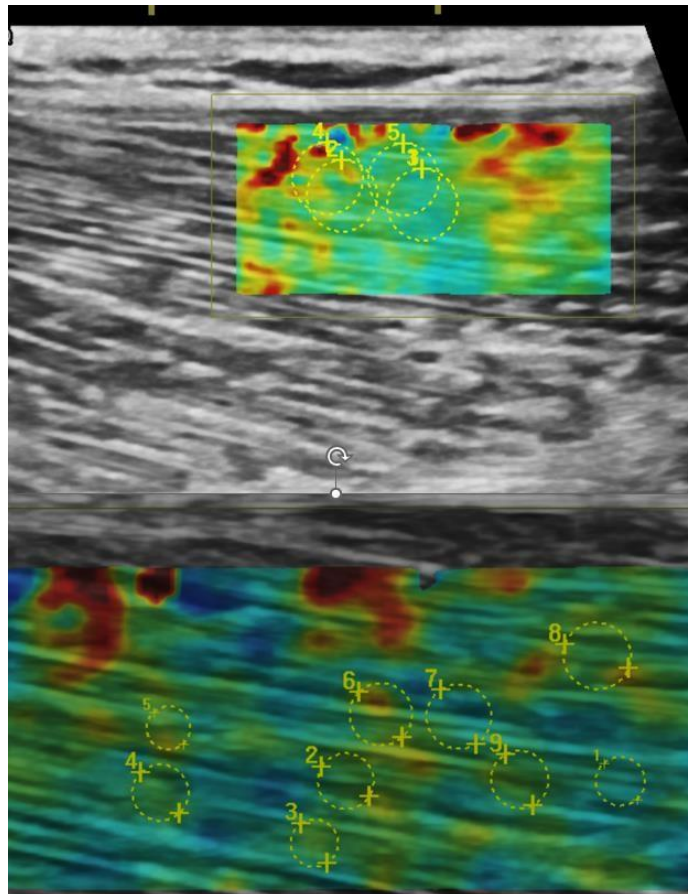


Figura 1.21. Se acepta que se deben realizar al menos tres mediciones, y se recomienda realizar cinco siempre que sea posible.

2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

2.1. Hipótesis

La presente tesis se fundamenta en la hipótesis central de que la ecografía multimodal —integrando el Modo B, el Power Doppler y, de forma pivotal, la elastografía por ondas de corte— constituye una herramienta útil para la evaluación de la afectación articular en el Lupus Eritematoso Sistémico.

Se postula que este enfoque no solo supera las limitaciones de la exploración física, sino que también ofrece una alternativa diagnóstica y pronóstica robusta, accesible y comparable a la RM, permitiendo redefinir los conceptos de actividad y remisión en la artropatía lúpica.

De esta premisa central se derivan las siguientes hipótesis específicas:

1. Existencia de una carga de enfermedad subclínica significativa: Se hipotetiza que los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, incluidos aquellos clínicamente asintomáticos o con solo artralgias, presentan valores de rigidez sinovial medidos por elastografía por ondas de corte significativamente más elevados en comparación con controles sanos. Este hallazgo demostraría la existencia de una inflamación tisular activa no detectable mediante la evaluación clínica convencional.
2. Validación diagnóstica de la elastografía por ondas de corte frente al patrón de referencia: Se plantea que la elastografía por ondas de corte posee una concordancia diagnóstica sustancial con la RM con contraste (patrón de referencia para sinovitis activa). Se espera que la elastografía por ondas de corte muestre una sensibilidad superior a la del Power Doppler para la detección de inflamación sinovial, al ser capaz de cuantificar las alteraciones biomecánicas del tejido (componente celular y fibrótico) que no necesariamente cursan con hipervascularización.
3. Correlación de los hallazgos de imagen con el pronóstico clínico: Se hipotetiza que los marcadores de inflamación activa detectados por ecografía se asocian con peores resultados a largo plazo.
4. Impacto de la sinovitis en la calidad de vida: Se conjetura que la presencia de sinovitis (tanto clínica como subclínica) detectada mediante técnicas de imagen avanzadas influye negativamente en la calidad de vida de los pacientes, manifestándose en mayores niveles de dolor, fatiga y discapacidad funcional (medidos por Patient-Reported Outcomes), explicando así síntomas persistentes a menudo disociados de la exploración física.

2.2. Justificación

La justificación de esta investigación emana de una necesidad clínica crítica y no resuelta en el manejo del LES: la profunda disociación entre los síntomas del paciente, los hallazgos del examen físico y la actividad inflamatoria real a nivel articular. La evaluación musculoesquelética tradicional, basada en la clínica, subestima de forma sistemática la carga de sinovitis, lo que conduce a un infratratamiento, a la persistencia de síntomas que merman la calidad de vida y, en última instancia, a la progresión de un daño estructural que se creía infrecuente en esta patología.

Aunque la RM con contraste se considera el patrón de referencia para detectar sinovitis activa, su elevado coste, su limitada accesibilidad y la imposibilidad de usarla para un seguimiento seriado y dinámico la convierten en una herramienta inviable para la práctica clínica rutinaria. Esta brecha diagnóstica exige el desarrollo y la validación de alternativas más eficientes, accesibles y seguras.

Este proyecto se justifica por su abordaje directo de este problema, proponiendo la ecografía multimodal como un nuevo estándar en la evaluación articular del LES. La idoneidad de este enfoque reside en su capacidad para ofrecer una caracterización tisular completa y en tiempo real:

- Análisis morfológico (Modo B): Para la detección de hipertrofia sinovial y derrame.
- Análisis de vascularización (Power Doppler): Para identificar la neovascularización, un marcador de inflamación aguda y agresividad.
- Análisis biomecánico (Elastografía SWE): Para cuantificar la rigidez tisular, un correlato físico directo de la inflamación celular y la fibrosis que a menudo es "silente" al Doppler.

Por tanto, la relevancia de esta tesis es doble. Primero, valida rigurosamente el rendimiento diagnóstico de la ecografía multimodal, y específicamente de la SWE, comparándolo con el patrón de referencia (RM), para establecer su fiabilidad técnica. Segundo, explora la relevancia clínica y pronóstica de estos hallazgos en una cohorte amplia de pacientes. Al demostrar que la sinovitis subclínica es una entidad prevalente y cuantificable, y que ciertos hallazgos ecográficos se asocian con un peor pronóstico, este trabajo aporta la evidencia necesaria para transformar el manejo clínico, optimizar las decisiones terapéuticas y avanzar hacia una medicina de precisión en el tratamiento de la afectación articular del LES.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal

El objetivo principal de esta tesis es evaluar la utilidad diagnóstica y la relevancia clínico-pronóstica de la ecografía multimodal, con especial énfasis en SWE, para la caracterización de la afectación articular en pacientes con LES.

3.2. Objetivos Secundarios

Para alcanzar el objetivo principal, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Cuantificar la carga de enfermedad subclínica: Medir y comparar la rigidez sinovial (kPa) mediante SWE en la cohorte de pacientes con LES —estratificados por su estado clínico en grupos de artritis, artralgia y asintomáticos— frente a un grupo de control sano, para determinar la prevalencia y magnitud de la sinovitis subclínica.
2. Validar el rendimiento diagnóstico de la ecografía multimodal: Evaluar la concordancia diagnóstica de las diferentes técnicas ecográficas (Modo B, Power Doppler y SWE) con la RM como patrón de referencia, para establecer su fiabilidad en la detección de hipertrofia sinovial y sinovitis activa.
3. Establecer el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos: Analizar la correlación entre los parámetros de imagen (valores de rigidez en SWE y presencia de señal PDU) y los marcadores de pronóstico de la enfermedad, incluyendo los índices de actividad (SLEDAI), el daño orgánico acumulado (SLICC-SDI) y los datos serológicos.
4. Evaluar el impacto en la calidad de vida: Investigar la asociación entre la presencia de sinovitis (tanto clínica como subclínica) detectada por imagen y su impacto en la calidad de vida, medido a través de los resultados reportados por los pacientes en dominios como el dolor, la fatiga y la discapacidad funcional (HAQ).

4. METODOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

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

- Trabajo 1, denominado Elasto-LES: evaluación de la prevalencia de alteraciones ecográficas y sus correlaciones clínicas en una cohorte amplia de pacientes con LES y controles sanos.
- Trabajo 2, denominado Elasto-RM LES: evaluación del rendimiento diagnóstico de las técnicas ecográficas (Modo-B, PDU, SWE) comparándolas con la RM como patrón de referencia.

Se expone a continuación la metodología detallada para cada uno de los trabajos.

4.1 Trabajo 1: Estudio de cohorte "Elasto-LES"

Diseño y Población de Estudio: Se diseñó un estudio transversal y monocéntrico, llevado a cabo entre febrero de 2021 y abril de 2023. Se incluyeron consecutivamente pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012 [32] procedentes de la consulta monográfica de LES del servicio de Reumatología de nuestro centro. Se reclutaron 60 pacientes con LES y un grupo control de 20 sujetos sanos, emparejados por características sociodemográficas. Los pacientes con LES se estratificaron en tres grupos de 20 participantes cada uno, según su estado clínico en los últimos 6 meses:

- Grupo 1 (G1 - Artritis): Pacientes con artritis de muñeca y/o mano, confirmada mediante exploración física por un reumatólogo experto.
- Grupo 2 (G2 - Artralgia): Pacientes con artralgia de características inflamatorias en muñeca y/o mano, sin artritis objetivable en la exploración.
- Grupo 3 (G3 - Asintomáticos): Pacientes con LES sin síntomas de artritis ni artralgia en muñecas y/o manos.
- Grupo 4 (G4 - Control Sano): Sujetos voluntarios sin dolor ni tumefacción articular y sin antecedentes personales o familiares de enfermedades reumáticas.

Criterios de exclusión generales: Artropatía de Jaccoud, síndromes de solapamiento (overlap), enfermedad mixta del tejido conectivo, positividad para FR y/o ACPA, artrosis sintomática de manos, cirugía previa de manos o neoplasia activa.

Variables y Recogida de Datos: Se realizó una recogida de datos retrospectiva a partir de las historias clínicas y prospectiva en la visita de inclusión.

- Datos Clínico-demográficos: Edad, sexo, duración de la enfermedad, IMC, etnia, tabaquismo, afectación de órganos, índices de actividad (SLEDAI) y de daño acumulado (SLICC-SDI).
- Datos Serológicos: ANA, anti-DNA, Complemento (C3, C4), anti-Sm, anti-Ro, y anticuerpos antifosfolípidos.
- Resultados Reportados por el Paciente (PROs): En la visita de inclusión, los pacientes completaron cuestionarios para evaluar el dolor (escala numérica 0-10), la fatiga (Fatigue Severity Scale, FSS-9) y el grado de discapacidad física (Health Assessment Questionnaire, HAQ).

Protocolo de Imagen y Definiciones: Se realizaron evaluaciones basales mediante ecografía B-mode, SWE y PDU en la mano y muñeca no dominante de los participantes. Se utilizó un ecógrafo LOGIQ E9 de panel plano (General Electric), equipado con un transductor lineal de alta frecuencia (4–15 MHz), operado por un radiólogo con amplia experiencia en imagen musculoesquelética y en técnicas de elastografía.

En el momento inicial, se llevó a cabo una evaluación ecográfica B-mode siguiendo los protocolos de EULAR, mediante barridos axiales y longitudinales para detectar y cuantificar signos de sinovitis significativa. Se exploraron las caras dorsales de las siguientes articulaciones: radiocarpiana, ulnocarpiana, intercarpiana, metacarpofalángicas (MCP) de 2.^a a 5.^a y las interfalángicas proximales (IFP) de 2.^a a 5.^a, resultando en 11 articulaciones examinadas por paciente.

Posteriormente, se aplicó la escala de gradación B-mode definida por EULAR-OMERACT para evaluar la hipertrofia sinovial. Se realizaron múltiples mediciones en la superficie sinovial para identificar posibles variaciones regionales.

Los valores de SWE se analizaron comparando los tres grupos de pacientes (G1–G3) entre sí, así como frente al grupo control (G4), incluyendo también un análisis por articulación individual. Asimismo, se valoró la captación Doppler en cada articulación como marcador de actividad vascular inflamatoria.

Para garantizar la homogeneidad en la adquisición y el análisis de las imágenes, todas las ecografías fueron realizadas por un único radiólogo experto en patología musculoesquelética. De forma complementaria, un segundo radiólogo revisó de manera independiente y enmascarada el 100 % de las imágenes. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso, y la concordancia interobservador se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC), que mostró una concordancia excelente ($ICC > 0,85$) tanto para SWE como para Doppler.

Se optó por estudiar la mano no dominante para evitar sesgos derivados del uso repetitivo o sobrecarga funcional, ya que en enfermedades autoinmunes como el LES, estas condiciones pueden inducir sinovitis mecánica o brotes inflamatorios localizados en la mano dominante, lo que podría interferir en la evaluación objetiva del compromiso articular.

El punto de corte de 30 kPa para la detección de sinovitis se seleccionó con base en un estudio retrospectivo de 2023 [57], en el cual se compararon valores de rigidez articular en 29 pacientes y 29 controles mediante SWE. El estudio evidenció diferencias significativas entre los grupos, especialmente en patologías inflamatorias como el LES, la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. El umbral de 30 kPa se consideró suficientemente específico para diferenciar sinovitis inflamatoria de estructuras articulares normales, minimizando el riesgo de falsos positivos. Aunque la bibliografía sobre puntos de corte en SWE aún es limitada, este valor ofrece una primera referencia razonable y clínicamente útil para la detección de alteraciones inflamatorias reales.

Análisis Estadístico: Se evaluó la distribución de las variables continuas mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, la cual no fue superada. No obstante, al revisar los gráficos Q-Q de los datos de SWE, se observó solo una ligera desviación respecto a la normalidad. Por esta razón, se decidió realizar el análisis estadístico utilizando tanto pruebas paramétricas (T de Student, ANOVA) como no paramétricas (Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis).

Para las variables categóricas, se aplicaron pruebas de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2). En aquellos casos en los que se evaluaron variables con más de dos categorías, se realizaron análisis post-hoc por pares para identificar diferencias específicas. Los análisis post-hoc aplicados fueron la prueba de Tukey HSD (tras resultados significativos en ANOVA) y la prueba Z (tras resultados significativos en chi-cuadrado).

En primer lugar, se compararon las características basales entre los cuatro grupos (para variables demográficas) y entre los tres grupos de pacientes (para variables clínicas), utilizando ANOVA y H de Kruskal-Wallis. Posteriormente, se analizaron los datos de SWE y PDU comparando el conjunto

de pacientes (G1, G2 y G3) frente al grupo control (G4), utilizando la prueba de T de Student/Mann-Whitney para las variables continuas, y la prueba exacta de Fisher para las categóricas. Estas comparaciones se realizaron tanto considerando el total de articulaciones evaluadas por sujeto (11 por individuo), como de forma específica por cada articulación.

El mismo enfoque se aplicó para comparar exclusivamente los tres grupos de pacientes entre sí, empleando ANOVA o H de Kruskal-Wallis, y la prueba de chi-cuadrado según el tipo de variable.

Finalmente, la asociación entre los valores de SWE y PDU con las variables clínicas se exploró mediante la prueba de correlación de Spearman y la prueba exacta de Fisher, respectivamente.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el mismo enfoque metodológico en las distintas fases del estudio.

4.2 Trabajo 2: Estudio comparativo "Elasto-RM LES"

Diseño y Población de Estudio: Se diseñó un estudio observacional transversal para evaluar el rendimiento diagnóstico de la ecografía, llevado a cabo entre junio de 2021 y abril de 2023. Todos los pacientes se sometieron primero a una RM de mano y muñeca no dominante sin y con contraste, seguida de una evaluación ecográfica multimodal completa (Modo B, PDU, SWE). El intervalo medio entre ambas pruebas de imagen fue de 12,7 días (rango: 2-30 días). Criterios de exclusión: Idénticos a los del Trabajo 1.

Variables y Herramientas Especiales: El objetivo fue la comparación directa entre técnicas. Las variables fueron dicotómicas (presencia/ausencia de hallazgo).

- Patrón de Referencia (GOLD STANDARD):
 - RM sin contraste (RMH): Considerada el “gold standard” para el diagnóstico de hipertrofia sinovial. Definición de hipertrofia sinovial en RM: engrosamiento de la membrana sinovial visible como una imagen isointensa o ligeramente hipointensa en T1, e hiperintensa en secuencias sensibles al líquido, sin necesidad de realce con contraste. Se asocia a proliferación sinovial crónica o persistente, y puede estar presente sin actividad inflamatoria aguda.
 - RM con contraste (RMS): Considerada el " gold standard " para el diagnóstico de sinovitis activa. Definición de sinovitis activa en RM: presencia simultánea de hipertrofia sinovial y realce precoz y sostenido de la sinovia tras la administración de

contraste, indicando hiperemia e incremento de la permeabilidad vascular propios de un proceso inflamatorio activo.

- Técnicas a Evaluar:
 - Ecografía Modo B (ECO): Para hipertrofia sinovial.
 - SWE: Para sinovitis (definida como rigidez > 30 kPa).
 - Power Doppler (PDU): Para sinovitis activa (definida por presencia de señal doppler positivo).

Protocolo de Imagen y Definiciones (Figuras 4.1, 4.2 , 4.3):

- RM: Se realizó en un equipo SIGNA 1.5T (General Electric), Incluyendo secuencias SE, potenciadas en T1 y T2 con supresión grasa, y secuencias STIR, en los planos axial y coronal. Para la valoración del comportamiento con el contraste endovenoso (ácido gadotérico), se realizaron secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa antes y después de la administración del contraste en los planos axial y coronal. Dos radiólogos expertos, ciegos a los hallazgos ecográficos, evaluaron las imágenes por consenso.
- Ecografía multimodal (B-Mode, SWE y PDU): Realizada por un radiólogo experto, ciego a los resultados de la RM, siguiendo el mismo protocolo que en el Trabajo 1. La única diferencia metodológica es que, en este trabajo, las articulaciones radioulnar distal y radiocarpiana fueron consideradas como una única articulación (muñeca, 'mn'). Esta adaptación se realizó para homogeneizar la comparación de resultados con la RM, donde dicha región fue evaluada como una sola unidad anatómica.

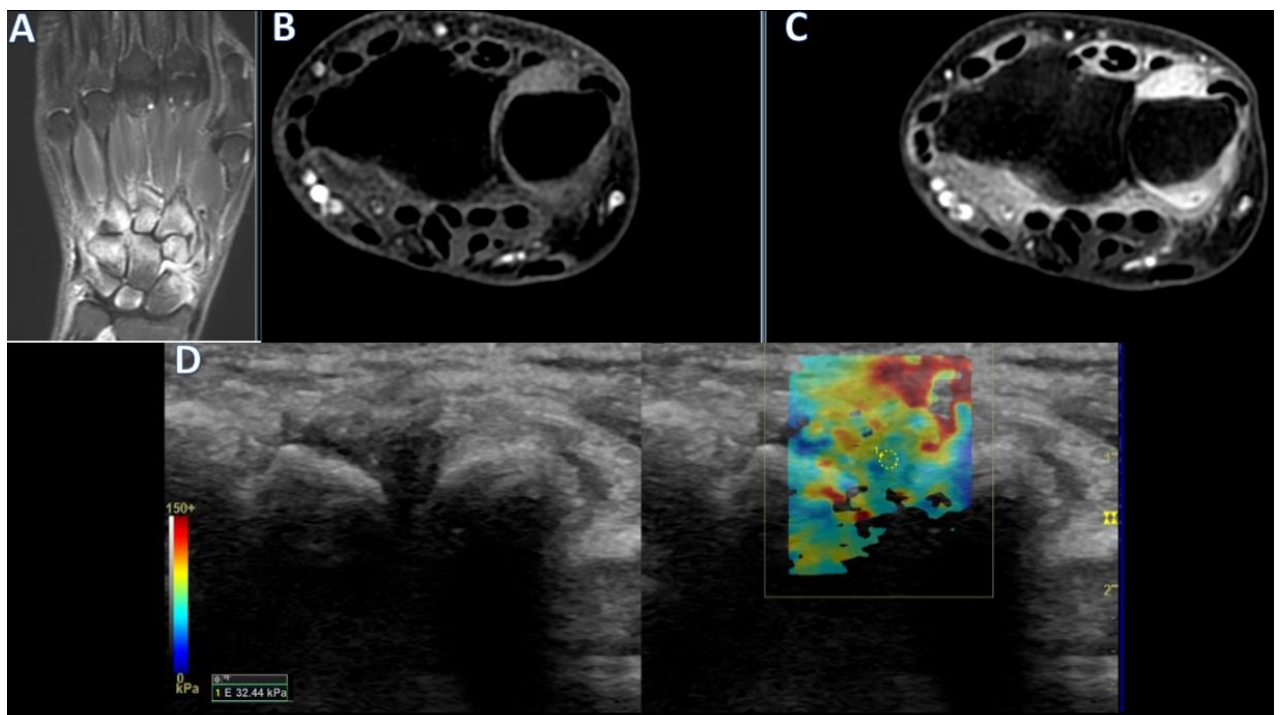


Figura 4.1. Comparación multimodal de la sinovitis en la articulación de la muñeca de una

paciente de 48 años con LES.

(A) RM coronal ponderada en T2 con supresión grasa de la muñeca que muestra edema óseo y engrosamiento sinovial en la región carpiana e intercarpiana.

(B) RM axial ponderada en T1 antes de la administración de gadolinio.

(C) RM axial ponderada en T1 post-contraste que demuestra una intensa captación sinovial (hiperintensidad), compatible con sinovitis activa en la articulación de la muñeca.

(D) SWE con mapa de color superpuesto que evidencia un aumento de la rigidez del tejido sinovial, con medición cuantitativa en kilopascales (kPa).

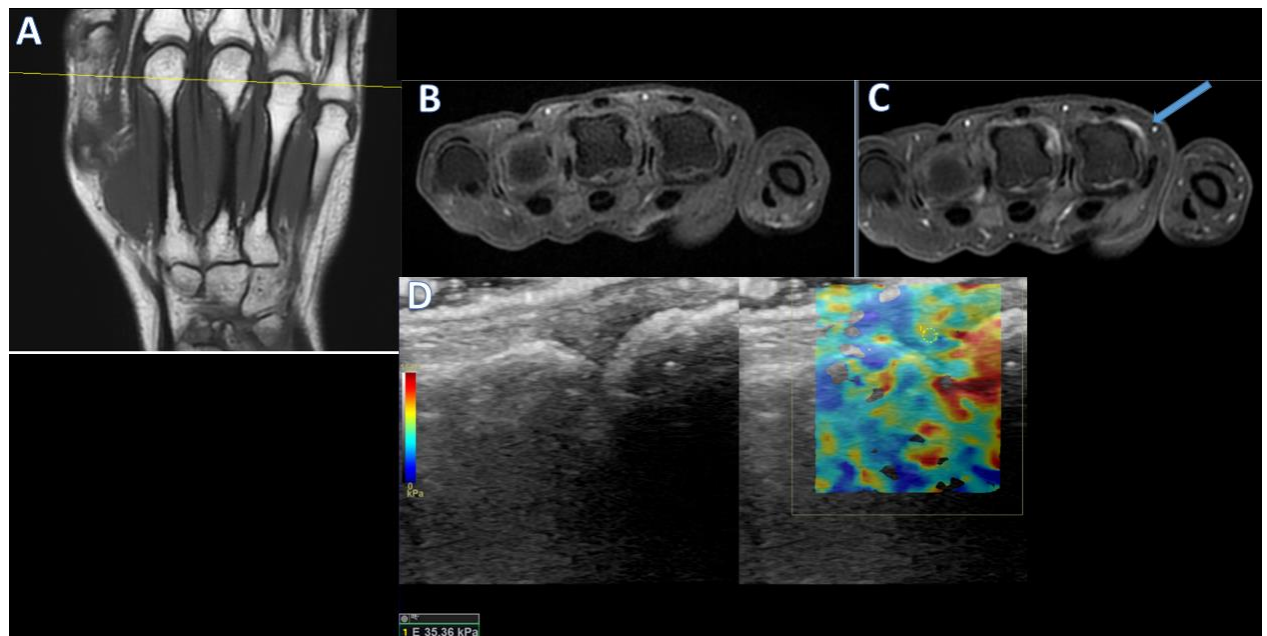


Figura 4.2. Comparación multimodal de la sinovitis en la segunda articulación metacarpofalángica (MCF) de una paciente de 52 años con LES.

(A) RM coronal ponderada en T1 de la muñeca y la mano.

(B) RM axial ponderada en T1 antes de la administración de gadolinio.

(C) RM axial ponderada en T1 post-contraste que demuestra una intensa captación sinovial (flecha), compatible con sinovitis activa en la segunda articulación MCF (flecha azul) y en la tercera MCF.

(D) SWE de la segunda MCF con mapa de color superpuesto que evidencia un aumento de la rigidez del tejido sinovial, con medición cuantitativa expresada en kilopascales (kPa).

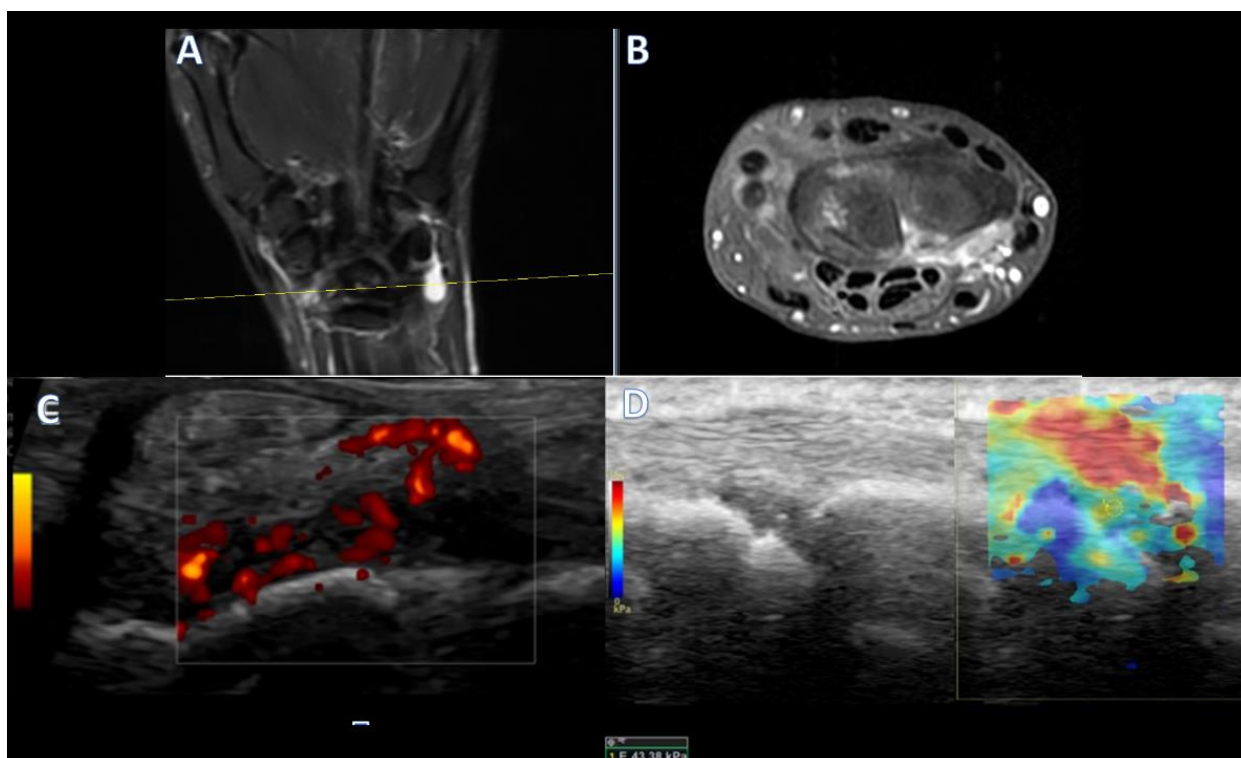


Figura 4.3. Comparación multimodal de la sinovitis en la articulación de la muñeca de una paciente de 54 años con LES.

(A) RM coronal STIR de la articulación de la muñeca.

(B) RM axial ponderada en T1 post-contraste que demuestra una intensa captación sinovial, compatible con sinovitis activa en la articulación de la muñeca.

(C) Ecografía Power Doppler (PDU) que confirma marcada hipervascularización en el interior de la sinovial.

(D) SWE con mapa de color superpuesto que evidencia un aumento de la rigidez del tejido sinovial, con medición cuantitativa expresada en kilopascales (kPa).

4.3 Análisis Estadístico

El análisis principal se centró en la concordancia diagnóstica, medida a través del Índice Kappa de Cohen. Adicionalmente, se calcularon las métricas clásicas de rendimiento diagnóstico: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada técnica ecográfica frente a su respectivo patrón de referencia de RM. Se utilizó el software STATA 15.1. Se consideró significativo un p-valor < 0.05 .

5. RESULTADOS

5.1 Resultados del Trabajo 1 (Elasto-LES)

Desde febrero de 2021 hasta abril de 2023, se incluyó en el estudio una cohorte de 80 participantes (74 mujeres, 6 hombres; edad media 49,13 años $\pm$ 11,66), distribuidos equitativamente en cuatro grupos (G1: 20, G2: 20, G3: 20, G4: 20). No se encontraron diferencias demográficas entre los cuatro grupos (Tabla 1).

Debido a la escasa cantidad de líquido sinovial en varias articulaciones, las mediciones en kPa y Doppler se completaron en 145 articulaciones de las 660 potencialmente evaluables entre los grupos de pacientes (G1, G2, G3), y en 32 de las 220 articulaciones posibles del grupo control (G4).

Entre los pacientes con LES, se observaron diferencias significativas entre los grupos en las siguientes variables: EVA de dolor en las manos (valor de $p = 0,000$); SLEDAI (valor de $p = 0,000$) y SLICC-SDI (valor de $p = 0,050$). El análisis post-hoc mostró que los valores de EVA de dolor en las manos y SLEDAI del grupo G1 fueron significativamente superiores a los de G2 y G3. Por otro lado, el análisis post-hoc de SLICC-SDI no mostró diferencias específicas entre los grupos.

Tabla 1: Variables demográficas. Esta tabla presenta las variables demográficas de los participantes del estudio LES ELASTO.

Nota: Edad: media (desviación estándar); IMC: media (desviación estándar); Duración de la enfermedad: media (desviación estándar); resto de variables: frecuencia absoluta (porcentaje).

Variable	Grupo 1 (LES con artritis)	Grupo 2 (LES con artralgia)	Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	Grupo 4 (Sujetos sanos)	Valor p
n:	20	20	20	20	
Edad (años)	48.5 (11.90)	48.46 (12.20)	49.47 (11.79)	43.35 (13.53)	0.162
Sexo (n = femenino)	16 (80 %)	20 (100 %)	17 (85 %)	17 (85 %)	0.229
Duración de la enfermedad (en años)	9.16 (8.09)	8.06 (6.66)	9.48 (6.80)	—	0.722
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25.22 (4.34)	25.63 (6.00)	26.18 (6.12)	—	0.232
Consumo de tabaco (sí)	5 (25 %)	8 (40 %)	6 (20.69 %)	—	0.341
Etnia					0.352
Blanca	11 (55 %)	10 (50 %)	8 (40 %)	9 (45 %)	
Negra	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Latina	5 (25 %)	6 (30 %)	5 (25 %)	5 (25 %)	
Asiática	2 (10 %)	3 (15 %)	1 (5 %)	4 (20 %)	
Árabe	2 (10 %)	1 (5 %)	1 (5 %)	2 (10 %)	

Comparaciones entre el grupo control y los pacientes: El análisis de los datos de SWE en los pacientes (grupos G1, G2 y G3 combinados) frente al grupo control (G4), mostró una diferencia significativa en las mediciones de rigidez mediante elastografía por ondas de corte (kPa), con un aumento medio de rigidez en los casos de 24,06 kPa (IC 95 %: 19,77–28,36, $p < 0,001$) (Tabla 2).

Tabla 2: Comparaciones entre el grupo control y los pacientes.

	grupo_d	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Rigidez (KpA)	Controles (G4)	32	10.0313	8.38387	1.48207
	Pacientes LES (G1-G3)	145	34.0966	19.07635	1.58420
Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia			
		Inferior		Superior	
-24.06530	2.16939	-28.36405		-19.76655	

Al realizar este análisis por separado en las distintas articulaciones evaluadas, se detectaron valores significativamente más altos en los pacientes en 4 articulaciones: articulación radiocubital, articulación cubitocarpiana, segunda articulación metacarpofalángica y tercera metacarpofalángica.

En cuanto a la presencia de sinovitis (definida por un valor de SWE > 30 kPa), al considerar todas las articulaciones en conjunto, se observó una proporción significativamente mayor en los pacientes que en los controles (53,1 % frente a 3,1 %, valor de $p = 0,000$).

Comparaciones entre los grupos de pacientes con LES (Tabla 3): Entre los grupos de pacientes con LES (G1, G2, G3), no se observaron diferencias relevantes en los valores de rigidez.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de valores elevados > 30 kPa entre los diferentes grupos de casos, aunque se observó una mayor frecuencia en el grupo 3 (asintomáticos).

Tabla 3: Rigidez articular medida en kPa y comparada entre varios grupos (1, 2, 3, 4) y en cada articulación evaluada mediante SWE.

Articulación	Número de articulaciones examinadas	Rigidez media (kPa)	Desviación estándar	Valor p
Articulación radiocarpiana				
Grupo 1 (LES con artritis)	18	30.22	22.808	0.004
Grupo 2 (LES con artralgia)	13	37.23	20.861	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	14	36.71	19.157	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	9	7.67	5.766	
Total	54	29.83	21.676	
Articulación ulnocarpiana				
Grupo 1 (LES con artritis)	7	43.571	25.9863	0.051
Grupo 2 (LES con artralgia)	7	31.200	18.1809	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	10	37.200	21.2069	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	4	6.500	3.1091	
Total	28	32.907	22.6909	
Articulación intercarpiana				
Grupo 1 (LES con artritis)	4	35.50	31.214	0.398
Grupo 2 (LES con artralgia)	3	27.33	15.308	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	4	45.25	21.960	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	2	10.00	2.828	
Total	13	32.69	23.496	
Segunda articulación metacarpofalángica				
Grupo 1 (LES con artritis)	5	30.20	4.324	0.175

Grupo 2 (LES con artralgia)	3	29.33	8.083	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	9	30.00	10.062	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	5	17.20	16.006	
Total	22	27.05	11.274	
Tercera articulación metacarpofalángica				
Grupo 1 (LES con artritis)	4	37.50	30.610	0.071
Grupo 2 (LES con artralgia)	8	32.13	13.217	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	7	31.29	19.371	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	6	9.83	7.574	
Total	25	27.40	19.489	
Cuarta articulación metacarpofalángica				
Grupo 1 (LES con artritis)	1	5.00	-	0.360
Grupo 2 (LES con artralgia)	3	28.00	8.000	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	4	29.00	17.758	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	1	5.00	-	
Total	9	23.33	15.572	
Quinta articulación metacarpofalángica				
Grupo 1 (LES con artritis)	1	25.00	-	0.953
Grupo 2 (LES con artralgia)	1	24.00	-	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	2	30.50	19.092	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	0	-	-	

Total	4	27.50	11.561	
Segunda articulación interfalángica proximal				
Grupo 1 (LES con artritis)	2	56.50	21.920	0.256
Grupo 2 (LES con artralgia)	1	20.00	-	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	2	27.00	21.213	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	2	10.50	7.775	
Total	7	29.71	23.357	
Tercera articulación interfalángica proximal				
Grupo 1 (LES con artritis)	2	32.00	22.627	0.414
Grupo 2 (LES con artralgia)	1	64.00	-	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	2	33.00	7.071	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	0	-	-	
Total	5	38.80	18.417	
Cuarta articulación interfalángica proximal				
Grupo 1 (LES con artritis)	1	12.00	-	0.172
Grupo 2 (LES con artralgia)	0	-	-	
Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	3	56.00	15.524	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	1	12.00	-	
Total	5	38.40	26.482	
Quinta articulación interfalángica proximal				
Grupo 1 (LES con artritis)	0	-	-	0.181
Grupo 2 (LES con artralgia)	1	22.00	-	

Grupo 3 (LES sin artritis/artralgia)	2	34.50	2.121	
Grupo 4 (Sujetos sanos)	2	11.50	10.607	
Total	5	22.80	12.716	

Asociación entre los datos de SWE y PDU con variables clínicas: Las diferencias clínicas entre los pacientes con Doppler positivo en cualquier articulación solo se observaron en la variable SLICC-SDI, con valores más altos entre los pacientes con al menos una articulación positiva al Doppler ($p = 0,005$). Se observó una correlación positiva significativa entre el número de articulaciones con señal Doppler y los valores de SLICC-SDI (coeficiente de correlación de 0,438, $p = 0,000$) (Tabla 4).

Tabla 4: Hallazgos clave y aspectos destacados sobre las diferencias significativas en la rigidez articular y la vascularización Doppler entre los grupos.

Comparaciones	Diferencia media en rigidez (kPa)	IC 95%	Valor p
Grupos de pacientes (G1, G2, G3) vs Grupo de control (G4)	24.06530	19.76655 - 28.36405	<0.001
Articulación radiocarpiana (Casos vs Controles)	22.7	19.5 - 25.9	0.000
Articulación ulnocarpiana (Casos vs Controles)	22.5	19.1 - 25.9	0.008
Segunda articulación MCF (Casos vs Controles)	22.3	19.8 - 24.8	0.038
Tercera articulación MCF (Casos vs Controles)	23.6	21.2 - 26.0	0.002
Articulación radiocarpiana (G1 vs G4)	22.7	18.9 - 26.5	0.033
Articulación radiocarpiana (G2 vs G4)	23.4	19.6 - 27.2	0.005
Articulación radiocarpiana (G3 vs G4)	23.0	19.2 - 26.8	0.006
Articulación ulnocarpiana (G1 vs G4)	24.1	20.3 - 27.9	0.038
PDU-positivo vs PDU-negativo (valores SLICC-SDI)	-	-	0.005
Correlación (articulaciones PDU-positivas y puntuaciones SLICC-SDI)	-	Coeficiente de correlación: 0.438	0.000

G1: Grupo 1 G2: Grupo 2 G3: Grupo 3 G4: Grupo 4; MCF (Metacarpofalángica); PDU (Ecografía

Doppler color); SLICC-SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics).

5.2 Resultados del Trabajo 2 (Elasto-RM LES) (Tablas 5, 6)

Se incluyó a 30 pacientes con LES (todas mujeres, edad media 56 ± 10.7 años), independientemente de su presentación clínica articular.

Tabla 5. Resumen descriptivo de los hallazgos por técnica y articulación

Variable	total	positivos	negativos	positivos (%)
RMS_mn	30	16	14	53.3
RMS_ic	30	9	21	30.0
RMS_MCP2	30	7	23	23.3
RMS_MCP3	30	8	22	26.7
RMS_MCP4	30	3	27	10.0
RMS_MCP5	30	4	26	13.3
RMS_PIP12	30	4	26	13.3
RMS_PIP13	30	5	25	16.7
RMS_PIP14	30	3	27	10.0
RMS_PIP15	30	4	26	13.3

RMH_mn	30	16	14	53.3
Variable	total	positivos	negativos	positivos (%)
RMH_ic	30	10	20	33.3
RMH_MCP2	30	10	20	33.3
RMH_MCP3	30	7	23	23.3
RMH_MCP4	30	3	27	10.0
RMH_MCP5	30	4	26	13.3
RMH_PIP12	30	5	25	16.7
RMH_PIP13	30	5	25	16.7
RMH_PIP14	30	3	27	10.0
RMH_PIP15	30	4	26	13.3
SWE_mn	30	17	13	56.7
SWE_ic	30	4	26	13.3
SWE_MCP2	30	4	26	13.3

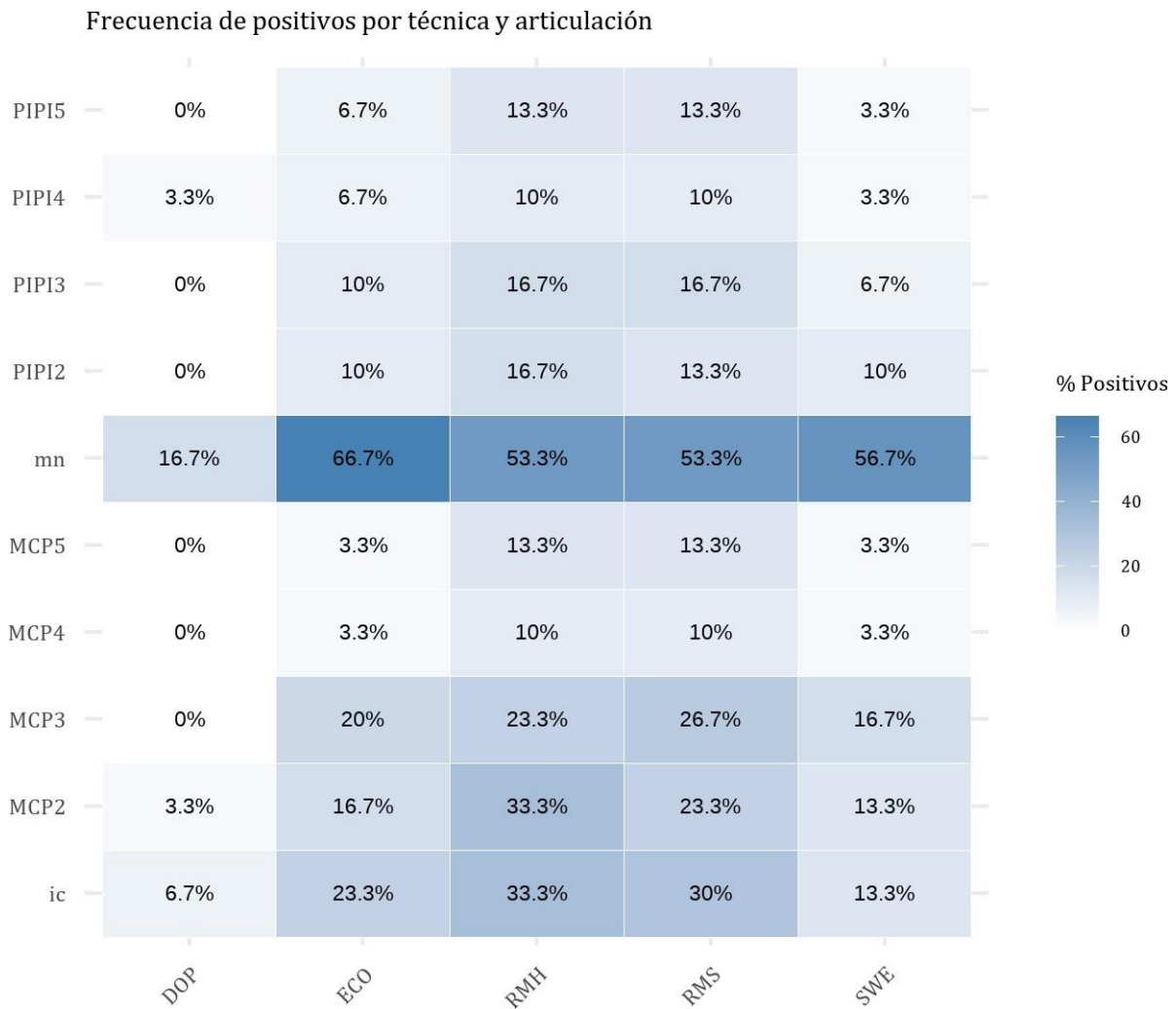
SWE_MCP3	30	5	25	16.7
Variable	total	positivos	negativos	positivos (%)
SWE_MCP4	30	1	29	3.3
SWE_MCP5	30	1	29	3.3
SWE_PIP12	30	3	27	10.0
SWE_PIP13	30	2	28	6.7
SWE_PIP14	30	1	29	3.3
SWE_PIP15	30	1	29	3.3
ECO_mn	30	20	10	66.7
ECO_ic	30	7	23	23.3
ECO_MCP2	30	5	25	16.7
ECO_MCP3	30	6	24	20.0
ECO_MCP4	30	1	29	3.3
ECO_MCP5	30	1	29	3.3

ECO_PIP12	30	3	27	10.0
Variable	total	positivos	negativos	positivos (%)
ECO_PIP13	30	3	27	10.0
ECO_PIP14	30	2	28	6.7
ECO_PIP15	30	2	28	6.7
DOP_mn	30	5	25	16.7
DOP_ic	30	2	28	6.7
DOP_MCP2	30	1	29	3.3
DOP_MCP3	30	0	30	0.0
DOP_MCP4	30	0	30	0.0
DOP_MCP5	30	0	30	0.0
DOP_PIP12	30	0	30	0.0
DOP_PIP13	30	0	30	0.0
DOP_PIP14	30	1	29	3.3

DOP_PIP15	30	0	30	0.0
Variable	total	positivos	negativos	positivos (%)
RMS_global	30	22	8	73.3
RMH_global	30	23	7	76.7
ECO_global	30	25	5	83.3
SWE_global	30	22	8	73.3
DOP_global	30	8	22	26.7

Nota: Se muestran los conteos y porcentajes de sinovitis por técnica y articulación. RMS (RM Sinovitis), RMH (RM Hipertrofia), SWE (Elastografía), ECO (Ecografía convencional), DOP (Doppler), mn (muñeca), ic (intercarpiana), MCP (Metacarpofalángica)PIPI (Interfalángica proximal).

Tabla 6. Frecuencia de positivos por técnica y articulación



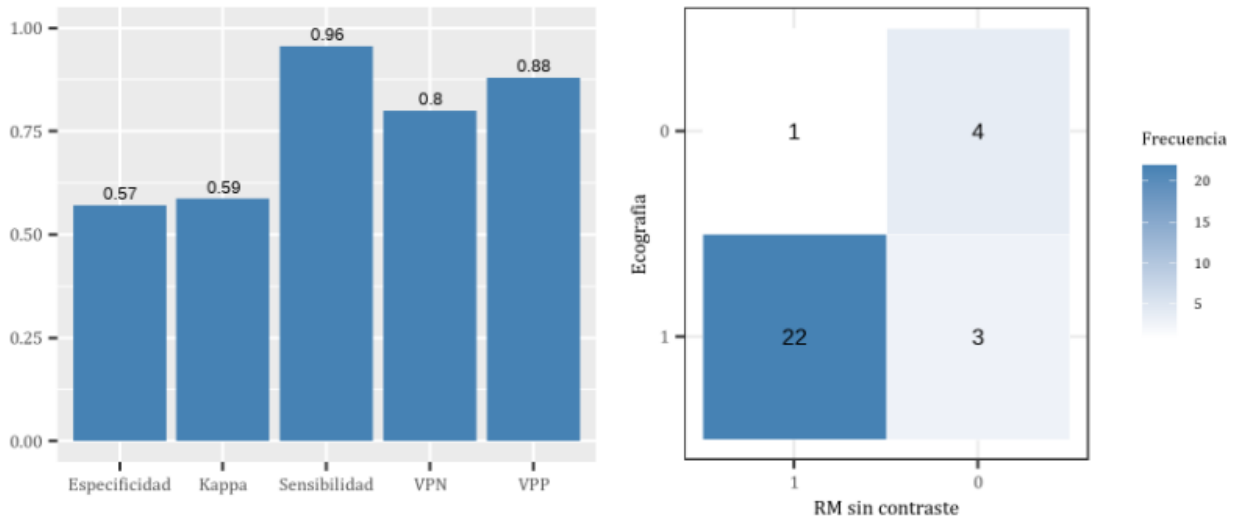
Nota: Se muestran los porcentajes de sinovitis por técnica y articulación. RMS (RM Sinovitis), RMH (RM Hipertrofia), SWE (Elastografía), ECO (Ecografía convencional), DOP (Doppler), mn (muñeca), ic (intercarpiana), MCP (Metacarpofalángica)PIPI (Interfalángica proximal).

Comparaciones globales por técnica

- RM sin contraste (RMH) vs. Ecografía convencional (ECO): La comparación global para la hipertrofia sinovial mostró una concordancia moderada y estadísticamente significativa

(Kappa de Cohen = 0,586; p = 0,001). La ecografía convencional mostró una alta sensibilidad (95,7 %) y una especificidad moderada (57,1 %) (Tabla 7).

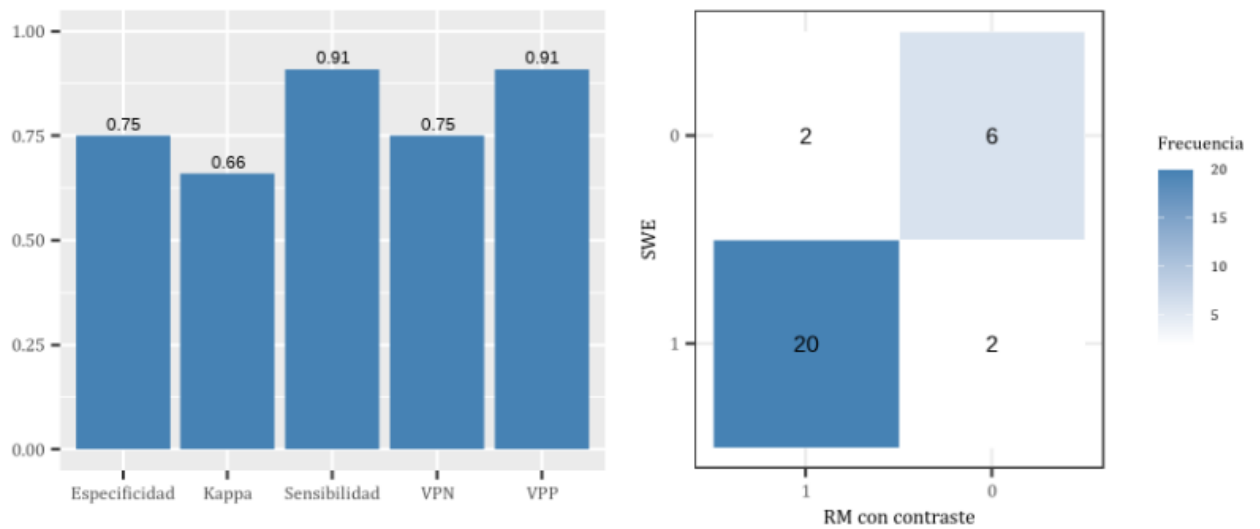
Tabla 7: Métricas de rendimiento: Ecografía versus RM sin contraste.



Comparación	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Kappa
Ecografia vs RM sin contraste	0.957	0.571	0.88	0.8	0.586

- RM con contraste (RMS) vs. Elastografía por ondas de corte (SWE): La concordancia global para la sinovitis fue sustancial (Kappa de Cohen = 0,659; p = 0,000306). La SWE mostró una tasa global de detección de sinovitis del 73,3 %, idéntica a la obtenida con la RM con contraste (Tabla 8).

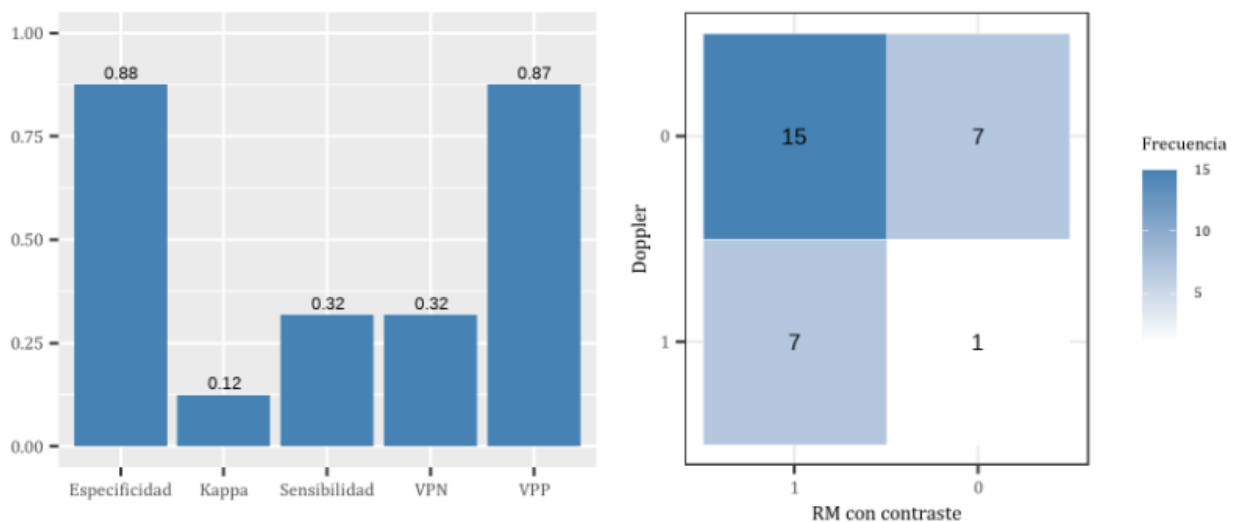
Tabla 8: Métricas de rendimiento: SWE versus RM con contraste.



Comparación	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Kappa
SWE vs RM con contraste	0.909	0.75	0.909	0.75	0.659

- RM con contraste (RMS) vs. Ecografía Doppler Power (PDU): La concordancia global para la sinovitis fue baja y no significativa (Kappa de Cohen = 0,124; $p = 0,29$). La PDU detectó una prevalencia global de sinovitis del 26,7 % (Tabla 9).

Tabla 9: Métricas de rendimiento: Doppler versus RM con contraste.



Comparación	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Kappa
Doppler vs RM con contraste	0.318	0.875	0.875	0.318	0.124

Comparaciones específicas por articulación

- RM sin contraste (RMH) vs. Ecografía convencional (ECO): El análisis a nivel articular mostró una concordancia moderada en la articulación intercarpiana ($\kappa = 0,595$), en la tercera metacarpofalángica (MCP3, $\kappa = 0,510$), MCP4 ($\kappa = 0,474$) y en la muñeca ($\kappa = 0,455$) (Tablas 10 , 11).

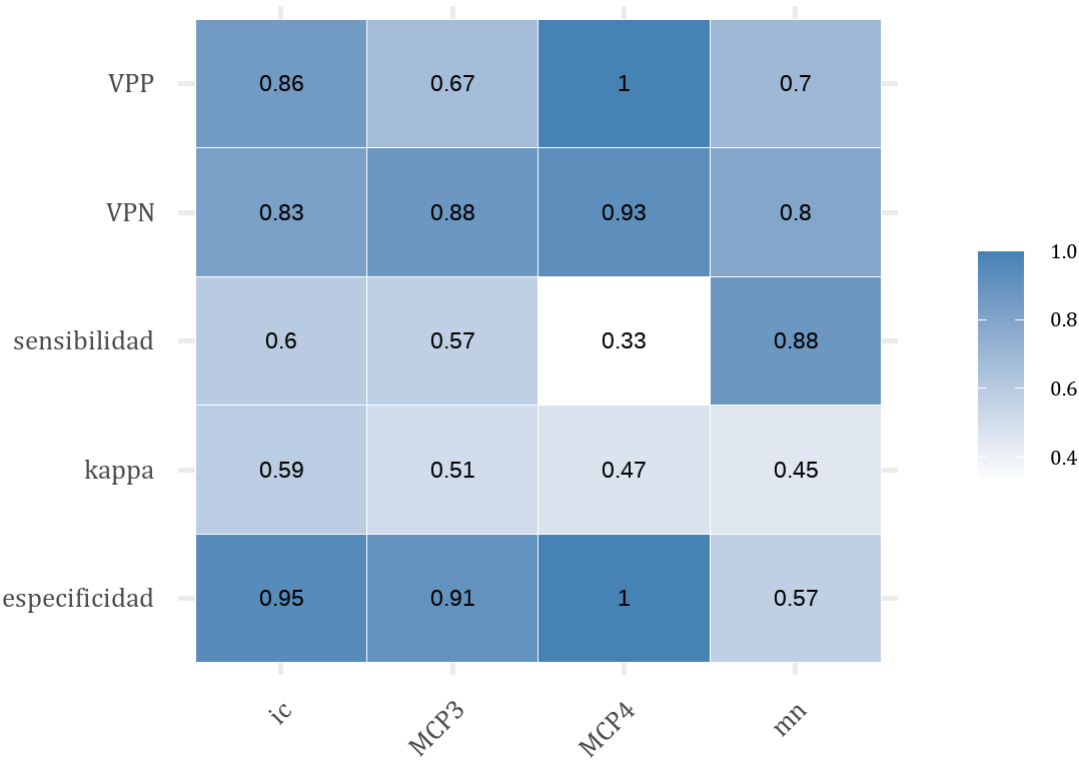
Tabla 10: Índice Kappa por articulación en RM sin contraste vs Ecografía

Articulación	Kappa	p_value
ic	0.595	0.0008
MCP3	0.510	0.0050
MCP4	0.474	0.0023
mn	0.455	0.0097
MCP5	0.366	0.0095
PIPI4	0.348	0.0510
MCP2	0.229	0.1659
PIPI3	0.143	0.4142
PIPI5	-0.098	0.5659
PIPI2	-0.143	0.4142

Nota: RMS (RM Sinovitis), RMH (RM Hipertrofia), SWE (Elastografía), ECO (Ecografía convencional), DOP (Doppler), mn (muñeca), ic (intercarpiana), MCP (Metacarpofalángica)PIPI (Interfalángica proximal).

Tabla 11: Métricas por articulación en RM sin contraste vs Ecografía

Articulacion	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	kappa
ic	0.60	0.95	0.86	0.83	0.59
MCP3	0.57	0.91	0.67	0.88	0.51
MCP4	0.33	1.00	1.00	0.93	0.47
mn	0.88	0.57	0.70	0.80	0.45



Nota: RMS (RM Sinovitis), RMH (RM Hipertrofia), SWE (Elastografía), ECO (Ecografía convencional), DOP (Doppler), mn (muñeca), ic (intercarpiana), MCP (Metacarpofalángica)PIPI (Interfalángica proximal).

- RM con contraste (RMS) vs. Elastografía SWE: La evaluación a nivel articular mostró niveles relevantes de concordancia. Fue sustancial en MCP3 ($\kappa = 0,710$) y en la muñeca ($\kappa = 0,664$), y moderada en MCP4 ($\kappa = 0,474$) y PIP4 ($\kappa = 0,474$) (Tablas 12, 13).

Tabla 12: Índice Kappa por articulación en RM con contraste vs SWE

Articulación	Kappa	p_value
MCP3	0.710	0.0000
mn	0.664	0.0003
MCP4	0.474	0.0023
PIPI4	0.474	0.0023
MCP5	0.366	0.0095
ic	0.340	0.0349
MCP2	0.015	0.9325
PIPI5	-0.056	0.6899
PIPI3	-0.105	0.5127

Articulación	Kappa	p_value
PIPI2	-0.129	0.4739

Nota: RMS (RM Sinovitis), RMH (RM Hipertrofia), SWE (Elastografía), ECO (Ecografía convencional), DOP (Doppler), mn (muñeca), ic (intercarpiana), MCP (Metacarpofalángica)PIPI (Interfalángica proximal).

Tabla 13: Métricas por articulación en RM con contraste vs SWE

articulacion	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN	kappa
MCP3	0.62	1.00	1.00	0.88	0.71
mn	0.88	0.79	0.82	0.85	0.66
MCP4	0.33	1.00	1.00	0.93	0.47
PIPI4	0.33	1.00	1.00	0.93	0.47



Nota: RMS (RM Sinovitis), RMH (RM Hipertrofia), SWE (Elastografía), ECO (Ecografía convencional), DOP (Doppler), mn (muñeca), ic (intercarpiana), MCP (Metacarpofalángica)PIPI (Interfalángica proximal)

- RM con contraste (RMS) vs. Ecografía Doppler Power (PDU): El análisis articular mostró de forma consistente valores de Kappa muy bajos o negativos en todas las articulaciones evaluadas, indicando ausencia de concordancia significativa (Tabla 14).

Tabla 14: Índice Kappa por articulación en RM con contraste vs Doppler

Articulación	Kappa	p_value
ic	0.082	0.5229
mn	0.043	0.7434
MCP3	0.000	1.0000
MCP4	0.000	NaN
MCP5	0.000	1.0000
PIPI2	0.000	1.0000
PIPI3	0.000	1.0000
PIPI5	0.000	1.0000
PIPI4	-0.053	0.7346
MCP2	-0.062	0.5747

Nota: RMS (RM Sinovitis), RMH (RM Hipertrofia), SWE (Elastografía), ECO (Ecografía convencional), DOP (Doppler), mn (muñeca), ic (intercarpiana), MCP (Metacarpofalángica)PIPI (Interfalángica proximal).

El presente estudio evaluó la concordancia y el rendimiento diagnóstico de distintas técnicas de imagen —RM con y sin contraste, ecografía convencional, SWE y PDU— en la detección de sinovitis e hipertrofia sinovial en pacientes con LES.

A nivel global, la ECO mostró la mayor tasa de detección (83,3 %), seguida por RM sin contraste (RMH, 76,7 %), RM con contraste (RMS, 73,3 %) y SWE (73,3 %).

El Power Doppler (DOP), en cambio, presentó una tasa significativamente inferior (26,7 %), evidenciando una baja sensibilidad para sinovitis subclínica.

Las comparaciones entre técnicas mostraron:

- ECO vs RMH: Concordancia global moderada ($\kappa = 0,586$; $p = 0,001$), con alta sensibilidad (95,7 %) y especificidad moderada (57,1 %). A nivel articular, destacó la intercarpiana ($\kappa = 0,595$) y MCP3 ($\kappa = 0,510$).
- SWE vs RMS: Concordancia global sustancial ($\kappa = 0,659$; $p < 0,001$), con idéntica tasa de detección (73,3 %). A nivel articular, la mejor concordancia se observó en MCP3 ($\kappa = 0,710$) y muñeca ($\kappa = 0,664$).
- PDU vs RMS: Concordancia global baja y no significativa ($\kappa = 0,124$; $p = 0,29$), con índices de Kappa cercanos a cero o negativos en todas las articulaciones, lo que subraya su limitado valor diagnóstico en este contexto.

6.DISCUSIÓN

6.1. Introducción: El Desafío de la Evaluación Articular en el Lupus Eritematoso Sistémico y el Advenimiento de un Nuevo Paradigma de Imagen

La evaluación del compromiso articular en el LES representa un desafío clínico de primer orden, una encrucijada diagnóstica donde la sintomatología del paciente, los hallazgos de la exploración física y la actividad inflamatoria real a nivel tisular a menudo divergen de manera significativa [94]. Esta profunda disociación, un sello distintivo de la enfermedad, ha sido la piedra angular sobre la que se ha construido y perpetuado el paradigma clásico de la artropatía lúpica: una entidad de curso predominantemente benigno, caracterizada como "no erosiva". Este concepto, sin embargo, no es tanto un reflejo de una verdad biológica inmutable como una consecuencia directa de las limitaciones inherentes a las herramientas de evaluación tradicionales, principalmente la radiología convencional, una técnica insensible a las sutiles pero destructivas alteraciones de los tejidos blandos en sus fases iniciales [95].

En la actualidad, este paradigma histórico está siendo fundamentalmente rebatido y deconstruido por la abrumadora evidencia que aportan las técnicas de imagen avanzadas. La resonancia RM y, de forma cada vez más prominente, la ecografía de alta resolución, han desvelado una realidad inflamatoria mucho más prevalente y potencialmente más agresiva de lo que se sospechaba. La subestimación sistemática de la carga de sinovitis, derivada de una confianza excesiva en la evaluación clínica, conlleva consecuencias clínicas de gran calado: conduce a un diagnóstico más tardío, un posible infratratamiento, permite la persistencia de una actividad inflamatoria de bajo grado que perpetúa síntomas debilitantes como el dolor y la fatiga, y, en última instancia, facilita la progresión de un daño estructural y una discapacidad funcional que, lejos de ser infrecuentes, minan de forma progresiva la calidad de vida de los pacientes [94].

Frente a esta brecha diagnóstica, la presente tesis doctoral postula y explora una solución robusta: la ecografía multimodal. Este enfoque representa un salto cualitativo que trasciende la simple evaluación morfológica para ofrecer una caracterización tisular completa, objetiva y en tiempo real. La ecografía multimodal integra de forma sinérgica tres dimensiones de análisis tisular:

- El Modo B (escala de grises), que proporciona el mapa anatómico y morfológico, permitiendo la detección precisa de la hipertrofia sinovial, el derrame articular y las alteraciones tendinosas [94].
- El PDU, que añade una dimensión funcional al visualizar y cuantificar la vascularización sinovial. La presencia de señal Doppler es un marcador directo de

neovascularización, un proceso clave en la inflamación aguda y un indicador de agresividad biológica [94-95].

- La SWE, la innovación central de este trabajo, que introduce una tercera dimensión de análisis: la biomecánica. Al medir cuantitativamente la rigidez de los tejidos en kilopascales (kPa), la SWE proporciona un correlato físico directo de los cambios microestructurales inducidos por la inflamación, como el infiltrado celular y la deposición de matriz fibrótica, procesos que a menudo son "silentes" al PDU y, por tanto, invisibles para las modalidades ecográficas convencionales [94].

Por consiguiente, la premisa fundamental que guiará esta discusión es que los hallazgos de esta tesis, articulados a través de sus dos estudios complementarios y sinérgicos ("Elasto-LES" y "Elasto-RM LES"), van más allá de la mera validación técnica de la ecografía multimodal como una herramienta diagnóstica fundamental. En su conjunto, estos resultados proporcionan la evidencia empírica necesaria para proponer un cambio de paradigma en la evaluación, monitorización y conceptualización de la artropatía lúpica. Se argumentará que la integración de la elastografía SWE, en particular, permite por primera vez en la práctica clínica rutinaria redefinir los conceptos de actividad y remisión articular, cuantificar de forma objetiva la vasta carga de enfermedad subclínica y estratificar el pronóstico del paciente de una manera precisa, accesible y no invasiva, abriendo así una nueva era en el manejo personalizado de la afectación musculoesquelética en el LES.

6.2. Perspectiva Histórica y Evolución de la Ecografía en la Práctica Reumatológica: De la Sombra a la Vanguardia

Para comprender la magnitud de la contribución de esta tesis al campo de la reumatología, es imperativo situar sus hallazgos en el contexto de la notable evolución de la ecografía musculoesquelética (MSKUS). El viaje de esta técnica desde los albores de la física acústica hasta su consolidación como una herramienta indispensable en la consulta del reumatólogo es una historia de innovación tecnológica, cambio conceptual y redefinición de roles profesionales.

Los cimientos de la ecografía se remontan a observaciones científicas fundamentales. A finales del siglo XVIII, el biólogo italiano Lazzaro Spallanzani, en una serie de ingeniosos experimentos, demostró que los murciélagos podían navegar en la oscuridad total, concluyendo que su "visión" dependía de sus oídos, un concepto herético para su época. Sin saberlo, había descubierto la ecolocalización, el principio básico del ultrasonido. Casi un siglo después, en 1843, el físico austriaco Christian Doppler describió el cambio aparente en la frecuencia de una onda producido por el movimiento relativo de la fuente respecto a su observador, sentando las bases teóricas para la

futura tecnología Doppler. El paso tecnológico decisivo llegó en 1880, cuando los hermanos Pierre y Jacques Curie descubrieron el efecto piezoeléctrico en ciertos cristales, la propiedad que permite convertir la energía mecánica en eléctrica y viceversa, y que constituye el corazón de los transductores de ultrasonido modernos [96]. Impulsada por necesidades militares, como el desarrollo del SONAR para la detección de submarinos durante las Guerras Mundiales, la tecnología de ultrasonidos experimentó un rápido desarrollo que finalmente allanaría el camino para sus aplicaciones médicas [97].

La transición de la ecografía al ámbito médico fue paulatina. Uno de los primeros intentos documentados fue el del neurólogo austriaco Karl Dussik, quien en 1942 trató de utilizar haces de ultrasonido para identificar tumores cerebrales [96]. Sin embargo, el primer estudio con relevancia clínica directa para la patología musculoesquelética no se publicaría hasta 1972. En este trabajo pionero, los radiólogos estadounidenses Daniel McDonald y George Leopold describieron el uso de un ecógrafo en modo B para diferenciar quistes de Baker de tromboflebitis, demostrando la capacidad de la técnica para evaluar los tejidos blandos. El momento fundacional para la ecografía reumatológica moderna llegaría seis años más tarde, en 1978, cuando el radiólogo canadiense Peter Cooperberg publicó la primera demostración de sinovitis en escala de grises en las rodillas de pacientes con artritis reumatoide (AR). Este hito fue seguido en 1981 por el primer informe sobre el uso de la ecografía para guiar con éxito una aspiración articular, abriendo la puerta a su vasto potencial intervencionista [96].

La era moderna de la MSKUS fue inaugurada por dos desarrollos cruciales. El primero fue la publicación de J.S. Newman en 1994, que demostró la capacidad del Power Doppler para visualizar la vascularidad anormal en los tejidos, proporcionando por primera vez una ventana a la actividad inflamatoria en tiempo real. El segundo fue un cambio de paradigma profesional: a partir de la década de 1990, la MSKUS comenzó a migrar desde el dominio exclusivo de los radiólogos a la consulta del reumatólogo, convirtiéndose en una extensión natural del examen físico [96]. Se argumentó, con razón, que el profundo conocimiento del reumatólogo sobre la anatomía funcional, la fisiopatología de las enfermedades reumáticas y la presentación clínica del paciente, lo posicionaba de manera única para realizar e interpretar estos estudios en el punto de atención, integrando los hallazgos de imagen de forma inmediata en la toma de decisiones clínicas [97].

Esta transición fue consolidada por la labor de grupos de trabajo internacionales como OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology), que se dedicaron a estandarizar las definiciones de patología ecográfica y a desarrollar sistemas de puntuación validados. Este esfuerzo riguroso fue

fundamental para elevar la MSKUS de una técnica observacional a una herramienta de medición cuantitativa y fiable, apta para su uso en ensayos clínicos y en la práctica basada en la evidencia [98].

La evolución de la ecografía en reumatología, por tanto, no ha sido meramente tecnológica, sino también conceptual. Ha transitado de ser una técnica de valoración de hallazgos anatómicos gruesos (p. ej., ¿hay un quiste?) a una de "caracterización y monitorización" de procesos patológicos complejos (p. ej., ¿cuál es el grado y el tipo de inflamación sinovial?) [99]. Este viaje ha transformado la MSKUS de una herramienta para evaluar una articulación aislada a un instrumento capaz de informar sobre la actividad de la enfermedad a nivel sistémico, alineándose perfectamente con las estrategias terapéuticas modernas como el "*treat-to-target*" (tratar hasta alcanzar el objetivo). La presente tesis doctoral se inscribe directamente en la siguiente fase de esta evolución, al proponer y validar la adición de una tercera dimensión de análisis —la biomecánica, a través de la elastografía SWE— para lograr una caracterización aún más profunda, cuantitativa y matizada de la patología articular en el complejo escenario del LES.

6.3. El Paradigma de la Sinovitis Subclínica en el LES: Desentrañando la Enfermedad Silente y su Magnitud Cuantitativa

Uno de los avances conceptuales más relevantes introducidos por las técnicas de imagen en la reumatología contemporánea es el de la inflamación subclínica, entendida como la presencia de actividad inflamatoria objetivable mediante imagen en pacientes clínicamente asintomáticos o considerados en remisión. En el contexto del LES, este concepto ha adquirido creciente relevancia, al ofrecer una posible explicación para la persistente disociación clínico-patológica observada en muchos casos.

Durante la última década, diversos estudios han documentado la alta prevalencia de sinovitis subclínica en el LES. El trabajo de Yoon et al. (2014) fue uno de los primeros en abordar sistemáticamente esta cuestión, mostrando que el 58,3 % de una cohorte de pacientes asintomáticos presentaba sinovitis detectable mediante ecografía en Modo B, con correlación significativa entre el índice ecográfico de sinovitis (USSI) y biomarcadores serológicos de actividad como la VSG y los anti-DNA [100].

Posteriormente, Ruano et al. (2017) observaron hallazgos similares en una cohorte de 30 pacientes, con una prevalencia del 77 % de hipertrofia sinovial (grado ≥ 1), lo que sugiere que la inflamación

articular puede estar presente incluso en ausencia de manifestaciones clínicas musculoesqueléticas [101].

El estudio de Corzo et al. (2024), utilizando RM con contraste, corroboró la existencia de inflamación en el 42,9 % de los pacientes asintomáticos, así como edema óseo y tenosinovitis, reforzando el concepto de que la afectación articular en el LES puede no manifestarse clínicamente [102].

Los estudios de Guillén-Astete et al. han contribuido significativamente al conocimiento del fenómeno. En 2020, en una cohorte de 100 pacientes sin artritis clínica, se reportó sinovitis subclínica en el 38 % de los casos [103]. En un análisis longitudinal posterior, en 2024, se evidenció que la presencia de sinovitis subclínica basal se asociaba de forma significativa con la progresión hacia enfermedad articular clínica en un seguimiento a 10 años, con un Odds Ratio de 9,44 [104]. Este dato sugiere un posible valor pronóstico de la imagen en pacientes clínicamente inactivos

En este contexto, el estudio Elasto-LES realizado en el marco de la presente tesis confirma y amplía estos hallazgos al incorporar la medición objetiva de la rigidez sinovial mediante SWE. Se observó que los pacientes con LES, considerados en conjunto, presentaban valores significativamente más altos de rigidez sinovial (kPa) en comparación con controles sanos (media de diferencia: 24,06 kPa; $p < 0,001$), lo que sugiere una alteración biomecánica de base en la sinovial de estos pacientes.

Además, un hallazgo relevante del estudio fue la ausencia de diferencias significativas en los valores de rigidez sinovial entre los tres subgrupos analizados: pacientes con artritis clínica, pacientes con artralgiyas sin sinovitis objetiva, y pacientes completamente asintomáticos. Estos resultados sugieren que la rigidez sinovial aumentada puede estar presente de forma uniforme en todo el espectro clínico del LES, lo que refuerza la necesidad de herramientas sensibles de imagen para detectar actividad inflamatoria más allá de la evaluación clínica tradicional.

Con el fin de integrar estos resultados en el marco actual del conocimiento, se presenta a continuación una tabla comparativa que resume la evidencia publicada sobre la sinovitis subclínica en el LES (Tabla 15).

Tabla 15: Prevalencia de Hallazgos Inflamatorios Subclínicos en Pacientes con LES mediante Técnicas de Imagen Avanzadas (Revisión de la Literatura y Hallazgos de la Tesis)

Autor/Año	Técnica de Imagen	Cohorte de Pacientes (n)	Hallazgo Principal de Inflamación Subclínica	Hallazgo Cuantitativo Clave	Conclusión Principal
Yoon et al. (2014) [100]	Ecografía (Modo B, PDU)	Asintomáticos (48)	58.3% de los pacientes presentaban sinovitis en Modo B.	Índice de sinovitis (USSI) se correlacionó con VSG y anti-DNA.	La sinovitis subclínica es común y se asocia con marcadores serológicos de actividad.
Ruano et al. (2017) [101]	Ecografía (Modo B, PDU)	Asintomáticos (30)	77% presentaban hipertrofia sinovial (SH) grado ≥ 1 ; 23% tenían hallazgos anormales (SH ≥ 2 o PDU ≥ 1).	Índice de SH significativamente mayor que en controles.	Un subgrupo de pacientes asintomáticos con LES presenta inflamación articular subclínica significativa.
Corzo et al. (2024) [102]	RM con contraste	Artritis (31), Artralgia (31), Asintomáticos (21)	Sinovitis presente en 42.9% de asintomáticos y 51.6% de pacientes con artralgia.	Prevalencia de sinovitis, edema óseo y tenosinovitis significativamente mayor en pacientes LES vs. controles.	La RM confirma una alta prevalencia de alteraciones inflamatorias musculoesqueléticas en pacientes con LES, incluso asintomáticos.
Guillén-Astete et al. (2020) [103]	Ecografía (Modo B, PDU)	LES sin artritis (100)	38% con sinovitis subclínica.	Alta frecuencia sinovitis subclínica.	La sinovitis subclínica es frecuente en LES sin artritis clínica.
Guillén-Astete et al. (2024) [104]	Ecografía (Modo B, PDU)	LES sin artritis (101)	La sinovitis subclínica predice progresión clínica a 10 años.	74.9% de los que progresaron tenían sinovitis subclínica vs. 23.4% de los que no (OR 9.44)	La sinovitis subclínica es un factor pronóstico para daño articular.

Tesis Marsico Estudio Elasto - LES 2025	Ecografía (SWE)	Asintomáticos (20), Artralgia (20), Artritis (20)	La rigidez sinovial (kPa) fue significativamente mayor en todos los grupos de LES vs. controles.	No hubo diferencias significativas en la rigidez (kPa) entre los grupos de artritis, artralgia y asintomáticos.	La sinovitis subclínica no solo es prevalente, sino cuantitativamente tan significativa como la sinovitis clínica.
---	-----------------	---	--	---	--

Esta tabla evidencia que la aportación de la presente tesis es única: es pionera en la cuantificación biomecánica de la sinovitis subclínica, añadiendo un nuevo nivel de evidencia al campo. La implicación de este hallazgo es profunda y multifacética. En primer lugar, socava los cimientos de la evaluación clínica tradicional. Si la carga inflamatoria tisular, medida objetivamente por su rigidez, es similar en un paciente asintomático y en uno con un brote articular, se deduce que los síntomas clínicos como el dolor y la tumefacción no son un reflejo directo ni lineal del grado de inflamación subyacente. Son, más bien, un umbral que se cruza de forma tardía o que puede depender de otros factores, como la sensibilización central, la presencia de mediadores del dolor específicos o la afectación de estructuras nociceptivas.

En segundo lugar, este descubrimiento obliga a reconsiderar los objetivos terapéuticos y la propia definición de remisión en el LES. El objetivo actual de alcanzar la remisión clínica, definida por la ausencia de síntomas y signos en la exploración, puede ser insuficiente. Si un paciente "en remisión" alberga una sinovia biomecánicamente alterada, con una rigidez comparable a la de un paciente con sinovitis activa, ¿está la enfermedad realmente bajo control? Es plausible postular que esta "inflamación silente" y persistente es el motor no reconocido que impulsa el daño estructural a largo plazo, la laxitud ligamentosa que incluso conduce en algunos casos (aproximadamente el 5% de los pacientes con LES) a la artropatía de Jaccoud, y la causa subyacente de síntomas sistémicos debilitantes como el dolor crónico y la fatiga, que a menudo son erróneamente atribuidos en su totalidad a una fibromialgia comórbida [20-24]. Por todo ello, se propone que la definición de remisión en el LES debe evolucionar para integrar biomarcadores de imagen cuantitativos y objetivos, como la rigidez sinovial medida por SWE, para asegurar un control más profundo y real de la actividad de la enfermedad.

6.4. Caracterización Biomecánica de la Sinovia: La Aportación de la Elastografía por Ondas de Corte (SWE)

6.4.1. Fundamentos Fisiopatológicos y la "Paradoja de la Rigidez" en la Artritis Inflamatoria

La SWE representa una de las innovaciones más significativas en la imagen ecográfica de la última década, al permitir la cuantificación no invasiva de las propiedades mecánicas de los tejidos. Su aplicación en la evaluación de la sinovitis se fundamenta en un principio fisiopatológico sólido: el proceso inflamatorio articular no es un evento etéreo, sino un fenómeno biológico concreto que altera drásticamente la microarquitectura y, por ende, las propiedades biomecánicas del tejido sinovial. La sinovitis implica una cascada de eventos que incluyen edema intersticial, hiperemia, proliferación de sinoviocitos, un denso infiltrado de células inflamatorias (linfocitos, macrófagos, neutrófilos) y la deposición de una nueva matriz extracelular rica en fibrina y, posteriormente, en colágeno. Cada uno de estos componentes modifica la "dureza" o rigidez intrínseca del tejido. La SWE, al medir la velocidad a la que se propagan las ondas de corte a través de la sinovia, proporciona un valor cuantitativo (en m/s o, más comúnmente, en kPa) que es un correlato físico directo de estas alteraciones microestructurales.

Al explorar la aplicación de la SWE en la artritis inflamatoria, la literatura científica, principalmente en el campo de la artritis reumatoide (AR), ha revelado una aparente "paradoja de la rigidez". Algunos estudios iniciales, como el de Sammel et al., encontraron que la sinovia en pacientes con AR activa era más blanda (es decir, presentaba una menor velocidad de onda de corte) en comparación con los controles, una observación que se hipotetizó que reflejaba la presencia de un edema predominante y una sinovia "pantanosa" o "boggy" [105].

Sin embargo, una creciente corriente de evidencia, a la que se suma de forma contundente la presente tesis, apunta en la dirección opuesta. Estudios como el de Chandel et al. [106] y el trabajo previo de nuestro propio grupo han encontrado que la sinovia inflamada es, de hecho, significativamente más rígida (presenta valores de kPa más elevados) que el tejido sano. Esta rigidez aumentada no se debería al edema, sino al componente celular denso y, de forma crucial, a la deposición de una matriz rica en proteínas como la fibrina. Apoya esta hipótesis el elegante estudio de Orange et al., que demostró una fuerte asociación entre la rigidez matutina reportada por los pacientes con AR y la presencia de depósitos de fibrina enmarañados con neutrófilos en la biopsia sinovial [107]. Estos depósitos crean una especie de "gel" biomecánicamente resistente que aumenta la rigidez del tejido.

Los estudios que han evaluado la sinovia en pacientes con LES son escasos. Uno de los pocos trabajos disponibles es el del 1991 de Natour et al., en el que se realizaron biopsias sinoviales percutáneas de rodilla en 30 pacientes con LES, 16 de ellos con afectación articular aguda [108]. El análisis histológico reveló características como hiperplasia de sinoviocitos, infiltrado inflamatorio escaso y heterogéneo con proliferación vascular, edema, necrosis fibrinoide, depósitos de fibrina en la superficie sinovial y congestión vascular.

Más recientemente, el trabajo de Nzeusseu Toukap et al. analizó el perfil de expresión génica en biopsias sinoviales de pacientes con LES, comparándolas con muestras de AR y artrosis [109]. Se observó en el LES una regulación a la baja de genes implicados en la homeostasis de la matriz extracelular y una sobreexpresión de genes inducidos por interferón tipo I (IFI27, IFI44, IFI44L). Además, se identificó una menor expresión de moléculas estructurales como proteoglicanos de condroitín sulfato y proteínas de activación fibroblástica. Estos hallazgos sugieren que la sinovitis en el LES tiene una firma molecular específica, distinta tanto de la AR como de otras enfermedades, con una menor carga inflamatoria clásica y un componente inmunológico interferón-dependiente más marcado.

No obstante, pese a estas valiosas aportaciones, es importante subrayar que no existen actualmente estudios contemporáneos que correlacionen directamente los hallazgos histológicos o moleculares sinoviales con parámetros de imagen como la elastografía o la RM en el LES. Por tanto, el carácter fisiopatológico exacto de la sinovitis subclínica en esta enfermedad, especialmente en términos de rigidez tisular, sigue siendo una zona de incertidumbre científica, cuya exploración futura podría aportar elementos claves para redefinir los mecanismos de daño articular en el lupus.

El contexto se enriquece al observar la aplicación de la SWE en otras patologías, lo que demuestra que la rigidez tisular es un biomarcador versátil cuyo significado depende del proceso fisiopatológico subyacente. Por ejemplo, en el Síndrome de Sjögren primario, las glándulas salivales se vuelven progresivamente más rígidas debido a la infiltración linfocitaria y la fibrosis crónica, y los valores de SWE se correlacionan con la severidad de la enfermedad [110]. Por el contrario, en patologías agudas como la tenosinovitis de De Quervain, se ha observado que el tejido afectado se vuelve más blando y menos rígido, reflejando el edema y la desorganización del tejido conectivo [111]. Esta dualidad subraya que la interpretación de los valores de SWE debe realizarse siempre en el contexto de la patología específica que se está estudiando.

6.4.2. Interpretación de los Hallazgos de la Tesis: La Rigidez Sinovial en el LES como Reflejo de una Inflamación Proliferativa Persistente

Los resultados de esta tesis doctoral aportan una pieza clave para resolver la "paradoja de la rigidez" en el contexto específico del LES y permiten caracterizar el fenotipo inflamatorio predominante en la artropatía lúpica. El hallazgo consistente de valores de rigidez sinovial (kPa) significativamente elevados en todos los grupos de pacientes con LES, incluidos los asintomáticos, en comparación con los controles sanos, sugiere de forma robusta que la sinovitis lúpica se caracteriza por un tipo de inflamación predominantemente celular-proliferativa y/o fibrótica, en lugar de una inflamación puramente edematosa.

Este argumento se sustenta en una cadena lógica de evidencias. Primero, como se ha discutido, los valores elevados de kPa en el contexto de la artritis inflamatoria se asocian más plausiblemente con un aumento de la densidad celular y de la deposición de matriz extracelular (como fibrina y colágeno) que con un simple acúmulo de líquido edematoso, que tendería a "ablandar" el tejido. Segundo, este hallazgo biomecánico se ve reforzado por la baja prevalencia de señal Power Doppler positiva observada en nuestra cohorte de pacientes. Este dato indica que la inflamación en la artropatía lúpica es a menudo significativa a nivel microestructural (lo que la hace "rígida" a la SWE) pero no necesariamente cursa con una hipervascularización masiva. Se trata, por tanto, de una inflamación de bajo grado vascular pero de alto impacto biomecánico.

Esta caracterización de una sinovitis "rígida y poco vascular" encaja de manera notablemente precisa con el fenotipo clínico clásico de la artritis lúpica. A diferencia de la AR, donde la artritis es a menudo marcadamente exudativa y tumefacta, la artritis en el LES tiende a ser menos evidente.

La rigidez tisular persistente que hemos medido podría ser el correlato biomecánico directo de este proceso fibrótico y proliferativo crónico.

Este hallazgo, además, permite justificar una de las observaciones clave de nuestro estudio: la ausencia de una correlación directa entre los valores de rigidez sinovial medidos por SWE y las puntuaciones del índice de actividad global de la enfermedad, el SLEDAI.

A primera vista, esto podría parecer contradictorio, pero se explica por las limitaciones inherentes del propio índice para evaluar la afectación articular.

La limitada utilidad del SLEDAI en el dominio articular se debe a su incapacidad para graduar la severidad del compromiso, pues asigna una puntuación fija por "artritis" (definida como ≥ 2

articulaciones) sin distinguir la magnitud de la afectación, de modo que un paciente con 17 articulaciones inflamadas recibe los mismos 4 puntos que uno con solo dos, una equivalencia que no refleja la carga real de la enfermedad

Por lo tanto, un paciente con una sinovitis subclínica pero sin tumefacción palpable (como los de nuestros grupos G2 y G3) puede tener una puntuación de 0 en el ítem de artritis del SLEDAI, a pesar de presentar valores de rigidez tisular por SWE tan elevados como un paciente con artritis clínica (grupo G1).

Esta disociación demuestra que el SLEDAI no es un instrumento suficientemente sensible para capturar la carga real de la enfermedad a nivel articular.

En cambio, la elastografía SWE, al ofrecer una métrica cuantitativa y continua (kPa) de la alteración biomecánica del tejido, se revela como una herramienta potencialmente más granular y objetiva, fundamental para monitorizar la respuesta al tratamiento y ajustar la terapia de forma más precisa que basándose únicamente en estos índices globales.

6.5. Rendimiento Diagnóstico de la Ecografía Multimodal: Un Análisis Comparativo frente al Patrón de Referencia (RM)

Una de las piedras angulares de esta tesis doctoral es la validación rigurosa del rendimiento diagnóstico de las diferentes modalidades de la ecografía frente al patrón de referencia o "gold standard" para la evaluación de la inflamación articular: la RM [102,112]. El estudio "Elasto-RM LES" fue diseñado específicamente para este propósito, comparando directamente los hallazgos de la ecografía en Modo B, la elastografía SWE y el Power Doppler con los de la RM sin y con contraste de gadolinio. Los resultados de esta comparación directa no solo establecen la fiabilidad técnica de la ecografía multimodal, sino que también redefinen el papel y la utilidad de cada una de sus componentes en el algoritmo diagnóstico del LES.

La siguiente tabla resume los resultados clave de este estudio comparativo, presentando las métricas de rendimiento diagnóstico para cada técnica ecográfica frente a su respectivo patrón de referencia de RM (Tabla 16).

Tabla 16: Rendimiento Diagnóstico de las Técnicas de Ecografía Multimodal para la Detección de Hipertrofia Sinovial y Sinovitis Activa en LES, utilizando la RM como Patrón de Referencia (Resultados del estudio "Elasto-RM LES"). Nota: VPP = Valor Predictivo Positivo; VPN = Valor Predictivo Negativo.

Técnica	Patrón de Referencia (RM)	Parámetro	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Índice Kappa de Cohen (p-valor)	Nivel de Concordancia
ECO Modo B	RM sin contraste (RMH)	Hipertrofia Sinovial	95.7%	57.1%	88.0 %	80.0%	0.586 (p=0.001)	Moderada
Elastografía SWE (>30 kPa)	RM con contraste (RMS)	Sinovitis Activa	81.8%	87.5%	94.7 %	63.6%	0.659 (p=0.0003)	Sustancial
Power Doppler (PDU)	RM con contraste (RMS)	Sinovitis Activa	31.8%	87.5%	87.5 %	31.8%	0.124 (p=0.29)	Baja / Insignificante

El análisis de esta tabla revela una jerarquía clara en el rendimiento de las técnicas ecográficas y permite extraer conclusiones de gran relevancia clínica.

6.5.1. La Elastografía SWE como Alternativa Fiable y Accesible a la RM con Contraste

El resultado más destacado y clínicamente impactante del estudio "Elasto-RM LES" es la concordancia sustancial (Índice Kappa de Cohen = 0.659) demostrada entre la SWE y la RM con contraste para el diagnóstico de sinovitis activa. Es particularmente revelador que la tasa global de detección de sinovitis fue idéntica para ambas técnicas, situándose en el 73,3%. Este hallazgo no es trivial; valida a la SWE no como una técnica de imagen auxiliar, sino como un método diagnóstico de primer nivel para la evaluación de la actividad inflamatoria sinovial en el LES.

La implicación de esta validación es enorme. La RM con contraste de gadolinio, a pesar de ser considerada el " gold standard " por su alta sensibilidad, presenta importantes limitaciones que restringen su uso en la práctica clínica diaria: es una técnica costosa, su accesibilidad es limitada, requiere la administración de un contraste intravenoso no exento de riesgos (especialmente en pacientes con función renal comprometida, una comorbilidad frecuente en el LES) y, por su propia naturaleza, es inviable para realizar un seguimiento seriado y dinámico de la actividad de la enfermedad. La SWE, al demostrar una fiabilidad diagnóstica comparable a la de la RM, se erige como una alternativa formidable que supera todas estas barreras. Es una técnica no invasiva, segura (no utiliza radiación ionizante ni contraste), considerablemente más económica, altamente accesible en la mayoría de los entornos clínicos y, de forma crucial, perfectamente idónea para la monitorización frecuente y en tiempo real de la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, este trabajo proporciona la evidencia necesaria para posicionar a la SWE como una herramienta de primera línea en el manejo rutinario de la artropatía lúpica.

6.5.2. Redefiniendo el Rol del Power Doppler (PDU): De Herramienta Diagnóstica Limitada a Potente Marcador Pronóstico

A primera vista, los resultados del PDU en el estudio comparativo podrían interpretarse como un "fracaso". La baja y no significativa concordancia global con la RM con contraste ($Kappa = 0.124$) y su baja sensibilidad (31.8%) para la detección de sinovitis activa parecen invalidar su utilidad diagnóstica en este contexto. Este hallazgo, de hecho, se alinea con la literatura previa, que ha reportado de forma consistente una prevalencia muy variable de señal Doppler en el LES (10-82%) [101] y una pobre correlación entre la presencia de vascularización y los índices de actividad de la enfermedad sistémica. La razón de esta baja sensibilidad ya ha sido discutida: la sinovitis lúpica es a menudo un proceso inflamatorio de bajo grado vascular.

Sin embargo, una interpretación más amplia, basada en los dos estudios de esta tesis, permite replantear de forma sustancial el papel del PDU. Aunque no es un método sensible para detectar la totalidad de la sinovitis en el LES, el PDU emerge como un potente marcador de un fenotipo de enfermedad más agresivo, con repercusiones sistémicas.

Este cambio de enfoque se sustenta en un hallazgo clave del estudio "Elasto-LES": la existencia de una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número de articulaciones con señal Doppler positiva y un mayor grado de daño orgánico acumulado, medido por el SLICC/ACR Damage Index (SDI) ($r=0.438$, $p<0.001$).

No obstante, como en toda investigación de diseño transversal, es esencial evitar interpretaciones causales. Esta asociación no permite afirmar que la inflamación detectada por PDU sea responsable directa del daño acumulado, sino que sugiere que en aquellos pacientes con mayor daño (mayor SDI) persiste cierto grado de actividad sinovial vascularizada. Por tanto, la vascularización sinovial podría reflejar un fenotipo clínico más activo o refractario al tratamiento, cuya evolución clínica justificaría un seguimiento más estrecho.

Desde esta perspectiva, el PDU no debe ser descartado por su baja sensibilidad, sino considerado como una herramienta de estratificación pronóstica. Su presencia podría identificar un subgrupo de pacientes con LES con mayor riesgo de daño estructural a largo plazo, lo que plantea una hipótesis de gran valor para futuros estudios prospectivos:

¿La presencia de señal Doppler precede al desarrollo de daño sistémico irreversible?

Validar esta hipótesis requerirá, sin duda, la ejecución de estudios longitudinales de diseño prospectivo.

6.6. Implicaciones Clínicas, Fortalezas, Limitaciones y Perspectivas Futuras

La confluencia de los hallazgos de esta tesis doctoral tiene implicaciones directas y profundas para la práctica clínica, la investigación futura y la comprensión global de la artropatía lúpica. Al validar una nueva herramienta de imagen, cuantificar una carga de enfermedad previamente oculta y redefinir el valor de las técnicas existentes, este trabajo sienta las bases para un manejo más preciso y personalizado de los pacientes con LES.

6.6.1. Hacia un Nuevo Algoritmo de Evaluación Articular en el LES: Un Enfoque Multimodal Integrado

La evidencia generada en esta tesis demuestra que la verdadera fortaleza de la ecografía en el manejo del LES no reside en ninguna de sus modalidades de forma aislada, sino en su integración sinérgica. Cada técnica —Modo B, SWE y PDU— proporciona una pieza distinta pero complementaria del complejo rompecabezas diagnóstico y pronóstico. El Modo B ofrece el mapa anatómico, identificando la alteración estructural (hipertrofia sinovial) (94). La SWE va un paso más allá, cuantificando la alteración biomecánica del tejido, que es un reflejo directo de la inflamación celular y fibrótica subyacente, independientemente de su grado de vascularización. Finalmente, el Power Doppler, aunque menos sensible para el diagnóstico general, actúa como un

faro pronóstico, identificando a aquel subgrupo de pacientes con un fenotipo inflamatorio agresivo y un mayor riesgo de daño sistémico acumulado.

Basándose en esta caracterización funcional, es posible proponer un nuevo algoritmo práctico, escalonado y coste-efectivo para la evaluación articular en la práctica clínica diaria de los pacientes con LES.

6.6.2. Fortalezas y Limitaciones del Estudio

La validez de las conclusiones extraídas de este trabajo se apoya en una serie de fortalezas metodológicas significativas. La principal es su diseño innovador y riguroso, que por primera vez integra la evaluación clínica con un enfoque ecográfico verdaderamente multimodal (Modo B, PDU y SWE) y, de forma crucial, valida los hallazgos de forma directa frente al " gold standard " que es la RM con contraste. La inclusión de un grupo de pacientes clínicamente asintomáticos junto a un grupo de control sano ha sido fundamental para poder caracterizar y cuantificar la sinovitis subclínica de una manera controlada y robusta. Asimismo, la aplicación de criterios de exclusión estrictos, como la ausencia de positividad para factor reumatoide o anti-CCP (evitando el "rhus") y la exclusión de artropatía de Jaccoud avanzada, ha permitido obtener una visión más amplia y específica de la artropatía lúpica pura.

No obstante, como toda investigación, este trabajo doctoral no está exento de limitaciones que deben ser reconocidas para una correcta interpretación de los resultados. El tamaño de la muestra, aunque es el más grande reportado hasta la fecha para un estudio de SWE en LES en la literatura, sigue siendo relativamente modesto. Además, el diseño transversal de los estudios permite establecer asociaciones robustas, pero no puede determinar relaciones de causalidad ni evaluar la progresión de las lesiones a lo largo del tiempo.

Una limitación metodológica adicional en el estudio Elasto RM-LES RM fue la variabilidad en el intervalo de tiempo entre la RM y la ecografía multimodal, que osciló entre 1 y 30 días, con una media de 12,7 días. Este intervalo, aunque clínicamente aceptable, podría haber influido en la concordancia entre las dos técnicas, especialmente en un contexto clínico donde la actividad inflamatoria puede fluctuar en plazos cortos.

Además, aunque la SWE no requiere compresión manual como otras técnicas de elastografía, sigue siendo un método operador-dependiente, y por tanto, su correcta

implementación exige personal entrenado y con experiencia específica en esta modalidad para garantizar la reproducibilidad y la fiabilidad de los resultados obtenidos.

Finalmente, la limitación más importante desde una perspectiva fisiopatológica es la ausencia de una correlación histológica directa.

7. CONCLUSIONES

- Los pacientes con LES presentan valores de rigidez sinovial medidos en kPa significativamente más altos que el grupo control, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas articulares, reforzando la utilidad de la elastografía como herramienta sensible para la detección de inflamación subclínica.
- La ecografía multimodal, y en particular la SWE, demuestra una concordancia sustancial con la RM con contraste, consolidándose como una herramienta diagnóstica de primera línea, accesible y fiable para la detección de sinovitis en pacientes con LES.
- La presencia de actividad vascular detectada por PDU se correlaciona directamente con un mayor daño orgánico sistémico acumulado (SLICC-SDI), subrayando su valor como posible marcador pronóstico.
- La sinovitis subclínica es un fenómeno altamente prevalente y cuantitativamente significativo en pacientes con LES, incluso en aquellos sin síntomas, lo que obliga a integrar la imagen en la definición de actividad y remisión articular. La adopción de un enfoque ecográfico multimodal (Modo B + SWE ± PDU) en la práctica clínica puede facilitar un diagnóstico más temprano y preciso, una monitorización más objetiva y una gestión terapéutica optimizada para prevenir la discapacidad en pacientes con LES.

8. LÍNEAS DE FUTURO

- Realizar estudios longitudinales para determinar si la sinovitis subclínica detectada con SWE predice el desarrollo de futuras exacerbaciones articulares o la progresión del daño radiográfico.
- Validar los puntos de corte de rigidez (kPa) en cohortes más amplias y multicéntricas para desarrollar un sistema de puntuación combinado (Modo B + SWE + PDU) específico para el LES.
- Realizar estudios prospectivos que comparen directamente la eficacia diagnóstica de la RM y la SWE, realizando ambas exploraciones en un intervalo de tiempo muy breve (máximo 7 días) para garantizar una correlación precisa. Nuestro grupo de investigación está desarrollando actualmente un estudio prospectivo con estas características, aprobado por el CEIC del Hospital el Mar (proyecto de investigación núm. 2023/11227/I, y titulado: “Elastography as a tool to prevent a worse outcome of musculoskeletal manifestations in SLE”, código de protocolo ESR-23-22207), con el fin de validar definitivamente el papel de la SWE en el algoritmo diagnóstico de la artropatía lúpica.
- Diseñar estudios que incluyan la obtención de biopsias sinoviales ecoguiadas tras la realización de SWE, especialmente en articulaciones con rigidez elevada pero sin hallazgos evidentes en modo B o Doppler. Esto permitiría validar directamente la presencia de sinovitis subclínica y caracterizar su perfil histopatológico.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khamashta M, Vilardell M. Lupus eritematoso sistémico. 3^a ed. Barcelona: Editorial Caduceo Multimedia; 2009. p. 99–114.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56:1945-1961.
3. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30:144-150.
4. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:753-63.
5. Cortés Verdú R, Pego-Reinosa JM, Seoane-Mato D, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ et al; Working Group Proyecto EPISER2016. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59:2556-2562.
6. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016; 25:727-34.
7. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57:337-344.
8. Reppe Moe S, Haukeland H, Molberg Ø, Lerang K. Long-Term Outcome in Systemic Lupus Erythematosus; Knowledge from Population-Based Cohorts. *J Clin Med*. 2021; 10:4306.
9. Rose T, Dörner T. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:321-333.
10. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56:55-66.
11. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011; 365:2110-21.

12. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 369:587-96.
13. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008; 358:929-39.
14. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson EW, Massarotti E, Schur PH et al. Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. *Lupus*. 2014;23:778-84.
15. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18:869-74.
16. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157.
17. Santacruz JC, Mantilla MJ, Pulido S, Isaza JR, Tuta E, Agudelo CA, Londono J. A Practical Overview of the Articular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2023 Sep 9;15(9):e44964. doi: 10.7759/cureus.44964. PMID: 37822423; PMCID: PMC10562134.
18. Alarcon-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, De Los Reyes V, Hernández-Ortiz J. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:65–9.
19. Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Jun;29(7):776-781.
20. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, Corzo P, Castro Dominguez F, Ojeda F et al. Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1155-1159.
21. Hussein S, Suitner M, Béland-Bonenfant S, Baril-Dionne A, Vandermeer B, Santesso N, et al. Monitoring of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45:1462-147.
22. Shaharir SS, Chua SH, Mohd R, Mustafar R, Noh MM, Shahril NS, et al. Risk factors for symptomatic Avascular Necrosis (AVN) in a multi-ethnic Systemic Lupus Erythematosus (SLE) cohort. *PLoS One*. 2021;16:e0248845.
23. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:851-3.

24. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:495-506.
25. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:296-302.
26. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:139-160.
27. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6:7.
28. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vílchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102780.
29. Carette S. Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988;14:135-47.
30. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:249.
31. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
32. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86.
33. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400-1412.
34. Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New Criteria for Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22:18.
35. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med*. 1988; 69:927-37.

36. Bombardieri C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:630-40.
37. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363-9.
38. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745.
39. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85:147-56.
40. Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus.* 2008; 17:166-70.
41. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:v29-v38.
42. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:540-4.
43. Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis – do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:771–779.
44. Mosca M, Tani C, Carli L, Vagnani S, Possemato N, Delle Sedie A et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2015;14:10-5.
45. Mandl P, Ciechomska A, Terslev L, Baraliakos X, Conaghan PG, D'Agostino MA, et al. Implementation and role of modern musculoskeletal imaging in rheumatological practice in member countries of EULAR. *RMD Open.* 2019;5: e000950.
46. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:53-64.

47. Di Matteo A, Smerilli G, Cipolletta E, Salaffi F, De Angelis R, Di Carlo M, et al. Imaging of Joint and Soft Tissue Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:73.
48. Gabba A, Piga M, Vacca A, Porru G, Garau P, Cauli A, et al. Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2278-85.
49. Burge AJ, Nwawka OK, Berkowitz JL, Potter HG. Imaging of Inflammatory Arthritis in Adults: Status and Perspectives on the Use of Radiographs, Ultrasound, and MRI. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:561-585.
50. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, WakefieldRJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints inpatients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.2003;48:64–71.
51. McGonagle D, Tan AL. What magnetic resonance imaging has told us about the pathogenesis of rheumatoid arthritis –the first 50 years. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:222.
52. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3761-73.
53. Zufferey P, Möller B, Brulhart L, Tamborrini G, Scherer A, Finckh A, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014;81:426-32.
54. Lisbona MP, Solano A, Ares J, Almirall M, Salman-Monte TC, Maymó J. ACR/EULAR Definitions of Remission Are Associated with Lower Residual Inflammatory Activity Compared with DAS28 Remission on Hand MRI in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:1631-6.
55. Iagnocco A, Ceccarelli F, Rizzo C, Truglia S, Massaro L, Spinelli FR, et al. Ultrasound evaluation of hand, wrist and foot joint synovitis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:465-72.

56. Salliot C, Denis A, Dernis E, Andre V, Perdriger A, Albert JD et al. Ultrasonography and detection of subclinical joints and tendons involvements in Systemic Lupus erythematosus (SLE) patients: A cross-sectional multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2018;85:741-745.
57. Marsico S, Carrión Barberà I, Agustí Claramunt A, Monfort Faure J, Maiques Llácer JM, Salman Monte TC, Solano López A. Shear wave elastosonography applied to synovitis: A preliminary study. *Radiologia (Engl Ed)*. 2025 Mar-Apr;67(2):115-127.
58. Lavarello R, Oelze ML. Theory of ultrasound physics and imaging. In: Jiang J, Hall TJ, editors. *Ultrasound Elastography for Biomedical Applications and Medicine*. Hoboken (NJ): Wiley; 2016. p. 9–28.
59. Nenadic I, Urban MW, Greenleaf JF, Gennisson JL, Bernal M, Tanter M. *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken (NJ): Wiley; 2016. 591 p.
60. Ormachea J, Parker KJ. Elastography imaging: the 30-year perspective. *Phys Med Biol*. 2020;65(24).
61. Prado-Costa R, Rebelo J, Monteiro-Barroso J, Preto AS. Ultrasound elastography: compression elastography and shear-wave elastography in the assessment of tendon injury. *Insights Imaging*. 2018;9(5):791-814.
62. Gunnison J-L. Transverse wave propagation in anisotropic media. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
63. Vasconcelos L, Gennisson J-L, Nenadic I. Continuum mechanics tensor calculus and solutions to wave equations. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
64. Gati E, Garst M, Manna RS, Tutsch U, Wolf B, Bartosch L, Schubert H, Sasaki T, Schlueter JA, Lang M. Breakdown of Hooke's law of elasticity at the Mott critical endpoint in an organic conductor. *Sci Adv*. 2016 Dec 7;2(12):e1601646. doi: 10.1126/sciadv.1601646. PMID: 27957540; PMCID: PMC5142797.
65. Greaves GN. Poisson's ratio over two centuries: challenging hypotheses. *Notes Rec R Soc Lond*. 2013 Mar 20;67(1):37-58. doi: 10.1098/rsnr.2012.0021. PMID: 24687094; PMCID: PMC3645204.

66. Zvietcovich F, Ge GR, Mestre H, Giannetto M, Nedergaard M, Rolland JP, Parker KJ. Longitudinal shear waves for elastic characterization of tissues in optical coherence elastography. *Biomed Opt Express*. 2019 Jul 1;10(7):3699-3718. doi: 10.1364/BOE.10.003699. PMID: 31360610; PMCID: PMC6640829.
67. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, et al. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *Radiographics*. 2017;37(3):855-870.
68. Budday S, Ovaert TC, Holzapfel GA, et al. Fifty Shades of Brain: A Review on the Mechanical Testing and Modeling of Brain Tissue. *Arch Computat Methods Eng*. 2020;27:1187–1230.
69. Wang Y, Insana MF. Wave propagation in viscoelastic materials. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
70. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-1329.
71. Chen WQ. The renaissance of continuum mechanics. *J Zhejiang Univ Sci A*. 2014;15:231–240.
72. Liu, I.-S., Sampaio, R.: On objectivity and the principle of material frame-indifference, *Mecánica Computacional Vol XXXI*, 1553–1569, X Congreso Argentino de Mecánica Computacional, Salta, Argentina (13–16 Noviembre 2012).
73. Li GY, Cao Y. Mechanics of ultrasound elastography. *Proc Math Phys Eng Sci*. 2017 Mar;473(2199):20160841. doi: 10.1098/rspa.2016.0841. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28413350; PMCID: PMC5378248.
74. Parker KJ, Fu D, Graceswki SM, Yeung F, Levinson SF. Vibration sonoelastography and the detectability of lesions. *Ultrasound Med Biol*. 1998 Nov;24(9):1437-47. doi: 10.1016/s0301-5629(98)00123-9. PMID: 10385965.
75. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991 Apr;13(2):111-34.
76. Patra S, Bhandari Grover S. *Physical Principles of Elastography: A Primer for Radiologists*. *Indographics*. 2022;1:27–40.

77. Dewall RJ. Ultrasound elastography: principles, techniques, and clinical applications. *Crit Rev Biomed Eng.* 2013;41(1):1-19.
78. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Dec;29(12):1705-13. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001. PMID: 14698338.
79. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008 Sep;32(6 Suppl 1):58-67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0. PMID: 18973847.
80. Czernuszewicz TJ, Gallippi CM. Acoustic radiation force impulse ultrasound. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
81. Gennisson J-L, Tanter M. Supersonic shear imaging. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
82. Lu J, Chen M, Chen QH, et al. Elastogram: Physics, Clinical Applications, and Risks. *Matern Fetal Med.* 2019;1(2):113-122.
83. Alizad A, Fatemi M. Vibro-acoustography and its medical applications. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
84. Konofagou E. Harmonic motion imaging. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
85. McAleavey S, Collins E, Kelly J, et al. Validation of SMURF estimation of shear modulus in hydrogels. *Ultrason Imaging.* 2009;31:131–150.
86. Song P, Chen S. Comb-push ultrasound shear elastography. In: *Ultrasound elastography for biomedical applications and medicine*. Hoboken: Wiley; 2019. ISBN 9781119021551.
87. Mahdavi SS, Moradi M, Wen X, et al. Vibro-elastography for visualization of the prostate region: method evaluation. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2009;12(Pt 2):339-47.
88. Zhang X, Zhou B, VanBuren WM, et al. Transvaginal Ultrasound Vibro-elastography for Measuring Uterine Viscoelasticity: A Phantom Study. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(2):617-622.
89. Wu Z, Taylor LS, Rubens DJ, Parker KJ. Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of the shear velocity of homogeneous biomaterials. *Phys Med Biol.* 2004;49:911–922.

90. Tzschätzsch H, Ipek-Ugay S, Trong MN, Guo J, Eggers J, Gentz E, Fischer T, Schultz M, Braun J, Sack I. Multifrequency time-harmonic elastography for the measurement of liver viscoelasticity in large tissue windows. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Mar;41(3):724-33. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.009. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25638319.
91. Tzschätzsch H, Nguyen Trong M, Scheuermann T, Ipek-Ugay S, Fischer T, Schultz M, Braun J, Sack I. Two-Dimensional Time-Harmonic Elastography of the Human Liver and Spleen. *Ultrasound Med Biol*. 2016 Nov;42(11):2562-2571. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.004. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27567061.
92. Parker KJ, Ormachea J, Zvietcovich F, Castaneda B. Reverberant shear wave fields and estimation of tissue properties. *Phys Med Biol*. 2017;62:1046–61.
93. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correias JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013 Apr;34(2):169-84. doi: 10.1055/s-0033-1335205. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558397.
94. Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, Conaghan PG, Emery P, Vital EM. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):485-94.
95. Carotti M, Galeazzi V, Catucci F, Zappia M, Arrigoni F, Barile A, Giovagnoni A. Clinical utility of eco-color-power Doppler ultrasonography and contrast enhanced magnetic resonance imaging for interpretation and quantification of joint synovitis: a review. *Acta Biomed*. 2018 Jan 19;89(1-S):48-77. doi: 10.23750/abm.v89i1-S.7010. PMID: 29350637; PMCID: PMC6179068.
96. Wakefield RJ, D'Agostino MA. A brief history of musculoskeletal ultrasound: 'From bats and ships to babies and hips'. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul;43(7):931-3.
97. Kane D, Grassi W. Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 1: Current controversies and issues in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul;43(7):823-4.

98. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, Collado P, Filippou G, Schmidt WA, Jousse-Joulin S, Mandl P, Conaghan PG, Wakefield RJ, Keen HI, Terslev L, D'Agostino MA; OMERACT Ultrasound Working Group. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46(10):1388-1393. doi: 10.3899/jrheum.181095. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30709946..
99. Kang T, Lanni S, Nam J, Emery P, Wakefield RJ. The evolution of ultrasound in rheumatology. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Dec;4(6):399-411. doi: 10.1177/1759720X12460116. PMID: 23227117; PMCID: PMC3512173.
100. Yoon HS, Kim KJ, Baek IW, Park YJ, Kim WU, Yoon CH, Cho CS. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):341-8. doi: 10.1007/s10067-014-2502-9. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24478125.
101. Ruano CA, Malheiro R, Oliveira JF, Pinheiro S, Vieira LS, Moraes-Fontes MF. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms. *Lupus Sci Med*. 2017 Jan 19;4(1):e000184. doi: 10.1136/lupus-2016-000184. PMID: 28123769; PMCID: PMC5255563.
102. Corzo Garcia P, Garcia-Duitama I, Agustí Claramunt A, Duran-Jordà X, Monfort J, Salman-Monte TC, et al. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus: a contrast-enhanced magnetic resonance imaging study in 107 subjects. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):423-32.
103. C.A. Guill'en-Astete, M. Revenga-Martinez, A. Zea-Mendoza, E. Brito-Brito, Prevalence of subclinical synovitis of the hand in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 29 (11) (2020) 1423–1429, <https://doi.org/10.1177/0961203320947149>. Epub 2020 Aug 2 PMID: 32741303.
104. C.A. Guill'en-Astete, M. Revenga-Martínez, A.C. Zea-Mendoza, M.E. Brito-Brito, P. Zurita-Prada, C. Urrego-Laurín, L. Villalobos-Sánchez, N. García-Montes, M. Vázquez-Díaz, Subclinical synovitis impact on the progression of lupus joint disease: A 10-year longitudinal multicenter study, *Lupus* 33 (6) (2024) 638–643, <https://doi.org/10.1177/09612033241240584>. Epub 2024 Mar 15 PMID: 38491423.

105. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G, Schrieber L, Lassere M, MacKay R, et al. Shear-wave elastographic ultrasound of metacarpophalangeal synovium in rheumatoid arthritis - A pilot study. *Int J Rheum Dis*. 2017 Oct;20(10):1398-405.
106. Chandel K, Prakash M, Sinha A, Sharma A, Chouhan DK, Sandhu MS. Role of Shear Wave Elastography of Synovium to Differentiate Rheumatoid and Tubercular Arthritis. *J Med Ultrasound*. 2021 Dec 27;30(1):30-35. doi: 10.4103/jmu.jmu_80_21. PMID: 35465588; PMCID: PMC9030352.
107. Orange DE, Blachere NE, DiCarlo EF, Mirza S, Pannellini T, Jiang CS, Frank MO, Parveen S, Figgie MP, Gravallesse EM, Bykerk VP, Orbai AM, Mackie SL, Goodman SM. Rheumatoid Arthritis Morning Stiffness Is Associated With Synovial Fibrin and Neutrophils. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):557-564. doi: 10.1002/art.41141. Epub 2020 Feb 12. PMID: 31612614; PMCID: PMC7113097.
108. Natour J, Montezzo LC, Moura LA, Atra E. A study of synovial membrane of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Rheumatol*. 1991 May-Jun;9(3):221-5. PMID: 1879082.
109. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, Maudoux AL, Lories RJ, Houssiau FA, Lauwerys BR. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1579-88. doi: 10.1002/art.22578. PMID: 17469140.
110. Prata AR, Freitas JP, Marques ML, Costa F, Santiago M, Serra S, Coutinho M, Santiago T, Rovisco J, Pereira da Silva JA. Shear-Wave Elastography Evaluation of Major Salivary Glands in Primary Sjögren's Syndrome. *ARP Rheumatol*. 2022 Nov 1;1(ARP Rheumatology, nº3 2022):197-204. English. PMID: 36056937.
111. Turkay R, Inci E, Aydeniz B, Vural M. Shear wave elastography findings of de Quervain tenosynovitis. *Eur J Radiol*. 2017 Oct;95:192-196. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.08.011. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28987667.
112. Corzo P, Agustí Claramunt A, Garcia-Duitama I, Carrión-Barberá I, Marsico S, Duran Jordà X, Monfort Faure J, Salman-Monte TC. SLE inflammatory musculoskeletal abnormalities, confirmed by MRI, show a specific profile with a worse health-related quality of life. *Lupus*. 2025 Jan;34(1):10-17. doi: 10.1177/09612033241301515. Epub 2024 Nov 20. PMID: 39565352.

10. ANEXO

10.1 Publicación derivada de la tesis

“Advancements in diagnosing stiffness and vascularization of synovitis in hands and wrists using shear wave elastography and power doppler ultrasound in patients with systemic lupus erythematosus”

Marsico S, Tío L, Carrión-Barberà I, Corzo P, Maiques-Llácer JM, Solano A, Monfort J, Salman-Monte TC. Advancements in diagnosing stiffness and vascularization of synovitis in hands and wrists using shear wave elastography and power doppler ultrasound in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Radiol.* 2025 Jun;187:112072. doi: 10.1016/j.ejrad.2025.112072. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40188633.



Advancements in diagnosing stiffness and vascularization of synovitis in hands and wrists using shear wave elastography and power doppler ultrasound in patients with systemic lupus erythematosus

Salvatore Marsico^{a,b,*}, Laura Tío^c, Irene Carrión-Barberà^d, Patricia Corzo^e, José María Maiques-Llácer^b, Albert Solano^b, Jordi Monfort^d, Tarek Carlos Salman-Monte^d

^a Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of Radiology, Hospital del Mar, Passeig Marítim de la Barceloneta, 25, 29, 08003 Barcelona, Spain

^c Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain

^d Department of Rheumatology, Hospital del Mar, Passeig Marítim de la Barceloneta, 25, 29, 08003 Barcelona, Spain

^e Rheumatology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Synovitis
Systemic lupus erythematosus
Shear wave elastography
Power doppler ultrasound
Ultrasound

ABSTRACT

Rationale and Objectives: This study aimed to compare synovial joint effusion stiffness and vascularization using shear wave elastography (SWE) and Power Doppler ultrasound (PDU) among systemic lupus erythematosus (SLE) patients with varying joint symptoms and healthy controls and to explore associations with patient characteristics.

Methods: This cross-sectional study, conducted between February 2021 and April 2023, included 60 SLE patients and a demographically matched healthy control group. The SLE patients were divided into three groups: those with active wrist/hand arthritis (G1), inflammatory arthralgia (G2), and no joint symptoms (G3). B-mode, SWE, and PDU assessments were performed on the non-dominant hand to evaluate synovial joint stiffness. Data on demographics, clinical presentations, serological markers, and patient-reported outcomes were analyzed.

Results: A total of 80 participants were included, with no significant demographic differences between groups. SLE patients exhibited significantly higher stiffness values than controls in the radiocarpal ($p = 0.004$), ulnocarpal ($p = 0.051$), and metacarpophalangeal joints ($p = 0.038$, $p = 0.002$). Among these, the ulnocarpal joint showed the highest differences in stiffness values. No significant differences in stiffness were observed among SLE groups. However, positive Doppler findings were associated with higher SLICC-SDI scores ($p = 0.005$), and a positive correlation was found between the number of Doppler-positive joints and SLICC-SDI scores ($r = 0.438$, $p < 0.001$). Importantly, subclinical synovitis was observed in asymptomatic patients (G3), as demonstrated by significantly elevated stiffness in key joints compared to controls.

Conclusions: SLE patients exhibited higher stiffness values compared to controls, indicating subclinical synovitis even in asymptomatic individuals. Key findings suggest that the radiocarpal and ulnocarpal joints are particularly affected and should be prioritized in imaging protocols. The integration of SWE and PDU into routine SLE assessments can facilitate earlier diagnosis, enabling prompt treatment and reducing the risk of cumulative joint damage. SWE and PDU are valuable for the early detection and treatment of musculoskeletal changes. By identifying subclinical synovitis, these techniques not only improve patient monitoring but also help tailor therapeutic strategies to individual disease activity.

The correlation with higher SLICC-SDI scores underscores the critical role of joint evaluation in preventing long-term damage and enhancing care management. Moving forward, refining imaging protocols to standardize SWE

Abbreviations: SLE, Systemic Lupus Erythematosus; SWE, Shear Wave Elastography; PDU, Power Doppler Ultrasound; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics; G1, Group 1 (SLE patients with active wrist/hand arthritis); G2, Group 2 (SLE patients with inflammatory arthralgia); G3, Group 3 (SLE patients without symptoms); G4, Group 4 (Healthy control group); US, Ultrasound; MRI, Magnetic Resonance Imaging; EULAR, European Alliance of Rheumatology Associations; OMERACT, Outcome Measures in Rheumatology; SDI, SLICC/ACR Damage Index; PROs, Patient-Reported Outcomes; HAQ, Health Assessment Questionnaire; FSS-9, Fatigue Severity Scale (9-item version); RF, Rheumatoid Factor; ACPA, Anti-Citrullinated Protein Antibodies; MCP, Metacarpophalangeal Joint; PIP, Proximal Interphalangeal Joint.

* Corresponding author at: Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: 1609290@uab.cat, smarsico@hmar.cat (S. Marsico).

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2025.112072>

Received 18 November 2024; Received in revised form 7 March 2025; Accepted 26 March 2025

Available online 29 March 2025

0720-048X/© 2025 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

and PDU application in SLE is essential. Additionally, exploring the utility of these techniques in other joints, such as the knees and ankles, may provide further insights into the extent of subclinical involvement across the musculoskeletal system.

1. Introduction

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is recognized for its broad spectrum of clinical manifestations, particularly those affecting the musculoskeletal system. Despite its prevalence, the subtle inflammatory involvement of muscles and joints often goes unnoticed, posing a challenge in understanding its full impact on patients [1–4]. Among the various imaging modalities, Power Doppler Ultrasound (PDU) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) have emerged as the most utilized tools in clinical practice [5–15]. Early diagnosis of osteoarticular involvement in SLE remains a challenge. Ozbek et al. demonstrated that although osteoarticular manifestations in SLE are the most prevalent and are usually the main initial symptom, in their study only 27 % of these cases were diagnosed with SLE during the first three years of the disease. However, patients who initially had “non-articular” and more typical manifestations of SLE (such as malar erythema, pleuritis, etc.) were diagnosed much earlier. Therefore, we can conclude that correct joint physical examination in SLE, as well as the use of imaging techniques such as ultrasound, MRI, and elastography, helps maximize an important window for the early diagnosis of patients with SLE, as well as for the initiation of early treatment to avoid future joint damage [16].

Doppler ultrasound, with its ability to visualize blood flow, is invaluable for detecting active synovitis and guiding the assessment of inflammatory activity within joints [5,6]. Meanwhile, MRI stands out for its superior sensitivity in identifying early musculoskeletal changes, including subtle erosions and soft tissue involvement that may not be apparent in conventional radiographs or even ultrasound [7–15]. Despite the fact that in 2021 the European Alliance of Rheumatology Associations (EULAR) presented recommendations that parallel the use of ultrasound imaging studies in muscle-sensitive diseases and included for the first time the use of elastography [17], which allows for the measurement of the elasticity of synovial fluid, there are few reports that analyze the role of shear wave elastography (SWE) in rheumatological pathologies and none that specifically study its role in SLE [18,19].

Despite its clear advantages in the evaluation of synovitis and rheumatologic diseases, MRI has some limitations, including long acquisition times, high costs, limited availability, potential issues with claustrophobia, and incompatibility with metallic objects [20]. These factors, while not diminishing its role as a powerful imaging modality, may restrict its routine use, particularly in longitudinal studies or in patients requiring frequent assessments.

In this context, shear wave elastography (SWE) and Power Doppler ultrasound (PDU) represent highly practical alternatives. Both techniques are cost-effective, non-ionizing, and portable, making them more suitable for routine clinical practice and follow-up in patients with SLE. PDU provides real-time visualization of blood flow, which is crucial for assessing active inflammation, while SWE offers objective, quantifiable measurements of tissue stiffness that help detect subclinical synovitis. Additionally, the practical advantages of SWE and PDU align with the clinical need for rapid, repeatable, and reliable imaging in SLE patients [21,22].

The early detection of subclinical synovitis has significant implications for long-term outcomes in SLE. In particular, baseline joint ultrasound abnormalities have been shown to predict worse clinical progression in SLE patients. In a study by Corso et al., patients with arthralgia and baseline ultrasound abnormalities were more likely to experience osteoarticular flares and require treatments commonly used for arthritis, such as methotrexate and hydroxychloroquine [23]. This highlights the importance of using ultrasound as a predictive tool for disease progression in patients with subtle musculoskeletal symptoms.

Furthermore, studies focused specifically on subclinical synovitis in SLE, such as those by Guillén-Astete et al., emphasize its prevalence and clinical significance. In a 2020 cross-sectional study, 30 % of SLE patients without overt arthritis demonstrated subclinical synovitis on ultrasound [24]. More recently, a prospective 10-year multicenter study by the same group revealed that subclinical synovitis at baseline was significantly associated with clinical progression of joint disease. Specifically, 74.9 % of patients with clinical progression had demonstrated subclinical synovitis at the start of follow-up, compared to 23.4 % in patients without clinical progression ($p < 0.01$, OR 9.44, 95 % CI 3.46–25.74). Additionally, patients with clinical progression had worse combined ultrasound scores at baseline (6.41 ± 1.45 vs. 1.15 ± 0.97 , $p < 0.01$) [25].

This study sought to evaluate the stiffness of synovial fluid using SWE in kilopascals (kPa) among three different groups of SLE patients characterized by varying degrees of joint symptoms, and to compare these findings with a control group of healthy individuals. Additionally, it sought to identify any correlations between the stiffness of synovial effusion and specific patient demographics and disease manifestations, examining these relationships both across the entire cohort and within each specific joint group. We used a cut-off value of 30 kPa to evaluate the presence or absence of synovitis, as suggested in the 2023 article by Marico et al. This current study includes the largest number of patients with lupus studied by SWE reported in the literature [19]. Furthermore, our research assesses the relationship between the presence of synovitis, as detected by PDU and various patient characteristics. This study intends to shed light on the often underappreciated ultrasound aspect of subclinical musculoskeletal involvement in SLE patients.

2. Materials and Methods

This single-center, cross-sectional study, drawing upon a retrospective collection of clinical data, was approved by our institutional ethics committee (number: 2022/10450/T), which waived the informed consent requirement.

Population: The participants were divided into distinct groups based on their clinical presentations:

- Group 1 (G1): patients with SLE exhibiting wrist and/or hand arthritis, confirmed by physical examination by a rheumatologist within the last six months. Definition of Arthritis in Group 1 (G1): Arthritis was defined as joint inflammation characterized by pain, swelling, redness, warmth, or functional limitation, with or without associated joint deformity, documented during the consultation or reported within the last six months based on medical history.
- Group 2 (G2): patients with SLE reporting wrist and/or hand inflammatory arthralgia, without any observed arthritis as determined by a rheumatologist during the same time frame.
- Group 3 (G3): SLE patients without any symptoms of arthritis or arthralgia in their wrist/hand during the past six months.
- Group 4 (HS): A control group of healthy subjects matched for sociodemographic characteristics with the SLE groups, without any wrist/hand pain or swelling, and no personal or family history of rheumatic diseases.

Exclusion criteria included Jaccoud's arthropathy, incomplete SLE, mixed connective tissue diseases, overlap syndromes, and other non-rheumatic systemic autoimmune diseases, along with RF and/or ACPA positivity, symptomatic hand osteoarthritis, previous hand surgery, or active neoplasms.

2.1. Recruitment Process

All patients that fulfilled the inclusion and exclusion, accepted to participate in the study and signed the informed consent, were consecutively recruited from the outpatient SLE clinic in the rheumatology department at our institution. Patients were referred for ultrasound and MRI assessments based on clinical findings from their routine evaluations. The rheumatologist performing clinical assessments classified the participants into groups (G1, G2, G3, G4) according to their physical examination findings and reported symptoms. Once the minimum sample size calculated for each group was included, we stopped the recruitment of patients of that group and continued with those of the other groups until the final sample size was achieved. Control subjects (G4) were also recruited consecutively from the same clinic, ensuring they were age- and gender-matched to the SLE patient groups. The electronic medical records of each patient were examined to retrieve the appropriate demographics and clinical data. Patients that did not have data of the physical examination, ultrasound or MRI exam were removed from the study due to missing data. Those with those last 3 completed and with less than 80 % of missing data on the rest of variables were included.

2.2. Ultrasound Technique

Baseline B-mode Ultrasound (US), SWE, and PDU assessments were conducted on the non-dominant hand/wrist of participants. A flat-panel LOGIQ E9 ultrasound machine from General Electric (GE), equipped with a high-frequency linear transducer (4–15 Hz), was operated by a radiologist with extensive expertise in musculoskeletal ultrasound and SWE. An initial B-mode evaluation was conducted at time zero, using both axial and longitudinal scans as per EULAR guidelines to identify and quantify significant synovitis. The analysis covered the dorsal aspect of the radiocarpal, ulnocarpal, intercarpal, 2nd to 5th metacarpophalangeal (MCP) joints, and the 2nd to 5th proximal interphalangeal (PIP) joints (22 joints per individual). A B-mode assessment in accordance with EULAR OMERACT guidelines was then carried out, using a grading system to assess synovial hypertrophy. Multiple measurements across the surface were conducted to detect any intrasyndovial differences (Figs. 1–2). Given the absence of sufficient joint fluid to facilitate proper evaluation in all joints, kPa values and Doppler measurements were performed on 145 joints out of the 660 potentially evaluable joints in patients (G1, G2, G3). In the control group (G4), kPa values and Doppler measurements were carried out on 32 joints out of 220 potentially evaluable joints. The analysis of SWE data was conducted on the three patient groups combined (G1, G2, G3) versus the control group (G4), among the patient groups themselves (G1, G2, G3),

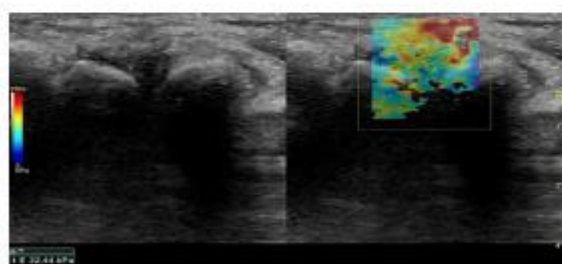


Fig. 1. Shear wave elastosonography (SWE) analysis of the third metacarpophalangeal joint in the sagittal plane of a 59-year-old female patient with a history of SLE and suspected active arthritis based on clinical rheumatological evaluation. The left image shows diffuse synovial hypertrophy, with hypoechoic tissue extending beyond the joint margins. The right image illustrates the measurement of synovial tissue stiffness using a Region of Interest (RoI) circle, with the quantitative stiffness value displayed in the lower left corner.

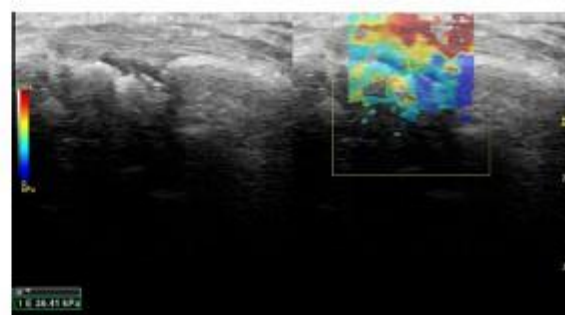


Fig. 2. Shear wave elastosonography (SWE) analysis of the radiocarpal joint in the sagittal plane of a 45-year-old asymptomatic female patient with a history of SLE and suspected active arthritis based on clinical rheumatological evaluation. The left image shows mild synovial hypertrophy, with hypoechoic synovial tissue extending slightly beyond the joint margins. The right image illustrates the stiffness measurement of the mildly hypertrophic synovial tissue, with the RoI circle marking the analyzed area and the corresponding stiffness value displayed in the lower left corner.

and among all groups collectively, including individual joints. Additionally, Doppler uptake was assessed for each joint to evaluate any vascular activity associated with inflammation (Fig. 3).

To address inter-observer variability during imaging and analysis, several measures were implemented. All ultrasound examinations were performed by a single radiologist with extensive expertise in musculoskeletal imaging to ensure consistency during image acquisition. Additionally, a second radiologist independently reviewed 100 % of the images in a blinded manner to assess reproducibility. Discrepancies between the two observers were resolved through consensus discussions, and inter-observer agreement was quantified using the intraclass correlation coefficient (ICC). The ICC values demonstrated excellent agreement (ICC > 0.85) for both SWE and PDU evaluations, further ensuring the reliability of the imaging and analysis process.

The non-dominant hand was chosen for evaluation to minimize potential confounding factors related to overuse or repetitive stress. It is well known that patients with immune-mediated diseases, including SLE, can experience synovitis induced by physical stress or overexertion. This phenomenon, often observed in dominant hands, can lead to localized inflammation and disease flares, potentially biasing the assessment of joint involvement in SLE.

The 30 kPa cutoff for synovitis detection was selected based on findings from a 2023 retrospective study, where joint stiffness was assessed in 29 cases and 29 controls using Shear Wave Elastography (SWE). The study highlighted significant differences in stiffness values between cases and controls, particularly in inflammatory conditions

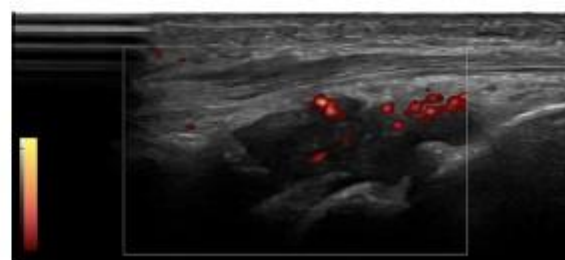


Fig. 3. Power-Doppler Ultrasound image of the radio carpal joint in the sagittal plane of a 61-year-old asymptomatic female patient who had a history of SLE and was suspected of having active arthritis based on a rheumatological clinical evaluation. A diffuse increase in vascularization in the context of synovial hypertrophy.

such as SLE, rheumatoid arthritis, and psoriatic arthritis [19]. The 30 kPa threshold was chosen as it represents a value sufficiently high to distinguish pathological synovitis from normal joint structures, reducing the risk of overestimating synovial abnormalities. While the literature on SWE cutoffs remains limited, this approach provides a preliminary, reliable and specific benchmark for detecting true inflammatory changes.

2.3. Clinical data collection

A retrospective observational data collection was conducted for SLE patients between February 2021 and April 2023. The patient medical records of SLE individuals were reviewed retrospectively to gather baseline demographic and clinical data, including age, gender, and findings from SWE and PDU. Follow-up clinical variables included disease evolution (predominance of joint/systemic involvement), baseline visit date, presence and type of arthritis. Data on SLE-related synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as hydroxychloroquine, azathioprine, methotrexate, leflunomide, mycophenolate mofetil, rituximab, and belimumab were collected. Disease and damage severity scores, including the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) [26] and the Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR Damage Index (SLICC/ACR) [27], as well as disability based on the modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) [28], were recorded. Regular blood tests from our reference laboratory were performed to assess SLE serological markers, including anti-DNA antibodies (CLIF method), antinuclear antibodies (ANA), and complements C3 and C4. Other serological variables included the presence/absence of antiphospholipid autoantibodies (anticardiolipin IgG/IgM, anti- β 2-glycoprotein IgG/IgM, or lupus anticoagulant), cyclic citrullinated peptide antibody (CCPA), rheumatoid factor, anti-Ro, and anti-Smith antibodies, if applicable. Patient-reported outcomes (PROs) were gathered through standardized questionnaires, covering aspects such as pain (numeric rating scale 0–10), the Health Assessment Questionnaire (HAQ), and the Fatigue Severity Scale (FSS-9) [29].

Cases with incomplete data or missing essential clinical information were not included in the final analysis. Of the initial 74 patients considered for the study, 14 were excluded due to unmet inclusion criteria or incomplete data.

2.4. Statistical analysis

The distribution of the continuous variables studied was evaluated and failed the test of normality (Shapiro-Wilk test). However, evaluation of the Q-Q plots for SWE data showed a minor deviation. Therefore, using this as the dependent variable, we performed an analysis using both parametric (T-student, ANOVA) and non-parametric tests (Mann-Whitney and H-Kruskal-Wallis). For categorical variables, a chi-squared or Fisher's exact test (for 2x2 tables) were performed. When evaluating differences in variables including more than 2 categories, post-hoc analyses were performed to assess the differences by pair. The post-hoc analysis performed were Tukey HSD (for significant results after ANOVA analysis) and the Z test (for significant results after Chi-square test).

First, we contrasted the baseline characteristics among the 4 groups (for demographic variables) or the 3 groups of patients (for clinical variables) using ANOVA and the H-Kruskal-Wallis test. Then, SWE and PDU data were evaluated comparing patients (G1, G2 and G3 combined) and controls (G4) via the t-student/Mann-Whitney test, and Fisher's exact test, respectively. These analyses were performed taking into account all of the joints assessed (22 joints per individual) and also each joint separately. The same analyses were performed evaluating only the differences between the three groups of patients. In these cases, an ANOVA/H-Kruskal-Wallis test and a Chi-squared were performed.

Finally, the association between SWE and PDU data, and the clinical variables were determined using the Spearman correlation test and

Fisher's exact test, respectively.

All statistical analyses were carried out using IBM® SPSS® Statistics version 23.0.0.0.

3. Results

From February 2021 to April 2023, we enrolled a cohort of 80 participants (74 women, 6 men; mean age 49.13 years $\pm$ 11.66) in the study, with participants distributed equally across four groups (G1: 20, G2: 20, G3: 20, G4: 20). *Baseline evaluation.*

No demographic differences were found between the four groups (Table 1). Among SLE patients, we observed significant differences between groups in the following variables: hand pain VAS (p-value = 0.000); SLEDAI (p-value = 0.000) and SLICC-SDI (p-value = 0.050). The post-hoc analysis showed that P1's hand pain VAS, and SLEDAI scores were significantly higher than those from P2 (mean differences 1.95 (95 % IC 0.30–3.50), p-value = 0.016; 2.2 (95 % IC 0.67–3.73) p-value = 0.003, respectively) and P3 (mean differences 3.70 (95 % IC 2.10–5.30), p-value = 0.000; 3.95 (95 % IC 2.42–5.50) p-value = 0.000, respectively). On the other hand, SLICC-SDI post-hoc analysis did not show any specific differences between groups.

3.1. Comparisons between the control group and patients

The analysis of SWE data on patients (groups G1, G2 and G3 combined) versus the control group (HS), showed a significant disparity in stiffness measurements, as indicated by shear wave elastography (kPa), with cases exhibiting a mean stiffness increase of 24.06 kPa (95 % CI: 19.77–28.36, p < 0.001). When this analysis was performed separately on the different joints assessed, we were only able to detect significantly higher values in patients versus controls in 4 joints: radiocarpal joint (mean difference 26.600, 95 % CI: 19.22–33.98, p-value: 0.000) ulnocarpal joint (mean difference 30.81, 95 % CI: 31.24–40.37, p-value: 0.000), second metacarpophalangeal (MCP) joint (mean difference 12.74, 95 % CI: 12.74–23.46, p-value: 0.022) and third MCP joint (mean difference 23.11, 95 % CI: 6.60–39.62, p-value: 0.008).

Regarding the presence of synovitis (defined by a SWE > 30 kPa), when all of the joints were considered together, we observed a significantly higher proportion in patients than in controls (53.1 % vs 3.1 %, p-value = 0.000). This difference was only observed in two joints: the radiocarpal (38.3 % vs 0 %, p-value = 0.000) and ulnocarpal joints

Table 1
Demographic Variables. This table presents the demographic variables of the study participants.

Variable	Group 1 (SLE w/ arthritis)	Group 2 (SLE w/ arthralgia)	Group 3 (SLE w/o arthritis/ arthralgia)	Group 4 (Healthy subjects)	P- value
Age (years)	n: 20 48.5 (11.98)	n = 20 48.48 (12.20)	n:20 49.37(11.79)	n:20 43.35 (13.53)	0.162
Sex (n female)	16 (80 %)	20 (100 %)	17 (85 %)	17 (85 %)	0.249
Disease duration (in years)	9.16 (8.09)	8.06 (6.66)	9.48 (8.60)		0.722
Body Mass Index (kg/m ²)	25.22 (4.34)	25.63 (4.30)	26.18(6.12)		0.232
Tobacco use (yes)	5 (25 %)	8 (40 %)	6 (20.69 %)		0.341
Ethnicity					0.352
White	11 (55 %)	10 (50 %)	8 (40 %)		
Black	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)		
Latino	7 (35 %)	7 (35 %)	10 (50 %)		
Asian	2 (10 %)	3 (15 %)	1 (5 %)		
Arab	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5 %)		

(26.70 % vs 0.00 %, p-value = 0.005).

3.2. Comparisons between SLE patient groups

Among the SLE groups (G1, G2, G3), no notable differences in stiffness values were observed. A higher frequency of cases showed kPa values greater than 30 kPa compared to controls, with a significant difference (53.1 % in cases vs. 3.1 % in controls, p-value 0.000). No significant differences were found in the frequency of high kPa > 30 values among the different case groups, although a higher frequency was observed in group 3. Comparing the combined G1 and G2 groups to G3 group, no statistically significant differences in stiffness values were observed ($P = 0.157$). Comparing the stiffness data in SWE among all of the groups, significant differences were found in the radiocarpal joint ($p = 0.004$) and the ulnocarpal joint ($p = 0.051$) (Table 2).

Specifically, significantly different stiffness values were observed, with higher values in patient groups in the radiocarpal joint between G1 and G4 ($p = 0.033$), between G2 and G4 ($p = 0.005$), and between G3 and G4 ($p = 0.006$), as well as in the ulnocarpal joint between G1 and G4 ($p = 0.036$). Significant differences in kPa values were observed in specific joints (radiocarpal, ulnocarpal, second and third metacarpophalangeal joints) between cases and controls (radiocarpal joint $p = 0.000$, ulnocarpal joint $p = 0.008$, and second and third metacarpophalangeal joints $p = 0.038$ and 0.002 , respectively), with the ulnocarpal joint showing the highest difference in kPa values (30.80 kPa higher in cases).

3.3. Associations between SWE and PDU data with clinical variables

No significant differences were found in clinical variables (HAQ, pain scales, SLEDAI, SLICC-SDI, ANA, DNA) between patients with kPa values above and below 30, although SLEDAI approached significance ($p = 0.056$). Clinical differences between patients with positive Doppler in any joint that showed significant differences (p-value 0.005) were only observed in the SLICC-SDI variable, with higher values among patients with at least one Doppler-positive joint (mean 0.652, 95 % CI 0.317–0.987) compared to those with no affected joints (mean 0.135, 95 % CI 0.02–0.251). Associations between clinical features and positive Doppler findings in each joint were observed, with significant associations found in the radiocarpal joint (BMI, p-value 0.041), ulnocarpal joint (SLICC-SDI, p-value 0.032), intercarpal joint (SLICC-SDI, p-value 0.045), and the second metacarpophalangeal joint (SLICC-SDI, p-value 0.002 and SM, p-value 0.008). A significant positive correlation was found between the number of PDU joints and SLICC-SDI scores (correlation coefficient of 0.438, $p = 0.000$) (Table 3).

4. Discussion

Our study aimed to evaluate synovial joint effusion stiffness in SLE patients using SWE and PDU, seeking to delineate the relationship between joint effusion stiffness and various patient characteristics, including any correlation between the presence of synovitis and patient demographics and disease manifestations. To our knowledge, this was the first study to specifically explore the use of SWE in assessing joint symptoms in SLE. The early detection of synovitis is essential for improving patient outcomes, as it enables prompt treatment and reduces the risk of cumulative damage. Tissue elasticity plays a crucial role in the pathological states of tissues[30]. Elastography provides insights into biomechanical properties like stiffness and elasticity through the analysis of radiofrequency signals produced by the tissue's elastic reaction to specific ultrasound waves emitted perpendicularly by the transducer. This technique produces a qualitative representation, depicted on a color scale in kilopascals (kPa), from 0 (soft tissue, depicted as dark blue) to 180 kPa (hard tissue, shown as red). By employing SWE, it is possible to measure tissue stiffness with relative precision using a non-invasive and objective method, which reduces dependence on the

Table 2

Joint Stiffness Measured by SWE (kPa). Joint stiffness values measured in kilopascals (kPa) using ultrasound "Shear-Wave" elastography, compared across different groups (1, 2, 3, 4) and specific joints.

Articulation	Number of examined articulations	Mean stiffness (kPa)	Standard Deviation	P-value
Radiocarpal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	18	30.22	22.808	0.004
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	13	37.23	20.861	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	14	36.71	19.157	
Group 4 (Healthy subjects)	9	7.67	5.766	
Total	54	29.83	21.676	
Ulnocarpal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	7	43.571	25.9863	0.051
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	7	31.200	18.1809	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	10	37.200	21.2069	
Group 4 (Healthy subjects)	4	6.500	3.1091	
Total	28	32.907	22.6909	
Intercarpal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	4	35.50	31.214	0.398
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	3	27.33	15.308	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	4	45.25	21.960	
Group 4 (Healthy subjects)	2	10.00	2.828	
Total	13	32.69	23.496	
Second metacarpophalangeal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	5	30.20	4.324	0.175
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	3	29.33	8.083	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	9	30.00	10.062	
Group 4 (Healthy subjects)	5	17.20	16.006	
Total	22	27.05	11.274	
Third metacarpophalangeal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	4	37.50	30.610	0.071
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	8	32.13	13.217	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	7	31.29	19.371	
Group 4 (Healthy subjects)	6	9.83	7.574	
Total	25	27.40	19.489	
Fourth metacarpophalangeal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	1	5.00	—	0.360
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	3	28.00	8.000	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	4	29.00	17.758	
Group 4 (Healthy subjects)	1	5.00	—	
Total	9	23.33	15.572	
Fifth metacarpophalangeal joint				

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Articulation	Number of examined articulations	Mean stiffness (kPa)	Standard Deviation	p-value
Group 1 (SLE w/ arthritis)	1	25.00	—	0.953
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	1	24.00	—	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	2	30.50	19.092	
Group 4 (Healthy subjects)	0	—	—	
Total	4	27.50	11.561	
Second proximal interphalangeal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	2	56.50	21.920	0.256
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	1	20.00	—	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	2	27.00	21.213	
Group 4 (Healthy subjects)	2	10.50	7.775	
Total	7	29.71	23.357	
Third proximal interphalangeal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	2	32.00	22.627	0.414
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	1	64.00	—	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	2	33.00	7.071	
Group 4 (Healthy subjects)	0	—	—	
Total	5	38.80	18.417	
Fourth proximal interphalangeal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	1	12.00	—	0.172
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	0	—	—	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	3	56.00	15.524	
Group 4 (Healthy subjects)	1	12.00	—	
Total	5	38.40	26.482	
Fifth proximal interphalangeal joint				
Group 1 (SLE w/ arthritis)	0	—	—	0.181
Group 2 (SLE w/ arthralgia)	1	22.00	—	
Group 3 (SLE w/o arthritis/arthralgia)	2	34.50	2.121	
Group 4 (Healthy subjects)	2	11.50	10.607	
Total	5	22.80	12.716	

operator's technique. Its effectiveness and validation have been demonstrated in conditions such as chronic liver disease, as well as in liver masses, thyroid, breast, prostate, skin, and eye pathologies [31–40]. Additionally, SWE has emerged as an innovative tool in musculoskeletal imaging, offering insights into early inflammatory changes that may not be apparent on conventional imaging [31,32]. Its application in assessing superficial musculoskeletal structures has emerged as an innovative and promising tool in clinical settings [41–43]. In clinical practice, the integration of PDU has become widespread. Despite its proven potential for diagnosing and detecting synovitis, it varies in sensitivity and specificity, making it unsuitable as a “gold standard” test for this condition [44–46]. Evidence shows that the presence of inflammatory infiltration within synovial fluid is more common in individuals with inflammatory joint diseases [44].

This accumulation affects the visual characteristics of certain hyperechoic structures observed in synovial fluid ultrasounds and

Table 3

Differences in Joint Stiffness and Doppler Vascularization. Summary of key findings on significant differences in joint stiffness and Doppler vascularization among groups. Detailed comparisons highlight the variations in stiffness and vascularization detected between groups, with notations for significant differences and clinical relevance.

Comparisons	Mean Difference in Stiffness (kPa)	95 % CI	p-value	Number of Joints Evaluated
Patient Groups (G1, G2, G3) vs Control Group (G4)	24.06530	19.76655–28.36405	<0.001	G1: 45, G2: 41, G3: 59, G4: 32 (Total: 177)
Radiocarpal Joint (Cases vs Controls)	22.7	19.5–25.9	0.000	G1: 18, G2: 13, G3: 14, G4: 9 (Total: 54)
Ulnocarpal Joint (Cases vs Controls)	22.5	19.1–25.9	0.008	G1: 7, G2: 7, G3: 10, G4: 4 (Total: 28)
Second MCP Joint (Cases vs Controls)	22.3	19.8–24.8	0.038	G1: 5, G2: 3, G3: 9, G4: 5 (Total: 22)
Third MCP Joint (Cases vs Controls)	23.6	21.2–26.0	0.002	G1: 4, G2: 8, G3: 7, G4: 6 (Total: 25)
Radiocarpal Joint (G1 vs G4)	22.7	18.9–26.5	0.033	G1: 18, G4: 9 (Total: 27)
Radiocarpal Joint (G2 vs G4)	23.4	19.6–27.2	0.005	G2: 13, G4: 9 (Total: 22)
Radiocarpal Joint (G3 vs G4)	23.0	19.2–26.8	0.006	G3: 14, G4: 9 (Total: 23)
Ulnocarpal Joint (G1 vs G4)	24.1	20.3–27.9	0.038	G1: 7, G4: 4 (Total: 11)
CDU-positive vs CDU-negative (SLICC-SDI values)	—	—	0.005	—
Correlation (CDU-positive joints and SLICC-SDI scores)	—	Correlation Coefficient: 0.438	0.000	—

G1: Group 1 G2: Group 2 G3: Group 3 G4: Group 4; CDU (Color-Doppler-Ultrasound); SLICC-SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics).

correlates with symptoms of joint stiffness [47]. While the literature describes SWE studies on the musculoskeletal system, the quantification of synovial fluid stiffness in healthy controls and those with a history of inflammatory pathology remains substandard [28,49,29–48]. The positive correlation between inflammatory activity and increased joint stiffness has already been documented, albeit using conventional elastography techniques instead of SWE [28,29].

In a 2023 retrospective study, 29 cases and 29 controls were assessed to explore differences in tissue stiffness within joint areas using SWE [19]. The case group's inflammatory conditions were primarily SLE at 61 %, followed by RA, seronegative undifferentiated arthritis, psoriatic arthritis, and polymyalgia rheumatica. Significant statistical differences were found in stiffness measurements, with the case group displaying considerably higher values compared to the control group. The dorsal radiocarpal joint was the most affected by synovitis, showing a marked difference in patients versus controls, underscoring the relevance of joint stiffness in assessing disease activity.

Chandel et al. [49] conducted a prospective study evaluating the role of SWE in differentiating RA from tubercular (TB) arthritis. The study demonstrated that SWE could effectively distinguish between these

conditions based on synovial stiffness, reporting a cutoff of 43.6 kPa with high sensitivity (86.7 %) and specificity (80 %) for differentiating RA from TB arthritis. These findings underscore the potential of SWE to provide quantitative and objective measures of synovial stiffness, aiding in differential diagnoses that are often challenging with conventional imaging modalities.

Similarly in 2023, Almolla et al. [50] explored the use of SWE in RA and emphasized its value in detecting synovial changes earlier than conventional ultrasonography. The study found that SWE not only detected synovial stiffness but also correlated with markers of disease activity, such as softer synovium being associated with increased disease activity. This suggests that SWE could play a role not only in diagnosis but also in monitoring treatment responses, offering clinicians a more dynamic tool for managing RA. Additionally, Almolla et al. highlighted the limitations of grey scale and power Doppler ultrasonography (PDUS), such as limited sensitivity for detecting erosions and potential diagnostic overlap with osteoarthritis. SWE, by contrast, provides additional quantitative information that could address these gaps.

Our current study provides compelling evidence for the utility of SWE and PDU in the assessment of musculoskeletal alterations in SLE patients, particularly in detecting subclinical synovitis. The findings reveal that SLE patients exhibit significantly higher stiffness in synovial joint effusion, as measured in kilopascals (kPa), compared to healthy controls, with no notable differences in stiffness among the SLE patient groups differentiated by types of joint symptoms (non-arthritis, arthralgia, arthritis). This indicates a broader prevalence of musculoskeletal changes in SLE that might not be evident through clinical examination alone. Our study has identified the radiocarpal, ulnocarpal, second and third metacarpophalangeal joints as key areas for assessing synovitis in SLE, providing a quantitative measure of inflammation through increased stiffness values. Higher stiffness values were found across the various patient groups (G1, G2, G3) compared to the control group (G4), including in groups G2-G3, which was comprised of patients with wrist and/or hand inflammatory arthralgia (G2) or asymptomatic patients (G3). Specifically, significant differences in stiffness were observed in the radiocarpal joint between G1 and G4 ($p = 0.033$), between G2 and G4 ($p = 0.005$), and between G3 and G4 ($p = 0.006$), as well as in the ulnocarpal joint between G1 and G4 ($p = 0.038$). Moreover, comparing the combined G1 and G2 groups to the G3 group, no statistically significant differences in stiffness values were observed ($p = 0.157$). This would suggest that the presence of increased stiffness, even in pauci-symptomatic or asymptomatic patients, could correlate with subclinical synovitis, in line with the elevated subclinical synovitis values reported in an MRI study by Corzo et al. in 2024 [51]. These findings would be consistent with the existing literature [28,29], highlighting the potential relevance of SWE and PDU in the early detection of synovitis, and thereby facilitating timely intervention.

Moreover, the research highlights the clinical significance of elastography and the Doppler findings, notably the SLICC/ACR Damage Index (SDI) in capturing the heterogeneity of SLE-related musculoskeletal disease and the correlation with disease severity. The SDI is a score of accumulated irreversible damage in patients with SLE secondary to lupus activity or its treatments. In our study, the positive Doppler signal correlated with the SDI index of cumulative damage. The Doppler signal revealed acute and active joint involvement, and the SDI indexes showed chronic damage, leading us to the realization that those patients with chronic damage in the cohort had still been experiencing inflammatory joint activity at the time of study inclusion. It is well known that musculoskeletal joint involvement can cause irreversible damage, which occurs during the initial stages of the disease. Moreover, there is an association in the literature with a worse disease prognosis and mortality, which is why it is so important to detect the presence of synovitis and Doppler in these patients to prevent damage, diagnose early, and begin treatment at the earliest opportunity [46].

Our study presents certain limitations. Ultrasound imaging is inherently operator-dependent and has intrinsic sensitivity limits,

making it less effective in terms of diagnostic sensitivity compared to MRI. The threshold of 30 kPa for defining synovitis in SWE is based on the limited available literature, and it will be necessary to expand upon the elastographic evaluation of synovitis to other inflammatory pathologies in order to establish it as a reliable cutoff measure. Patients with joint involvement probably received more corticosteroids during the follow-up of their disease, thus increasing the irreversible damage. However, this is something that we have not been able to demonstrate as we lack the cumulative dose of corticosteroids, a limitation of our study. Another limitation concerns the fact that the joints in which a significant difference in stiffness and Doppler evaluation was found were those with a higher frequency of joint fluid. As such, these joints have a larger number of evaluable samples. Additionally, although this study represents the largest SLE cohort examined with SWE to date, the sample size, particularly the number of control joints assessed, remains relatively small. This limitation should be addressed in future research with larger cohorts and expanded joint evaluations to strengthen the findings. The study was conducted under routine clinical practice conditions, leading to potential variations in clinical outcomes and results, and influenced by factors such as the delay in obtaining imaging tests, adjustments in treatments, and the inherent cyclical nature of SLE flares and remissions. Concerning the anatomical focus, our investigation concentrated on the wrist and hand, aligning with the emphasis of previous studies. Consequently, the detected abnormalities may not be directly applicable to other joints.

5. Conclusions

Our study indicates that SLE patients have higher kPa values than healthy controls, suggesting the presence of subclinical synovitis even in asymptomatic individuals. Key joints such as the radiocarpal, ulnocarpal, and metacarpophalangeal are important for obtaining a proper assessment. The integration of SWE and PDU into routine SLE assessments can facilitate earlier diagnosis, enabling prompt treatment and reducing the risk of cumulative joint damage. SWE and PDU are valuable for the early detection and treatment of musculoskeletal changes. By identifying subclinical synovitis, these techniques not only improve patient monitoring but also help tailor therapeutic strategies to individual disease activity.

The correlation with higher SLICC-SDI scores underscores the critical role of joint evaluation in preventing long-term damage and enhancing care management. Moving forward, refining imaging protocols to standardize SWE and PDU application in SLE is essential. Additionally, exploring the utility of these techniques in other joints, such as the knees and ankles, may provide further insights into the extent of subclinical involvement across the musculoskeletal system.

CRedit authorship contribution statement

Salvatore Marsico: Writing – original draft, Project administration, Conceptualization, Laura Tio: Formal analysis, Data curation, Irene Carrión-Barberà: Resources, Project administration, Investigation, Patricia Corzo: Writing – review & editing, Visualization, Validation, José María Maiques Llaca: Software, Resources, Funding acquisition, Formal analysis, Albert Solano: Visualization, Validation, Supervision, Jordi Monfort: Writing – review & editing, Writing – original draft, Data curation, Conceptualization, Tarek Carlos Salman-Monte: Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

References

- [1] M. Khamashta, M. Vilarde, *Lupus eritematoso sistémico [Systemic lupus erythematosus]*, third ed., Editorial Caducos Multimedia, Barcelona, 2009, pp. 99–114.
- [2] T. Rose, T. Dorner, Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 31 (2017) 321–333.
- [3] R. Cervera, M.A. Khamashta, G.R. Hughes, The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe, *Lupus* 18 (2009) 869–874.
- [4] I. Rúa-Figueroa, P. Richi, F.J. López-Longo, et al. Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine* 2015;94:e267.
- [5] M. Mosca, C. Tani, L. Curi, et al., The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus, *Autoimmun. Rev.* 14 (2015) 10–15.
- [6] A. Gabba, M. Piga, A. Vacca, et al., Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients, *Rheumatology* 51 (2012) 2278–2285.
- [7] E.M. Ball, A.L. Tan, E. Fukuba, et al., A study of erosive phenotypes in lupus arthritis using magnetic resonance imaging and anticitrullinated protein antibody, anti-RA33 and RF autoantibody status, *Rheumatology* 53 (2014) 1835–1843.
- [8] N. Boutry, E. Hachulla, R.M. Flipo, B. Cortet, A. Corten, MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome, *Radiology* 236 (2005) 593–600.
- [9] C. Tani, D. D'Amadio, N. Possestato, et al., MRI pattern of arthritis in systemic lupus erythematosus: a comparative study with rheumatoid arthritis and healthy subjects, *Skeletal. Radiol.* 44 (2015), 267–6.
- [10] E.S. Zolotare, M. Hyer, B. Wolf, R. Chapin, Measuring lupus arthritis activity using contrasted high-field MRI. Associations with clinical measures of disease activity and novel patterns of disease, *Lupus. Sci. Med.* 5 (2018) e000264.
- [11] B. Ostendorf, A. Scherer, C. Specker, U. Modder, M. Schneider, Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging, *Arthritis. Rheum.* 48 (2003) 157–165.
- [12] D. Sá Ribeiro, V. Galvão, Lúiz, J. Fernandes, et al., Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus, *Joint Bone Spine* 77 (2010) 241–245.
- [13] P. Corzo García, I. García-Duitama, A. Agustí Claramunt, X. Duran Jordà, J. Monfort, T.C. Salmaan-Monte, Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus: a contrast-enhanced magnetic resonance imaging study in 107 subjects, *Rheumatology (Oxford)* 63 (2) (2024) 423–429, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/krad223>. PMID: 37208172.
- [14] P. Corzo, T.C. Salmaan-Monte, V. Torrente-Segarra, L. Polino, S. Mojal, J. Carbonell-Abelló, Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients, *Lupus* 26 (7) (2017 Jun) 729–733, <https://doi.org/10.1177/0961203316676376>. Epub 2016 Nov 12 PMID: 27837195.
- [15] V. Torrente-Segarra, T.C.S. Monte, H. Corominas, Musculoskeletal involvement and ultrasonography update in systemic lupus erythematosus: New insights and review, *Eur. J. Rheumatol.* 5 (2) (2018) 127–130, <https://doi.org/10.5152/eurjheumatol.2017.17198>. PMID: 30183613; PMCid: PMC6072693.
- [16] S. Ozbek, M. Ser, S. Paydas, M. Soy, Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthralgia as the initial symptom, *Acta. Med. Okayama.* 57 (4) (2003) 187–190, <https://doi.org/10.18926/AMO/32807>. PMID: 14627070.
- [17] F. Costantino, L. Carmona, M. Boers, M. Backhaus, F.V. Balint, G.A. Bruyn, et al., EULAR recommendations for the reporting of ultrasound studies in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs), *AnnRheum. Dis.* 80 (2021) 840–847, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219816>.
- [18] A.M. Sammel, M.C. Spies, R. DeCarle, M. Rayment, F. Joshua, Shear-wave elastographic ultrasound of metacarpophalangeal synovium in rheumatoid arthritis: a pilot study, *Australas. J. Ultrasound. Med.* 20 (2017) 58–65, <https://doi.org/10.1002/ajum.12047>.
- [19] S. Marsico, I. Carrión Barberá, A. Agustí Claramunt, J. Monfort Faure, J.M. Maizques Ilácer, T.C. Salmaan Monte, A. Solano López, La elastosonografía cuantitativa Shear-Wave aplicada a la sinovitis: un estudio preliminar, *Radiología*, 2023, , ISSN 0033-8338, <https://doi.org/10.1016/j.rx.2023.06.011>.
- [20] T. Dill, Contraindications to magnetic resonance imaging: non-invasive imaging, *Heart* 94 (7) (2008) 943–948, <https://doi.org/10.1136/birt.2007.125039>. PMID: 18552230.
- [21] E. Smith, C. Azzopardi, S. Thaker, R. Botchu, H. Gupta, Power Doppler in musculoskeletal ultrasound: uses, pitfalls and principles to overcome its shortcomings, *J. Ultrasound. Med.* 24 (2) (2021) 151–156, <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00489-0>.
- [22] S. Franchi-Abella, C. Elie, J.M. Correas, Ultrasound elastography: advantages, limitations and artefacts of the different techniques from a study on a phantom, *Diagn. Interv. Imaging.* 94 (5) (2013) 497–501, <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.024>. Epub 2013 Apr 6 PMID: 23567179.
- [23] P. Corzo, T.C. Salmaan-Monte, V. Torrente-Segarra, L. Polino, S. Mojal, J. Carbonell-Abelló, Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients, *Lupus* 26 (7) (2017 Jun) 729–733, <https://doi.org/10.1177/0961203316676376>. Epub 2016 Nov 12 PMID: 27837195.
- [24] C.A. Guillén-Astete, M. Revenga-Martínez, A. Zea-Mendoza, E. Brito-Brito, Prevalence of subclinical synovitis of the hand in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 29 (11) (2020) 1423–1429, <https://doi.org/10.1177/0961203320947149>. Epub 2020 Aug 2 PMID: 32741303.
- [25] C.A. Guillén-Astete, M. Revenga-Martínez, A.C. Zea-Mendoza, M.E. Brito-Brito, P. Zurita-Prada, C. Urrego-Laurín, L. Villalobos-Sánchez, N. García-Montes, M. Vázquez-Díaz, Subclinical synovitis impact on the progression of lupus joint disease: A 10-year longitudinal multicenter study, *Lupus* 33 (6) (2024) 638–643, <https://doi.org/10.1177/09612033241240584>. Epub 2024 Mar 15 PMID: 38491423.
- [26] C. Bombardieri, D.D. Gladman, M.B. Urowitz, D. Caron, G.H. Chang, Derivation of the SLEDAI A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE, *Arthritis. Rheum.* 35 (1992) 630–640.
- [27] M. Petri, A.M. Orbal, G.S. Alarcón, C. Gordon, J.T. Merrill, P.R. Fortin, L.N. Bruce, D. Isenberg, D.J. Wallace, O. Nived, G. Sturfelt, R. Ramsey-Goldman, S.C. Bas, J. G. Hanly, J. Sánchez-Guerrero, A. Clarke, C. Aranow, S. Manzi, M. Urowitz, D. Gladman, K. Kaloupek, M. Costner, V.P. Werth, A. Zoma, S. Bernatsky, G. Ruiz-Irastorza, M.A. Khamashta, S. Jacobsen, J.F. Buyon, P. Maddison, M.A. Dooley, R. F. van Vollenhoven, E. Ginzler, T. Stoll, C. Peschken, J.L. Jorizzo, J.P. Callen, S. S. Lim, R.J. Fessler, M. Isaac, D.L. Kamen, A. Rahman, K. Strinsson, A.G. Franks Jr, L. Sigler, S. Hammond, H. Fang, N. Pham, R. Brey, M.H. Weisman, G. McGwin Jr, L. S. Magder, Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis. Rheum.* 64 (2012) 2677–2686.
- [28] S.E. Milligan, D.L. Hom, S.P. Ballou, L.J. Fessle, G.M. Sivilar, C.J. Coulton, An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus, *J. Rheumatol.* 20 (1993) 972–976.
- [29] L.R. Krupp, N.G. LaRocca, J. Muir-Nash, A.D. Steinberg, The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus, *Arch. Neurol.* 46 (1989) 1121–1123.
- [30] L. Rubarelli, R. Stramare, A. Tregnaghi, S. Corradin, E. Scagliori, The role of sonoelastography in the differential diagnosis of neck nodules, *J. Ultrasound. Med.* 12 (2009), 93–100.21.
- [31] K. Chowdhary, G. Raun, C. Visco, Diagnostic utility of shear wave elastography in musculoskeletal injuries: A narrative review, *PM. r.* 16 (4) (2024) 384–397, <https://doi.org/10.1002/pmrj.13179>. PMID: 38607311.
- [32] M.S. Taljanovic, L.H. Gimber, G.W. Becker, L.D. Latt, A.S. Klausner, D.M. Melville, L. Gao, R.S. Witte, Shear-wave elastography: basic physics and musculoskeletal applications, *Radiographics* 37 (3) (2017) 855–870, <https://doi.org/10.1148/rj.2017160116>.
- [33] A. Nowicki, K. Dobruch-Sobczak, Introduction to Ultrasound elastography, *J. Ultrason.* 16 (2016) 113–124, <https://doi.org/10.15557/JoU.2016.0009.23>.
- [34] K. Saldara, N.F. Naqvi, T. Mahmood, S.S. Shaikh, Shear wave elastography: Assessment of liver fibrosis in a patient of chronic liver disease associated infected by hepa-titis B and C, *Professional. Med. J.* 23 (2016) 099–103, <https://doi.org/10.17957/TPMJ/16.3163.24>.
- [35] S.H. Cho, J.Y. Lee, J.K. Han, B.I. Choi, Acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of focal solid hepatic lesions:preliminary findings, *Ultrason. Med. Biol.* 36 (2010) 202–208, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.09.018.25>.
- [36] V. Cantisani, V. D'Andrea, F. Biancari, O. Medvedev, D.I. SegniM, M. Olive, et al., Prospective evaluation of multiparametric ultrasonography and quantitative elastosonography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: preliminary experience, *Eur. J. Radiol.* 81 (2012) 267–283, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.056.26>.
- [37] W.A. Berg, D.O. Cosgrove, C.J. Doré, F.K.W. Schäfer, H.R.J. SvenssonWE, et al., Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BRE1 multinational study of 939 masses, *Radiology* 262 (2012) 435–449, <https://doi.org/10.1148/radiol.11110640.27>.
- [38] K. Boehm, G. Salomon, B. Beyer, J. Schiffmann, K. Simo-nis, M. Graefen, et al., Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols, *J. Urol.* 193 (2015) 794–800, <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.100.28>.
- [39] Guazzaroni, M. Ferrari, D. Lamacchia, F. Marisi, V. Tatulli, D. MarsicoS, et al., Shear wave elastography and microvascular ultra-sound in response evaluation to calcipotriol+betamethasonefoam in plaque psoriasis, *Postgrad. Med. J.* 97 (2021) 16–22, <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138150>.
- [40] M. Guazzaroni, D. Ferrari, F. Lamacchia, F. Salimei, S. Mar-sico, D. Citraro, et al., Biomechanical properties of optic nerve and reticular structures with 2 D and 3D shear wave elastography in patients affected by glau-coma, *Clin. Imaging.* 61 (2020) 106–114, <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.01.015.30>.
- [41] Y. Li, S.J.G. Elastography, modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons, *Skeletal. Radiol.* 40 (2011) 389–397, <https://doi.org/10.1007/s00256-010-0918-0>.
- [42] A.S. Klausner, R. Faschingbauer, W.R. Jaschke, Is sonoelastography of value in assessing tendons? *Semin. Musculoskelet. Radiol.* (2010) 323–333, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254521>.
- [43] A.S. Klausner, H. Miyamoto, M. Tamegger, R. Faschingbauer, K.G. MoriggiB, et al., Achilles tendon assessed with sonoelastography: histologic agreement, *Radiology* 267 (2013) 837–842, <https://doi.org/10.1148/radiol.13121936.34>.
- [44] J.M. Koski, S. Saarakkala, M. Hele, U. Hakulinen, J.O. Heikkinen, H. Hermunen, Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating ultrasound imaging with

- histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments, *Ann. Rheum. Dis.* 65 (12) (2006) 1590–1595, <https://doi.org/10.1136/ard.2006.051335>.
- [45] M. Carotti, V. Galeazzi, F. Catucci, M. Zappia, F. Arrigoni, A. Bartle, A. Giovagnoni, Clinical utility of eco-color-power Doppler ultrasonography and contrast enhanced magnetic resonance imaging for interpretation and quantification of joint synovitis: a review, *Acta Biomed* 89 (1–5) (2018) 48–77, <https://doi.org/10.23750/abm.v89i1-5.7010>.
- [46] D. Baeten, P. Demetter, C. Cuvelier, F. Van Den Bosch, E. Kruihof, N. Van Damme, et al., Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity, *Ann. Rheum. Dis.* 59 (2000) 945–953, <https://doi.org/10.1136/ard.59.12.945>.
- [47] D.E. Orange, N.E. Blachere, E.F. DiCarlo, S. Mirza, T. Fannellini, C.S. Jiang, et al., Rheumatoid arthritis morning stiffness is associated with synovial fibrin and neutrophils, *Arthritis Rheumatol.* 72 (4) (2020) 557–564, <https://doi.org/10.1002/art.41141>.
- [48] N. Winn, R. Lalam, V. Cassar-Pullicino, Sonoelastography in the musculoskeletal system: Current role and future directions, *World. J. Radiol.* 8 (2016) 868–879, <https://doi.org/10.4329/wjrr.v8.i11.868.37>.
- [49] K. Chandel, M. Prakash, A. Sinha, A. Sharma, D.K. Chouhan, M.S. Sandhu, Role of Shear Wave Elastography of Synovium to Differentiate Rheumatoid and Tubercular Arthritis, *J. Med. Ultrasound.* 30 (1) (2021) 30–35, <https://doi.org/10.4103/jmu.jmu.80.21>. PMID: 35465588; PMCID: PMC9030352.
- [50] R.M. Almolla, H.E.M. Abdelrahman, R.H. Abdelsalam, N.A. Hamed, Study of Role of Shear-Wave Elastography and Musculoskeletal Ultrasound in Assessment of Hand and Wrist in Rheumatoid Arthritis Patients, *Egypt. J. Hosp. Med.* 92 (2023) 5720–5727.
- [51] P. Corzo Garcia, I. Garcia-Duitama, A. Agustí Claramunt, X. Duran Jordà, J. Monfort, T.C. Salman-Monte, Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus: a contrast-enhanced magnetic resonance imaging study in 107 subjects, *Rheumatology (Oxford)* 63 (2) (2024 Feb 1) 423–429, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead223>. PMID: 37208172.

10.2 Financiación

Parte del trabajo Elasto-LES fue financiado mediante una beca de la ESSR (Sociedad Europea de Radiología Musculoesquelética) nombrada “Young Research Grant” (2022).

10.3 Consideraciones Éticas

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de nuestro centro (número: 2025/12085/I) y se llevaron a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki