

Utilidad de la ultrasonografía musculoesquelética en la reumatología, una puesta al día

Utility of musculoskeletal ultrasound in rheumatology, an update

María Paz Poblete D.¹, María Luisa Molina C.^{1,2}

¹Unidad de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

²Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

RESUMEN

En los últimos años, la ecografía musculoesquelética ha ido despertando mayor interés, permitiendo su gradual inclusión en la reumatología, cambiando el paradigma tanto del diagnóstico, como de la evaluación de la actividad en diversas condiciones que se presentan como artritis. Es un método no invasivo, costo efectivo, que permite comparar en tiempo real los hallazgos anatómicos con la evaluación clínica del paciente, lo que nos aumenta la precisión del examen físico, evaluar varias articulaciones en un mismo tiempo y permitir una toma de decisiones inmediata. Para realizar una evaluación estandarizada de la ecografía articular, el grupo de trabajo “outcome measures in rheumatology” (OMERACT) fue creado con el objetivo de identificar, estandarizar y validar herramientas de medida, así como definiciones clínicamente importantes para ser incluidas en ensayos clínicos, publicando el 2005 las definiciones ultrasonográficas¹ y en el 2019 las lesiones elementales². A continuación, se revisará la evidencia disponible de la utilidad del ultrasonido (US) en todo el espectro de evolución de una artritis, desde artralgia de riesgo hasta artritis en remisión.

Palabras clave:

Ultrasonido,
artritis

ABSTRACT

Recently, musculoskeletal ultrasound has generated increasing interest, allowing its gradual inclusion in rheumatology, changing the paradigm of both diagnosis and evaluation of activity in various conditions that present as arthritis. It is a non-invasive, cost-effective method that allows real time comparison between the US and clinical findings during evaluation of the patient, which increases the precision of the physical examination, evaluating several joints at the same time and allows immediate decision making. To carry out a standardized evaluation of joint ultrasound, the outcome measures in rheumatology (OMERACT) working group was created with the aim of identifying, standardizing and validating measurement tools, and clinically important definitions to be included in clinical trials, publishing the 2005 the ultrasonographic definitions¹ and in 2019 the elementary lesions². Next, the available evidence of usefulness of ultrasound in the entire spectrum of arthritis progression, from arthralgia at risk to arthritis in remission, will be reviewed.

Keywords:

Ultrasound,
arthritis

Sin fuentes de apoyo ni conflicto de interés.

Correspondencia:

María Paz Poblete D.
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, RM. Chile.
mpoblete@hcuch.cl

Ecografía en individuos con artralgias de riesgo

En el 2016, se publicó la cohorte de Leeds³ que incluyó a 136 individuos con artralgias, sin sinovitis clínica. El objetivo del estudio fue determinar si el US, evaluando el grado de hipertrofia sinovial por escala de grises, el power doppler (PD) y la presencia de erosiones, eran capaces de identificar a los pacientes que progresarían a una artritis inflamatoria. Todos los pacientes tenían CCP positivos y el 83% a título alto, tenían una media de duración de la artralgia de 17,2 meses y hubo una mediana de seguimiento de 18,3 meses. La presencia de inflamación subclínica en la ecografía se asoció fuertemente con el desarrollo de la artritis inflamatoria (AI) objetivado en una puntuación de PD de ≥ 2 en cualquier articulación presentando un riesgo significativamente mayor de progresión que aquellos sin PD (mediana de 7,1 meses frente a 52,4 meses, HR 3,7, $p < 0,001$). La presencia de erosión en al menos una articulación también tuvo más probabilidad de progresar a artritis inflamatoria que aquellos sin erosiones (mediana 7,5 meses vs 50,1 meses, HR 2,9, $p < 0,001$).

En el 2018, en el *Arthritis research and therapy* se publicó la Cohorte de Ámsterdam⁴ que incluyó a 163 individuos, reclutados desde marzo de 2009 al 2015 con artralgias de riesgo, definidas previamente⁵, 74% fueron mujeres, con una duración de la artralgia 13 meses. De éstos, 44% eran FR (+) ACPA (-), 27% ACPA (+) FR (-), 29% doble positivo. El seguimiento fue por más de 5 años. Se realizó US con protocolo de 16 articulaciones. Se demostró que 31% de los individuos presentaron artritis después de una mediana de seguimiento de 12 meses (5-24 meses), de los cuales, 86% cumplieron criterios ACR/EULAR 2010. Se identificó hipertrofia sinovial (HS) al US en 30% y PD en 4%. Al excluir las MTP, la HS fue asociada al desarrollo de artritis a nivel de paciente con un OR 6,6 y con un tiempo medio hasta la artritis de 23 vs 45 meses.

La aparente disparidad entre los dos estudios (3 y 4) anteriormente expuestos puede deberse a los diferentes perfiles de riesgo de los participantes. La cohorte de Leeds eran todos ACPA (+) e incluían sujetos de mayor riesgo, muchos de los cuales tenían AI inminente; 42% desarrollaron AI en una mediana de 8,6 meses. La cohorte de artralgia de Amsterdam tenía un riesgo comparativamente menor; no todos eran ACPA positivos y 31% desarrollaron AI con una mediana de 12 meses. Por lo tanto, parece ser que el US es de mayor valor en los grupos de riesgo más alto.

En los individuos con artralgias, la ausencia de sinovitis al US se asoció con un alto (89%) valor predictivo negativo para el desarrollo de AI durante 1 año⁴.

En resumen, en individuos con artralgias de riesgo, sin sinovitis clínica, aún es controversial el uso del US. Dado que los estudios son muy heterogéneos, las poblaciones tienen diferentes perfiles de riesgos, los protocolos de US utilizados son diferentes y los grados de HS y PD no estaban estandarizados

(pre-OMERACT). El US podría ayudar a predecir el riesgo de desarrollar AR y estratificar para el seguimiento en pacientes con riesgo intermedio y alto de desarrollar artritis.

Ultrasonido en confirmación de artritis inflamatoria y AR (Artritis Reumatoide)

Hay evidencia que la ecografía aumenta la certeza diagnóstica en comparación al examen clínico por sí solo para el diagnóstico de AR en etapas tempranas de artritis indiferenciada.

En el 2010, Freeston y colaboradores (y col)⁶, publicaron un algoritmo diagnóstico de la utilidad del US cuando se agrega como herramienta a la evaluación convencional de la artritis temprana (menos 3 meses de evolución), en base al cálculo de múltiples probabilidades post-tests, concluyéndose que tendría mayor utilidad en los seronegativos, la presencia de HS grado 3 junto con la presencia de PD 1 aumentaría la probabilidad de artritis persistente de 30 a 94%. Otro estudio, 8 años después⁷, evaluó la utilidad predictiva de la presencia de tenosinovitis y de sinovitis por US junto a variables clínicas y de laboratorio en una cohorte prospectiva de artritis indiferenciada temprana. El protocolo ecográfico incluyó 19 articulaciones y 16 compartimentos tendinosos. El diagnóstico de artritis reumatoide se determinó después de 18 meses, aplicando los criterios ACR/EULAR 2010. De los 107 individuos incluidos, 46 desarrollaron artritis reumatoide y 17 presentaron otro tipo de artritis inflamatoria. La tenosinovitis del flexor común de los dedos fue mucho más frecuente de ver (con un valor $p < 0,001$) en personas que desarrollaron AR, dándole un valor predictivo independiente. Los autores concluyen que debieran considerarse en los algoritmos diagnósticos de AR.

En resumen, en artritis indiferenciada temprana, el US ayudaría a identificar a los pacientes que evolucionarán a artritis persistente, principalmente en los seronegativos.

Ultrasonido en el monitoreo de la artritis reumatoide

Naredo y col⁸, evaluaron la sensibilidad al cambio del US en el seguimiento de pacientes con artritis reumatoide temprana (menor de un año de evolución) en tratamiento con FARMED (Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) convencionales y su correlación con otros parámetros, como DAS 28, progresión radiográfica y HAQ. La evaluación se realizó cada 3 meses hasta el año. Las variables ecográficas (PD e HS) tuvieron correlación significativa con el DAS28 y la PCR a partir de los 6 meses, teniendo un valor predictivo positivo en la actividad de la enfermedad y en mayor probabilidad de tener erosiones en la radiografía al año de seguimiento, enfatizando la importancia de tener en cuenta los hallazgos al US en las decisiones terapéuticas en artritis temprana.

En relación con el seguimiento de pacientes con artritis reumatoide establecida en tratamiento con biológicos por fracaso a FARMED convencionales, Fillippucci y col⁹, evaluaron los cambios en el US inducidos por la terapia con adalimumab (ADA) en las muñecas de 24 pacientes con AR, mostrando una mejora significativa tanto en la clínica como en el US después de 12 semanas de tratamiento. Hubo una reducción significativa de la señal PD en todas las ecografías de seguimiento (semana 2, 6 y 12), sin embargo, esto no se relacionó con las variables clínicas desde la semana 6. Similares resultados fueron obtenidos en el estudio APPRAISE¹⁰ que evaluó pacientes con AR que no respondieron a metotrexato y que recibieron abatacept durante 24 semanas. El objetivo principal de este estudio fue investigar la capacidad de respuesta de la puntuación PD US compuesta, definida por una mejora en la puntuación global (Global OMERACT-EULAR Synovitis Score o GLOESS) de la segunda a quinta articulación metacarpofalángica. En la semana 24, hubo una mejora significativa en los índices de actividad de la enfermedad, así como en los hallazgos por US, documentados por la reducción de la señal de PD, sin embargo, no hubo correlación en los cambios desde el basal en DAS28, GLOESS o con cualquier score compuesto de articulaciones.

Por lo tanto, el US en el monitoreo de la AR no aportaría mayormente a la clínica (evaluada por DAS28), pero hay que considerar que la mayoría estudios son en personas con AR de larga evolución, por lo que no sabemos en los individuos con AR temprana. Por otro lado, en la evaluación de pacientes en forma individual, en el seguimiento de pacientes con AR establecida, el US nos da información en los casos en que persiste dolor articular y existen dudas en que los síntomas sean por actividad de la enfermedad o un problema adicional (artritis por cristales o artrosis, por ejemplo).

Utilidad del ultrasonido en pacientes con AR en remisión clínica

En el 2020, se publicó ECHO¹¹, un estudio observacional prospectivo de 383 pacientes con AR establecida, con una media de evolución de la enfermedad de 7 años, con actividad moderada a severa (CDAI > 10) fueron aleatorizados a dos grupos: estrategia convencional *versus* “*treat to target*” (T2T) con US durante un año. No hubo diferencia significativa en cuanto a resultados clínicos, es decir, remisión por CDAI o DAS28-VHS entre ambos grupos. Si se demostró una asociación significativa entre sinovitis por PD y escala de grises en US al inicio y mayor riesgo de progresión del daño articular durante el seguimiento. Estos hallazgos han planteado la necesidad de una definición más completa de remisión, una “remisión multidimensional” (RMD), que incluye parámetros de imagen, además de las medidas clínicas, como el recuento de articulaciones sensibles o tumefactas y el EVA del médico, por lo que el seguimiento de los

pacientes con US puede ser útil en detectar niveles subclínicos de inflamación y predecir un futuro deterioro articular, lo que permitiría optimizar el tratamiento de la AR.

Otro estudio comandado por Hanna y col¹², comparó la remisión multidimensional con los PRO (resultados informados por los pacientes) en 231 personas con AR establecida. La RMD en este estudio incluyó la clínica, imágenes y mediciones inmunológicas (medición por citometría de flujo de subclase de células T y de células relacionadas a inflamación). Solo 35% de los pacientes logró una RMD y no se encontró una asociación significativa entre la RMD y el método de inducción a remisión. Si se asoció en forma significativa con una mayor duración de la enfermedad 58 *vs* 33 meses ($P = 0,004$), con sexo masculino ($P = 0,012$) y con PRO inferiores, por lo que lograr RMD puede ser el objetivo por alcanzar si se aspira llegar a un estado más cercano a la normalidad en los pacientes.

Datos de ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales sugieren que un estado de remisión clínica sin tratamiento es un objetivo alcanzable en algunos pacientes con AR¹³. Por otro lado, otros estudios han demostrado que un número considerable de pacientes presenta brotes cuando la terapia se reduce o se interrumpe, con un significativo impacto en la calidad de vida y posible progresión del daño articular¹⁴. En este contexto, la identificación de biomarcadores, que puedan ayudar a identificar al paciente “ideal” para la reducción gradual o interrupción del tratamiento, prediciendo el resultado de tal decisión, cobra suma relevancia.

Algunos estudios han demostrado que la presencia de sinovitis subclínica en pacientes con AR en remisión clínica podría representar un factor predictivo de brotes después de la reducción/discontinuación del tratamiento¹⁵.

En un estudio realizado por El Miedany y col¹⁶, 126 de 157 pacientes con AR en remisión clínica que recibieron FARMED sintéticos y biológicos se asignaron al azar entre 4 regímenes de disminución gradual diferentes, mientras que 31 pacientes continuaron la dosis completa de la terapia. En este estudio, las tasas de brotes se asociaron significativamente con una puntuación basal mayor al US (tanto GS como PD).

En el 2017, Kawashiri y col¹⁷, publicaron los resultados de un estudio observacional que incluyó a 44 pacientes con AR en remisión clínica que descontinuaron la terapia con biológicos, la presencia de erosiones óseas al US fue un factor pronóstico independiente para la recaída de la enfermedad a los 12 meses después de la suspensión del tratamiento.

En resumen, en pacientes con AR en remisión clínica, el US podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaídas.

Ultrasonido para guiar el tratamiento de la AR

En este escenario, existen 2 ensayos clínicos aleatorizados de

importancia. El primero es TaSer, un estudio escocés, publicado en el 2016¹⁸, que incluyó a 100 pacientes con AR o artritis indiferenciada de un año de evolución y una enfermedad activa por DAS44 > 2,4. El objetivo fue evaluar si la estrategia T2T se puede optimizar mediante el uso del US en la evaluación de la actividad de la enfermedad en la AR temprana. Los pacientes debían llevar al menos 6 semanas de tratamiento con FARMED. Las visitas fueron mensuales durante 18 meses de seguimiento y en ambos grupos (grupo control y grupo intervención) se realizó la misma secuencia de intensificación de FARMED. El protocolo del US evaluó 14 articulaciones. El objetivo del tratamiento era lograr baja actividad de la enfermedad (LDA) en el grupo control y en el grupo intervención tener un recuento articular con PD \leq 1. Después 6 meses de seguimiento, se observó una mayor prescripción de tratamiento combinado (67% vs 38%, $p = 0,003$) y a los 18 meses una mayor proporción de pacientes había recibido etanercept en el grupo intervención, pero no significativo (22% vs 10%, $p = 0,11$) y esto no se asoció con mejores resultados.

El segundo estudio, el ARCTIC¹⁹, estudio noruego cuyo objetivo fue evaluar si una estrategia de tratamiento basada en US que incluía la evaluación de 32 articulaciones conduciría a mejores resultados en AR *versus* estrategia clínica (EC). A diferencia del TaSER, en el ARCTIC el objetivo de tratamiento fue más estricto, lograr remisión por DAS28 < 1,6 asociado a los siguientes criterios: sin articulaciones inflamadas en el brazo EC; y en el brazo de US se agregó el no tener señal Doppler en las 32 articulaciones evaluadas. Algo importante a considerar es que no queda claro en el estudio cómo se tomaron las decisiones de tratamiento en el grupo discrepante donde el DAS se redujo, pero el puntaje de US aumentó. Además, el 19% de las decisiones se desviaron de protocolo, pero no se proporcionan más datos. Los pacientes en ambos brazos fueron tratados de acuerdo con la misma estrategia DMARD de escalada, con 13 visitas en dos años. El objetivo primario se definió como la proporción de pacientes con una combinación entre 16 y 24 meses de remisión clínica, sin articulaciones inflamadas y ausencia de progresión del daño articular radiográfico. Lograron completar el seguimiento 230 pacientes, 122 en rama US y 116 rama EC. Se evidenció que 22% pacientes analizados en brazo US y 19% pacientes analizados en el brazo EC alcanzaron el objetivo primario. Los resultados de los objetivos secundarios (actividad de la enfermedad, función física y daño articular) fueron similares ambos grupos. 5% pacientes en el brazo US y 6% pacientes en el brazo EC tuvo eventos adversos graves.

Entonces, el uso sistemático de la ecografía en el seguimiento de pacientes con artritis reumatoide temprana tratados de acuerdo con las recomendaciones actuales no estaría justificado. En ambos estudios se observó una tendencia a un menor daño articular con el enfoque T2T de US. Probablemente, un diseño de estudio donde sólo los pacientes discordantes se asignen al azar a cambios terapéuticos evaluaría mejor el valor agregado del US.

Valor del ultrasonido en el diagnóstico diferencial

Ultrasonido en Artritis psoriásica y pelvispondilopatías con compromiso entésico

Gutiérrez y col²⁰ realizaron un estudio publicado en el 2011, cuyo objetivo fue evaluar el valor de la ecografía en el diagnóstico diferencial entre AR y artritis psoriásica (APs). Se evidenció que la presencia de inflamación del tendón extensor de los dedos estuvo presente en 54 de 82 articulaciones MCF de pacientes con APs y en ninguna de las articulaciones MCF de pacientes con AR ($p < 0,001$), sugiriendo que la presencia de inflamación en la ecografía en esta región anatómica sería una característica específica de APs, lo que es potencialmente útil en el diagnóstico diferencial entre AR y APs a nivel de la articulación MCP. Otro estudio similar comandado por Tinazzi²¹ observó que las poleas accesorias estaban engrosadas en sujetos con APs en comparación con sujetos con AR, Psoriasis y controles sanos. Principalmente, la polea A1 del dedo índice fue la más comprometida y fue más prevalente en pacientes con antecedentes de dactilitis.

Otro estudio realizado por Zayat y col.²² incluyó a 310 pacientes con diferentes patologías: 70 con AR, 60 con APs, 60 con gota, 60 con artrosis y 60 voluntarios sanos. Se concluyó que la presencia de erosiones mayores en articulaciones seleccionadas, como la segunda y quinta articulaciones MCP, el cúbito distal y la quinta MTF era muy específico y predictivo de AR, demostrando la capacidad de discriminación del US en diferenciar la AR de otras enfermedades articulares.

En relación con el rol del US en la evaluación de la entesitis, una revisión²³ sobre la evaluación ecográfica de la entesitis ilustró la heterogeneidad de inserciones de tendones examinados, características ecográficas informadas y puntaje o índice utilizado lo que limita la comparación entre estudios.

Además, estudios recientes indican que sigue existiendo una alta prevalencia de hallazgos ecográficos anormales que pueden identificarse erróneamente como entesitis entre voluntarios sanos, así como entre aquellos con ciertas características demográficas, como sexo masculino, IMC más alto o edad avanzada, lo que subraya la necesidad de mejoras adicionales sobre los sistemas de puntuación de ultrasonido existentes para distinguir de manera más confiable la entesitis de causas no inflamatorias.

Bakirci y col.²⁴ demostró un aumento de la prevalencia de características ecográficas de entesitis en individuos sin condiciones reumatológicas, particularmente entre los mayores de 50 años, con factores asociados incluyendo el sexo masculino, la edad avanzada y la actividad física alta, lo que sugiere la necesidad de ajustar estos factores demográficos al diseñar un índice de puntuación. En concreto, que encontró que una alta proporción de la población sana exhibió características ecográficas como engrosamiento tendinoso (86,3%) y entesofitos (87,5%), y una baja proporción presentó erosiones óseas (6,3%).

Tabla 1. Resumen de la utilidad del ultrasonido en las diferentes condiciones

Individuos con artralgiyas de riesgo	Uso controversial, estratificar a los de riesgo alto, US para seguimiento más estrecho
Individuos con artritis indiferenciada temprana	Identificar a los pacientes que evolucionarán a artritis persistente, principalmente en los seronegativos
Individuos AR temprana	Para guiar el tratamiento no aportaría mayormente, pero no ha sido evaluado cuando hay discordancias dolor/clínica/US
Individuos con AR establecida	En el seguimiento no aportaría mayormente a la clínica, pero estudios con AR larga data
Individuos con AR en remisión clínica	Útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaídas
En el diagnóstico diferencial	
Artritis psoriásica	Inflamación tendón extensor dedos y de la polea A1 dedo índice es más específico de APs
Evaluación entesis	No hay consenso sobre qué sitios de entesitis incluir como parte del examen diagnóstico. Se deben optimizar los sistemas de puntuación existentes para distinguir de manera más confiable las entesitis de causas no inflamatorias
Gota	Es una herramienta válida y confiable para el dg de la gota y una de las piedras angulares en la detección temprana de depósitos de cristales, seguimiento del tratamiento y remisión de la enfermedad
Enfermedad por depósito pirofosfato cálcico	Es un técnica más precisa para el diagnóstico, más sensible que radiografía convencional

Si bien la definición de consenso OMERACT²⁴ en el 2018 sobre los hallazgos ecográficos en la entesitis ha dado un grado de estandarización, múltiples enfoques siguen siendo utilizados en la evaluación de la entesitis, que continúa dando lugar a variaciones en la práctica clínica e interpretación de los hallazgos ecográficos.

Utilidad US en artritis por cristales

Una revisión sistemática²⁵ identificando los dominios imagenológicos (deposición de urato: signo del doble contorno, daño articular: erosión e inflamación: hipertrofia sinovial y Doppler) para el diagnóstico de gota según los filtros OMERACT, demostró que el US tiene una buena confiabilidad (inter e intraobservador, kappa > 0,7) y concordancia (coeficiente de correlación intraclase de 0,98) como instrumento diagnóstico.

Ogdie y col.²⁶ el 2017, publicó un estudio multicéntrico que evaluó el rendimiento del US en el diagnóstico de gota teniendo como *gold estándar* la visualización de cristales de urato monosódico y utilizando las lesiones elementales OMERACT (signo del doble contorno, tofos, tormenta de nieve) encontrándose una alta especificidad (90%) y valor predictivo positivo (90%) para el US de articulaciones clínicamente sintomáticas. La sensibilidad fue mejor para aquellos pacientes con enfermedad de larga data (> 2 años de síntomas o tofos) que aquellos con enfermedad temprana. Todo esto condujo a que, en el año 2018, el US se agregara en el enfoque diagnóstico de tres pasos de la gota²⁷.

En el 2011, una revisión sistemática publicado en el *Annals of Rheumatic Disease*²⁸ que evaluó la validez de las pruebas diagnósticas para enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico (CPPD), demostró que el US identificando calcificación a nivel de la rodilla tenía buena sensibilidad (87%) y especificidad (96%)

cuando se comparaba con la radiografía junto con la visualización de cristales en la microscopía de luz polarizada.

En el 2018, se realizó un estudio de confiabilidad del US en CPPD²⁹, utilizando las definiciones de OMERACT en la articulación de la muñeca (TFC), metacarpofalángica (MCP), acromioclavicular (AC) y cadera. Una primera parte con ejercicios por *web* y la segunda con pacientes reales. Los valores kappa inter e intraobservador fueron altos para el FCT de la muñeca (0,75-0,87 bueno a excelente) seguida por la articulación AC (0,51-0,85 moderado a excelente). La evidencia de sensibilidad y especificidad fue excelente e incluso más sensible que las radiografías en la detección de CPPD.

Se han realizado numerosos estudios con pruebas suficientes para que en el 2011 las recomendaciones EULAR reconocieran al US como un método diagnóstico útil para CPPD²⁸.

En resumen, el US es herramienta válida y confiable para el diagnóstico de gota y una de las piedras angulares en la detección temprana de depósitos de cristales, seguimiento del tratamiento y remisión de la enfermedad y ha sido validado como la técnica de imagen más precisa para el diagnóstico de enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, siendo más sensible que radiografía convencional.

Conclusión

Esta revisión destaca la utilidad actual del ultrasonido musculoesquelético en la evaluación de todo el espectro de evolución de una artritis reumatoide, desde las artralgiyas de riesgo hasta la remisión clínica y en la evaluación de los diagnósticos diferenciales, en la Tabla 1 se presenta un resumen en las distintas condiciones.

Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para identificar qué grupos de pacientes son los que más se benefician del US musculoesquelético.

Referencias

- Richard J Wakefield, Peter V Balint, Marcin Szkudlarek, Emilio Filippucci et al, Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology, *J Rheumatol* 2005;32:2485-2487, <http://www.jrheum.org/content/32/12/2485>.
- George A. Bruyn, Annamaria Iagnocco, Esperanza Naredo, Peter V. Balint, OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathology and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders Fifteen Years On, DOI: 10.3899/jrheum.181095, <http://www.jrheum.org/content/early/2019/01/23/jrheum.181095>.
- Nam JL, Hensor EM, Hunt L, Conaghan PG, Wakefield RJ, Emery P. Ultrasound findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP antibody-positive patients without clinical synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2060-2067. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208235. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26802181.
- Van Beers-Tas MH, Blanken AB, Nielen MMJ, et al. The value of joint ultrasonography in predicting arthritis in seropositive patients with arthralgia: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 20, 279 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1767-9>.
- Van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1920-6.
- Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):417-9. doi: 10.1136/ard.2008.106658. Epub 2009 Apr 8. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1519. PMID: 19359260.
- Sahbudin I, Pickup L, Nightingale P, Allen G, Cader Z, Singh R, de Pablo P, Buckley CD, Raza K, Filer A. The role of ultrasound-defined tenosynovitis and synovitis in the prediction of rheumatoid arthritis development. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1;57(7):1243-1252. doi: 10.1093/rheumatology/key025. PMID: 29618136; PMCID: PMC6037116.
- Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, Carmona L. and Crespo M. (2007), Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: Predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis & Rheumatism*, 57: 116-124.
- Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1433-7. doi: 10.1136/ard.2005.044628. Epub 2006 Feb 27. PMID: 16504996; PMCID: PMC1798349.
- D'Agostino MA, Wakefield RJ, Berner-Hammer H, Vittecoq O, Filippou G, Balint P, Möller I, Iagnocco A, Naredo E, Østergaard M, Boers M, Gaillez C, Van Holder K, Le Bars M; OMERACT-EULAR-Ultrasound Task Force. Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1763-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207709. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26590174; PMCID: PMC5036216.
- Stein M, Vaillancourt J, Rampakakis E, Sampalis JS. Prospective observational study to evaluate the use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatoid arthritis management: the ECHO study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2746-2753. doi: 10.1093/rheumatology/keaa004. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):3118. PMID: 32011706.
- Gul HL, Eugenio G, Rabin T, Burska A, Parmar R, Wu J, Ponchel F, Emery P. Defining remission in rheumatoid arthritis: does it matter to the patient? A comparison of multi-dimensional remission criteria and patient reported outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(3):613-621. doi: 10.1093/rheumatology/kez330. PMID: 31424522.
- Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drugfree remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015;3(17):181.
- Smolen JS, Pedersen R, Jones H, et al. Impact of flare on radiographic progression after etanercept continuation, tapering or withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;30: kez224.
- Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1576-81
- El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, Nasr A. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clin Rheumatol*. 2016 Dec;35(12):2915-2923. doi: 10.1007/s10067-016-3413-8. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27658417.
- Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, et al. Ultrasound-detected bone erosion is a relapse risk factor after discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis whose ultrasound power Doppler synovitis activity and clinical disease activity are well controlled. *Arthritis Res Ther*. 2017;25(19):108.
- Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1043-50.
- Haavardsholm EA, Aga A-B, Olsen IC, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled

- strategy trial. *BMJ*. 2016;354:i4205.
20. Gutiérrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1111-4. doi: 10.1136/ard.2010.147272. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21406459.
 21. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):922-925. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212681. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29511028.
 22. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EM, Freeston JE, Emery P, Wakefield RJ. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):897-903. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204864. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24445255.
 23. Song Y, Mascarenhas S. A Narrative Review of the Design of Ultrasound Indices for Detecting Enthesitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 25;12(2):303. doi: 10.3390/diagnostics12020303. PMID: 35204393; PMCID: PMC8870884.
 24. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Möller I, Naredo E, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: An OMERACT US initiative. *Ann. Rheum. Dis*. 2018, 77, 1730-1735.
 25. Durcan L, Grainger R, Keen HI, Taylor WJ, Dalbeth N. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Apr;45(5):570-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.008. PMID: 26522139.
 26. Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, Fransen J, Jansen TL, Schumacher HR, Louthrenoo W, Vazquez-Mellado J, Eliseev M, McCarthy G, Stamp LK, Perez-Ruiz F, Sivera F, Ea HK, Gerritsen M, Cagnotto G, Cavagna L, Lin C, Chou YY, Tausche AK, Lima Gomes Ochtrup M, Janssen M, Chen JH, Slot O, Lazovskis J, White D, Cimmino MA, Uhlig T, Dalbeth N. Performance of Ultrasound in the Diagnosis of Gout in a Multicenter Study: Comparison With Monosodium Urate Monohydrate Crystal Analysis as the Gold Standard. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):429-438. doi: 10.1002/art.39959. PMID: 27748084; PMCID: PMC5278908.
 27. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:31-38.
 28. Filippou G, Scirè CA, Adinolfi A, Damjanov NS, Carrara G, Bruyn GAW, Cazenave T, D'Agostino MA, Delle Sedie A, Di Sabatino V, Diaz Cortes ME, Filippucci E, Gandjbakhch F, Gutiérrez M, Maccarter DK, Micu M, Möller Parera I, Mouterde G, Mortada MA, Naredo E, Pineda C, Porta F, Reginato AM, Satulu I, Schmidt WA, Serban T, Terslev L, Vlad V, Vreju FA, Zufferey P, Bozios P, Toscano C, Picerno V, Iagnocco A. Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1194-1199. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212542. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29535120.
 29. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Pérez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21216817.