

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E
HISTORIA DE LA CIENCIA



EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA MEDIANTE
ULTRASONOGRAFÍA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

TESIS DOCTORAL DE:
ESPERANZA NAREDO SÁNCHEZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE:
DAVID MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

Madrid, 2013

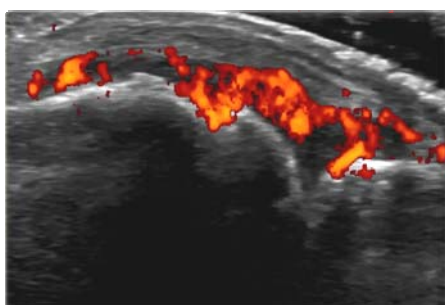


Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia

**EVALUACION DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA
MEDIANTE ULTRASONOGRAFIA EN
LA ARTRITIS REUMATOIDE**



Esperanza Naredo Sánchez
Madrid 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD
PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



EVALUACION DE LA ACTIVIDA INFLAMATORIA MEDIANTE
ULTRASONOGRAFIA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

TESIS DOCTORAL

Esperanza Naredo Sánchez

Director:

David Martínez Hernández

Madrid, 2013

Mi eterno cariño y agradecimiento,

A mis padres, Manuel y Francisca, por darme todo lo que soy y todo lo que tengo.

A mi hermano, Fernando, por estar siempre al lado.

A Armando, por regalarme lo mejor de nuestras vidas.

A mi hijo, Diego, por hacer aflorar lo mejor de mí cada día.

A mi mentor, José Antonio Bouffard, por enseñarme los mejores caminos de la vida.

A mis amigos, por compartir mis mejores y peores momentos.

A mis colegas, por permitirme aprender de ellos cada día.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor David Martínez por su dirección y valiosa ayuda en el desarrollo y elaboración de esta tesis.

Al Profesor Luis Carreño y todos mis compañeros del Servicio de Reumatología del Hospital G.U. Gregorio Marañón de Madrid, por permitirme formar parte de esta gran familia profesional y científica.

Al Doctor Manuel Crespo y todo el equipo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Severo Ochoa, por haber sido parte esencial en mi desarrollo profesional y humano.

Al Servicio de Reumatología del Hospital La Paz de Madrid, por haberme enseñado mi profesión y haber guiado mis primeros pasos en la investigación.

Al Servicio de Radiodiagnóstico del Aparato Locomotor del Hospital Henry Ford (Detroit, EEUU), especialmente a mi mentor, el Doctor José Antonio Bouffard, por haberme enseñado la realización y el uso de la ecografía del aparato locomotor.

A todos mis colegas del grupo OMERACT-EULAR, con los que he tenido el privilegio de trabajar en el campo de la ecografía del aparato locomotor en reumatología en los últimos quince años, especialmente a los Doctores Jacqueline Uson, Ingrid Möller, Annamaria Iagnocco, Maria Antonietta D'Agostino, Walter Grassi y George Bruyn, por su continuo apoyo e incondicional amistad.

La ecografía es una modalidad de imagen de reciente introducción en Reumatología, en vertiginoso desarrollo tecnológico y en pleno auge en cuanto a aplicación clínica e investigación. El empleo de la ecografía en esta especialidad ha sido posterior a su aplicación en otras especialidades médicas, como Ginecología y Obstetricia, Cardiología, Digestología o Urología porque los medios técnicos necesarios para abordar la patología reumatológica, es decir, para obtener imágenes de suficiente calidad del aparato locomotor, no estuvieron disponibles hasta finales del siglo pasado con el desarrollo de las sondas lineales de alta frecuencia y alta resolución espacial que actualmente empleamos.

Hasta hace una década, el reumatólogo sólo podía explorar al enfermo con sus manos y con sus ojos que le permitían palpar, intuir y deducir los acontecimientos patológicos bajo la piel. Con la ecografía la deducción se ha hecho visión, porque abre, sin dañar, una “ventana” en la piel del paciente que nos permite ver directamente el aparato locomotor simultáneamente a la información clínica que nos aporta el paciente. Por ello, la ecografía se ha convertido en la “imagen de la exploración clínica” en la práctica del reumatólogo ya que, mucho más que una exploración complementaria, es una valiosa extensión de la exploración física.

Naredo E, Chávez M. Ultrasonido en Reumatología: la imagen bajo nuestras manos a pié del paciente. Rev Mex Reumat 2002; 17:271-276.

Resumen

Fiabilidad de un método consensuado de cuantificación ecográfica de tenosinovitis en la artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de inflamación de la membrana sinovial o sinovitis que puede causar, si no se controla adecuadamente con el tratamiento, daño y destrucción de las estructuras intra y periarticulares (cartilago articular, hueso, cápsulas, ligamentos y tendones).

La ecografía es una modalidad de imagen no invasiva cada vez más empleada por los reumatólogos para optimizar el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes. En la última década, esta técnica ha desplegado un amplio abanico de posibilidades en el diagnóstico de la patología del aparato locomotor y en la investigación de los procesos peri e intraarticulares.

La ecografía permite la evaluación directa de la inflamación sinovial articular (hipertrofia sinovial, derrame, tenosinovitis), con mayor sensibilidad que la exploración clínica y de las erosiones óseas articulares, con mayor sensibilidad que la radiología simple, desde el punto de vista morfológico mediante el modo B (escala de grises). La ecografía en modo Doppler (Doppler color o power Doppler) detecta flujo vascular patológico en la sinovial, el cual refleja actividad inflamatoria de la enfermedad. Esta técnica proporciona, así, información articular añadida a la información clínica, de laboratorio y de radiología simple en el diagnóstico, monitorización y manejo terapéutico de la AR.

A pesar de la creciente implementación de la ecografía en el manejo clínico de los pacientes con AR, esta modalidad de imagen se considera aún demasiado operador-dependiente para incorporarse a los ensayos clínicos. Desde el año 2.004, el grupo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) de ecografía musculoesquelética, un grupo internacional de expertos interesados en la investigación y aplicación de esta modalidad de imagen a las enfermedades reumatológicas, ha trabajado en la validación de la ecografía para detectar y cuantificar los hallazgos inflamatorios en la AR y otras artritis inflamatorias de acuerdo al filtro OMERACT (1). La finalidad ha sido demostrar que las propiedades métricas de esta técnica son adecuadas para ser empleada en los ensayos clínicos y en la práctica clínica. Recientemente, el grupo ha enfocado su trabajo, entre otras actividades, al estudio de las propiedades métricas de la ecografía

para evaluar inflamación tendinosa (tenosinovitis) y daño estructural de los tendones en la AR (2).

Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: 1. Desarrollar definiciones consensuadas entre expertos de la tenosinovitis y sus lesiones elementales detectadas por ecografía en la AR; 2. Desarrollar en método consensuado entre expertos de cuantificación ecográfica de la tenosinovitis en la AR; 3. Evaluar la fiabilidad intra e interobservador del método desarrollado de cuantificación ecográfica de tenosinovitis en pacientes con AR.

El estudio comprendió dos partes: 1) Consenso en la definición y cuantificación por ecografía de tenosinovitis; 2) Evaluación de la fiabilidad intra e interobservador, en pacientes, del método de cuantificación de tenosinovitis en modo B y modo Doppler.

El proceso de consenso consistió en tres fases: 1. Un proceso Delphi sobre las definiciones de tenosinovitis y sus componentes entre expertos en ecografía del aparato locomotor; 2. Recogida de imágenes ecográficas de tenosinovitis representativas de los grados acordados en la fase previa, de pacientes con AR atendidos en la práctica diaria, por los miembros del panel de expertos; 3. Discusión y consenso sobre los grados de tenosinovitis asignados en la fase previa durante una reunión de los expertos previa al ejercicio de fiabilidad en pacientes con AR.

Para la primera parte del estudio, se llevó a cabo un proceso de consenso Delphi, en dos vueltas, sobre las definiciones del tendón normal y estructuras anatómicas relacionadas y la tenosinovitis ecográfica y sobre el método de cuantificación de ésta última en la AR. Participaron 35 reumatólogos expertos en ecografía del aparato locomotor de 16 países. Se solicitó a los expertos que respondieron los dos cuestionarios Delphi la recogida de imágenes ecográficas representativas de los grados acordados en el proceso Delphi de pacientes atendidos en su práctica diaria. El día antes del ejercicio de fiabilidad en pacientes, se celebró una reunión entre los participantes en éste para discutir y consensuar finalmente los grados de tenosinovitis asignados a las mencionadas imágenes.

Para la segunda parte del estudio, se reclutaron 10 pacientes con AR con síntomas en las manos y/o los pié. Diez reumatólogos expertos en la mencionada técnica cuantificaron en modo B y modo power Doppler, de forma ciega, independiente y consecutiva, la tenosinovitis en tres compartimentos extensores de la muñeca, dos tendones flexores de la mano y dos tendones del tobillo en cada paciente. Los investigadores repitieron esta evaluación en dos ocasiones, ambas separadas en el

tiempo y sin acceso a los resultados de la primera exploración en la segunda exploración. Los 10 ecografistas realizaron una exploración transversal y longitudinal, en modo B y en modo power Doppler, del área cubierta por vaina sinovial de los tendones seleccionados en una mano y un pié de cada paciente. La técnica de exploración se había estandarizado previamente.

La concordancia intraobservador se analizó mediante el test de kappa de Cohen y la concordancia interobservador mediante el test de kappa de Light, ambos con ponderación absoluta. La concordancia se categorizó según los valores del coeficiente kappa en: pobre, si el coeficiente kappa estaba entre 0 y 0,2; leve, si el coeficiente kappa estaba entre 0,2 y 0,4; aceptable, si el coeficiente kappa estaba entre 0,4 y 0,6; considerable, si el coeficiente kappa estaba entre 0,6 y 0,8 y casi perfecta, si el coeficiente kappa estaba entre 0,8 y 1.

El porcentaje de respuestas a los cuestionarios Delphi fue del 80% (28 de 35) en la primera vuelta y del 100% (28 de 28) en la segunda vuelta. Hubo acuerdo del grupo tras las dos vueltas en lo siguiente: definición del tendón normal y estructuras anatómicas relacionadas (vainas sinoviales, retináculos y poleas) por ecografía, definición de tenosinovitis y sus componentes elementales por ecografía, en modo B y modo Doppler y en el método de cuantificación de tenosinovitis en modo B y modo Doppler.

Los resultados del proceso de consenso Delphi mostraron acuerdo entre los expertos sobre el uso de un método semicuantitativo, de 4 grados (0-3), para la cuantificación ecográfica de tenosinovitis en modo B (grado de acuerdo del 85,7%) y para la cuantificación de la señal Doppler peritendinosa en la vaina sinovial (grado de acuerdo del 96,3%). Asimismo, se consensuó que si, además de señal Doppler peritendinosa, se detectaba señal Doppler intratendinosa de intensidad considerablemente mayor a la de las señales aisladas producidas por los vasos nutricios intratendinosos normales detectables por ecografía, en ambos planos transversal y longitudinal, se aumentaría en 1 grado los grados 1 y 2 de tenosinovitis en modo Doppler.

En los 10 pacientes explorados para evaluar la fiabilidad del método de cuantificación de tenosinovitis, considerando las dos rondas, la prevalencia media de tenosinovitis en modo B fue del 43% de los tendones. En el 45% de los tendones que mostraron tenosinovitis en modo B se detectó tenosinovitis en modo Doppler. La concordancia intraobservador en la cuantificación de tenosinovitis en modo B y modo Doppler fue considerable (kappa 0,72 para el modo B y 0,78 para el modo power

doppler). La concordancia interobservador fue considerable para el modo Doppler (kappa en la primera ronda 0,64; kappa en la segunda ronda 0,65) y aceptable para el modo B (kappa en la primera ronda 0,47; kappa en la segunda ronda 0,45).

En conclusión, se ha desarrollado un método consensuado de cuantificación de tenosinovitis ecográfica, en modo B y modo Doppler, en AR que puede emplearse en ensayos clínicos y estudios observacionales multicéntricos y en la práctica clínica. La fiabilidad del sistema desarrollado de cuantificación de tenosinovitis ecográfica, en modo B y modo Doppler, ha sido aceptable o considerable entre múltiples exploradores expertos en la técnica. Nuestros resultados deben confirmarse en otras poblaciones con AR, así como la sensibilidad al cambio del sistema cuantitativo de tenosinovitis debe evaluarse en futuros estudios longitudinales.

Ecografía volumétrica tridimensional: un método válido para la evaluación de la respuesta terapéutica en la artritis reumatoide

Numerosos estudios longitudinales publicados han mostrado una reducción significativa de la inflamación articular evaluada por ecografía, en modo B y modo Doppler, en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían un tratamiento efectivo con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos (3,4). La gran mayoría de estos estudios, por razones de factibilidad, han sido observacionales abiertos y, por razones éticas, no han incluido un grupo control sin tratamiento o con un tratamiento menos efectivo. Esto ha podido influir y sesgar los resultados de los mencionados estudios dado que los investigadores que realizaban la ecografía, aunque ciegos a los datos clínicos de los pacientes durante el seguimiento, conocían que todos los pacientes recibían terapia efectiva de su enfermedad.

Por otra parte, la ecografía ha demostrado en varios estudios publicados ser más sensible que la radiología simple en la detección de progresión o regresión de erosiones óseas en articulaciones accesibles a la primera modalidad de imagen de pacientes con AR; estos estudios, sin embargo, han sido no controlados por la dificultad metodológica en la selección de un grupo control apropiado.

La ecografía, además, es una técnica operador dependiente dado que ambas fases de su realización, la adquisición de imágenes durante la exploración y la interpretación de éstas están sujetas a la experiencia y variabilidad del explorador.

Las recientemente desarrolladas sondas volumétricas tridimensionales permiten la adquisición prácticamente automática de cortes múltiples ecográficos en tres planos de la zona anatómica explorada, así como la visualización posterior de estos mismos

barridos ecográficos con un sistema informático adecuado. La ecografía volumétrica permite el uso del modo B y del modo Doppler. Esta tecnología facilita la adquisición multicéntrica de imágenes ecográficas con mínima variabilidad interexplorador y su lectura posterior ciega a la fecha de la exploración, lo cual podría paliar los sesgos previamente mencionados en los estudios observacionales longitudinales.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la sensibilidad al cambio y la reproducibilidad (intra-adquisición e intra-interpretación) de la exploración volumétrica tridimensional en modo B y modo Doppler de sinovitis y en modo B de erosiones óseas articulares, en pacientes con AR activa que inician una terapia efectiva de la enfermedad (rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD-20).

Este estudio prospectivo, observacional, longitudinal y multicéntrico incluyó 23 pacientes con AR (19 mujeres, edad media $52,7 \pm 12,6$ años, duración media de la enfermedad $10,1 \pm 8,6$ años). Todos los pacientes iniciaron tratamiento con rituximab (además de metotrexate) debido a actividad inflamatoria de la enfermedad no controlada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y al menos un agente bloqueante del TNF (factor de necrosis tumoral).

Se realizó evaluación clínica, de laboratorio y ecográfica volumétrica, en modo B y en modo Doppler, a los pacientes al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses. Las decisiones terapéuticas a lo largo del estudio se tomaron de acuerdo a la práctica clínica habitual, sin conocimiento de los datos ecográficos.

En el estudio participaron 10 centros; 4 centros reclutaron los pacientes y llevaron a cabo la adquisición de los volúmenes ecográficos, con el mismo equipo dotado de sonda electromagnética 3D de 8-15 MHz (Logiq 9; GE Medical Systems Ultrasound and Primary Care Diagnostics, LLC, Wauwatosa, WI, USA) y los otros 6 centros evaluaron los volúmenes ecográficos, los cuales no mostraban ni la identidad de los pacientes ni la fecha de su adquisición. Los volúmenes se interpretaron por un experto en ecografía del aparato locomotor en cada uno de los 6 centros, en un ordenador dotado de un sistema informático apropiado que permitía visualizar múltiples secuencias de las imágenes ecográficas incluidas en los volúmenes previamente adquiridos. Los volúmenes de un mismo paciente se asignaron al mismo investigador para su interpretación. Los 6 expertos que interpretaron los volúmenes ecográficos habían participado previamente en numerosas sesiones de entrenamiento y consenso en la detección y cuantificación de hallazgos patológicos articulares en AR y habían mostrado buena fiabilidad interobservador en estudios multicéntricos previos en AR (3).

La evaluación ecográfica incluyó las siguientes articulaciones de la mano y del pie más sintomáticas al inicio del estudio de cada paciente: el aspecto dorsal de la articulación radiocarpiana y mediocarpiana, el aspecto dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas y el aspecto dorsal de las articulaciones metatarsofalángicas (11 áreas articulares) para la sinovitis en modo B y modo Doppler y los aspectos dorsal, palmar/plantar y medial/lateral de la segunda y quinta metacarpofalángicas y primera y quinta metatarsofalángicas. (12 áreas articulares) para las erosiones óseas.

La interpretación de los volúmenes ecográficos consistió en graduar de 0 a 3 la máxima actividad de sinovitis en modo B y modo Doppler (power Doppler), así como registrar la presencia o ausencia de erosiones, en cada articulación; se calcularon los índices globales de sinovitis en modo B y en modo Doppler y de erosiones a partir de la suma de la puntuación de cada articulación.

El tiempo aproximado para la adquisición de los volúmenes de cada exploración ecográfica (30 volúmenes) fue de 30 minutos; asimismo, el tiempo de interpretación de los volúmenes de cada exploración fue de 30 minutos.

La variabilidad intra-adquisición, intra-interpretación de la ecografía volumétrica se testó mediante la doble adquisición de todos los volúmenes de dos pacientes en cada centro, los cuales fueron interpretados, de forma ciega, por el investigador correspondiente. Se calculó el coeficiente de correlación intraclase: valores $< 0,40$ se consideraron pobres, entre $0,40-0,75$ buenos a óptimos y $> 0,75$ excelentes. Se calculó, asimismo, la diferencia mínima detectable a partir de los resultados de la variabilidad intraobservador, la cual representa el cambio mínimo que puede distinguirse del error de medida.

Durante el periodo de seguimiento, se produjo una mejoría global de los parámetros clínicos, funcionales y ecográficos. Los valores medios del índice de sinovitis en modo Doppler ($p=0,048$) y del índice de erosiones ($p=0,019$), así como el número medio de articulaciones con sinovitis en modo B ($p=0,048$), sinovitis en modo Doppler ($p=0,010$) y el número medio de áreas con erosiones articulares ($p<0,0005$) disminuyeron significativamente durante el seguimiento.

La fiabilidad intra-adquisición, intra-interpretación fue excelente (coeficiente de correlación intraclase $> 0,90$).

Como conclusiones, la evaluación de sinovitis y erosiones articulares mediante ecografía volumétrica en pacientes con AR mostró sensibilidad al cambio y reproducibilidad en este estudio piloto; esta técnica puede reducir la variabilidad e la

adquisición y los sesgos en la interpretación en estudios multicéntricos longitudinales observacionales, abiertos y no controlados.

Medición automática por radiofrecuencia del espesor íntima-media de la arteria carótida común en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos sintéticos versus biológicos

La artritis reumatoide (AR) presenta un mayor riesgo cardiovascular que la población sana relacionado con la inflamación crónica mantenida y que puede reducirse con un tratamiento efectivo que controle la actividad de la enfermedad, sobre todo, de acuerdo a la literatura disponible, con los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos. La medición ecográfica del espesor de las capas íntima-media de la pared de la arteria carótida común ha demostrado valor predictivo sobre aterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares en pacientes con AR (5). Esta medición puede realizarse por métodos manuales o semi-automáticos que requieren un tiempo sustancial de entrenamiento y conllevan una alta variabilidad interobservador e intermáquina. La tecnología ecográfica actual basada en radiofrecuencia permite la medición del espesor íntima-media de la arteria carótida común de forma automática e independiente de la escala de grises de los equipos, lo cual, facilita considerablemente la fiabilidad y factibilidad en su aplicación en estudios multicéntricos y en la práctica clínica diaria. Previamente nuestro grupo demostró buena concordancia de los resultados de esta tecnología, empleada tras un breve entrenamiento, con los métodos convencionales de medición del espesor íntima-media realizados por un experto en este procedimiento, así como buena fiabilidad intra e interobservador entre múltiples exploradores (6).

El objetivo de este estudio multicéntrico fue comparar la medición mediante radiofrecuencia del espesor íntima-media de la arteria carótida común entre pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos, pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos y controles sin enfermedad inflamatoria.

Se estudiaron prospectivamente 94 pacientes con AR (45 tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y 49 tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos) y 94 controles sin enfermedad inflamatoria, pareados para edad y sexo en 7 centros. Se recogieron los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular en los pacientes con AR y los controles y las características de la enfermedad en los primeros. La medición ecográfica del espesor íntima-media de la arteria carótida común se obtuvo mediante

radiofrecuencia en los pacientes y controles por el mismo investigador en cada centro, ciego a los datos clínicos de los pacientes.

No hubo diferencias significativas en los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular ni enfermedad cardiovascular entre los pacientes con AR y los controles. Entre los pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos había un número significativamente mayor de fumadores ($p = 0,036$) y de pacientes con anticuerpos anti- péptido citrulinado cíclico ($p=0,043$) y la duración de la enfermedad y del tratamiento con corticosteroides era significativamente mayor ($p<0,0005$) que en los pacientes con AR tratados sólo con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos.

El espesor íntima-media carotideo mostró una correlación positiva con la edad en los controles (coeficiente de correlación de Pearson 0,51), en los pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (coeficiente de correlación de Pearson 0,49) y en los pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos (coeficiente de correlación de Pearson 0,72).

El espesor íntima-media carotideo medio fue significativamente mayor en los pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos que en los controles (591,4 (98,6) micrometros (μm) vs 562,1 (85,8) μm ; $p = 0,035$) y que en los pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos (591,4 (98,6) μm vs 558,8 (95,3) μm ; $p= 0,040$). No hubo diferencias significativas en el espesor íntima-media carotideo medio entre los pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos y los controles ($p=0,997$).

En conclusión, la medición ecográfica automática del espesor íntima-media de la arteria carótida común mediante radiofrecuencia ha mostrado diferencias significativas, no relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos respecto a pacientes con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos y controles sin enfermedades inflamatorias.

Bibliografía

1. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT ultrasound task force. Summary of advances and priorities. *J Rheumatol* 2011;38:2063-7.
2. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, Möller I, Iagnocco A, Wakefield RJ, et al. A systematic literature review of ultrasound definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in rheumatoid arthritis and other inflammatory joint disease. *Rheumatology* 2012;51:1246-60.
3. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler Ultrasound Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248-56.
4. Ziswiler HR, Aeberli D, Villiger PM, Möller B. High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:939-43.
5. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:366-71.
6. Naredo E, Möller I, Gutierrez M, Bong DA, Cobo T, Corominas H, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1860-64.

Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterised by intra-articular and periarticular synovial inflammation (i.e. synovial proliferation and angiogenesis). Intra-articular synovitis can damage the cartilage, bones, capsule and ligaments and tenosynovitis can produce tendon adhesion and rupture with consequent severe joint function impairment. Accurate assessment of inflammation in RA is essential in rheumatologic practice to make therapeutic decisions and to evaluate the response to treatment. Within the last decade, technological improvements in ultrasound (US) image resolution of musculoskeletal (MS) structures have led to an increasingly important role of this imaging modality in daily rheumatology practice and research. The added value of the use of US in the evaluation and monitoring of patients with RA is based on the proven greater sensitivity of B-mode US compared to clinical examination for detecting synovitis in RA target joints. US has also demonstrated accuracy for detecting bone erosions with greater sensitivity than plain radiography in target RA joints in the hands and feet accessible for the former technique. Colour Doppler (CD) and power Doppler (PD) modes are able to detect pathological synovial blood flow, which reflects the joint inflammatory activity

Despite the increasing implementation of US in clinical management of RA patients, this imaging modality is still regarded as too dependent on the examiner to be incorporated into clinical trials. Since 2004 the Outcome Measures in Rheumatology in Clinical Trials (OMERACT) Ultrasound Task Force, an international collaborative group of MSUS experts, has worked to address the metric qualities of MSUS in RA and other inflammatory arthritides, according to criteria specified by the OMERACT filter. Since then the group effort has focused on assessing the reliability of MSUS for detecting and scoring inflammatory findings in RA (1). Recently, the group work is focusing, among other activities, on the metric properties of MSUS for evaluating tendon inflammation and tendon damage in RA (2).

The purposes of this study were the following: 1. To reach consensus on elementary lesions and definition of tenosynovitis in RA; 2. To generate agreed scoring systems for tenosynovitis on B-mode US and with PDUS in RA; 3. To test the intraobserver and interobserver reliability of the developed scoring systems in RA patients among rheumatologists expert in MSUS

This study was comprised of two sections. 1. Consensus on the US definition of tenosynovitis and the US scoring system of tenosynovitis; 2. Patient-based exercise to assess the reliability of US in scoring tenosynovitis.

The consensus process consisted of three phases: 1. A Delphi consensus process on US defined tenosynovitis and US scoring system of tenosynovitis among experts in MSUS; 2. The collection of US images of tendons representative of the tenosynovitis scores agreed on in the previous phase by the experts in MSUS from RA patients seen in their daily practice, 3. The consensus on the assigned scores of the collected images of tendons that were shown during a meeting of experts prior to the reliability exercise on RA patients.

We undertook a two-round Delphi process on US defined tenosynovitis and US scoring system of tenosynovitis in RA among 35 rheumatologists expert in musculoskeletal US from 16 countries. The respondents to both questionnaires were asked to collect US images of tendons in RA patients that represented the tenosynovitis scores agreed on in the Delphi process from their daily practice. A meeting of the experts who participated in the reliability exercise was held the day before the actual exercise. During this meeting the above collected images were shown and the assigned scores were either agreed on immediately or after discussion by the group. The final consensus on the tenosynovitis scoring system reached at this meeting was used in the reliability exercise on RA patients.

The second part of the study consisted of a reliability exercise on RA patients carried out over 2 days. This exercise included intra and interobserver reliability assessment of US in scoring tenosynovitis on B-mode and with PD technique. Ten patients with RA with symptoms in the hands or feet were recruited. Ten rheumatologists expert in MSUS, who had participated in the full consensus process, blindly, independently, and consecutively scored for tenosynovitis in B mode and PD mode 3 wrist extensor compartments, 2 finger flexor tendons and 2 ankle tendons of each patient in two rounds in a blinded fashion. The 10 ultrasonographers performed a longitudinal and transverse B-mode and PDUS examination of the synovial sheath covered area of the selected tendons at the established locations in one hand and one foot of each patient. The scanning technique had been previously standardised. Intraobserver reliability was assessed by Cohen's kappa. Interobserver reliability was assessed by Light 's kappa. Weighted kappa coefficients with absolute weighting were

computed for B-mode and PD signal. Kappa values of 0-0.20 were considered poor, 0.20-0.40 fair, 0.40-0.60 moderate, 0.60-0.80 good, and 0.80-1 excellent.

The response rate in the Delphi process was 80% (28 out of 35) from the first questionnaire and 100% (28 out of 28) from the second questionnaire. There was group agreement after the two rounds in the following statements: US defined normal tendons and related anatomic structures (i.e. synovial sheath retinaculae and pulleys), US defined elementary lesions of tenosynovitis on B-mode and Doppler mode and definition of tenosynovitis, and US scoring system for tenosynovitis on B-mode and Doppler mode. A 4-grade semiquantitative scoring system (i.e. grade 0, normal; grade 1, minimal; grade 2, moderate; grade 3, severe) can be used to score tenosynovitis on B-mode (agreement 85.7%). A 4-grade semiquantitative scoring system (i.e. grade 0, no Doppler signal; grade 1, minimal; grade 2, moderate; grade 3, severe) can be used to score pathological peri-tendinous Doppler signal within the synovial sheath (agreement 96.3%). If in addition to abnormal peri-tendinous (i.e. intrasheath) signal there was abnormal intra-tendinous signal seen in two perpendicular planes (i.e. excluding intra-tendinous small isolated signals that can correspond to normal feeding vessels detectable by US), the grades 1 and 2 would be increased by 1 point.

US reliability assessment: Considering the two rounds, the mean prevalence of US detected tenosynovitis on B-mode was 43% of tendons. In 45% of B-mode tenosynovitis abnormal PD signal was detected. The intraobserver reliability for tenosynovitis scoring on B-mode and PD mode was good (kappa value 0.72 for B-mode; kappa value 0.78 for PD mode). Interobserver reliability assessment showed good kappa values for PD tenosynovitis scoring (first round, 0.64; second round, 0.65) and moderate kappa values for B-mode tenosynovitis scoring (first round, 0.47; second round, 0.45).

In conclusion, our results seem to be promising enough to support the reproducibility of US in scoring tenosynovitis in RA, especially for Doppler assessment of tendon inflammatory activity. Further studies should confirm our results in other RA populations as well as evaluate other metric properties of US in tenosynovitis assessment in RA and other inflammatory joint diseases.

Three-dimensional volumetric ultrasound: a valid method for blinded assessment of response to therapy in rheumatoid arthritis

Reports of several longitudinal studies have described significant reduction of joint inflammation in rheumatoid arthritis (RA) as evaluated by power Doppler

ultrasound (PDUS) after a variety of treatment duration with synthetic or biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (3,4). However, the above studies were open-label uncontrolled trials or were observational studies conducted according to clinical practice without a blinded control group. Thus, the PDUS assessors knew that patients with active RA were receiving treatment from baseline through the follow-up period. This fact could have influenced the baseline and follow-up US assessments in terms of enhancing the US findings at baseline and reducing the US abnormalities at follow-up visits.

In addition, musculoskeletal (MS) US has long been viewed as the most operator-dependent imaging technique. The fact that MSUS results are strongly influenced by the examiner's skill and experience has been conditioned by the intrinsic real time nature of ultrasound image acquisition.

For the last few years, volumetric probes (VP) have been available in some high-end US machines. The acquisition of the US volume consists of an automatic sweeping scan movement of the piezoelectric crystals located inside the transducer. Both B-mode (i.e. grey-scale [GS]) and Doppler (i.e. CD or PD) mode can be used in volumetric scanning. The ultrasound images generated can be examined on longitudinal, transverse and coronal planes by navigating through the three planes and by producing a three-dimensional (3D) reconstruction of the anatomic area, in the ultrasound machine or in a computer equipped with appropriate software. Thus, the interpretation of the US images on the three planes can be carried out at any time after the volume acquisition with or without the presence of the patient. In addition, volumetric US seems to reduce the operator-dependence in assessing synovitis and bone erosions as compared with conventional 2-dimensional US due to the automatic image acquisition.

Our multicenter prospective pilot study was undertaken to assess the responsiveness and repeatability (i.e. intra-acquisition, intra-reader reliability) of volumetric PDUS evaluation of synovitis and bone erosions to blindly monitor response to rituximab (RTX), a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with active RA.

Twenty-three patients (19 women, mean \pm SD age 52.7 ± 12.6 years, mean \pm SD disease duration 10.1 ± 8.6 years) with RA were prospectively enrolled. All patients were beginning therapy with rituximab because of disease activity despite therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and at least 1 tumor necrosis factor blocking agents. The patients underwent clinical, laboratory and volumetric PDUS

examination at baseline, 6 months, and 12 months. Treatment decisions throughout the follow-up period were made based on the patient's clinical course, according to clinical practice, without knowledge of the PDUS findings.

Ten centers participated in the study. Four centres recruited the patients and performed the volumetric acquisitions of the PDUS images with the same real-time scanner in all centers [Logiq 9; GE Medical Systems Ultrasound and Primary Care Diagnostics, LLC, Wauwatosa, WI, USA, equipped with multifrequency electromechanical 3D dedicated VP (8-15 MHz)], while the remaining 6 centres assessed the PDUS volumes, blinded to the identity of patients and date of the visits. The volumes from the same patient were assigned to the same assessor.

The following joint areas of the most symptomatic hand and foot, which was established by the clinical investigator at baseline were evaluated for grey scale (GS) (ie B mode) synovitis and synovial PD signal: the dorsal aspect of the radiocarpal and midcarpal joints together, dorsal aspect of the metacarpophalangeal (MCP) joints, and dorsal aspect of the metatarsophalangeal (MTP) joints (i.e. 11 areas). The following joint sites of the most symptomatic hand and foot at baseline were evaluated for bone erosions: dorsal, palmar and radial aspect of the second MCP joint; dorsal, palmar and ulnar aspect of the fifth MCP joint; dorsal, plantar and medial aspect of the first MTP joint; and dorsal, plantar and lateral aspect of the fifth MTP joint (i.e. 12 areas).

PDUS volumes were assessed in personal computers equipped with appropriate software. The volumes were re-scanned on longitudinal and transverse planes in the work station. The 6 rheumatologists who assessed the PDUS volumes were experts in MSUS, had a similar background in MSUS, had conducted multiple consensus meetings and training sessions on RA PDUS findings, and had previously demonstrated good interobserver reliability in the above abnormalities in multicentre studies (3).

The maximal GS and PD activity found during the longitudinal and transverse assessments were scored as in real-time 2D scanning. GS synovitis was scored semiquantitatively on a scale of 0-3. Synovial PD signal was also scored on a semiquantitative scale of 0-3. Erosions were scored in a dichotomous scale (i.e. presence/absence). A global index for B-mode synovitis, and a global index for synovial PD signal (the sum of the GS synovitis and PD signal scores, respectively, obtained for each evaluated joint) were calculated for each visit of each patient. In addition, a global index for bone erosions was also calculated from the sum of the erosions found in all evaluated areas.

The total time spent on the US acquisition of the 30 volumes was 30 minutes. The time spent on the assessment of the volumes from one DVD was about 30 minutes.

To evaluate the intra-acquisition, intra-reader reliability of the PDUS investigation, the acquisition of the PDUS volumes at the first visit of the second and third patients enrolled at each center was repeated twice consecutively and recorded with different pre-assigned codes each. Intra-acquisition, intra-reader reliability for the PDUS parameters was evaluated by calculating the intraclass correlation coefficient (ICC). ICC values <0.40 were considered poor, $0.40-0.75$ good to optimal and >0.75 excellent. Responsiveness of the PDUS variables at the patient level was also estimated by calculating the smallest detectable difference (SDD) from the differences between the assessments of the baseline PDUS investigations repeated twice in 8 patients, which represents the minimum change that can be discriminated from the measurement error of the scoring method.

An overall improvement in clinical, functional, and PDUS parameters was found at the follow-up assessments. The mean indexes for synovial PD signal ($p=0.048$) and bone erosions ($p=0.019$) and the number of joint with B-mode synovitis ($p=0.048$), the number of joints with synovial PD signal ($p=0.010$), and the number of joint sites with bone erosions ($p<0.0005$) decreased significantly throughout the follow-up.

The intra-acquisition, intra-reader reliability was excellent for all PDUS parameters (intraclass correlation coefficients >0.90).

The results of this pilot study suggest that volumetric PDUS can be responsive and repeatable in multicenter longitudinal studies on RA. This technique may minimize assessment biases and reduce acquisition variability in multicenter open-label and observational studies.

Automated radiofrequency-based ultrasound measurement of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients treated with synthetic versus biologic disease modifying antirheumatic drugs

There is a body of evidence that supports the pathogenic role of chronic inflammation in atherosclerosis. This condition and its consequent cardiovascular (CV) events are largely responsible for the increased morbidity and mortality risk in rheumatoid arthritis (RA) patients. Intima-media wall thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA) measured by B-mode ultrasound (US) is increasingly used as a valid non-invasive surrogate marker of atherosclerosis and an end point of cardiovascular disease, independent of traditional CV risk factors, in observational and

interventional studies. In RA patients, increased CCA-IMT assessed by US has shown independent predictive value in relation to both subclinical atherosclerosis and CV events (5).

We have previously demonstrated multi-examiner reproducibility and feasibility of automated RF-based CCA-IMT measurement performed by rheumatologists in RA patients (6). In addition, the above method has shown good agreement with the conventional B-mode US measurement of CCA-IMT (6).

The objective of this multicentre study was to compare the CCA-IMT measured by automated radiofrequency (RF)-based ultrasound (US) in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with synthetic versus synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and controls.

Ninety-four RA patients and 94 sex and age-matched controls were prospectively recruited at 7 centres. Cardiovascular (CV) risk factors and comorbidities, RA characteristics and therapy were recorded. Common carotid artery (CCA)-IMT was assessed in RA patients and controls with automated RF-based US by the same investigator at each centre blinded to clinical and laboratory data.

Forty-five (47.9%) RA patients had been treated with synthetic DMARDs and 49 (52.1%) with synthetic and biologic DMARDs.

There were no significant differences between the RA patients and controls in demographics, CV comorbidities and CV disease. There were significantly more smokers among RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs ($p=0.036$). Disease duration and duration of corticosteroid and synthetic DMARD therapy was significantly longer in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs ($p<0.0005$). The number (percentage) of positive ACPA patients were also significantly higher in RA patients who had received synthetic and biologic agents as compared with RA patients who had received only synthetic DMARDs ($p=0.043$).

CCA-IMT correlated significantly with age in the three groups. These correlations were as follows: Pearson's correlation coefficient $r=0.51$, $p<0.0005$ for controls; $r=0.49$, $p=0.001$ for RA patients treated with synthetic DMARDs; and $r=0.72$, $p<0.0005$ for RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs.

The mean CCA-IMT was significantly greater in RA patients treated only with synthetic DMARDs than in controls (591.4 ± 98.6 versus 562.1 ± 85.8 ; $p=0.035$) and in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs (591.4 ± 98.6 versus $558.8 \pm$

95.3; $p=0.040$). There was no significant difference between the mean CCA-IMT in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs and controls ($p=0.997$).

In conclusion, our results suggest that RF-based measurement of CCA-IMT was able to discriminate between RA patients treated with synthetic DMARDs versus RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs.

References

1. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT ultrasound task force. Summary of advances and priorities. *J Rheumatol* 2011;38:2063-7.
2. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, Möller I, Iagnocco A, Wakefield RJ, et al. A systematic literature review of ultrasound definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in rheumatoid arthritis and other inflammatory joint disease. *Rheumatology* 2012;51:1246-60.
3. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler Ultrasound Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248-56.
4. Ziswiler HR, Aeberli D, Villiger PM, Möller B. High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:939-43.
5. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:366-71.
6. Naredo E, Möller I, Gutierrez M, Bong DA, Cobo T, Corominas H, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1860-64.

ÍNDICE

Resumen	1
INTRODUCCIÓN	1
Artritis reumatoide	1
Epidemiología	1
Etiología	1
Patogénesis	2
Manifestaciones clínicas articulares y extra-articulares	3
Diagnóstico	3
Tratamiento	4
Pronóstico	5
Enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide	6
Ecografía del aparato locomotor	7
Principios físicos y técnicos	7
Ecografía tisular del aparato locomotor	11
Ecografía volumétrica tridimensional	13
Aplicaciones de la ecografía en la artritis reumatoide	13
Evaluación ecográfica de sinovitis	16
Evaluación ecográfica de tenosinovitis	22
Evaluación ecográfica de erosiones articulares	24
Evaluación ecográfica del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide	25
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	29
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y METODOS Y RESULTADOS	37
METODOS Y RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO	37
Fiabilidad de un método consensuado de cuantificación ecográfica de tenosinovitis en la artritis reumatoide	38
METODOS Y RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO	61

Ecografía volumétrica tridimensional: un método válido para la evaluación de la respuesta terapéutica en la artritis reumatoide.....	62
METODOS Y RESULTADOS DEL TERCER OBJETIVO	85
Medición automática por radiofrecuencia del espesor íntima-media de la arteria carótida común en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos sintéticos versus biológicos	86
DISCUSIÓN	109
CONCLUSIONES	121
BIBLIOGRAFIA.....	125

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

▪ Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, de etiología desconocida, que afecta, a las articulaciones diartrodiales. Es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente. Se caracteriza por la presencia de inflamación de la membrana sinovial o sinovitis que puede causar, si no se controla adecuadamente con el tratamiento, daño y destrucción de las estructuras intra y periarticulares (cartílago articular, hueso, cápsulas, ligamentos y tendones).

La finalidad del tratamiento de la AR es controlar la actividad inflamatoria global para evitar o reducir los síntomas clínicos, el deterioro articular y la morbimortalidad derivada de la enfermedad (1). El diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales para el éxito terapéutico y buen pronóstico de la AR (2).

Epidemiología

La AR tiene distribución mundial. Su prevalencia es variable según las poblaciones y se sitúa entre el 0,2-0,8% en adultos en España y Europa (3). Es más frecuente en mujeres que en varones (2-3:1). La mayor incidencia en mujeres ocurre entre los 40 y 60 años de edad (4,5).

Etiología

La AR es una enfermedad autoinmune, de etiología multifactorial, aún poco conocida. En los últimos años se han estudiado e identificado factores de riesgo genéticos y ambientales implicados en su desarrollo.

Hace más de 30 años que se conoce la existencia de un factor de susceptibilidad genética en la AR (6) que contribuye en un 50-60% al desarrollo de la enfermedad (7). Inicialmente se demostró una asociación de la AR con varios genes del complejo mayor de histocompatibilidad, como el HLADRB1*04 y algunos de sus alelos y más tarde con otros alelos HLADRB (8). Posteriormente se demostró que todos estos alelos codifican una misma secuencia de aminoácidos de la tercera región hipervariable de la cadena beta de la molécula HLA, conocida como epitopo compartido, la cual es fundamental en el proceso de reconocimiento antigénico (9).

Más recientemente se han identificado otros polimorfismos genéticos que también contribuyen al desarrollo de la AR aunque en menor medida que el epitopo compartido. Entre ellos, destaca como segundo mayor gen de susceptibilidad para el desarrollo de AR el PTPN22 (variante funcional de la proteína intracelular de la tirosina fosfatasa N22) (10,11). La actual disponibilidad de estudios del genoma completo ha permitido conocer más de 20 nuevos locus de susceptibilidad para AR, cuya contribución a la variación genética, en conjunto, sería aproximadamente del 5% (12,13). Se ha descrito la asociación entre AR y la exposición a diversos factores ambientales, con evidencia científica sobre su implicación aún no suficientemente concluyente. Entre ellos, cabe destacar la influencia hormonal (hormonas sexuales femeninas) (14), las infecciones (15) y el tabaco (16,17).

Patogénesis

La patogénesis de la AR se conoce sólo parcialmente. La inflamación sinovial en la AR consiste en vasodilatación periarticular seguida de proliferación sinovial y tenosinovial acompañada de angiogénesis. La angiogénesis y la hipervascularización de la membrana sinovial se consideran mecanismos patogénicos primarios de la agresividad sobre la articulación del pannus reumatoide (18). El tejido sinovial en la AR presenta una capa íntima hiperplásica compuesta por sinoviocitos y macrófagos; adyacentes a esta capa se encuentran infiltrados de monocitos, macrófagos y linfocitos T que producen factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), interleuquinas (IL) e interferón gamma ($IFN\gamma$). La sinovial inflamada contiene, además, numerosas células B.

La AR se origina por una respuesta autoinmune contra un autoantígeno presente en las articulaciones aún no identificado. La respuesta autoinmune en la AR está mediada por linfocitos T CD4. Estos linfocitos T reconocen el antígeno propio y estimulan a macrófagos y fibroblastos sinoviales, lo cual desencadena la liberación de citoquinas (IL-1, IL-6 y $TNF\alpha$) y metaloproteinasas que son clave en la respuesta inflamatoria crónica destructiva de la AR. Los linfocitos T, además, estimulan a los linfocitos B que producen autoanticuerpos como el factor reumatoide (19,20).

El llamado factor reumatoide (FR) es un autoanticuerpo IgM policlonal dirigido contra la región Fc (fracción constante) de las inmunoglobulinas de isotipo IgG. El FR es un biomarcador de AR pero no específico que puede también detectarse en infecciones crónicas y otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren

primario, lupus eritematoso sistémico o en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Puede también detectarse, generalmente a títulos bajos, en población adulta sana, sobre todo de edad avanzada.

En la última década, los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (PCC) han adquirido gran importancia en la patogénesis, diagnóstico y pronóstico de la AR (21-24). La detección de anticuerpos anti-PCC ha demostrado tener valor predictivo en el desarrollo de AR, alta especificidad en el diagnóstico y alto valor predictivo en relación al daño estructural articular en la AR (25-28). Los distintos isotipos anti-PCC IgG, IgM e IgA predicen mal pronóstico en relación a la gravedad y progresión de la enfermedad (29,30).

Algunos estudios recientes han mostrado asociación entre la respuesta inmunitaria ante antígenos citrulinados y la predisposición genética a la AR (epítipo compartido HLA tipo II [HLA-DRB1 *0401/*0404] y mutaciones en el gen PTPN22) (31). Asimismo, factores ambientales implicados en la etiología multifactorial de la AR como el tabaco o la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, agente etiológico de la gingivitis crónica, favorecen la formación de proteínas citrulinadas y anticuerpos contra ellas (15-17).

Manifestaciones clínicas articulares y extra-articulares

Las manifestaciones clínicas articulares de la AR consisten en dolor, inflamación, rigidez y limitación de la movilidad articular y, con el tiempo, pueden aparecer deformidades y pérdida permanente de la función articular por lesión estructural del cartílago articular, cápsulas, ligamentos y tendones (32).

La AR puede presentar, además, manifestaciones extra-articulares. Entre ellas, cabe destacar los nódulos reumatoides, vasculitis, manifestaciones cardíacas (pericarditis), pulmonares (derrame pleural, nódulos reumatoides, neumonitis intersticial, bronquiolitis obliterante), renales (amiloidosis), gastrointestinales (amiloidosis), nerviosas (neuropatías por atrapamiento, polineuritis, mononeuritis múltiple) y oculares (síndrome de Sjögren secundario, epiescleritis, escleritis) (33).

Diagnóstico

El diagnóstico de la AR es fundamentalmente clínico ante la presencia de artritis persistente de distribución simétrica en articulaciones diana de la enfermedad que,

aunque pueden ser muchas, en la mayoría de los pacientes incluyen las muñecas y las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. Los datos de laboratorio (aumento de marcadores de inflamación, presencia de FR y anticuerpos anti-PCC) apoyan el diagnóstico ante una clínica coherente con la enfermedad.

Se han consensado y publicado criterios de clasificación para la inclusión de pacientes con AR en los ensayos clínicos que no deben equipararse con criterios diagnósticos en práctica clínica. Estos criterios, originalmente de 1.987 (34) han sido revisados y modificados en el 2.010 (35,36) con el propósito de poder clasificar pacientes con AR en fases más precoces de la enfermedad y poder, así, iniciar un tratamiento más precoz que favorezca el pronóstico de la enfermedad. Los criterios del 2.010 contemplan manifestaciones clínicas articulares y datos de laboratorio característicos de la enfermedad (aumento de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, presencia de FR y anticuerpos anti-PCC). En estos criterios se acepta la confirmación de la detección clínica de sinovitis articular por técnicas de imagen (ecografía o resonancia magnética) (35,36).

En la práctica clínica se utilizan varios instrumentos para medir la actividad articular de la AR, originalmente empleados en los ensayos clínicos de fármacos para la enfermedad. Se trata de índices compuestos que incluyen combinaciones de datos clínicos como el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, marcadores de inflamación de laboratorios, como la velocidad de sedimentación globular o la proteína C reactiva y escalas visuales de evaluación global del estado de la enfermedad por el médico o el paciente. Los más extendidos en la práctica son el “Disease Activity Score” (DAS), generalmente evaluando 28 articulaciones (DAS28) (37), el “Simplified Disease Activity Index” (SDAI) (38) y el “Clinical Disease Activity Index” (CDAI) (39).

La remisión clínica en la AR se define mediante criterios categóricos que incluyen manifestaciones clínicas y de laboratorio de la enfermedad (40,41) o mediante puntos de corte de los índices compuestos empleados para evaluar la actividad de la AR (42,43).

Tratamiento

La AR se trata con fármacos modificadores de la enfermedad, sintéticos y biológicos, que pueden combinarse con corticosteroides sistémicos y/o intraarticulares y con antiinflamatorios no esteroideos. El objetivo del tratamiento de la AR es suprimir la

inflamación sinovial o lograr la mínima actividad inflamatoria posible para evitar o minimizar el daño estructural articular y el consecuente deterioro funcional del aparato locomotor y la comorbilidad asociada a la enfermedad. En los últimos años, el seguimiento más estricto y protocolizado de los pacientes, las estrategias terapéuticas basadas en el tratamiento precoz con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (metotrexato, leflunomida, otros), dirigido a lograr la remisión de la enfermedad y la mayor efectividad de nuevos fármacos como las terapias biológicas (44-51) han aumentado el porcentaje de remisiones en la AR hasta alrededor de un tercio de los pacientes (52-55).

Pronóstico

La búsqueda de marcadores predictivos de mal pronóstico en la AR, en la mayoría de los estudios referido al daño estructural articular, ha identificado algunos factores que predicen desde el inicio de la enfermedad una evolución desfavorable independiente del tratamiento empleado. Entre ellos, cabe destacar el sexo femenino, una mayor actividad inflamatoria inicial, la presencia de daño radiológico en fases iniciales y la presencia de autoanticuerpos (FR y anti-PCC) (56, 57). Asimismo, se han descrito factores asociados a la remisión clínica en AR como el sexo masculino, el inicio en pacientes muy jóvenes o muy ancianos, ausencia de hábito tabáquico, el bajo grado de actividad inflamatoria clínica y analítica y de discapacidad funcional en las fases iniciales de la enfermedad y ausencia de FR y anticuerpos anti-PCC (58).

La literatura ha aportado pruebas sólidas de que existe un periodo ventana estimado en los dos primeros años de enfermedad, en el que el uso precoz y apropiado de los tratamientos disponibles para la AR (fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos), dirigido a alcanzar la remisión de la enfermedad, mejora la evolución y pronóstico de la enfermedad a medio y largo plazo (2, 59,60,61). En la práctica clínica, sin embargo, a pesar del tratamiento temprano y apropiado, un porcentaje relevante de pacientes presentan actividad inflamatoria persistente o intermitente, generalmente con consecuente daño articular (62-66). Por otra parte, no parece que la remisión clínica, en la que generalmente se detecta aún inflamación por técnicas de imagen, sea suficiente para asegurar el buen pronóstico a largo plazo en un porcentaje relevante de pacientes (67).

Enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide

La AR se acompaña de un amplio espectro de comorbilidades, sobre todo de tipo cardiovascular (68-70). La inflamación crónica propia de la AR se ha mostrado como factor de riesgo independiente de aterosclerosis precoz y acelerada (71-73). La enfermedad cardiovascular coexistente con la AR tiene una marcada repercusión sobre el pronóstico, en relación con la mortalidad, calidad de vida y rendimiento laboral (74). Numerosos estudios transversales y de cohortes han demostrado un riesgo aumentado de aterosclerosis y consecuente enfermedad cardiovascular y aumento de morbi-mortalidad de este origen en pacientes con AR (75,76). Asimismo, el tratamiento precoz y eficaz de la AR puede reducir el aumento del riesgo cardiovascular (77-79).

Existen pruebas sobre varios mecanismos etiopatogénicos que probablemente se combinan para favorecer la aterosclerosis en la AR. Por una parte, factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión (80) y alteraciones de los lípidos y la glucosa (81,82), con frecuencia secundarios al tratamiento mantenido de la AR con antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides, respectivamente, y la mayor prevalencia de fumadores entre pacientes con AR que en la población general (83) parecen tener un papel etiológico parcial (84-86). Además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, se han propuesto diversos mecanismos patogénicos genéticos, inflamatorios y autoinmunes (73,87-92). En primer lugar, la AR y la enfermedad cardiovascular parecen compartir genes comunes que predisponen a ambas, como los alelos HLADRB1*04 (73,93-95) y el gen PTPN22 (96). Por otra parte, la evidencia actual apoya que las citoquinas proinflamatorias implicadas en la inflamación crónica producen daño endotelial, fase inicial de la aterosclerosis, en la AR (72,97-99). En este escenario patogénico, la aterosclerosis se considera, cada vez más, una enfermedad mediada por el sistema inmune que da lugar a un proceso inflamatorio en la pared vascular (72,97-99). Por último, los anticuerpos anti-PCC se han involucrado también en un mayor riesgo cardiovascular en la AR (100).

El tratamiento efectivo de la AR juega un papel importante en la modulación del riesgo cardiovascular en esta enfermedad. El metotrexato y las terapias biológicas, en particular los fármacos anti-TNF (factor de necrosis tumoral) parecen reducir la morbi-mortalidad cardiovascular en la AR (77,101,102).

En la actualidad existen diferentes técnicas validadas para detectar aterosclerosis subclínica y daño vascular aterogénico en pacientes con AR. La ecografía braquial

detecta la disfunción endotelial ante la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio vascular (103,104). La ecografía carotídea detecta engrosamiento de las capas íntima-media de su pared, signo de aterosclerosis precoz y la presencia de placas de ateroma en esta localización (104).

▪ **Ecografía del aparato locomotor**

La ecografía es una modalidad de imagen no invasiva cada vez más empleada por los reumatólogos para optimizar el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes. Esta técnica ha desplegado un amplio abanico de posibilidades en el diagnóstico de la patología del aparato locomotor y en la investigación de los procesos peri e intraarticulares. Los modernos transductores de alta frecuencia muestran las estructuras anatómicas superficiales del aparato locomotor con exquisito detalle y resolución próxima al microscopio. La ecografía complementa a la evaluación clínica con una mejor caracterización y un diagnóstico mucho más exacto de los procesos reumatológicos (105-112).

La ecografía es una técnica accesible que puede realizarse en la misma consulta, al lado de la camilla, lo cual permite una correlación inmediata con los datos clínicos del paciente. Es inocua, relativamente económica comparada con otras técnicas de imagen, rápida, cómoda, muy bien aceptada por el paciente y permite examinar múltiples articulaciones en el misma visita clínica y en repetidas ocasiones (105-112).

Principios físicos y técnicos

La técnica de la ultrasonografía o ecografía se fundamenta en la emisión y recepción de ondas sonoras de frecuencias altas, muy superiores a las audibles por el oído humano (15-20.000 Herzios), es decir, ultrasonidos. La frecuencia de los ultrasonidos empleados para el diagnóstico médico oscila entre 3 y 25 megaHerzios (MHz). Los ultrasonidos son emitidos por un transductor o sonda que contiene cristales piezoeléctricos cuya vibración transforman la energía eléctrica en ultrasonidos. Estos cristales son capaces, además, de convertir los ultrasonidos que reciben en energía eléctrica. El mismo transductor actúa como emisor y receptor de ultrasonidos, transformando la energía eléctrica en sonora y la sonora en eléctrica, respectivamente. La sonda o transductor, junto con el procesador y la pantalla son los componentes esenciales de un ecógrafo.

La transmisión del sonido requiere la presencia de materia, a diferencia de los rayos X que pueden propagarse en el vacío. La velocidad de transmisión del sonido depende de una propiedad de cada material, proporcional a su densidad, denominada impedancia acústica. Cuando dos materiales con diferente impedancia acústica están en contacto se produce una interfase entre ellos. Al llegar a una interfase, parte de los ultrasonidos que se propagaban por el primer material se transmiten por el segundo material mientras que el resto, los "ecos" (a ellos debe la técnica el nombre de "ecografía"), se reflejan en la interfase y vuelven al transductor emisor-receptor. Este fenómeno se denomina reflectividad y es directamente proporcional a la diferencia de impedancia acústica existente entre los dos materiales que forman la interfase. Los ecos generan la imagen ecográfica que vemos en la pantalla. Cuanta mayor reflectividad se produce en una interfase, es decir, más ecos se reflejan y vuelven al transductor, más ecogénica es la imagen que se genera.

Las estructuras anatómicas del organismo contienen muchas interfases que generan múltiples fenómenos de reflectividad de los ultrasonidos (ecos) y dan lugar a las imágenes ecográficas en el llamado modo B o escala de grises, un espectro de imágenes desde el negro al blanco. Las estructuras que reflejan mucho los ultrasonidos son hiperecoicas o hiperecogénicas (blanco-gris claro) mientras que son hipoecoicas o hipoecogénicas y anecoicas o anecogénicas (gris oscuro-negro, respectivamente) aquellas que los propagan mejor y los reflejan en menor o mínima cuantía.

El agua es el componente del cuerpo humano que mejor transmite los ultrasonidos por lo que da lugar a una imagen ecográfica anecoica. En general, los tejidos muy celulares, debido a su gran contenido en agua, son hipoecoicos. Los tejidos fibrosos, dado el mayor número de interfases presentes en ellos, son hiperecoicos.

Los ultrasonidos no se propagan a través del hueso, materiales cálcicos ni el aire por lo que se reflejan en su superficie. Debido a este fenómeno, los huesos y las calcificaciones se visualizan como líneas hiperreflectivas (muy ecogénicas) que corresponden a su superficie más próxima a la sonda.

La mínima película de aire que queda entre el transductor y la piel del paciente durante la exploración ecográfica no transmite ultrasonidos por lo que es necesario aplicar un gel acuoso apropiado entre la sonda y la superficie cutánea que propague las ondas sonoras emitidas por el transductor hasta la piel.

La aplicación de la ecografía al estudio del aparato locomotor surge del desarrollo tecnológico, en los años 80 y 90, de transductores lineales de alta frecuencia

(mayor de 7 MHz) mediante los cuales se consiguen imágenes de alta resolución, con gran definición anatómica, de las regiones superficiales del cuerpo humano, donde se encuentran gran parte de las estructuras del aparato locomotor.

La resolución de la imagen ecográfica es mayor cuanto más alta es la frecuencia de la sonda. El aumento de la frecuencia de la sonda es inversamente proporcional, sin embargo, a la profundidad de exploración permitida. Por tanto, en la exploración ecográfica de regiones anatómicas de localización profunda o intermedia como la cadera, el hombro, la rodilla, el tobillo o el codo generalmente se emplean frecuencias de 8 a 14 MHz, dependiendo del pániculo adiposo del paciente, mientras que en el examen de zonas muy superficiales como la muñeca o las pequeñas articulaciones de las manos o los pies es preferible usar frecuencias de 16 a 18 MHz para lograr imágenes de mayor calidad. Por la misma razón, las imágenes ecográficas con mayor resolución se obtienen de estructuras muy superficiales del aparato locomotor, en las que podemos aplicar frecuencias mucho más altas que en las regiones más profundas. La mayoría de los transductores actuales son multifrecuencia y abarcan un rango de frecuencias apropiado para el estudio del aparato locomotor.

En la exploración habitual del aparato locomotor se emplean sondas lineales. Ocasionalmente, algunos exploradores usan sondas curvas ("convex") en ciertas regiones como el hueco poplíteo, la cadera, la zona posterior del hombro o las articulaciones sacroiliacas.

Las estructuras intraarticulares son accesibles a través de las llamadas ventanas acústicas que generalmente corresponden a recesos sinoviales de localización variable según la articulación examinada. Estas son zonas desde donde, debido a la ausencia de hueso, los ultrasonidos penetren en el interior de la articulación y, por tanto, es posible obtener imágenes intraarticulares.

El efecto Doppler se produce por el cambio de frecuencia que sufren los ultrasonidos al incidir en células o tejidos en movimiento durante la exploración ecográfica, como la sangre en las extremidades. Inicialmente se desarrolló el Doppler pulsado o espectral que detecta el flujo de vasos sanguíneos y lo muestra como una onda arterial o venosa. Posteriormente, se desarrollaron el Doppler color y el "power Doppler" (Doppler de energía) (115-117) que muestran color sobre la imagen en escala de grises. El power Doppler es la modalidad de Doppler color más reciente; se caracteriza porque, a diferencia del Doppler color que muestra el cambio medio de frecuencia que experimenta el haz de ultrasonidos, muestra este cambio en cada célula en movimiento y, por tanto, la

intensidad de la señal potencialmente es mayor; además, el power Doppler es prácticamente ángulo independiente, a diferencia del Doppler color. La señal de color representa el flujo vascular existente en la imagen seleccionada, en tiempo real. En la mayoría de los equipos de ecografía, sobre todo los de gama baja y media, el power Doppler ofrece mayor sensibilidad para detectar flujo lento en vasos pequeños que el Doppler color convencional.

La ecografía ofrece ventajas importantes sobre otras técnicas de imagen. En primer lugar, es la única técnica que, de rutina, permite el estudio dinámico del aparato locomotor. La exploración en tiempo real muestra la imagen del movimiento de las distintas estructuras musculoesqueléticas, lo cual permite valorar su función, así como facilita la identificación de muchos hallazgos patológicos. Esta técnica es, además, inocua, cómoda, rápida en manos expertas, repetible, bien aceptada por el paciente, no interferida por implantes metálicos o prótesis y económica comparada con otras técnicas de imagen de rentabilidad diagnóstica similar.

La limitación técnica esencial a la ecografía es la imposibilidad de detectar lesiones subcorticales ya que los ultrasonidos no se transmiten por el hueso y, por ello, se reflejan en su superficie. Las corticales óseas se visualizan, sin embargo, con alta definición. El mayor inconveniente práctico atribuido a esta técnica de imagen es su operador-dependencia, es decir, que su rentabilidad diagnóstica depende en gran medida de la experiencia del explorador. Este hecho es obvio y común a cualquier procedimiento diagnóstico en medicina, clínico o por imagen. En la realización de ecografía, sin embargo, a diferencia de la radiología simple, la tomografía computerizada o la resonancia magnética, no sólo la interpretación sino también la propia exploración y adquisición de imágenes son realizadas por una persona. Esta desventaja queda paliada si se sistematizan y estandarizan tanto el método de exploración como la semiología ecográfica, las definiciones de patología y los criterios diagnósticos.

El aprendizaje y dominio de la ecografía del aparato locomotor exige un conocimiento riguroso de la anatomía topográfica para poder localizar e identificar las estructuras musculoesqueléticas. La exploración ecográfica de rutina debe seguir una sistemática, con una combinación de barridos longitudinales y transversales de las estructuras objeto de estudio. La exploración comparativa del lado contralateral puede ser muy útil con el fin de distinguir lesiones de las múltiples variaciones anatómicas normales. Asimismo, el examen ecográfico dinámico de los tendones y músculos es obligatorio para valorar su función y movilidad.

Para optimizar las imágenes ecográficas es necesario el manejo adecuado de los parámetros de la máquina como la frecuencia de la sonda, los focos, la ganancia, el rango dinámico y la profundidad de campo en escala de grises y la frecuencia, velocidad y ganancia en la modalidad Doppler.

Ecografía tisular del aparato locomotor

Tendones

Los tendones están formados por haces de fibras colágenas paralelas, orientadas longitudinalmente, que se identifican por ecografía en cortes longitudinales como líneas paralelas hiperecoicas o patrón fibrilar. Pueden estar envueltos por un tejido conectivo con una capa de células sinoviales recubriendo su superficie interior denominado paratenon, o bien, por una vaina sinovial. En el primer caso, las envolturas fibrosas se visualizan como líneas gruesas hiperecoicas que delimita al tendón. En aquellos tendones recubiertos por vaina sinovial (tendones de la muñeca y el tobillo, cabeza larga del biceps) un fino halo hipoeicoico, generalmente menor de 0.5 milímetro (mm) de espesor que corresponde a las dos hojas de la vaina sinovial y a la película fisiológica de líquido presente entre ambas, rodea a las fibras tendinosas hiperecoicas.

Los tendones sufren un artefacto ecográfico característico denominado anisotropía. Este fenómeno consiste en que los tendones pierden su ecoestructura fibrilar hiperecoica normal y muestran una falsa hipoeogenicidad si la incidencia del haz de ultrasonidos no es perpendicular a las fibras. La anisotropía se produce también pero con menor intensidad en otras estructuras como los ligamentos y los músculos. Es necesario, por ello, mantener la sonda siempre paralela al tendón explorado con el fin de no generar artefactos que impidan evaluarlo de forma idónea y puedan simular lesiones.

Bursas sinoviales

Las bursas se visualizan como finas líneas hipoeicoicas (1-2 mm de espesor) que corresponden al contenido líquido normal, delimitadas por dos líneas hiperecoicas que representan las paredes bursales. En condiciones normales no se ve el revestimiento sinovial interno. Muchas bursas superficiales no se detectan si no hay aumento patológico de líquido en su interior, es decir, bursitis.

Ligamentos

Por ecografía se reconocen los ligamentos suficientemente diferenciados de las cápsulas articulares. Estos aparecen como bandas o cintas hiperecoicas entre los contornos

óseos, con una apariencia fibrilar algo más irregular que los tendones debido al mayor entrecruzamiento existente entre sus fibras.

Músculos

Las fibras musculares se agrupan en haces ecográficamente hipoeoicos debido a su alto contenido en agua. Las envolturas de tejido conectivo que separan los haces musculares, denominadas perimisium o septos fibroadiposos y las que rodean al músculo entero, llamadas epimisium y fascias, son hiperecoicas como todo el tejido conectivo fibroso. El músculo muestra así, una imagen típica que se ha denominado "en pluma de ave" en los cortes longitudinales y "moteada" o "en cielo estrellado" en los transversales (113).

Nervios periféricos

Los nervios periféricos superficiales se identifican como cordones fibrosos con patrón fascicular y ecogenicidad algo menor que los tendones. Se distinguen de estos últimos, además, por la ausencia de movilidad en la exploración dinámica.

Cortical ósea

La ecografía ofrece una imagen bien definida de la cortical ósea. Esta se identifica como una línea hiperreflectiva nítida si el haz de ultrasonidos incide perpendicular a ella, como siempre debe ocurrir en la exploración correcta. El periostio normal no se distingue con las sondas habitualmente empleadas en la actualidad.

Tejido celular subcutáneo y piel

El tejido celular subcutáneo es hipoeoico con septos gruesos de tejido conectivo hiperecoicos de trayecto abigarrado. En personas obesas, sobre todo mujeres y con el aumento de edad la grasa subcutánea aparece más ecogénica y los septos se diferencian peor. La piel es hiperecoica. La obtención de imágenes de muy alta resolución de la piel requiere el empleo de sondas de más de 20 MHz de frecuencia.

Articulaciones y recesos sinoviales

Las imágenes de las corticales óseas hiperreflectivas delimitan el aspecto periférico visible por ecografía de los espacios articulares. Las cápsulas articulares que cubren las interlíneas articulares son hiperecoicas por su estructura fibrosa. En condiciones normales puede verse una fina película hipoeoica (generalmente menor de 1 mm) de líquido sinovial en los recesos sinoviales situados en las zonas periféricas de las interlíneas.

Cartilago articular

Una parte del cartilago articular, aquella que no queda oculta por hueso en la zona más profunda de las articulaciones, se visualiza con ecografía en las articulaciones de las

extremidades. El cartílago hialino da lugar a una imagen ecográfica muy bien definida de banda homogénea, hipoeoica por su carácter hidrófilo, con bordes nítidos hiperecoicos, yuxtapuesta al hueso subcondral.

Fibrocartílagos

La composición predominante por fibras colágenas de los fibrocartílagos da lugar a que ecográficamente sean hiperecoicos, a diferencia del cartílago hialino y los cartílagos de crecimiento que, debido al alto contenido en agua, aparecen hipoeoicos. Generalmente, sólo puede evaluarse su porción periférica ya que la profunda queda oculta por los huesos que forman la articulación.

Ecografía volumétrica tridimensional

El reciente desarrollo de sondas volumétricas tridimensionales que realizan un barrido automático multiplanar de la zona explorada ha abierto un camino nuevo en la aplicación de la ecografía ya que reduce considerablemente la variabilidad de la exploración y deja la fiabilidad de la técnica condicionada, solamente, a la interpretación de sus hallazgos como el resto de las modalidades de imagen; asimismo, esta nueva tecnología permite la lectura centralizada y posterior en el tiempo, en un ordenador, de los volúmenes adquiridos con este sistema en diferentes equipos de ecografía situados en cualquier lugar del mundo (118,119).

La adquisición de los volúmenes ecográficos consiste en un barrido automático de los cristales piezoeléctricos situados dentro de la sonda volumétrica. En ecografía volumétrica puede usarse tanto el modo B como el modo Doppler. De los volúmenes obtenidos pueden visualizarse, en cualquier momento posterior a su adquisición y en un ordenador, secuencias de múltiples imágenes de la zona explorada en tres planos, longitudinal, transversal y coronal. Asimismo, el sistema ofrece la reconstrucción volumétrica en tres dimensiones de la zona anatómica explorada.

Aplicaciones de la ecografía en la artritis reumatoide

La ecografía permite la evaluación directa de la inflamación (hipertrofia sinovial, derrame, tenosinovitis) y del daño estructural (erosiones óseas, daño del cartílago articular, lesiones tendinosas y de ligamentos) intra y periarticulares desde el punto de vista morfológico mediante el modo B (escala de grises) y desde el punto de vista de flujo vascular mediante el modo Doppler. Esta técnica proporciona, así, información

articular añadida a la información clínica, de laboratorio y de radiología simple en el diagnóstico y manejo terapéutico de la AR (120).

En el año 2.004 se creó un grupo internacional de expertos en ecografía del aparato locomotor en reumatología, integrado en el grupo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology, acrónimo de una red o grupo informal, organizado e internacional de investigación) con el objetivo de evaluar la validez de la ecografía en las enfermedades reumatológicas, inicialmente en la AR y otras artritis inflamatorias, de acuerdo al filtro OMERACT (121), para su aplicación en el ensayo clínico y la práctica clínica. El filtro OMERACT (121) incluye los elementos de validez, discriminación y viabilidad de los instrumentos de medida y de las medidas de desenlace de las enfermedades. La validez se refiere a la validez de aspecto y contenido, la validez de criterio y la de constructo. La discriminación se refiere a la fiabilidad y a la sensibilidad al cambio. Por último, la viabilidad se refiere a la factibilidad y la aplicabilidad.

En los últimos ocho años el grupo ha trabajado, sobre todo, en la validación de los hallazgos ecográficos, en modo B y modo Doppler, como medidas de desenlace en la AR. Esta tarea ha incluido la revisión sistemática de la literatura (122), la propuesta de definiciones consensuadas de los fenómenos patológicos presentes en la articulación reumatoide detectables por ecografía (123) y el desarrollo de una graduación de sinovitis fiable y factible, aplicable a todas las articulaciones periféricas y a diferentes equipos de ecografía, con el objetivo de utilizarlo como instrumento diagnóstico, de seguimiento y pronóstico en ensayos clínicos y práctica clínica (124-126). Tras varios ejercicios para consensuar y estandarizar la exploración y la interpretación de imágenes ecográficas de las articulaciones (127,128), los resultados del grupo mostraron una buena fiabilidad intra e interobservador e intermáquina en la detección y medición semicuantitativa de la sinovitis en articulaciones diana de la AR (carpos, rodillas, tobillos, metacarpofalángicas, metatarsofalángicas e interfalángicas proximales de las manos) (129-131). Las figuras 1-8 muestran ejemplos de cuantificación de sinovitis en 4 grados (0-3), en modo B y modo Doppler, en las articulaciones metacarpofalángicas según el método de graduación del grupo OMERACT de ecografía del aparato locomotor.

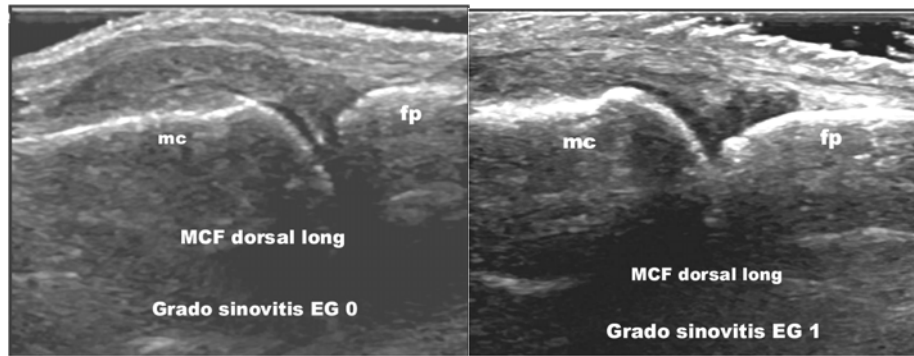


Figura 1

Figura 2

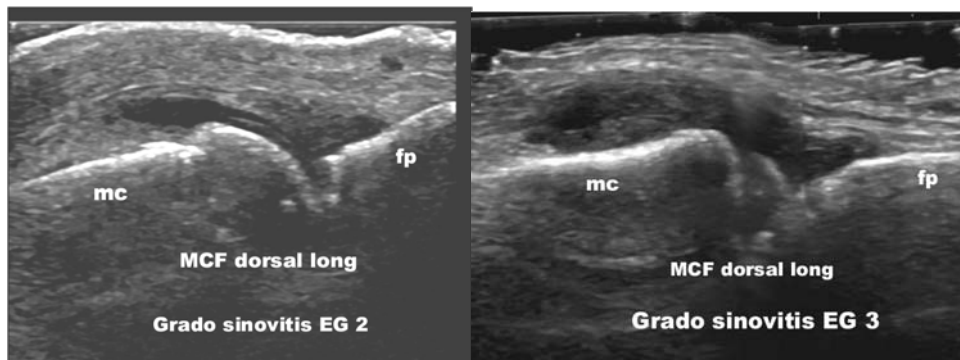


Figura 3

Figura 4

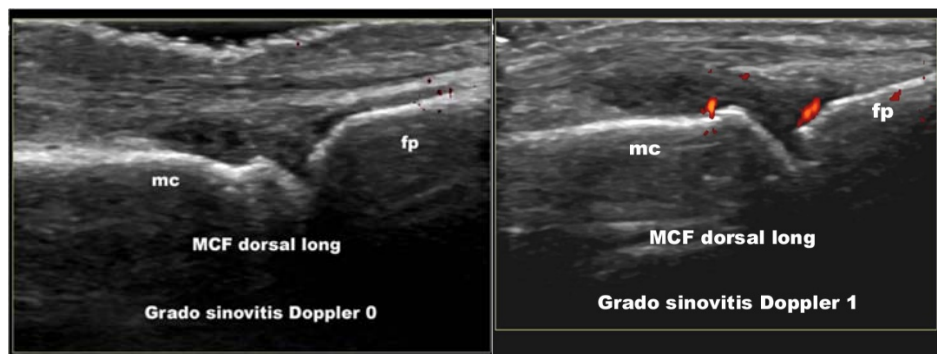


Figura 5

Figura 6

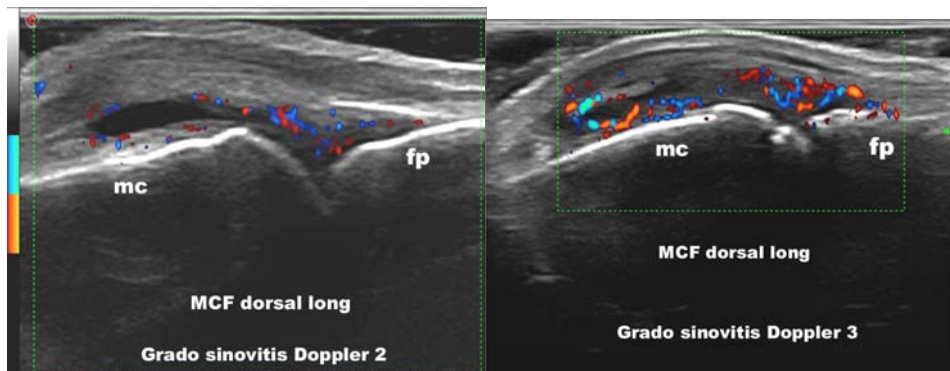


Figura 7

Figura 8

EG, escala de grises; mc, metacarpiano; fp, falange proximal; long, longitudinal

Las aplicaciones clínicas actuales de la ecografía en la AR, basadas en la experiencia de más de 15 años y en las pruebas científicas que serán expuestas en los próximos apartados, incluyen:

- ✓ Evaluación de la inflamación articular en los pacientes con AR, al diagnóstico o durante su evolución bajo tratamiento para optimizar el conocimiento aportado por la evaluación clínica sobre la actividad de la enfermedad y tomar, así las decisiones terapéuticas más apropiadas y realistas.
- ✓ Evaluación de la inflamación articular de los pacientes con AR en remisión clínica para comprobar que no existe sinovitis subclínica que pudiera indicar un cambio de actitud terapéutica.
- ✓ Identificación de sinovitis activa en aquellos pacientes con artralgias inflamatorias o incluso inespecíficas con sospecha diagnóstica de AR.
- ✓ Diagnóstico diferencial entre afectación inflamatoria o estructural que produzca sintomatología en cualquier articulación periférica cuya diferenciación sea importante para tomar una actitud terapéutica determinada.
- ✓ Punción diagnóstica y/o terapéutica de articulaciones con sinovitis de difícil acceso por palpación o referencias anatómicas externas. El empleo de la ecografía como guía de punciones aporta el alcance seguro del objetivo y la colocación correcta de la medicación inyectada (132-134).

Evaluación ecográfica de sinovitis

La ecografía proporciona una visualización y, por tanto, valoración directa de la sinovitis, el fenómeno patológico primario de la AR en prácticamente todas las articulaciones periféricas. La ecografía permite evaluar distintos aspectos de la sinovitis: aspectos morfológicos en escala de grises como derrame e hipertrofia o proliferación sinovial y flujo sanguíneo sinovial patológico mediante el modo Doppler (135).

El grupo OMERACT de ecografía musculoesquelética ha consensuado la definición de sinovitis y sus componentes, derrame e hipertrofia sinovial (123). Sinovitis se definió como la presencia de contenido hipoecoico anormal intraarticular. El derrame, generalmente anecoico (aunque también puede ser hipoecoico, dependiendo de su contenido), es desplazable mediante la presión con la sonda y no muestra señal de

Doppler. La hipertrofia sinovial inflamatoria es hipoeoica, generalmente algo más ecogénica que el líquido, se comprime y desplaza muy poco mediante la presión con la sonda y puede mostrar señal de Doppler en función de su actividad inflamatoria, de su profundidad y de la sensibilidad del equipo de ecografía. El derrame puede mostrar focos ecogénicos flotando en su interior que corresponden a diferentes componentes intrarticulares sueltos o agregados de microcristales. La hipertrofia sinovial ecogénica suele corresponder a pannus fibroso (no activo) o a depósito de microcristales. El modo Doppler pierde sensibilidad en zonas profundas por el fenómeno de atenuación de los haces de ultrasonido que inevitablemente ocurre en su transmisión por los tejidos.

La exploración articular ha de ser estandarizada (136) para obtener una mayor rentabilidad diagnóstica. La sinovitis debe buscarse en aquellos recessos sinoviales articulares accesibles a los ultrasonidos. Los recessos sinoviales han de explorarse desplazando la sonda sobre ellos en posición longitudinal y transversal (multiplanar). La presencia de sinovitis ha de confirmarse en cortes longitudinales y transversales. La exploración dinámica articular aumenta la sensibilidad de la ecografía para detectar sinovitis. La tabla 1 muestra los principales recessos sinoviales articulares evaluados por ecografía en la AR. Ejemplos representativos de sinovitis en escala de grises y con señal de Doppler se ilustran en las figuras 9-15.

Tabla 1. Principales recessos sinoviales articulares explorados por ecografía en la AR.

Articulaciones	Recessos sinoviales
Hombro (glenohumeral)	Receso posterior, receso axilar, vaina del tendón del biceps
Codo (humeroradial y humerocubital)	Receso anterior, receso posterior
Muñeca (radiocarpiana, intercarpiana, radiocubital distal)	Receso dorsal, receso volar
Metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de las manos	Receso dorsal, receso palmar
Metatarsofalángicas	Receso dorsal, receso plantar
Cadera	Receso anterior
Rodilla	Receso suprapatelar, receso lateral, receso medial
Tobillo (tibioastragalina y subastragalina)	Receso anterior, receso posterior, receso lateral, receso medial

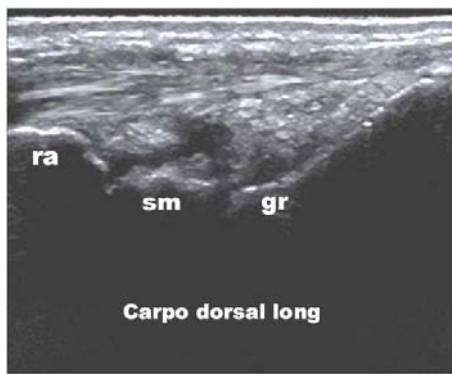


Figura 9

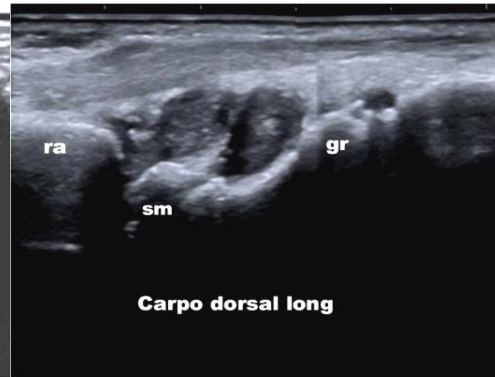


Figura 10

Sinovitis en modo B, leve (figura 9) e intensa (figura 10), en las articulaciones radiocarpiana y mediocarpiana del carpo. ra, radio; sm, semilunar; gr, grande; long, longitudinal

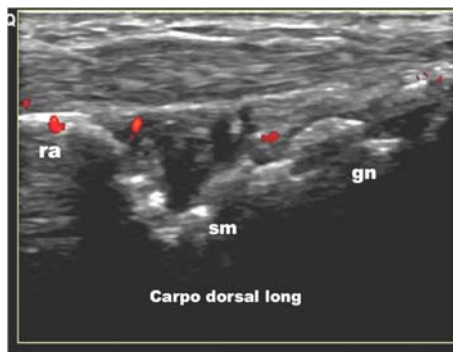


Figura 11

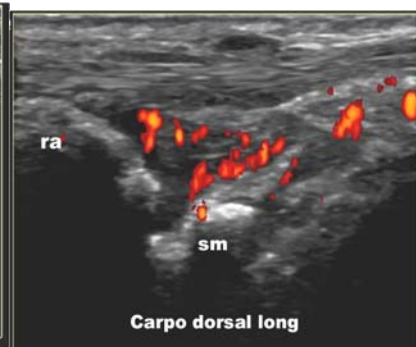


Figura 12

Sinovitis con señal Doppler, leve (figura 11) e intensa (figura 12), en las articulaciones radiocarpiana y mediocarpiana del carpo. ra, radio; sm, semilunar; gr, grande; long, longitudinal

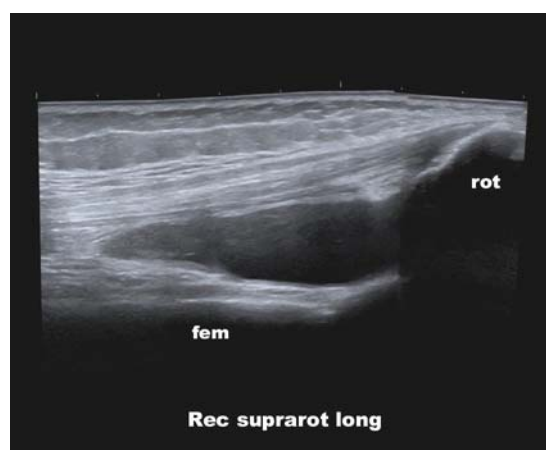


Figura 13. Sinovitis en modo B, intensa, en el receso suprapatelar de la rodilla. Rec, receso; fem, fémur; rot, rótula; long, longitudinal

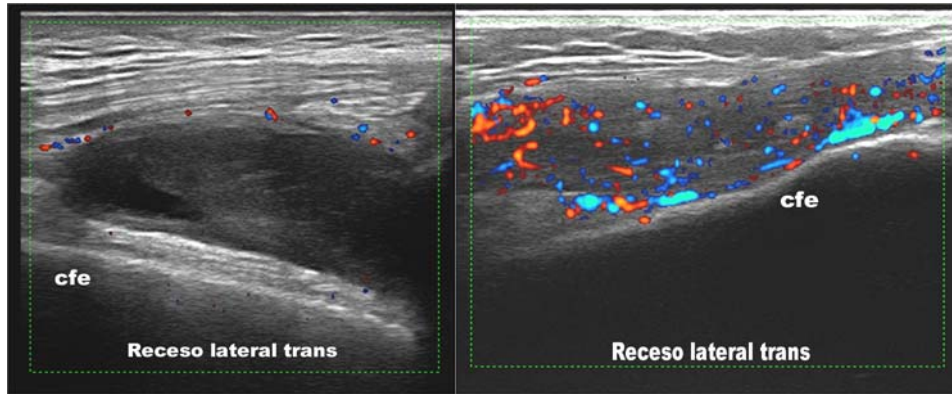


Figura 14

Figura 15

Sinovitis, sin señal Doppler (figura 14) y con intensa señal de Doppler (figura 15), en el receso lateral de la rodilla. Cfe, cóndilo femoral externo; trans, transversal

Validez concurrente

Los estudios publicados han demostrado la validez de la ecografía en modo B en la identificación de derrame e hipertrofia sinovial, comparada con la resonancia magnética (RM) con contraste (137-139) y los hallazgos de artroscopia (140-142). Asimismo, se ha demostrado una alta concordancia entre la evaluación de la actividad inflamatoria de la sinovial reumatoide detectada en modo Doppler (Doppler color o power Doppler) y por RM con contraste (143-146), lo cual indica que ambas técnicas de imagen detectan, aunque de forma diferente, el mismo fenómeno sinovial. Varios estudios han comunicado una alta correlación entre el flujo sinovial detectado por Doppler color o power Doppler y la vascularización histológica del pannus reumatoide (147,148). Los estudios previos han empleado como patrón oro la artroscopia/histología en articulaciones grandes (rodilla) y la RM con contraste en articulaciones pequeñas por razones de factibilidad de la realización de estos procedimientos en estas articulaciones.

Validez de constructo

La valoración ecográfica de sinovitis en modo B (149-151) y en modo Doppler (149-153) ha mostrado una buena concordancia con los marcadores clínicos y analíticos de actividad inflamatoria en la AR.

Fiabilidad

Se ha descrito una buena fiabilidad, generalmente entre dos investigadores, así como una buena reproducibilidad intraobservador en la valoración de sinovitis en modo

B en diferentes grupos articulares (137,138,142,149,150,154). El Doppler color, el power Doppler y el Doppler espectral han demostrado alta fiabilidad en la evaluación de vascularización sinovial (147,149,150,151,154-157).

La variabilidad intra e interobservador en la detección (127,128) y cuantificación (129-131) de sinovitis también ha resultado adecuada en estudios con múltiples investigadores expertos en ecografía del aparato locomotor.

Sensibilidad al cambio

En los últimos años, se han publicado numerosos estudios que muestran la sensibilidad al cambio de los hallazgos de ecografía en modo B y modo Doppler en el seguimiento de la respuesta terapéutica en pacientes con AR que recibieron corticosteroides intraarticulares (158), fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (155) y terapia biológica (150,156,157,159-168). Estos estudios han mostrado una reducción significativa de los parámetros ecográfica de inflamación sinovial como respuesta a un tratamiento efectivo de la enfermedad paralelo a la respuesta clínica y analítica.

Factibilidad

Para ser aplicable en la práctica clínica, la valoración global de sinovitis con ecografía debe ser factible. Hay estudios que han demostrado validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio de evaluaciones ecográficas reducidas consistentes en 12 articulaciones (162), 7 articulaciones (163) y 6 articulaciones (169) diana en AR que pueden sustituir a la evaluación comprehensiva de un gran número de articulaciones periféricas en la monitorización de la respuesta terapéutica. Un estudio reciente han demostrado que la evaluación ecográfica de diferentes grupos articulares implicados en la AR, pequeñas articulaciones o combinación de pequeñas y grandes articulaciones, muestran propiedades métricas similares respecto a validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio (170).

Valor añadido sobre la evaluación clínica

La ecografía en modo B ha demostrado ser más sensible que la exploración clínica en la detección de sinovitis en articulaciones pequeñas y grandes (137,142,149,150,154,171-174).

Un número creciente de estudios han mostrado la capacidad de la ecografía de detectar sinovitis en escala de grises y señal de Doppler sinovial en un porcentaje alto de pacientes con AR en remisión clínica, tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos (175-188). Esta sinovitis subclínica, en particular la hipertrofia sinovial con flujo vascular detectado por Doppler, parece ser relevante ya que ha demostrado valor predictivo en relación a la progresión de daño estructural radiológico (177,186,188) y reactivación de la enfermedad (178,182,184,188).

Valor pronóstico

La sinovitis ecográfica Doppler positiva, tanto clínica como subclínica, ha mostrado valor predictivo de desenlaces desfavorables en la AR temprana y en la AR establecida, como desarrollo y progresión de daño estructural (146,155,156,160,168,177,186,188,189-191) o empeoramiento de la actividad clínica de la enfermedad (178,182,184,188).

Valor diagnóstico

El valor diagnóstico de la ecografía del aparato locomotor respecto al desarrollo de AR en pacientes con artralgiyas o artritis reciente e inespecífica se ha mostrado en varios estudios (192-195). El hallazgo de sinovitis ecográfica, sobre todo positiva para Doppler en pequeñas articulaciones de las manos y los pies, contribuye considerablemente a predecir el diagnóstico ulterior de AR, en pacientes con marcadores inmunológico (FR, anticuerpos anti-PCC) positivos y negativos.

Cuantificación ecográfica de sinovitis

Una revisión sistemática de la literatura reciente sobre la cuantificación de sinovitis ecográfica, a nivel articular y a nivel global del paciente con AR, ha puesto de manifiesto la gran variabilidad en los métodos empleados en los estudios publicados (196). La mayoría de los estudios han utilizado una graduación semicuantitativa (generalmente de 0 a 3) para evaluar la sinovitis en modo B y modo Doppler (137,147-149,150,151,154-157,161-166,169,170,175,177,178,181,184,187,188,190); algunos estudios han empleado métodos cuantitativos como la medición del espesor de la hipertrofia sinovial (197,198), el análisis digital de la fracción de color (contaje de píxeles) con Doppler color (147,160,144,157,159,198) o la medición del índice de resistencia de los vasos intrasinoviales mediante el análisis de las curvas del Doppler

espectral, el cual disminuye en la inflamación (144,157,159,198). Los métodos semicuantitativos son sencillos, fiables, factibles y aplicables en una evaluación ecográfica comprehensiva de sinovitis en práctica clínica o ensayo clínico mientras que los métodos cuantitativos requieren un tiempo considerablemente mayor y, por ello, permiten evaluar sólo un número muy reducido de articulaciones por lo que se emplean prácticamente sólo en investigación. En cuanto a la evaluación global de sinovitis ecográfica a nivel del paciente, los estudios publicados han evaluado un amplio rango de articulaciones, desde 1 o 2 articulaciones hasta 78 articulaciones (196). La cuantificación global de sinovitis en modo B y modo Doppler en estos estudios generalmente se ha calculado mediante la suma de los grados respectivos en las articulaciones evaluadas por ecografía.

Evaluación ecográfica de tenosinovitis

La inflamación de la vaina sinovial tendinosa, que afecta sobre todo a los tendones de las manos y los pies, es frecuente (199) y juega un papel muy importante en el proceso inflamatorio de la AR ya que su persistencia conlleva daño estructural de los tendones y consecuente alteración de la función articular (200,201). Además, la presencia de tenosinovitis ha mostrado valor diagnóstico en la AR precoz (202).

Una revisión sistemática de la literatura reciente (203) ha mostrado que la mayoría de los estudios de validación de la ecografía en tenosinovitis en AR evalúan la validez de constructo usando como comparador la exploración clínica (204-207) o la resonancia magnética (208-211). En estos estudios la tenosinovitis ecográfica se relaciona con la tenosinovitis clínica pero, tal como ocurre con la sinovitis intraarticular, la ecografía es más sensible en su detección que la exploración clínica (204-207). Respecto a la comparación de la ecografía con la resonancia magnética, la primera se ha mostrado menos sensible (209,210) o con sensibilidad similar (211) pero muy específica (208-210) respecto a la segunda modalidad de imagen.

La fiabilidad de la ecografía en la detección de tenosinovitis en AR ha sido testada en algunos estudios con aceptables o buenos resultados (209,210,212-214); en sólo tres de ellos se evaluó la fiabilidad en la adquisición (210,213,214), además de en la interpretación de la imágenes ecográficas.

Algunos estudios han demostrado la sensibilidad al cambio de la tenosinovitis ecográfica en pacientes con AR que inician terapia efectiva de la enfermedad (215,216).

Otros estudios han mostrado la capacidad predictiva de progresión de daño estructural óseo de la tenosinovitis ecográfica en AR (217), tal como se ha demostrado para la resonancia magnética (218).

La mayoría de los estudios publicados que han cuantificado la tenosinovitis ecográfica en modo B y modo Doppler han usado un método semicuantitativo (206,212,215,216), bien subjetivo (215,217), bien basado en mediciones del engrosamiento tenosinovial o en porcentaje de señal de Doppler en éste (206,212,216).

Ejemplos representativos de tenosinovitis en escala de grises y con señal de Doppler se ilustran en las figuras 16-21.

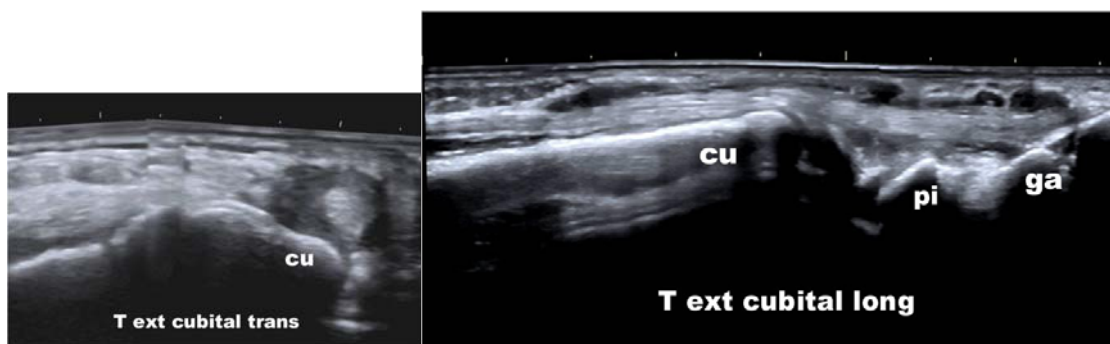


Figura 16

Figura 17

Tenosinovitis en modo B del tendón extensor cubital en el carpo, corte transversal (figura 16) y longitudinal (figura 17). T, tendón; ext, extensor; cu, cúbito; pi, piramidal; ga, ganchoso

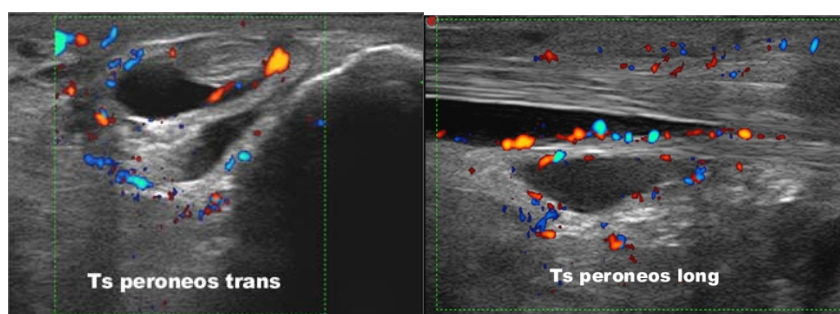


Figura 18

Figura 19

Tenosinovitis con señal de Doppler moderada de los tendones peroneos a nivel retromaleolar externo, corte transversal (figura 18) y longitudinal (figura 19). Ts, tendones

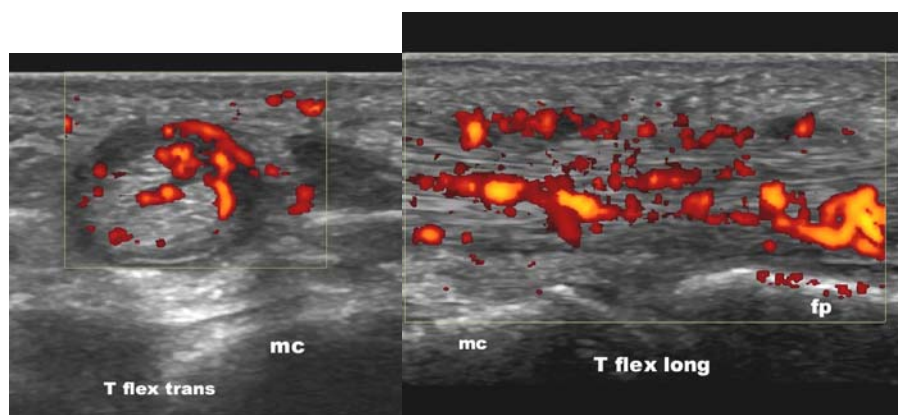


Figura 20

Figura 21

Tenosinovitis con señal de Doppler intensa de los tendones flexores de un dedo de la mano, corte transversal (figura 20) y longitudinal (figura 21). T, tendón; flex, flexor; mc, metacarpiano; fp, falange proximal

Evaluación ecográfica de erosiones articulares

El grupo OMERACT de ecografía musculoesquelética definió las erosiones óseas de origen inflamatorio como una interrupción de la cortical ósea intraarticular visible en dos planos (123). La ecografía ha demostrado validez concurrente comparada con tomografía computerizada o modelos experimentales (219-222), validez de constructo comparada con resonancia magnética (137,171,223,234) y fiabilidad (154,220,223,225,226) en la detección de erosiones óseas articulares en articulaciones superficiales accesibles diana de daño estructural temprano de la AR, como las metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. El valor añadido de la ecografía sobre la radiología simple, el método clásicamente empleado para detectar erosiones óseas articulares en la AR, es su mayor sensibilidad para detectar la presencia y progresión de estas lesiones (137,138,168,177,223-225,227-230). Esto es relevante ya que implica que la ecografía es capaz de detectar erosiones aún no visibles en radiología simple, la presencia de las cuales es un factor de mal pronóstico que condiciona el tratamiento de la AR. Ejemplos representativos de erosiones articulares de distinto tamaño se ilustran en las figuras 22-25.

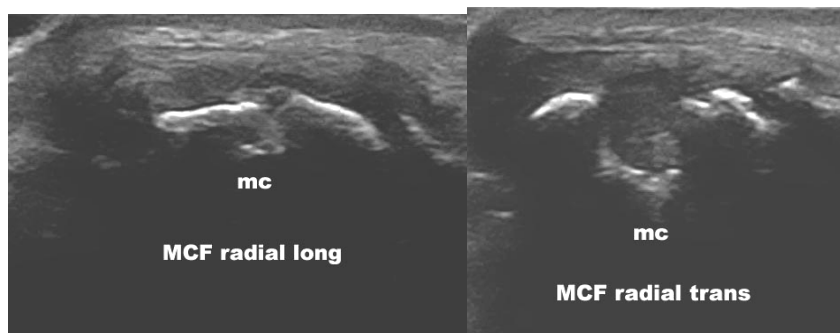


Figura 22

Figura 23

Erosión en la articulación metacarpofalángica, corte longitudinal (figura 22) y transversal (figura 23). MCF, metacarpofalángica; mc, metacarpiano

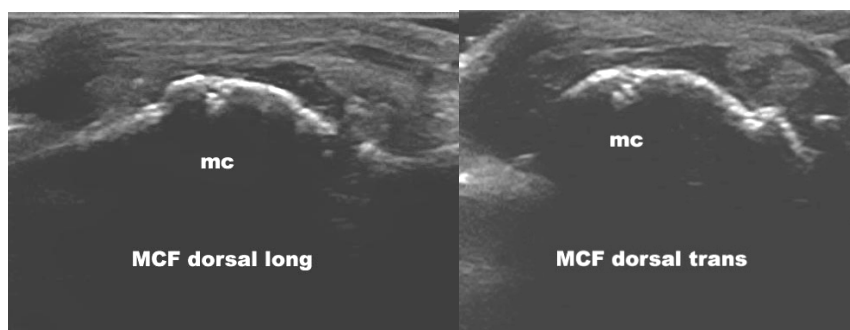


Figura 24

Figura 25

Erosión en la articulación metacarpofalángica, corte longitudinal (figura 24) y transversal (figura 25). MCF, metacarpofalángica; mc, metacarpiano

Evaluación ecográfica del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide

La evidencia científica creciente sobre el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR ha motivado el reconocimiento de su importancia por la comunidad reumatológica en la práctica clínica y la investigación de la enfermedad. Diversas sociedades científicas han recomendado, entre otras medidas preventivas, la medición ecográfica del espesor de las capas íntima-media de la pared de las arterias carótidas extracraneales en la evaluación rutinaria del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR (231,232).

La medición por ecografía en modo B del espesor de la íntima-media de la arteria carótida común es un marcador subrogado, válido (233) y no invasivo, de aterosclerosis subclínica cada vez más empleado en estudios observacionales y de intervención (234-238).

El aumento del espesor íntima-media de la carótida común evaluado por ecografía ha demostrado en numerosos estudios ser un factor predictivo de ambos, arterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares, relacionado pero también independiente de los factores de riesgo CV clásicos, en diferentes poblaciones de AR precoz y AR de larga duración (75,94,104,239). En la mencionada literatura el espesor íntima-media de la carótida común ha mostrado una relación positiva con la duración de la enfermedad y los parámetros clínicos y de laboratorio de actividad inflamatoria de la enfermedad, así como con la edad y los factores de riesgo cardiovascular clásicos. En algunos estudios, la supresión de la inflamación en pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF ha mostrado un papel protector frente al desarrollo del aterosclerosis y eventos cardiovasculares (240-245).

La medición del espesor íntima-media carotideo mediante sistemas automáticos basados en la radiofrecuencia, actualmente disponibles, ha mostrado buena reproducibilidad, factibilidad y concordancia con los métodos ecográficos clásicos empleados en los estudios previos (246-248). A diferencia de los métodos manuales y semiautomáticos, esta tecnología requiere un entrenamiento sustancialmente más corto y parece ser más reproducible que aquellos. Estas ventajas hacen de la medición ecográfica automática por radiofrecuencia del espesor íntima-media una técnica potencialmente idónea para la práctica clínica y los estudios multicéntricos con múltiples exploradores.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Desde el año 2004, el grupo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) de ecografía musculoesquelética, un grupo internacional de expertos interesados en la investigación y aplicación de esta modalidad de imagen a las enfermedades reumatológicas, ha trabajado en la validación de la ecografía para detectar y cuantificar los hallazgos inflamatorios en la artritis reumatoide y otras artritis inflamatorias. La finalidad ha sido demostrar que las propiedades métricas de esta técnica son adecuadas para ser empleada en los ensayos clínicos y en la práctica clínica.

En este trabajo, hemos estudiado varios aspectos de la validez de la ecografía en la evaluación de los fenómenos inflamatorios y la respuesta terapéutica en la artritis reumatoide, enfermedad frecuente y con morbilidad importante. Estos aspectos de la validez son esenciales para consolidar la ecografía como instrumento de mejora diagnóstica y terapéutica en el manejo de la artritis reumatoide.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Desarrollar un método fiable de cuantificación ecográfica de tenosinovitis en la artritis reumatoide.
 - 1.1. Desarrollar definiciones consensuadas entre expertos de las tenosinovitis y sus lesiones elementales detectadas por ecografía en la artritis reumatoide.
 - 1.2. Desarrollar un método consensuado entre expertos de cuantificación ecográfica de la tenosinovitis en artritis reumatoide
 - 1.3. Evaluar la fiabilidad intraobservador e interobservador del método desarrollado de cuantificación ecográfica de tenosinovitis en pacientes con artritis reumatoide.

2. Evaluar la sensibilidad al cambio y la reproducibilidad (intra-adquisición e intra-interpretación) de la exploración volumétrica tridimensional en modo B y modo Doppler de sinovitis y en modo B de erosiones óseas articulares en pacientes con artritis reumatoide activa que inician una terapia efectiva de la enfermedad (rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD-20).

3. Comparar la medición mediante radiofrecuencia del espesor íntima-media de la arteria carótida común entre pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos, pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos y controles sin enfermedad inflamatoria.

**MATERIAL Y METODOS Y
RESULTADOS**

MATERIAL Y METODOS Y RESULTADOS

▪ METODOS Y RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO

Downloaded from ard.bmj.com on September 16, 2012 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on September 14, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-202092

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis

Esperanza Naredo,¹ Maria Antonietta D'Agostino,² Richard J Wakefield,³ Ingrid Möller,⁴ Peter V Balint,⁵ Emilio Filippucci,⁶ Annamaria Iagnocco,⁷ Zunaid Karim,⁸ Lene Terslev,⁹ David A Bong,¹⁰ Jesús Garrido,¹¹ David Martínez-Hernández,¹² George A W Bruyn,¹³ on behalf of the OMERACT Ultrasound Task Force*

Fiabilidad de un método consensuado de cuantificación ecográfica de tenosinovitis en la artritis reumatoide

Este estudio comprendió dos fases: 1) consenso en la definición y cuantificación por ecografía de tenosinovitis y 2) evaluación de la fiabilidad intra e interobservador, en pacientes, del método de cuantificación de tenosinovitis en modo B y modo Doppler. Para la primera fase, se llevó a cabo un proceso de consenso Delphi sobre la definición de tenosinovitis ecográfica y el método de cuantificación de ésta en la artritis reumatoide. Participaron 35 reumatólogos expertos en ecografía del aparato locomotor de 16 países. Para la segunda fase, se reclutaron 10 pacientes con artritis reumatoide con síntomas en las manos y/o los pies; 10 reumatólogos expertos en la mencionada técnica cuantificaron en modo B y modo power Doppler, de forma ciega, independiente y consecutiva, la tenosinovitis en tres compartimentos extensores de una muñeca, dos tendones flexores de una mano y dos tendones de un tobillo en cada paciente. Los investigadores repitieron esta evaluación en dos ocasiones, ambas separadas en el tiempo y sin acceso a los resultados de la primera exploración en la segunda exploración.

La concordancia intraobservador se analizó mediante el test de kappa de Cohen y la concordancia interobservador mediante el test de kappa de Light, ambos con ponderación absoluta. La concordancia se categorizó según los valores del coeficiente kappa en: pobre, si el coeficiente kappa estaba entre 0 y 0,2; leve, si el coeficiente kappa estaba entre 0,2 y 0,4; aceptable, si el coeficiente kappa estaba entre 0,4 y 0,6; considerable, si el coeficiente kappa estaba entre 0,6 y 0,8 y. casi perfecta. si el coeficiente kappa estaba entre 0,8 y 1.

Los resultados del proceso de consenso Delphi mostraron acuerdo entre los expertos sobre el uso de un método semicuantitativo, de 4 grados (0-3), para la cuantificación ecográfica de tenosinovitis en modo B y en modo Doppler. La concordancia intraobservador en la cuantificación de tenosinovitis en modo B y modo Doppler fue considerable (kappa 0,72 para el modo B y 0,78 para el modo power doppler). La concordancia interobservador fue considerable para el modo Doppler (kappa en la primera ronda 0,64; kappa en la segunda ronda 0,65) y aceptable para el modo B (kappa en la primera ronda 0,47; kappa en la segunda ronda 0,45).

Title. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis

Authors. Esperanza Naredo, Maria Antonietta D'Agostino, Richard J Wakefield, Ingrid Möller, Peter V. Balint, Emilio Filippucci, Annamaria Iagnocco, Zunaid Karim, Lene Terslev, David A. Bong, Jesús Garrido, David Martínez-Hernández, George AW Bruyn, on behalf of the OMERACT Ultrasound Task Force*

Affiliation.

E. Naredo, MD. Department of Rheumatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón and Complutense University, Madrid, Spain.

M.A. D'Agostino, MD, PhD. Department of Rheumatology, Université Paris Ouest-Versailles-Saint Quentin en Yvelines, Hôpital Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France.

R.J. Wakefield, MD, Department of Rheumatology, Section of Musculoskeletal Disease, University of Leeds, Leeds, UK.

I. Möller, MD. Department of Rheumatology, Instituto Poal, Barcelona, Spain.

P.V. Balint, MD, PhD. 3rd Rheumatology Department, National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, Budapest, Hungary.

E. Filippucci, MD. Department of Rheumatology, Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona, Italy.

A. Iagnocco, MD, PhD. Department of Rheumatology, Sapienza Università di Roma, Rome, Italy

Z. Karim, MD. Department of Rheumatology, Mid Yorkshire NHS trust, Wakefield, UK.

L. Terslev, MD. Department of Rheumatology, Copenhagen University Hospital at Glostrup, Copenhagen, Denmark.

D.A. Bong, MD. Department of Rheumatology, Instituto Poal, Barcelona, Spain.

J. Garrido, MD. PhD. Department of Social Psychology and Methodology, Faculty of Psychology, Autonoma University, Madrid, Spain.

D. Martínez-Hernández, MD. PhD. Department of Preventive Medicine and Public Health. Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain.

GAW Bruyn, MD, PhD. Department of Rheumatology, MC Groep, Lelystad, The Netherlands.

*OMERACT Ultrasound Task Force members: Sibel Aydin, Marina Backhaus, Artur Batcha, Paz Collado, Cristina Estrach, Frederique Gandjbakhch, Marwin Gutierrez, Hilda B. Hammer, Kei Ikeda, Frederick Joshua, Sandrine Jousse-Joulin, David Kane, Helen I. Keen, Juhani M. Koski, Peter Mandl, Levent Ozcakar, Carlos Pineda, Nanno Swen, Wolfgang A. Schmidt, Philip G Conaghan.

Key-words. Tenosynovitis, ultrasound, reliability, scoring, rheumatoid arthritis.

Running title. Reliability of ultrasound in scoring tenosynovitis in rheumatoid arthritis

Word count: 3802

Address reprint requests to Esperanza Naredo, MD. Rheumatology Department. Hospital Universitario Severo Ochoa. Doctor Alvarez Sierra 4, 4º A, 28033 Madrid, Spain. E-mail: enaredo@ser.es

Author contributions

Study design. E. Naredo, G.AW Bruyn, M.A. D'Agostino, R.J. Wakefield, I. Möller, D.A. Bong.

Acquisition of data. E. Naredo, M.A. D'Agostino, R.J. Wakefield, I. Möller, P.V. Balint, E. Filippucci, A. Iagnocco, Z. Karim, L. Terslev, G.AW Bruyn.

Analysis and interpretation of data. E. Naredo, D. Martínez-Hernández

Manuscript preparation. E. Naredo.

Statistical analysis. J. Garrido.

Merck Sharp & Dohme Corp provided funding for the reliability exercise necessary to conduct this study. MSD Laboratories did not participate in the study design, data collection, data analysis, or writing of the manuscript.

We thank the patients who participated in the reliability sessions for their generous contribution to medical research. We also thank Mr Luis París, Ms Begoña de la Torre and Mr Jorge Bennasar from Esaote for their technical support.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd to permit this article (if accepted) to be published in ARD and any other BMJPGl products and sublicences such use and exploit all subsidiary rights, as set out in our licence

Competing Interest: None declared.

ABSTRACT

Objective. To produce consensus-based scoring systems for ultrasound (US) tenosynovitis and to assess the intra- and interobserver reliability of these scoring systems in rheumatoid arthritis (RA).

Methods. We undertook a Delphi process on US defined tenosynovitis and US scoring system of tenosynovitis in RA among 35 rheumatologists expert in musculoskeletal US from 16 countries. Then, we assessed the intra- and interobserver reliability of US in scoring tenosynovitis on B-mode and with power Doppler (PD) technique. Ten patients with RA with symptoms in the hands or feet were recruited. Ten rheumatologists expert in MSUS blindly, independently, and consecutively scored for tenosynovitis in B mode and PD mode 3 wrist extensor compartments, 2 finger flexor tendons and 2 ankle tendons of each patient in two rounds in a blinded fashion. Intraobserver reliability was assessed by Cohen's kappa. Interobserver reliability was assessed by Light 's kappa. Weighted kappa coefficients with absolute weighting were computed for B-mode and PD signal.

Results. Four-grade semiquantitative scoring systems were agreed upon for scoring tenosynovitis in B-mode and for scoring pathological peri-tendinous Doppler signal within the synovial sheath. The intraobserver reliability for tenosynovitis scoring on B-mode and PD mode was good (kappa value 0.72 for B-mode; kappa value 0.78 for PD mode). Interobserver reliability assessment showed good kappa values for PD tenosynovitis scoring (first round, 0.64; second round, 0.65) and moderate kappa values for B-mode tenosynovitis scoring (first round, 0.47; second round, 0.45).

Conclusion. US appears to be a reproducible tool for evaluating and monitoring tenosynovitis in RA.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterised by intra-articular and periarticular synovial inflammation (i.e. synovial proliferation and angiogenesis) (1-3). Intra-articular synovitis can damage the cartilage, bones, capsule and ligaments (1) and tenosynovitis can produce tendon adhesion and rupture with consequent severe joint function impairment (4).

Accurate assessment of inflammation in RA is essential in rheumatologic practice to make therapeutic decisions and to evaluate the response to treatment. Within the last decade, technological improvements in ultrasound (US) image resolution of musculoskeletal (MS) structures have led to an increasingly important role of this imaging modality in the evaluation and monitoring of patients with RA and other inflammatory arthritides based mainly on its higher capacity compared to clinical examination for detecting synovitis and tenosynovitis (5-7). In addition, colour Doppler (CD) and power Doppler (PD) techniques are able to detect synovial blood flow, which is an indirect sign of inflammatory activity (8-11). US is a routinely available, non-invasive, relatively inexpensive bedside technique, that is repeatable as many times as required at the time of consultation as is characterized by high patient acceptability.

In spite of the increasing implementation of US in clinical management of RA patients, this imaging modality is still regarded as too dependent on the examiner to be incorporated into clinical trials. This is based mainly on the fact that its accuracy depends on both acquisition and interpretation of US images. Since 2004 the Outcome Measures in Rheumatology in Clinical Trials (OMERACT) Ultrasound Task Force, an international collaborative group of MSUS experts, has worked to address the metric qualities of MSUS in RA and other inflammatory arthritides, according to criteria specified by the OMERACT filter (12). Since then the group effort has focused on assessing the reliability of MSUS for detecting and scoring inflammatory findings in RA. In 2005, the above group proposed preliminary definitions for inflammatory pathologies (13), including bone erosion, synovial fluid, synovial hypertrophy, enthesopathy, and tenosynovitis. Over the last 6 years the group has developed a standardised scoring system for synovitis in RA which combines B-mode and PD in a 0-3 scale which has demonstrated intra- and interobserver reliability and is applicable to all joints and consistent between US machines (14). Now the group work is focusing, among other activities, on the metric properties of MSUS for evaluating tendon

inflammation and tendon damage in RA (14). The first planned task in this context was to generate a reliable scoring system for tenosynovitis components.

In a previous study (15) we tested the intraobserver and interobserver reliability of US for detecting B-mode tenosynovitis and tenosynovial PD signal according to the preliminary OMERACT definition (3). Intraobserver reliability was moderate to good. Interobserver reliability showed high substantial agreement but only fair kappa results partially due to the low prevalence of tenosynovitis in the studied population.

The purposes of this study were the following: 1. To reach consensus on elementary lesions and definition of tenosynovitis in RA; 2. To generate agreed scoring systems for tenosynovitis on B-mode US and with PDUS in RA; 3. To test the intraobserver and interobserver reliability of the developed scoring systems in RA patients among rheumatologists expert in MSUS

METHODS

Study design

This study was comprised of two sections. 1. Consensus on the US definition of tenosynovitis and the US scoring system of tenosynovitis; 2. Patient-based exercise to assess the reliability of US in scoring tenosynovitis.

Consensus process

This part of the study consisted of three phases: 1. A Delphi consensus process on US defined tenosynovitis and US scoring system of tenosynovitis among experts in MSUS; 2. The collection of US images of tendons representative of the tenosynovitis scores agreed on in the previous phase by the experts in MSUS from RA patients seen in their daily practice, 3. The consensus on the assigned scores of the collected images of tendons that were shown during a meeting of experts prior to the reliability exercise on RA patients.

Delphi process

We undertook a 2-round Delphi consensus process through two consecutive written questionnaires sent by e-mail to 35 rheumatologists expert in MSUS from 16 countries (i.e. Australia, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Italy, Ireland, Japan, México, Netherlands, Norway, Spain, Turkey, United Kingdom, and United States).

They were selected because of their declared interest in participating in the OMERACT US task force on tenosynovitis.

The first questionnaire included 30 statements divided into 3 sections on the following topics: 1. US defined normal tendons and related anatomic structures; 2. US defined elementary lesions of tenosynovitis on B-mode and Doppler mode and definition of tenosynovitis; and 3. US scoring systems for tenosynovitis on B-mode and Doppler mode.

The participants were asked to rate their level of agreement or disagreement for each statement according to a 1-5 Likert scale (1=strongly disagree-5=strongly agree). Space for additional free comments was also included at the end of each statement. The participants were asked to respond within 1 month; after 2 weeks e-mail reminders were sent to the non-responders.

The second questionnaire included 14 statements divided into the above 3 sections. The second questionnaire and the results from the first questionnaire were sent by e-mail to the respondents of the first questionnaire. The content of the second questionnaire consisted of several statements not previously agreed on and some new statements generated from the comments supplied in the first questionnaire. Again, the participants were asked to rate their level of agreement or disagreement for each statement according to a 1-5 Likert scale (1=strongly disagree-5=strongly agree). They were asked to respond within 1 month and after 2 weeks e-mail reminders were also sent to the non-responders. The results from the second questionnaire were sent to the respondents of both questionnaires.

Group agreement was considered if $\geq 75\%$ of responders scored an item either 4 or 5.

Collection of US images representative of the agreed scoring system for tenosynovitis

The respondents to both questionnaires were asked to collect US images of tendons in RA patients that represented the tenosynovitis scores agreed on in the Delphi process from their daily practice within 2 months. Each expert was asked to collect at least one US image in both transverse and longitudinal planes representative of each B-mode and each Doppler grade of tenosynovitis. The images were sent by e-mail to the investigator who coordinated the study (EN).

Consensus meeting

A meeting of the experts who participated in the reliability exercise was held the day before the actual exercise. During this meeting the above collected images were shown and the assigned scores were either agreed on immediately or after discussion by the group. The final consensus on the tenosynovitis scoring system reached at this meeting was used in the reliability exercise on RA patients the next day.

US reliability assessment

The second part of the study consisted of a reliability exercise on RA patients carried out over 2 days in Madrid, Spain. The exercise was 16 hours (h) in total duration divided into four sessions, a 4-h morning session and a 4-h afternoon session each day. This exercise included intra and interobserver reliability assessment of US in scoring tenosynovitis on B-mode and with PD technique.

Patients

Ten patients with RA according to the ACR 1987 criteria (16) with moderate or severe disease activity (i.e. Disease Activity Score (DAS) 28 > 3.2) and symptoms in the hands or feet were recruited for the US reliability assessment (5 patients for each day of the reliability exercise) from the outpatient rheumatology clinic (Hospital Universitario Severo Ochoa). The following data were recorded for each patient at study entry: demographics, RA characteristics, RA treatment and DAS 28.

Each patient was randomly assigned to a scanner where they remained during both the morning and afternoon sessions. The more symptomatic hand and foot of each patient were selected for the US investigation.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of Hospital Universitario Severo Ochoa. Written informed consent was obtained from all patients before the study.

Ultrasonographers

The investigators consisted of 10 rheumatologists with more than 10 years of experience in MSUS who had participated in the full consensus process.

Tendon assessed

In accordance with our previous study (15), we selected the following hand/wrist and foot/ankle tendons with synovial sheath: wrist extensor compartment 2 (i.e. extensor carpi radialis brevis and longus), 4 (i.e. extensor digitorum communis and extensor digitorum propius) and 6 (i.e. extensor carpi ulnaris), finger flexor digitorum superficialis and profundus tendons 3 and 4 at MCP level, tibialis posterior tendon and peroneal tendons (i.e. peroneus longus and brevis). Flexor digitorum superficialis and profundus at the wrist were not selected because of the frequent variability in level of differentiation into distinct tendon slips and consequent anisotropy. Flexor pollicis longus, flexor carpi radialis and extensor compartment 1 were excluded due to the proximity of the radial artery which can produce Doppler artefacts. Finger flexors 1,2, and 5 were excluded due to the almost constant presence of sesamoid bones that makes difficult US evaluation of tenosynovitis. MCP level was selected for evaluating finger flexor tendons to avoid confusion of pathologic with normal distal tenosynovial vascularisation.

US examination

The US investigation was carried out using five commercially available real-time scanners (i.e. two Mylab 70 X Vision, two Mylab 60 and one Mylab Class C; Esaote, Genoa, Italy) equipped with multifrequency linear transducers (6-18 MHz or 4-13 MHz). The B-mode and PD settings of each type of US machine were optimised for maximal image resolution and sensitivity to detect flow, respectively, in superficial anatomic areas by an application specialist before the reliability exercise. The ultrasonographers were not allowed to change these settings during the reliability exercise except for the position of the foci according to the depth of the scanned structure.

The 10 ultrasonographers blindly, independently, and consecutively performed a longitudinal and transverse B-mode and PDUS examination of the synovial sheath covered area of the selected tendons at the established locations in one hand and one foot of each patient in two rounds (i.e. morning and afternoon) in a blinded fashion. The scanning technique had been previously standardised (17). The selected tendons were scored for tenosynovitis on B-mode and PD mode according to the scoring systems agreed on in the consensus meeting. During the morning and afternoon sessions the ultrasonographers were assigned to the US machines in a different order. They were

unaware of the clinical details. Each ultrasonographer was given a maximum of 15 minutes to scan each patient and fill in a standardized report sheet with the US findings. Each examiner was informed of the selected anatomical region (right/left). An application specialist from the US company was near each machine in order to solve technical adjustment problems. A statistician (JG) was present in the room to collect the filled score sheets after each US examination.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS, version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Simple summary statistics were calculated from the responses to the Delphi questionnaires. The results from the Delphi process were presented as the percentage of responders who scored a statement either 4 or 5. Quantitative variables (i.e. patient characteristics, prevalence of detected US abnormalities) were presented as the mean and range or as percentages.

Intraobserver reliability was assessed by Cohen's kappa. Interobserver reliability was assessed by Light 's kappa (mean kappa for all pairs of observations). Weighted kappa coefficients with absolute weighting were computed for B-mode and PD signal.

Kappa values of 0-0.20 were considered poor, 0.20-0.40 fair, 0.40-0.60 moderate, 0.60-0.80 good, and 0.80-1 excellent (18).

RESULTS

Delphi process

The response rate was 80% (28 out of 35) from the first questionnaire and 100% (28 out of 28) from the second questionnaire. There was group agreement after the two rounds in the following statements from the 3 sections:

1. US defined normal tendons and related anatomic structures.
 - 1.1. Definition of normal tendon structure. Hyperechoic (relative to subdermal fat) fibrillar pattern (i.e. hyperechoic parallel lines in longitudinal planes and hyperechoic dots in transverse planes). (agreement 100%).
 - 1.2. Definition of normal tendon synovial sheath. A thin regular hypoechoic (relative to tendon fibers) halo surrounding/thin regular hypoechoic line above and below the tendon structure in transverse/longitudinal plane respectively at anatomic sites where

synovial sheaths are known to exist and which can be distinguished from pulleys and retinaculae (agreement 85.7%).

1.3. Definition of normal retinaculae (wrist and ankle level) and pulleys (finger flexor level). Focal hypoechoic (relative to tendon fibers) thickening of the peritendinous tendon sheath with fibrillar pattern in the area located perpendicular to the probe, at its expected normal anatomic location (agreement 88.9%).

2. US defined elementary lesions of tenosynovitis on B-mode and Doppler mode and definition of tenosynovitis.

2.1. Tenosynovitis can be defined on B-mode as abnormal anechoic and/or hypoechoic (relative to tendon fibers) tendon sheath widening which can be related both to the presence of tenosynovial abnormal fluid and/or hypertrophy (agreement 96.4%).

2.2. Definition of tendon sheath effusion can be as follows: presence of abnormal anechoic or hypoechoic (relative to tendon fibers) material within the synovial sheath, either localized (e.g., in the synovial sheath cul-de-sacs) or surrounding the tendon that is displaceable, and seen in two perpendicular planes (agreement 89.3%).

2.3. Definition of tenosynovial hypertrophy can be as follows: presence of abnormal hypoechoic (relative to tendon fibers) tissue within the synovial sheath that is not displaceable and poorly compressible, and seen in two perpendicular planes (agreement 89.3%).

2.4. Tenosynovitis can be characterized on Doppler mode by the presence of peritendinous Doppler signal within the synovial sheath, seen in two perpendicular planes, excluding normal feeding vessels (i.e. vessels at the mesotenon or vinculae or vessels entering the synovial sheath from surrounding tissues) only if the tendon shows peritendinous synovial sheath widening on B-mode (agreement 78.6%).

3. US scoring system for tenosynovitis on B-mode and Doppler mode

3.1. The grade of tenosynovitis should be assessed in both longitudinal and transverse planes (agreement 82.1%).

3.2. A 4-grade semiquantitative scoring system (i.e. grade 0, normal; grade 1, minimal; grade 2, moderate; grade 3, severe) can be used to score tenosynovitis on B-mode (agreement 85.7%).

3.3. A 4-grade semiquantitative scoring system (i.e. grade 0, no Doppler signal; grade 1, minimal; grade 2, moderate; grade 3, severe) can be used to score pathological peri-tendinous Doppler signal within the synovial sheath (agreement 96.3%).

There was no group agreement on including abnormal intra-tendinous Doppler signal in the elementary lesions of tenosynovitis because it could correspond to intra-tendinous tenosynovial angiogenesis (i.e. invasive tenosynovium), vasodilatation of intra-tendinous feeding vessels or hyper-vascularisation in areas of tendon repair. However, 60.7 % of the participants agreed that abnormal intra-tendinous Doppler signal can be considered as elementary lesions of tenosynovitis if the tendon also shows abnormal peri-tendinous Doppler signal within the synovial sheath. Nor was there group agreement on how to score intra-tendinous Doppler signal although 71.4% of the participants agreed that abnormal peri-tendinous and intra-tendinous Doppler signal could be scored together in a 4-grade semiquantitative scoring system. There was no group agreement on those B-mode and Doppler scoring systems based on the measurement of tenosynovial thickness on B mode and percentage of tenosynovial widening showing Doppler signal.

Collection of US images of tendons and consensus meeting

Nineteen out 28 (68%) experts collected and sent the requested US images. During the meeting it was noted that pathological intra-tendinous Doppler signal was taken into consideration in scoring tenosynovitis on Doppler mode by most experts. Based on this and the Doppler scores assigned by the experts, a scoring system for tenosynovitis on Doppler mode was proposed and agreed on as follows: grade 0, no signal; grade 1, peri-tendinous focal signal within the widened synovial sheath (i.e. signals in only one area of the widened sheath), seen in two perpendicular planes, excluding normal feeding vessels; grade 2, peri-tendinous multi focal signal within the widened synovial sheath (i.e. signals in more than one area of the widened sheath), seen in two perpendicular planes, excluding normal feeding vessels; grade 3, peri-tendinous diffuse signal within the widened synovial sheath (i.e. signals filling most of the widened sheath), seen in two perpendicular planes, excluding normal feeding vessels; if in addition to abnormal peri-tendinous (i.e. intrasheath) signal there was abnormal intra-tendinous signal seen in two perpendicular planes (i.e. excluding intra-tendinous small isolated signals that can

correspond to normal feeding vessels detectable by US), the grades 1 and 2 would be increased by 1 point.

Illustrative images of the B-mode and power Doppler scores of tenosynovitis are shown in Figure 1 (a-d) and Figure 2 (a-d), respectively.

US reliability assessment

Patient characteristics

They were 8 women and 2 men with mean age 58.1 (35-69) years and mean disease duration 10.1 (3-18) years. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated protein antibodies were positive in 8 patients. Six patients had radiologic erosions. Mean (range) DAS 28 was 4.5 (3.3-5.5). All patients were receiving synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), alone (5 patients) or in combination with biologic DMARDs (3 patients).

Prevalence of US abnormalities

Considering the two rounds, the mean prevalence of US detected tenosynovitis on B-mode was 43% of tendons. The distribution of the assigned scores were the following: grade 1 in 29% of tendons, grade 2 in 10%, and grade 3 in 4%. In 45% of B-mode tenosynovitis abnormal PD signal was detected and the distribution of scores was 15% of tendons for grade 1, 18% for grade 2, and 12% for grade 3.

Intraobserver reliability

The kappa values and confidence intervals (CI) for the intraobserver concordance are shown in Table 1. Both B-mode and Doppler scores showed good intraobserver reliability.

Table 1. Intraobserver reliability results

US abnormality	Weighted kappa coefficients (mean)	95% CI
B-mode tenosynovitis	0.72	0.66- 0.78
PD signal	0.78	0.72- 0.84

US, ultrasound; CI, confidence interval; PD, power Doppler

Interobserver reliability

Table 2 displays the kappa values and CI for the interobserver concordance in the two US rounds. For PD score the interobserver reliability was good although for B-mode tenosynovitis it was only moderate.

US abnormality	Weighted kappa coefficients	95% CI
B-mode tenosynovitis, round 1	0.47	0.43-0.50
B-mode tenosynovitis, round 2	0.45	0.41-0.48
PD signal, round 1	0.64	0.61-0.67
PD signal, round 2	0.65	0.62-0.68

US, ultrasound; CI, confidence interval; PD, power Doppler

DISCUSSION

The great clinical and prognostic relevance of the involvement of tendons in RA makes their early and accurate assessment of utmost importance for therapeutic decisions that can prevent irreversible structural damage. The high image resolution and Doppler sensitivity offered by US technology within the last decade make this imaging modality a potentially powerful tool for evaluating superficial tendons particularly those of the hands and feet which are target anatomic areas for inflammation and damage in RA.

Although there are no published studies on the concurrent validity of US versus a reference method such as surgical findings or histology for assessing tenosynovitis, a high specificity of US as compared to magnetic resonance imaging (MRI) in detection of hand and foot tenosynovitis has been proven in some studies (19,20). US-detected tenosynovitis evaluated by both B-mode and PDUS has demonstrated sensitivity to change in RA patients who had begun a biologic therapy (21). Tenosynovitis (i.e. extensor carpi ulnaris) has shown predictive value in relation to radiologic and MRI progression of bone damage in RA (22). The reproducibility between two ultrasonographers of US acquisition and interpretation of inflammatory tendon lesions has been reported in some monocentre studies (20,23,24). Despite the promising results above, the paucity of data in the literature on the metric properties of ultrasound

assessment of tendons in RA and other chronic arthritides is worthy of attention (25). This has led the MSUS OMERACT group to start a line of research on the metric properties of US in assessment of tenosynovitis and tendon damage in RA (14). This project has started with standardisation of tendon scanning technique, consensus on elementary lesions, definition and scoring system of tenosynovitis, and assessment of US reliability in detecting and scoring tenosynovitis in RA.

To the best of our knowledge, this is the first study that has assessed the multi-examiner reproducibility of US in scoring tenosynovitis after a consensus process among international experts. In addition, we have proposed a novel scoring system for the Doppler component of tenosynovitis. This scoring system was based on the extension of Doppler signals within the widened synovial sheath excluding those in characteristic locations of feeding blood supply. In addition, confluent intra-tendinous Doppler signals which are not detectable by US in normal tendons were also included in the scoring system.

Some previous studies on inflammatory tenosynovitis have used semiquantitative US scoring for B-mode (21,26-34) and/or Doppler mode (21,27-32,34,35). These scores were purely subjective or based on the measurement of tenosynovial thickness on B mode and percentage of tenosynovial widening showing PD or CD flow. Of particular note is the great heterogeneity of the morphology of US tenosynovitis in B-mode images due to anatomic details of each tendon/group of tendons and also in RA depending on the integrity of retinaculæ and pulleys (36). Consequently, the distribution of tenosynovial effusion and tenosynovial proliferation and its pathologic vascularisation is highly variable throughout the synovial sheath covered area of the tendon. This probably led the majority of the expert panel to agree on subjective scores for tenosynovitis on both B-mode and tenosynovitis due to the difficulty in standardising quantitative scoring systems based on measures of tenosynovial diameters or number of Doppler signal in relation to the tenosynovial area. Despite the qualitative nature of our scoring systems, we obtained good intraobserver reliability for both B-mode and Doppler tenosynovitis scoring and acceptable (i.e. B-mode tenosynovitis) to good (i.e. Doppler tenosynovitis) multi-examiner reliability. The wide experience in MSUS of the ultrasonographers along with a standardised scanning technique possibly contributed to the good results. The interobserver reliability for B-mode tenosynovitis showed poorer results than Doppler reliability probably because of the extreme subjectivity of the used scoring system. In any case, we can speculate that

the Doppler component of tenosynovitis probably is more important than B-mode in assessing inflammatory activity and predicting damage as has been shown for intra-articular synovitis (31,37-39) .

Some limitations in our study should be noted. We tested the US reliability in a small population of active RA patients. Unfortunately, this type of international meeting for real-time scanning patients is not feasible beyond a few days. In addition, we did not use MRI or any other comparator for our US findings. However, this study was not a validation study but a reliability study as a first step in implementing US in the assessment and monitoring of tenosynovitis in clinical practice and trials.

In conclusion, our results seem to be promising enough to support the reproducibility of US in scoring tenosynovitis in RA, especially for Doppler assessment of tendon inflammatory activity. Further studies should confirm our results in other RA populations as well as evaluate other metric properties of US in tenosynovitis assessment in RA and other inflammatory joint diseases.

REFERENCES

1. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1346-8.
2. Boutry N, Larde A, Lapegue F, et al. Magnetic resonance imaging appearance of the hands and feet in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:671-9.
3. Eshed1, E. Feist, CE. Althoff, et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:887-91.
4. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, et al. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1754-60.
5. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-5.
6. Grassi W, Filippucci E, Farina A, et al. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000;43:969-76.
7. Filippucci E, Gabba A, Di Geso L, et al. Hand Tendon Involvement in Rheumatoid Arthritis: An Ultrasound Study. *Semin Arthritis Rheum* 2011 Nov 3.
8. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey-scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:375-81.
9. Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:331-8.
10. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, et al. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2018-23.
11. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, et al. Doppler Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging of Synovial Inflammation of the Hand in Rheumatoid Arthritis. A comparative study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2434-41.
12. Boers M, Brooks P, Strand CV, et al. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatology* 1998;25:198-9.

13. Wakefield R, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal Ultrasound Including Definitions for Ultrasonographic Pathology. *J Rheumatol* 2005; 32:2485-7.
14. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, et al. The OMERACT Ultrasound Task Force. Summary of advances and priorities. *J Rheumatol* 2011; 38:2063-7.
15. Bruyn GW, Möller I, Garrido J, et al. Reliability testing of tendon disease using two different scanning methods in patients with rheumatoid arthritis. First step towards an ultrasonography scoring index. *Rheumatology (Oxford)* May 23, 2012 doi:10.1093/rheumatology/kes103.
16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
17. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al, and the Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641-9
18. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
19. Wakefield RJ, O'Connor PJ, Conaghan PG, et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1158-64.
20. Wakefield RJ, Freeston JE, O'Connor P, et al. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1678-82.
21. Hammer HB, Kvien TK. Ultrasonography shows significant improvement in wrist and ankle tenosynovitis in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab. *Scand J Rheumatol* 2011;40:178-82.
22. Lillegraven S, Bøyesen P, Hammer HB, et al. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:2049-50.
23. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R119. doi:10.1186/ar2327.

24. Micu MC, Serra S, Fodor D, et al. Inter-observer reliability of ultrasound detection of tendon abnormalities at the wrist and ankle in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1120-4.
25. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, et al. A systematic literature review of ultrasound definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in rheumatoid arthritis and other inflammatory joint disease. *Rheumatology (Oxford)* 2012; doi: 10.1093/rheumatology/kes018.
26. Lehtinen A, Paimela L, Kreula J, et al. Painful ankle region in rheumatoid arthritis. Analysis of soft-tissue changes with ultrasonography and MR imaging. *Acta Radiol* 1996; 37:572-7.
27. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 663-75.
28. Milosavljevic J, Lindqvist U, Elvin A. Ultrasound and power Doppler evaluation of the hand and wrist in patients with psoriatic arthritis. *Acta Radiol.* 2005;46:374-85.
29. Iagnocco A, Perella C, Naredo E, et al. Etanercept in the treatment of Rheumatoid Arthritis: clinical follow-up over 1 year by ultrasonography. *Clin Rheumatol* 2008;27:491-6.
30. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:35-40.
31. Naredo E, Möller I, Cruz A, et al. Power Doppler Ultrasound Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2248-56
32. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:215-22.
33. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Hammer HB, et al. Monitoring anti-TNF α treatment in Rheumatoid Arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1572-79.
34. Klauser A, Franz M, Arora R, et al. Detection of vascularity in wrist tenosynovitis: power Doppler-Ultrasound compared to contrast-enhanced gray-scale ultrasound. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R209.

35. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1194-201.
36. Benjamin M, Kaiser E, Milz S. Structure-function relationships in tendons: a review, *J Anat* 2008; 212:211-28.
37. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al. Longitudinal Power Doppler Ultrasonographic Assessment of Joint Inflammatory Activity in Early Rheumatoid Arthritis: Predictive Value in Disease Activity and Radiologic Progression. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 116-124.
38. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An Explanation for the Apparent Dissociation Between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2958-67.
39. Døhn UM, Ejbjerg B, Boonen A, et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:252–258.

Figures

Figure 1. Ultrasound score of tenosynovitis in B-mode in transverse (left) and longitudinal (right) scan. 1a, grade 0 (finger flexors); 1b, grade 1 (finger flexor); 1c, grade 2 (finger flexor), 1d, grade 3 (finger flexor).

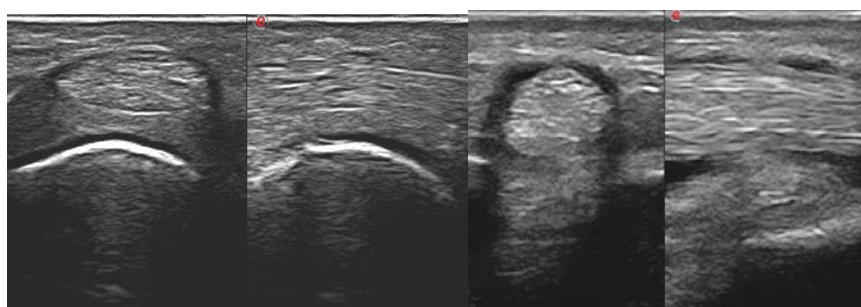


Figure 1a

Figure 1b

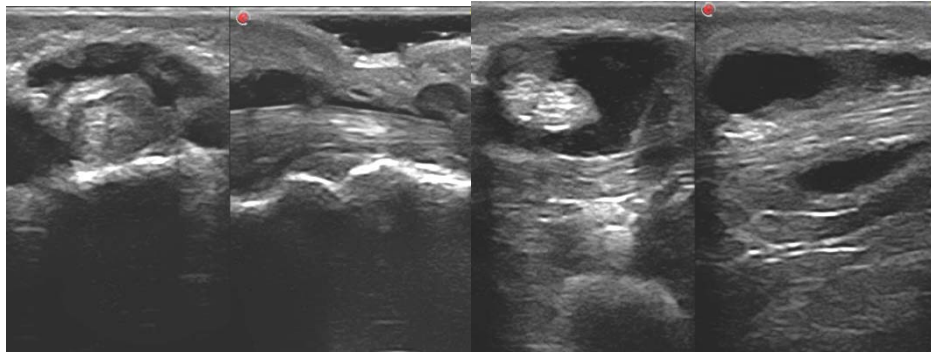


Figure 1c

Figure 1d

Figure 1. Ultrasound score of tenosynovitis in B-mode in transverse (left) and longitudinal (right) scan. 1a, grade 0 (finger flexors); 1b, grade 1 (finger flexor); 1c, grade 2 (finger flexor), 1d, grade 3 (finger flexor).

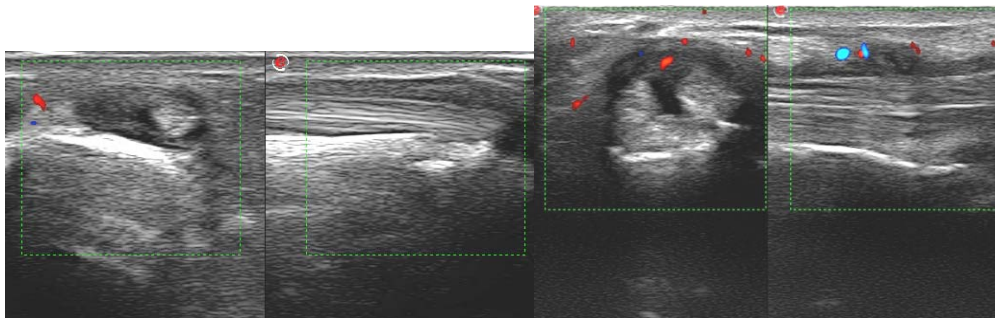


Figure 2a

Figure 2b

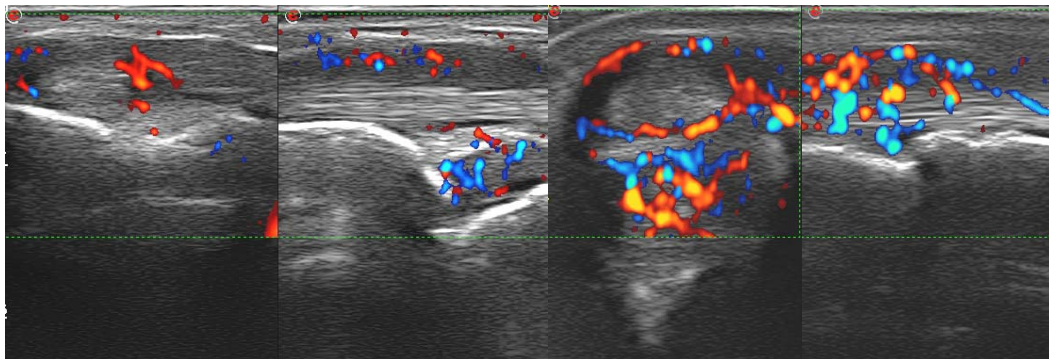


Figure 2b

Figure 2c

Figure 2. Ultrasound score of tenosynovitis in power Doppler mode in transverse (left) and longitudinal (right) scan. 2a, grade 0 (extensor carpi ulnaris); 2b, grade 1 (extensor carpi radialis longus and brevis); 2c, grade 2 (extensor carpi ulnaris), 2d, grade 3 (extensor carpi ulnaris).

▪ METODOS Y RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO

Three-dimensional Volumetric Ultrasound: A Valid Method for Blinded Assessment of Response to Therapy in Rheumatoid Arthritis

ESPERANZA NAREDO, CARLOS ACEBES, ELIA BRITO, JUAN JOSÉ de AGUSTÍN, EUGENIO de MIGUEL, LUCÍA MAYORDOMO, INGRID MÖLLER, CARMEN MORAGUES, EDUARDO REJÓN, ANA RODRIGUEZ, JACQUELINE USON, JESÚS GARRIDO, DAVID MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, and the Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology

ABSTRACT. Objective. To assess the responsiveness and repeatability of volumetric power Doppler ultrasound (PDUS) evaluation of synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis (RA).

Methods. Twenty-three patients with RA (19 women, mean age 52.7 ± 12.6 yrs, mean disease duration 10.1 ± 8.6 yrs) were prospectively enrolled. All patients were beginning therapy with rituximab because of disease activity despite therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and tumor necrosis factor-blocking agents. Patients underwent clinical, laboratory, and volumetric PDUS examination at baseline, 6 months, and 12 months. Ten centers participated in the study. Four centers recruited the patients and performed the volumetric acquisitions of PDUS images, while the remaining 6 centers assessed the PDUS volumes, blinded to the identity of patients and date of the visits. The most symptomatic hand and foot were scored for B-mode synovitis, synovial PD signal, and bone erosions. The repeatability of the volumetric PDUS assessment was investigated.

Results. An overall improvement in clinical and PDUS measurements was found at the followup assessments. The mean indexes for synovial PD signal and bone erosions and the number of sites with abnormalities decreased significantly throughout the followup ($p < 0.05$). The intraacquisition, intrareader reliability was excellent for all PDUS measurements (intraclass correlation coefficients > 0.9).

Conclusion. The results of our pilot study suggest that volumetric PDUS can be responsive and repeatable in multicenter cohort studies of RA. This technique may minimize assessment biases and reduce acquisition variability in open-label and observational studies. (First Release Jan 15 2013; J Rheumatol 2013;40:253-60; doi:10.3899/jrheum.121103)

Ecografía volumétrica tridimensional: un método válido para la evaluación de la respuesta terapéutica en la artritis reumatoide

Este estudio prospectivo, observacional, longitudinal y multicéntrico incluyó 23 pacientes con artritis reumatoide (19 mujeres, edad media $52,7 \pm 12,6$ años, duración media de la enfermedad $10,1 \pm 8,6$ años). Todos los pacientes iniciaron tratamiento con rituximab (además de metotrexate) debido a actividad inflamatoria de la enfermedad no controlada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y al menos un agente bloqueante del TNF (factor de necrosis tumoral). Se realizó evaluación clínica, de laboratorio y ecográfica volumétrica, en modo B y en modo Doppler, a los pacientes al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses. En el estudio participaron 10 centros; 4 centros reclutaron los pacientes y llevaron a cabo la adquisición de los volúmenes ecográficos y los otros 6 centros evaluaron los volúmenes ecográficos, los cuales no mostraban ni la identidad de los pacientes ni la fecha de su adquisición. Los volúmenes se interpretaron por un experto en ecografía del aparato locomotor en cada uno de los 6 centros, en un ordenador dotado de un sistema informático apropiado que permitía visualizar múltiples secuencias de imágenes ecográficas incluidas en los volúmenes previamente adquiridos. Los volúmenes de un mismo paciente se asignaron al mismo investigador para su interpretación. La evaluación ecográfica consistió en la exploración volumétrica de articulaciones de la mano y del pie más sintomáticas al inicio del estudio. La interpretación de los volúmenes ecográficos consistió en graduar de 0 a 3 la máxima actividad de sinovitis en modo B y modo Doppler (power Doppler), así como registrar la presencia o ausencia de erosiones óseas, en cada articulación; se calcularon los índices globales de sinovitis en modo B y en modo Doppler y de erosiones de la suma de la puntuación de cada articulación. La variabilidad intra-adquisición, intra-interpretación de la ecografía volumétrica se testó mediante la doble adquisición de todos los volúmenes de dos pacientes en cada centro, las cuales fueron interpretadas, de forma ciega, por el investigador correspondiente.

Durante el periodo de seguimiento, se produjo una mejoría global de los parámetros clínicos, funcionales y ecográficos. Los valores medios del índice de sinovitis en modo Doppler ($p=0,048$) y del índice de erosiones ($p=0,019$), así como el número medio de articulaciones con sinovitis en modo B ($p=0,048$), sinovitis en modo Doppler ($p=0,010$) y el número medio de áreas con erosiones articulares ($p<0,0005$)

disminuyeron significativamente durante el seguimiento. La fiabilidad intraadquisición, intrainterpretación fue excelente (índice de correlación intraclass $> 0,90$).

Title. Three-dimensional volumetric ultrasound: A valid method for blinded assessment of response to therapy in rheumatoid arthritis

Authors. Esperanza Naredo, Carlos Acebes, Elia Brito, Juan José de Agustín, Eugenio de Miguel, Lucía Mayordomo, Ingrid Möller, Carmen Moragues, Eduardo Rejón, Ana Rodríguez, Jacqueline Uson, Jesús Garrido, David Martínez-Hernández. Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology

Abstract

Objective. To assess the responsiveness and repeatability of volumetric power Doppler ultrasound (PDUS) evaluation of synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis (RA).

Methods. Twenty-three patients (19 women, mean \pm SD age 52.7 ± 12.6 years, mean \pm SD disease duration 10.1 ± 8.6 years) with RA were prospectively enrolled. All patients were beginning therapy with rituximab because of disease activity despite therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and tumor necrosis factor blocking agents. The patients underwent clinical, laboratory and volumetric PDUS examination at baseline, 6 months, and 12 months. Ten centers participated in the study. Four centres recruited the patients and performed the volumetric acquisitions of the PDUS images, while the remaining 6 centres assessed the PDUS volumes, blinded to the identity of patients and date of the visits. The most symptomatic hand and foot were scored for B-mode synovitis, synovial power Doppler (PD) signal and bone erosions. The repeatability of the volumetric PDUS assessment was investigated.

Results. An overall improvement in clinical and PDUS parameters was found at the follow-up assessments. The mean indexes for synovial PD signal and bone erosions and the number of sites with the above abnormalities decreased significantly throughout the follow-up ($p < 0.05$). The intra-acquisition, intra-reader reliability was excellent for all PDUS parameters (intraclass correlation coefficients > 0.9).

Conclusion. The results of this pilot study suggest that volumetric PDUS can be responsive and repeatable in multicenter cohort studies on RA. This technique may minimize assessment biases and reduce acquisition variability in open-label and observational studies.

Key-words. Volumetric ultrasound, synovitis, erosions, power Doppler, rheumatoid arthritis, responsiveness, reliability, rituximab.

Affiliation

Esperanza Naredo, MD. Department of Rheumatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón and Complutense University, Madrid, Spain.

Carlos Acebes, MD, PhD. Department of Rheumatology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

Elia Brito, MD. Department of Rheumatology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

Juan José de Agustín, M, PhD. Department of Rheumatology, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain

Eugenio de Miguel, MD, PhD. Department of Rheumatology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

Lucía Mayordomo, MD. Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, Spain

Ingrid Möller, MD, PhD. Department of Rheumatology, Instituto Poal, Barcelona, Spain

Carmen Moragues, MD. Department of Rheumatology, Hospital de Bellvitge. Barcelona, Spain

Eduardo Rejón, MD. Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, Spain

Ana Rodríguez, MD. Department of Rheumatology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

Jacqueline Uson, MD. Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain

Jesús Garrido, MD, PhD. Department of Social Psychology and Methodology, Faculty of Psychology, Autonoma University, Madrid, Spain.

David Martínez-Hernández, MD, PhD. Department of Preventive Medicine and Public Health. Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain.

ROCHE FARMA S.A. provided funding necessary to conduct this study. ROCHE FARMA S.A. did not participate in the study design, data collection, data analysis, or writing of the manuscript.

Address reprint requests to Esperanza Naredo, MD. Rheumatology Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Alvarez Sierra 4, 4º A, 28033 Madrid, Spain. E-mail: enaredo@ser.es

Running title. Volumetric power Doppler ultrasound in blinded therapy monitoring in rheumatoid arthritis

Author contributions

Study design. Esperanza Naredo, Carlos Acebes, Elia Brito, Juan José de Agustín, Eugenio de Miguel, Lucía Mayordomo, Ingrid Möller, Carmen Moragues, Eduardo Rejón, Ana Rodriguez, Jacqueline Uson.

Acquisition of data. Esperanza Naredo, Carlos Acebes, Elia Brito, Juan José de Agustín, Eugenio de Miguel, Lucía Mayordomo, Ingrid Möller, Carmen Moragues, Eduardo Rejón, Ana Rodriguez, Jacqueline Uson.

Analysis and interpretation of data. Esperanza Naredo, Jesús Garrido, David Martínez-Hernández

Manuscript preparation. Esperanza Naredo, David Martínez-Hernández.

Statistical analysis. Jesús Garrido.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is characterised by synovial inflammation (i.e. synovial proliferation, effusion and angiogenesis) which can damage the joint cartilage, bones, capsule and ligaments (1). Accurate assessment of synovitis is essential in rheumatologic practice to make therapeutic decisions and to evaluate the response to treatment.

Within the last decade, technological improvements in ultrasound (US) B- mode image resolution of musculoskeletal (MS) structures have led to an increasingly important role of this imaging modality in daily rheumatology practice and research (2,3). The added value of the use of US in the evaluation and monitoring of patients with RA is based on the proven greater sensitivity of B-mode US compared to clinical examination for detecting synovitis in RA target joints (4-6). US has also demonstrated accuracy for detecting bone erosions (7-9) with greater sensitivity than plain radiography in target RA joints in the hands and feet accessible for the former technique (4,10-18). Colour Doppler (CD) and power Doppler (PD) modes are able to detect pathological synovial blood flow, which reflects the joint inflammatory activity (19-21) and has predictive value in relation to radiographic progression of structural damage in both active and remission RA patients (18,22-24) and in relation to disease flares (25-27). MSUS is a routinely available, non-invasive, repeatable as many times as required at the time of consultation, and relatively inexpensive bedside technique with high patient acceptability.

Reports of several longitudinal studies have described significant reduction of joint inflammation in RA as evaluated by PDUS after a variety of treatment duration with synthetic or biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (22,23,28-37). However, the above cohort studies were open-label uncontrolled trials or were observational studies conducted according to clinical practice without a blinded control group. Thus, the PDUS assessors knew that patients with active RA were receiving treatment from baseline through the follow-up period. This fact could have influenced the baseline and follow-up US assessments in terms of enhancing the US findings at baseline and reducing the US abnormalities at follow-up visits.

In addition, MSUS has long been viewed as the most operator-dependent imaging technique. The fact that MSUS results are strongly influenced by the examiner's skill and experience has been conditioned by the intrinsic real time nature of ultrasound image acquisition.

For the last few years, volumetric probes (VP) have been available in some high-end US machines. The acquisition of the US volume consists of an automatic sweeping scan movement of the piezoelectric crystals located inside the transducer. Both B-mode (i.e. grey-scale[GS]) and Doppler (i.e. CD or PD) mode can be used in volumetric scanning. The ultrasound images generated can be examined on longitudinal, transverse and coronal planes by navigating through the three planes and by producing a three-dimensional (3D) reconstruction of the anatomic area, in the ultrasound machine or in a computer equipped with appropriate software. Thus, the interpretation of the US images on the three planes can be carried out at any time after the volume acquisition with or without the presence of the patient. In addition, volumetric US seems to reduce the operator-dependence in assessing synovitis and bone erosions as compared with conventional 2-dimensional US due to the automatic image acquisition (38,39).

The present prospective multicenter pilot study was undertaken to assess the responsiveness and repeatability (i.e. intra-acquisition, intra-reader reliability) of volumetric PDUS evaluation of synovitis and bone erosions to blindly monitor response to rituximab (RTX), a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with active RA.

Methods

Twenty-three patients (19 women, 4 men) with RA according to the American College of Rheumatology 1987 criteria (40) were prospectively enrolled in this observational longitudinal study. Patients were recruited from the outpatient rheumatology clinics at 4 centers from January 2009 to July 2010. All patients were beginning therapy with RTX because RA was active (i.e. Disease activity score (DAS) $28 > 2.6$) and also at least one synthetic DMARD and at least one tumor necrosis factor (TNF) blocking agent (i.e. 15 patients, 1 anti-TNF agent; 6 patients, 2 anti-TNF agents, 2 patients, 3 anti-TNF agents) had failed, according to Spanish consensus on the use of biologic therapy for the treatment of RA (41) and the Spanish licence for RTX. The mean \pm SD age of the patients was 52.7 ± 12.6 years (range 30-76), and the mean \pm SD disease duration was 10.1 ± 8.6 years (range 1.7-32). Nineteen (82.6%) patients were rheumatoid factor positive and 16 (69.6%) were anti-cyclic citrullinated peptide positive. The patients received two-1000 mg intravenous (IV) infusions separated by 2 weeks of RTX (MabThera[®], Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany). Methylprednisolone 100 mg IV, paracetamol 1000 mg and diphenhydramine 50 mg were administered as premedication prior to each infusion. All patients were taking

methotrexate (10-25 mg/week) at the time of enrollment. Twelve (52.2%) patients were taking prednisone (5-15 mg/day) and 13 (56.5%) were taking nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committees of Andalucía and Cataluña. Informed consent was obtained from all patients before study enrollment.

The patients underwent clinical, laboratory and volumetric PDUS examination at baseline (within 1 week before initiation of RTX therapy), 6 months, and 12 months. In addition, routine clinical and laboratory assessment were performed at 3 and 9 months. Treatment decisions throughout the follow-up period were made based on the patient's clinical course, according to clinical practice, without knowledge of the PDUS findings.

Clinical and laboratory assessment

Patients were evaluated clinically at each visit by the same rheumatologist at each center, who was blinded with regard to the PDUS findings. The following data were recorded for each patient at study enrollment: age, sex, symptom duration, synthetic and biologic DMARDs, corticosteroids, and NSAIDs received for RA before study entry.

At each visit, 28 joints, including the left and right glenohumeral, elbow, and wrist joints, metacarpophalangeal (MCP) joints, proximal interphalangeal joints of the hands, and knee joints were assessed for tenderness and swelling. Patients rated their overall disease activity on a 100-mm visual analog scale at each visit. Functional ability was evaluated with a self-assessment Spanish version of the Health Assessment Questionnaire. Data on serum markers of inflammation (C-reactive protein [CRP] level [normal 0–10 mg/liter] and erythrocyte sedimentation rate [ESR] [normal 10–20 mm/hour]) were obtained from laboratory tests performed within 48 hours of each clinical visit. Disease activity was estimated by calculating the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) for each patient at each visit. Immunoglobulin levels and B cell subsets were obtained according to routine practice.

Volumetric PDUS investigation

Study design

Ten centers participated in the study. Four of the 10 centers recruited the patients and performed the volumetric acquisitions of the PDUS images, while the remaining 6 centers assessed the PDUS volumes, blinded to the identity of patients, date

of the visits and the hospital of origin. To keep the PDUS assessors blinded to the above data, the acquired PDUS volumes for each patient at each visit were recorded on individual digital versatile discs (DVDs) and were identified exclusively by a random three-digit code consecutively assigned by a statistician and sent to the coordinating central office. The central office collected the DVDs from the consecutive visits of the enrolled patients and randomly distributed them among the assessors. The DVDs from the same patient were assigned to the same assessor. Two sets of DVDs were sent, separated by 6 months to each PDUS assessor with no other identification than the pre-assigned code. The PDUS assessors read the volumes and returned the DVDs and their assessments in a database within a maximum period of 1 month after receiving them.

Joints and abnormalities assessed

The following joint areas of the most symptomatic hand and foot, which was established by the clinical investigator at baseline were evaluated for GS synovitis and synovial PD signal: the dorsal aspect of the radiocarpal and midcarpal joints together, dorsal aspect of the metacarpophalangeal (MCP) joints, and dorsal aspect of the metatarsophalangeal (MTP) joints (i.e. 11 areas). The following joint sites of the most symptomatic hand and foot at baseline were evaluated for bone erosions: dorsal, palmar and radial aspect of the second MCP joint; dorsal, palmar and ulnar aspect of the fifth MCP joint; dorsal, plantar and medial aspect of the first MTP joint; and dorsal, plantar and lateral aspect of the fifth MTP joint (i.e. 12 areas). The metacarpal head and the proximal phalanx base were evaluated for erosions at each joint site.

GS synovitis was defined as the presence of abnormal hypoechoic (relative to subdermal fat) intra-articular material (33). Synovial hypertrophy and effusion were evaluated together. We considered wrist synovitis or synovial PD signal positive if they were detected in either the radiocarpal or the midcarpal joints. Erosion was defined as an intra-articular discontinuity of the bone surface that is visible in 2 perpendicular planes (42).

Volumetric PDUS acquisition

PDUS volumetric acquisition was performed within 4 hours of each clinical evaluation by the same rheumatologist at each center, all experienced in MSUS. These rheumatologists were unaware of the clinical and laboratory findings, were not involved

in the treatment decisions, and the only patient information that they received from the clinical investigators was what were the most symptomatic hand and foot.

For each patient at each visit, the investigators acquired, in a consecutively pre-established fashion, one volume in B-mode per each investigated joint area for GS synovitis and/or erosions (i.e. 19 volumes) and one volume in PD mode per each investigated joint area for synovial PD signal (i.e. 11 volumes) with the same real-time scanner in all centers (Logiq 9; GE Medical Systems Ultrasound and Primary Care Diagnostics, LLC, Wauwatosa, WI, USA) equipped with multifrequency electromechanical 3D dedicated VP (8-15 MHz). A generous layer of gel was applied on the examined joints. The volumetric probe was placed over the central part of the investigated joint areas. A volumetric sweeping on the longitudinal plane was performed at each studied site.

PDUS volumetric acquisitions were carried out without entering the patient identity, hospital origin and real date in the database of the US machine. An acronym of the study and the pre-assigned code were introduced into the required field without the patient's and the hospital's name. A fictitious standardised date (i.e. January 1st, 2009) was established for all explorations involved in the study.

B-mode and PD machine settings were adjusted before the study and standardized among investigators for the whole study. These settings were as follows: dynamic range of 66 dB, grey-scale frequency of 15 MHz, Doppler frequency of 7.5 MHz, grey-scale gain of 66 dB, colour gain of 39 dB, low-wall filters, pulse repetition frequency of 900 Hz, and volume angle of 14°. Each volumetric sweeping scan took 20 seconds. The total time spent on the US acquisition of the 30 volumes was 30 minutes. The 30 volumes acquired from each patient at each visit were recorded in a single DVD and sent to the central office with the corresponding pre-assigned code written in permanent marker on the DVD.

Volumetric PDUS assessment

PDUS volumes were assessed in personal computers equipped with the software Logiq Works (ViewPoint Bildverarbeitung GmbH GE HEALTHCARE Weßling, Germany), a tool that allows storing, review and postprocessing of patients' images, cine-loops and volumes obtained from a ultrasound system of LOGIQ family with raw data technology. The volumes were re-scanned on longitudinal and transverse planes in the work station. The software allowed to visualize simultaneously the joints and the

pathological findings (i.e. GS synovitis, synovial PD signal and bone erosions) at the same point in both perpendicular planes. The 6 rheumatologists who assessed the PDUS volumes were experts in MSUS, had a similar background in MSUS, had conducted multiple consensus meetings and training sessions on RA PDUS findings, and had previously demonstrated reproducibility in the above abnormalities in multicentre studies (6,23,39).

The maximal GS and PD activity found during the longitudinal and transverse assessments were scored as in real-time 2D scanning. GS synovitis was scored semiquantitatively on a scale of 0-3 (0, absent; 1, mild; 2, moderate; 3, marked). Synovial PD signal was also scored on a semiquantitative scale of 0-3 (0, absent [no synovial flow]; 1, mild [≤ 3 PD signals]; 2, moderate [> 3 PD signals in less than half of the synovial area]; 3, marked [signals in more than half of the synovial area]) (23). Erosions were scored in a dichotomous scale (i.e. presence/absence). A global index for B-mode synovitis (IBM), and a global index for synovial PD signal (IPD) (the sum of the GS synovitis and PD signal scores, respectively, obtained for each evaluated joint) were calculated for each visit of each patient. In addition, a global index for bone erosions (IER) was also calculated from the sum of the erosions found in all evaluated areas. The time spent on the assessment of the volumes from one DVD was about 30 minutes.

Volumetric PDUS repeatability assessment

To evaluate the intra-acquisition, intra-reader reliability of the PDUS investigation, the acquisition of the PDUS volumes at the first visit of the second and third patients enrolled at each center was repeated twice consecutively and recorded in two different DVDs with different pre-assigned codes each. These DVDs were sent to the assigned assessor as independent investigations, each included in one of the two sets of DVDs that were sent 6 months apart.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS, version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Quantitative variables (clinical, laboratory, and PDUS) were presented as the mean \pm SD and range. Qualitative variables were summarized as absolute and relative frequencies. To compare quantitative variables at the group level, Student *t* test for independent or paired samples or ANOVA for repeated measures were used when

normality was assumed. Otherwise, nonparametric alternatives, Mann-Whitney, Wilcoxon or Friedman test were used. Since determining the point-time in which an improvement in each variable was detected was a goal of the study, planned comparison of means between baseline and 6- and 12-months were analyzed and 95% confidence interval (CI) for difference was calculated. To compare qualitative variables for repeated measures Cochran test was used. Intra-acquisition, intra-reader reliability for the PDUS parameters was evaluated by calculating the intraclass correlation coefficient (ICC). ICC values <0.40 were considered poor, $0.40-0.75$ good to optimal and >0.75 excellent (43). Responsiveness of the PDUS variables at the patient level was also estimated by calculating the smallest detectable difference (SDD) from the differences between the assessments of the baseline PDUS investigations repeated twice in 8 patients, which represents the minimum change that can be discriminated from the measurement error of the scoring method (44). *P* values less than 0.05 were considered significant.

Results

Complete clinical, laboratory, and volumetric PDUS data were obtained on 20 patients (18 women, 2 men) who received RTX therapy for 12 months during the follow-up period. One patient was excluded after 3 months, due to adverse events (i.e. sepsis), 1 patient missed the follow-up visits, and 1 patient was switched to an anti-TNF agent at 7 months because of inefficacy. Seven patients received RTX retreatment at 6 months and 2 patients at 12 months.

Clinical, laboratory, and PDUS course

Findings on the clinical, laboratory, and PDUS parameters assessed throughout the study are shown in Table 1. All patients showed IBM > 0 at all visits. IPD was 0 in 6 (30%) patients at baseline while in 11 (55%) at 12 months. At baseline, bone erosions on volumetric US assessment were detected in 19 (95%) patients while this abnormality was detected in 18 patients at 12 months. An overall improvement in clinical, functional and PDUS parameters was found at the follow-up assessments. Differences in mean values throughout follow-up were significant for DAS 28 ($p < 0.0005$), HAQ ($p < 0.0005$), ESR ($p = 0.002$), IPD ($p = 0.048$), and IER ($p = 0.019$). These differences were not significant for CRP ($p = 0.055$) and IBM ($p = 0.482$).

Table 2 displays changes in clinical, laboratory, and PDUS from baseline to 12 months throughout the follow-up period. The mean DAS28 and HAQ decreased significantly from baseline to 6 and 12 months. The mean ESR decreased significantly from baseline to 6 and 12 months while the mean CRP decreased significantly only from baseline to 12 months. The mean IBM did not show significant changes throughout the follow-up. However, the mean IPD decreased significantly from baseline to 12 months. The mean IER showed a significant decrease from baseline to 12 months.

Table 3 shows the total number and percentage of joint areas with B-mode synovitis, synovial PD signal and bone erosions throughout the follow-up. All the above PDUS parameters improved from baseline to 12 months. The number of joint with B-mode synovitis, the number of joints with synovial PD signal, and the number of joint sites with bone erosions decreased significantly throughout the follow-up. The number of joints with erosions also decreased but not significantly.

Repeatability

Table 4 displays the intra-acquisition, intra-reader ICCs, the confidence intervals (CI) and the SDD for the IBM, IPD and IER. The ICCs were excellent, reflecting a high degree of repeatability.

Eight (40%) patients showed a decrease in the IBM which was greater than the SDD, 8 (40%) showed a decrease in the IPD which was greater than the SDD, and 4 (20%) showed an improvement in the IER which was greater than the SDD. Five (25%) patients had an increase in the IBM which was greater than the SDD, and only 1 patient had an increase in the IPD which was greater than the SDD and 1 patient a worsening in the IER which was greater than the SDD.

Representative volumetric PDUS images are shown in Figures 1 and 2.

Discussion

To the best of our knowledge, apart from a single case-report (45), this study is the first to assess the responsiveness of RA synovitis and bone erosions evaluated with volumetric PDUS in a multicenter cohort. The PDUS volumes allowed the readers to carefully re-scan the target areas on longitudinal, and transverse planes. The above technology allowed for blindness of the assessors regarding the chronological order of

the PDUS investigations that had previously been acquired. This blinding can be greatly advantageous when PDUS metric properties are tested in open-label uncontrolled trials or observational studies in which knowledge of when all investigated patients have begun to receive effective therapy may introduce assessment biases. In fact, all published studies on PDUS monitoring of RA synovitis but one placebo-controlled, double-blind randomized trial (46) had the above design. In addition, volumetric PDUS may greatly reduce the inter-acquisition variability in multicentre studies due to its automatic sweeping of the scanned area (38,39). Volumetric acquisition requires only knowledge of the anatomic landmarks, correct placement of the probe, use of an appropriate amount of gel and avoidance of movement of the patient and the examiner to obtain US volumetric images with sufficient diagnostic quality. The coronal plane and the reconstruction volume were also available. However, their added value was beyond the scope of this study.

Overall, our results were in accordance with those of previous longitudinal studies that have shown improvement of inflammatory B-mode and PD parameters associated with clinical and laboratory response to biologic therapy in RA patients (23,29-33,35,36). However, as reported in previous studies on RA patients treated with anti-TNF agents, persistent PDUS inflammation was detected in clinically responder patients (18,47). In addition, changes in inflammatory PD parameters in our populations were slower than those reported in RA patients treated with anti-TNF agents (23,30-31,33,36). This difference could be due to the drug (i.e RTX), the characteristics of the population or simply the blinded study design that could minimize assessment biases.

In our study, synovial PD signal (i.e. global index and number/percentage of joints) significantly improved throughout the follow-up. The number of joints with B-mode synovitis significantly improved while B-mode synovitis index, although it also improved, did not do so significantly. These findings were consistent with some previous studies that have shown a greater improvement in Doppler parameters than in B-mode parameters in patients receiving anti-TNF agents. (47). The probably long sustained synovial hypertrophy which was unresponsive to previous treatments (i.e. synthetic DMARDs and anti-TNF agents) in our RA population could have contributed to the lesser improvement in B- mode synovitis as compared to synovial PD signal.

Of particular note was that we found a significant overall decrease in both the index for bone erosions and the number/percentage of joint areas with bone erosions. In 4 patients the improvement in the global index for bone erosions exceeded the SDD.

Similar results have been reported in RA patients treated with biologic therapy (i.e. adalimumab) using computed tomography (CT) and US for assessing bone erosions (18). In particular, it has been shown in randomized controlled trials that RTX treatment can improve clinical parameters and reduced radiographic disease progression in RA patients (48-50). Although we did not measure the size of the erosions, the decrease in the global index for erosions was consistent with the decrease in the number of joint sites with erosions.

Our intra-acquisition, intra-observer reliability was excellent for the assessment of B-mode and PD synovitis and bone erosions. Although we did not tested interobserver reliability, the involved investigators had previously demonstrated good inter-reader reliability in RA abnormalities in multicentre PDUS studies (6,23,39).

The principal limitations in our study were the small population size and the heterogeneity of the patients' characteristics. However, this was a pilot study conducted in accordance with daily clinical practice. In addition to RTX and methotrexate, the patients were treated with oral corticosteroids, and NSAIDs at various dosage levels during the study. These differences in treatment could introduce bias into the study. However, since RTX was indicated because RA remained active despite treatment with synthetic DMARDs and anti-TNF agents, it may be accepted that changes in PDUS parameters were due mainly to the RTX treatment.

In conclusion, the results of this pilot study suggest that volumetric PDUS can be used in multicenter open-label cohort studies on RA patients. The added value of this technology over conventional US could be to minimize assessment biases and reduce acquisition variability.

We would like to thank the rheumatologists from the involved centres who performed the clinical assessments.

REFERENCES

1. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1346-8.
2. Karim Z, Wakefield RJ, Conaghan PG, Lawson CA, Goh E, Quinn MA, et al. The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 2001;44:2932-3.
3. D'Agostino MA, Ayral X, Baron G, Ravaud P, Breban M, Dougados M. Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid injections of symptomatic ankle, hind- and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2005;53:284-92.
4. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002;61:895-904.
5. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-5.
6. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey-scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375-81.
7. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, , Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Research Ther* 2006;8:R110.
8. Koski JM, Alasaarela E, Soini I, Kempainen K, Hakulinen U, Heikkinen JO, et al. Ability of ultrasound imaging to detect erosions in a bone phantom model. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1618-22.
9. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, et al. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1231-6.
10. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-70.

11. Weidekamm C, Koller M, Weber M, Kainberger F. Diagnostic value of high-resolution B-mode and doppler sonography for imaging of hand and finger joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:325-33.
12. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis, compared with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-12.
13. Lopez-Ben R, Bernreuter WK, Moreland LW, Alarcon GS. Ultrasound detection of bone erosions in rheumatoid arthritis: a comparison to routine radiographs of the hands and feet. *Skeletal Radiol* 2004;33:80-84.
14. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R52.
15. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006;65:595-600.
16. Bajaj S, Lopez-Ben R, Oster R, Alarcon GS. Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol* 2007;36:123-8.
17. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, Gandjbakch F, Pensec VD, Cyteval C, et al. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology* 2009;48:1515-9.
18. Døhn UM, Ejbjerg B, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:252-8.
19. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:331-8.
20. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the

metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001;44:2018-23.

21. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, von der Recke P, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, et al. Doppler Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging of Synovial Inflammation of the Hand in Rheumatoid Arthritis. A comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434-41.

22. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 116-24.

23. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler Ultrasound Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2248-56.

24. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An Explanation for the Apparent Dissociation Between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2958-67.

25. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology* 2009;48:1092-7.

26. Saleem B, Brown AK, Quinn M, Karim Z, Hensor EM, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012; doi:10.1136/annrheumdis-2011-200548.

27. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum* 2012; 64:67-76.

28. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Røgind H, Danneskiold-Samsøe B, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2003;62:178-81.

29. Fiocco U, Ferro F, Vezzu M, Cozzi L, Checchetto C, Sfriso P, et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:899-905.

30. 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;65:1433-7.
31. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, Ceccarelli F, Cassarà E, Alessandri C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:35-40.
32. Iagnocco A, Perella C, Naredo E, Meenagh G, Ceccarelli F, Tripodo E, et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol* 2008;27:491-6.
33. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, Reproducibility and Responsiveness of a 12-joint Simplified Power Doppler Ultrasonographic Assessment of Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:512-22.
34. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-201.
35. Ziswiler HR, Aeberli D, Villiger PM, Möller B. High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:939-43.
36. Hammer HB, Sveinsson M, Kongtorp AK, Kvien TK. A 78-joints ultrasonographic assessment is associated with clinical assessments and is highly responsive to improvement in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis starting adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1349-51.
37. Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Vukovic V, Milic V, Simic Pasalic K, et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology* 2012;51:184-90.
38. Filippucci E, Meenagh G, Delle Sedie A, Salaffi F, Riente L, Iagnocco A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XX. Sonographic assessment of hand and wrist joint involvement in rheumatoid arthritis: comparison between two- and three-dimensional ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:197-200.
39. Naredo E, Möller I, Acebes C, Batlle-Gualda E, Brito E, de Agustín JJ, de Miguel E, et al. Three-dimensional volumetric ultrasonography. Does it improve reliability of musculoskeletal ultrasound?. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:79-82.

40. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
41. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010;6:23-3.
42. Wakefield RJ, Balint P, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal Ultrasound Including Definitions for Ultrasonographic Pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485-7.
43. Shourt PE, Fleiss JL. Intraclass correlation: use in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420-8.
44. Wells G, Beaton D, Shea B, Boers M, Simon L, Strand V, et al. Minimal clinically important differences: review of methods. *J Rheumatol* 2001;28:406-12.
45. Meenagh G, Filippucci E, Abbattista T, Busilacchi P, Grassi W. Three-dimensional power Doppler sonography in short-term therapy monitoring of rheumatoid synovitis. *Rheumatology* 2007;46:1736.
46. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1107-16.
47. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Karim Z, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis rheum* 2009; 60:1915-22.
48. Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
49. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21.
50. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid

arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1158-61.

Tables

Table 1. Mean \pm SD (range) values for clinical, laboratory, and PDUS parameters at the baseline and follow-up assessments

Parameter	Baseline	6 months	12 months
DAS 28	6.1 \pm 1.2 (2.8-7.6)	4.6 \pm 1.5 (2.3-7.3)	3.8 \pm 1.3 (1.7-6.2)
HAQ	1.7 \pm 0.7 (0-2.5)	1.1 \pm 0.6 (0-2.4)	1.0 \pm 0.7 (0-2.5)
ESR, mm/hour	40 \pm 30 (3-120)	26 \pm 22 (4-93)	22 \pm 17 (5-66)
CRP, mg/liter	20 \pm 21 (2-75)	13 \pm 18 (0.1-73)	10 \pm 17 (0.5-95)
IBM	9.6 \pm 3.4 (4-17)	9.5 \pm 3.7 (1-16)	8.5 \pm 3.6 (2-16)
IPD	2.4 \pm 2.6 (0-10)	1.5 \pm 2.4 (0-8)	1.4 \pm 2.1 (0-8)
IER	7.7 \pm 6.3 (0-22)	8.0 \pm 5.0 (0-16)	5.4 \pm 4.2 (0-14)

PDUS, power Doppler ultrasound; DAS, Disease Activity Score; HAQ, Health Assessment Questionnaire; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; IBM, global index for B-mode synovitis; IPD, global index for synovial PD signal; IER, global index for bone erosions.

Table 2. Mean (95% CI) changes and p values in clinical, laboratory and PDUS parameters throughout the follow-up

Parameter	Baseline-6 months	Baseline-12 months
DAS 28	1.5 (1.0-2.1); p<0.0005	2.3 (1.6-3.1); p<0.0005
HAQ	0.6 (0.2-0.9); p=0.001	0.7 (0.4-1.0); p<0.0005
ESR, mm/hour	11.5 (1.4-21.5); p=0.014	17.9 (5.9-29.9) ;p=0.006
CRP, mg/liter	6.1 (-0.5-14.8); p=0.086	10.2 (2.7-23.2) ;p=0.022
IBM	0.1(-1.9-2.0); p=0.882	1.2 (-0.8-3.1); p=0.222
IPD	0.9 (0.0-1.8); p=0.064	1.0 (0.2-1.8); p=0.021
IER	-0.3(-2.1-1.5); p=0.747	2.3 (0,2-4.4); p=0.035

CI, confidence interval; PDUS, power Doppler ultrasound; DAS, Disease Activity Score; HAQ, Health Assessment Questionnaire; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; IBM, global index for B-mode synovitis; IPD, global index for synovial PD signal; IER, global index for bone erosions.

Table 3. Number and percentage of joints/sites with PDUS findings throughout the follow-up.

Parameter	Baseline	6 months	12 months	P
n (%) of joints with B-mode synovitis	145 (65.9)	140 (63.6)	126 (57.3)	0.048
n (%) of joints with synovial PD signal	36 (16.4)	24 (10.9)	23 (10.5)	0.010
n (%) of joint sites with bone erosions	108 (45.0)	116 (48.3)	86 (35.8)	< 0.0005
n (%) of joints with bone erosions	58 (72.5)	56 (70.0)	49 (61.3)	0.054

n, number; PD, power Doppler

Table 4. Intra-acquisition, intra-reader reliability and SDD for the PDUS parameters

PDUS parameter	ICC	95% CI	SDD
IBM	0.97	0.87-0.99	2.5
IPD	0.92	0.58-0.98	1.5
IER	0.99	0.93-0.99	3.4

PDUS, power Doppler ultrasound; ICC, intraclass correlation coefficient; CI, confidence interval; SDD, smallest detectable difference; IBM, global index for B-mode synovitis; IPD, global index for synovial PD signal; IER, global index for bone erosions.

Figures

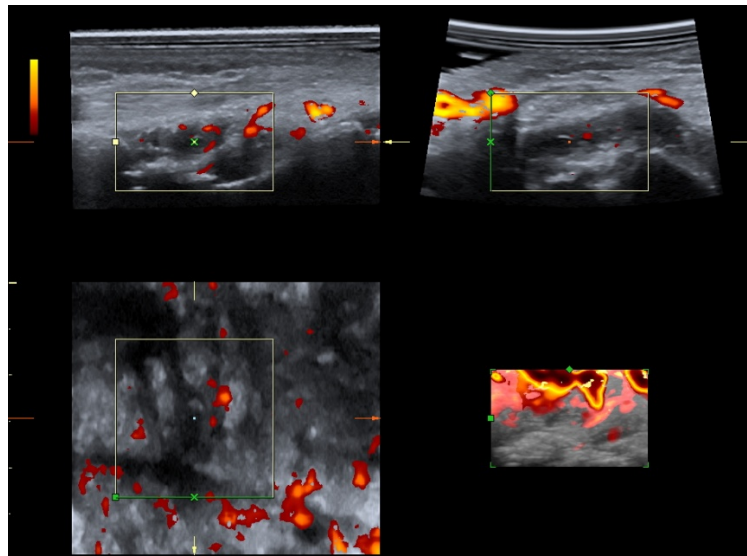


Figure 1. Volumetric PDUS image of the dorsal aspect of the radiocarpal and midcarpal joints. The longitudinal (L), transverse (T), and coronal (C) planes at the selected anatomic level of the joints and the reconstruction volume (R) are shown. Wrist was globally scored moderate on both B-mode and power Doppler mode. r, radius; l, lunate; c, capitate.

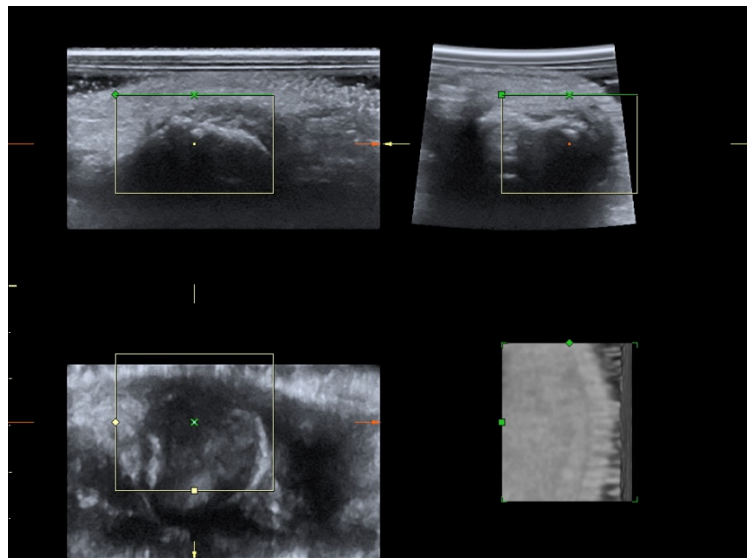


Figure 2. Volumetric B-mode image of the radial aspect of the second metacarpophalangeal joint. The longitudinal (L), transverse (T), and coronal (C) planes at the selected anatomic level of the joints and the reconstruction volume (R) are shown. A bone erosion is visualized at the metacarpal head in two perpendicular planes. mc, metacarpal bone.

▪ **METODOS Y RESULTADOS DEL TERCER OBJETIVO**

Rheumatology Advance Access published October 12, 2012

RHEUMATOLOGY

Concise report

doi:10.1093/rheumatology/kes260

Automated radiofrequency-based US measurement of common carotid intima-media thickness in RA patients treated with synthetic vs synthetic and biologic DMARDs

Esperanza Naredo¹, Ingrid Möller², Alfonso Corrales³, David A. Bong², Tatiana Cobo-Ibáñez⁴, Hector Corominas⁵, Ma Luz Garcia-Vivar⁶, Pilar Macarrón⁷, Teresa Navio⁸, Patricia Richi⁴, Annamaria Iagnocco⁹, Jesús Garrido¹⁰ and David Martínez-Hernández¹¹

Medición automática por radiofrecuencia del espesor íntima-media de la arteria carótida común en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos sintéticos versus biológicos

Se estudiaron prospectivamente 94 pacientes con artritis reumatoide (45 tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y 49 tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos) y 94 controles sin enfermedad inflamatoria, pareados para edad y sexo en 7 centros. Se recogieron los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide y los controles y las características de la enfermedad en los primeros. La medición ecográfica del espesor íntima-media de la arteria carótida común se obtuvo mediante radiofrecuencia en los pacientes y controles por el mismo investigador en cada centro, ciego a los datos clínicos de los pacientes.

No hubo diferencias significativas en los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular ni enfermedad cardiovascular entre los pacientes con artritis reumatoide y los controles. Entre los pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos había un número significativamente mayor de fumadores ($p = 0,036$) y de pacientes con anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico ($p=0,043$) y la duración de la enfermedad y del tratamiento con corticosteroides era significativamente mayor ($p<0,0005$) que en los pacientes con artritis reumatoide tratados sólo con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos. El espesor íntima-media carotideo mostró una correlación positiva con la edad en los controles (coeficiente de correlación de Pearson 0,51), en los pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (coeficiente de correlación de Pearson 0,49) y en los pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos (coeficiente de correlación de Pearson 0,72). El espesor íntima-media carotideo medio fue significativamente mayor en los pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos que en los controles (591,4 (98,6) micrometros (μm) vs 562,1 (85,8) μm ; $p = 0,035$) y que en los pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos (591,4 (98,6) μm vs 558,8 (95,3) μm ; $p= 0,040$). No hubo diferencias significativas en el espesor íntima-media carotideo medio entre los pacientes con artritis

reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos y los controles ($p=0,997$).

Title. Automated radiofrequency-based ultrasound measurement of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients treated with synthetic versus synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs

Authors. Esperanza Naredo, MD¹; Ingrid Möller, MD²; Alfonso Corrales, MD³; David A. Bong, MD²; Tatiana Cobo-Ibáñez, MD⁴; Hector Corominas, MD⁵; M^a Luz Garcia-Vivar, MD⁶; Pilar Macarrón, MD⁷; Teresa Navio, MD⁸; Patricia Richi⁴, MD; Annamaria Iagnocco, MD⁹; Jesús Garrido, PhD¹⁰; David Martínez-Hernández, PhD¹¹.

From the Department of Rheumatology

¹ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

² Instituto Poal, Barcelona, Spain

³ Hospital de Valdecilla, Santander, Spain

⁴ Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain

⁵ Hospital Moisès Broggi de Sant Joan Despí, Barcelona, Spain

⁶ Hospital Basurto, Bilbao, Spain

⁷ Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

⁸ Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain

⁹ Sapienza Università di Roma, Rome, Italy

From the Department of Social Psychology and Methodology

¹⁰ Faculty of Psychology, Autónoma University of Madrid, Madrid, Spain

From the Department of Preventive Medicine and Public Health

¹¹ Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain.

Corresponding author: Esperanza. Naredo, M.D. Dr Alvarez Sierra 4, 4º A, 28033 Madrid, Spain. E-mail: enaredo@ser.es. Telephone number: 34-91-4818000.

Short title. Radiofrequency-based measurement of carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis treated with synthetic versus biologic disease-modifying antirheumatic drugs

Author contributions

Study design. Esperanza Naredo, Ingrid Möller, Annamaria Iagnocco

Acquisition of data. Alfonso Corrales, David A. Bong, Tatiana Cobo, Hector Corominas, M^a Luz Garcia-Vivar, Pilar Macarrón, Teresa Navio, Patricia Richi

Analysis and interpretation of data. Esperanza Naredo, Jesús Garrido, David Martínez-Hernández

Manuscript preparation. Esperanza Naredo.

Statistical analysis. Jesús Garrido.

UCB Pharma, S.A provided funding necessary to conduct this study. UCB Pharma, S.A did not participate in the study design, data collection, data analysis, or writing of the manuscript.

Abstract

Objective. To compare the carotid intima-media thickness (IMT) assessed with automated radiofrequency (RF)-based ultrasound (US) in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with synthetic versus synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and controls.

Methods: Ninety-four RA patients and 94 sex and age-matched controls were prospectively recruited at 7 centres. Cardiovascular (CV) risk factors and comorbidities, RA characteristics and therapy were recorded. Common carotid artery (CCA)-IMT was assessed in RA patients and controls with automated RF-based US by the same investigator at each centre.

Results. Forty-five (47.9%) RA patients had been treated with synthetic DMARDs and 49 (52.1%) with synthetic and biologic DMARDs. There were no significant differences between the RA patients and controls in demographics, CV comorbidities and CV disease. There were significantly more smokers among RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs ($p=0.036$). Disease duration and duration of corticosteroid and synthetic DMARD therapy was significantly longer in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs ($p<0.0005$). The mean CCA-IMT was significantly greater in RA patients treated only with synthetic DMARDs than in controls (591.4 ± 98.6 versus 562.1 ± 85.8 ; $p=0.035$) and in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs (591.4 ± 98.6 versus 558.8 ± 95.3 ; $p=0.040$). There was no significant difference between the mean CCA-IMT in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs and controls ($p=0.997$).

Conclusions. Our results suggest that RF-based measurement of CCA-IMT can discriminate between RA patients treated with synthetic DMARDs versus RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs.

Keywords: ultrasound, carotid intima-media thickness, rheumatoid arthritis, radiofrequency.

Introduction

There is a body of evidence that supports the pathogenic role of chronic inflammation in atherosclerosis (1-5). This condition and its consequent cardiovascular (CV) events are largely responsible for the increased morbidity and mortality risk in rheumatoid arthritis (RA) patients (6-10).

Intima-media wall thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA) measured by B-mode ultrasound (US) is increasingly used as a valid non-invasive surrogate marker of atherosclerosis and an end point of cardiovascular disease, independent of traditional CV risk factors, in observational and interventional studies (11-14). In RA patients, increased CCA-IMT assessed by US has shown independent predictive value in relation to both subclinical atherosclerosis and CV events (15,16).

In different RA populations with early or established disease and with and without classical CV risk factors a significantly increased CCA-IMT has been demonstrated as compared with matched controls (5,17-23). Two systematic literature review and meta-analyses have reinforced this evidence (24,25). CCA-IMT correlated positively with disease duration and clinical and laboratory parameters of inflammatory activity on the one side (17,18,21,22,23) and with age and traditional CV risk factors on the other side (17,18,21,23) in the above published studies. Some studies have reported that the suppression of inflammation by biologic therapies (e.g. tumor necrosis factor (TNF) blocking agents) has a protective effect against developing atherosclerosis and CV events (26-30).

In the above literature, the CCA-IMT was measured online or offline from B-mode images by manual, semi-manual or automated detection of the lumen-intima and media-adventitia interfaces over an artery segment (31). These methods are highly machine- and operator-dependent, require substantial specific training, and can be time consuming. US technology based on radiofrequency (RF) provides an automated method for measuring carotid IMT which is uninfluenced by the B-mode image quality and less dependent on the experience in vascular US of the examiner (32).

We have previously demonstrated multi-examiner reproducibility and feasibility of automated RF-based CCA-IMT measurement performed by rheumatologists in RA patients (33). In addition, the above method has shown good agreement with the conventional B-mode US measurement of CCA-IMT (33-35).

The objective of this multicentre study was to compare the CCA-IMT measured by automated radiofrequency (RF)-based ultrasound (US) in rheumatoid arthritis (RA)

patients treated with synthetic versus synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and controls.

Methods

Study population

Ninety-four patients with RA according to the American College of Rheumatology 1987 criteria (36) who consecutively attended the outpatient rheumatology clinics and 94 sex and age-matched controls were prospectively recruited at 7 centres.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethical committee of the involved centres. Written informed consent was obtained from all patients before the study.

Clinical and laboratory assessment

The following demographic and clinical data were recorded for each RA patient and control at study enrollment: age, sex, and history of CV risk factors and diseases. Each subject was questioned about the following comorbidities and CV risk factors: hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, renal insufficiency, obesity, hyperuricemia or gout, peripheral atherosclerotic arterial disease, coronary artery disease or events, cerebrovascular events, family history (i.e. first grade relatives) of early (< 50 years) cardiovascular events, and current or past smoking habit. These comorbidities were defined according to published criteria (16) (supplementary text) In addition, the following data were recorded for RA patients: disease duration and corticosteroids, synthetic and biologic DMARDs received for RA.

RA patients and controls underwent clinical assessment at study entry that consisted of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), waist circumference (at the level of the cranial edge iliac crest), and body mass index (BMI). RA activity was estimated by calculating the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) for each RA patient. Functional ability was evaluated with a self-assessment Spanish version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). Erythrocyte sedimentation rate (ESR) [normal 10–20 mm/hour], C- reactive protein (CRP) [normal 0–10 mg/liter], rheumatoid factor (RF) [normal 0-15 IU/ml], and anti-citrullinated protein antibody (ACPA) [normal 0-20 U] were also obtained at study enrollment.

Automated RF-based US measurement of CCA-IMT

CCA-IMT was assessed in both RA patients and controls by the same investigator at each centre, blinded to clinical and laboratory data with 7 commercially available real-time scanners (i.e. 5 MyLab 25 Gold, 2 Mylab 70, Esaote, Genoa, Italy) equipped with 7-12 MHz linear transducers and the same automated software guided technique RF-Quality Intima Media Thickness (QIMT, Esaote, Maastricht, Holland). These investigators were expert in musculoskeletal (MS) US and had demonstrated good inter- and intraobserver reliability in measuring CCA-IMT in RA patients (33).

IMT was measured at the posterior wall of the right and left CCA, 10 millimetres (mm) from the carotid bifurcation, over the proximal 15 mm-long segment. The patients were placed in the supine position with their heads slightly bent to the opposite direction of the examination side. The right CCA was first identified in B-mode, in a transverse view and followed from the proximal part to the bulb origin. Immediately after, the CCA and the most proximal part of the bulb were imaged in a longitudinal view from a lateral approach (Supplementary Figure 1). The QIMT software was enabled by pressing a specific button at the scanner keyboard. A 15-mm-long region of interest (ROI) and a reference line on the left were superimposed on the B-mode image. The vertical reference line was placed on the bulb origin. The distance between this line and the left margin of the ROI was 10 mm. The ROI was positioned so that a marker in the middle of the reference line was located in the centre of the artery lumen. The mean and standard deviation (SD) of the IMT values from the last 6 cardiac cycles were continuously calculated by the system and displayed on the left side of the image. According to the manufacturers, the SD should be less than 20 micrometres (μm) to maximise the quality and accuracy of the IMT measurements. As soon as the SD was less than 20 μm for the first time during the measurement process, the investigators froze the image and collected the mean IMT value for analysis. The QIMT values were expressed in μm (Supplementary Figure 2) This procedure was repeated on the left CCA.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS, version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Quantitative variables were presented as the mean \pm SD and range or median and interquartile range (Q_1 - Q_3) depending on normality assumption checked with Kolmogorov-Smirnov test. Qualitative variables were summarized as absolute and

relative frequencies. T test or Mann-Whitney test were used to compare means between two independent samples depending on assumptions for parametric tests, and 1-factor ANOVA and post-hoc Tukey test or Kruskal-Wallis and Mann-Whitney test with Bonferroni correction to compare means between three independent samples. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used to compare frequencies. Correlations between quantitative variables were analyzed by Pearson's correlation coefficient. P values less than 0.05 were considered significant.

Results

Sample characteristics

The studied population comprised 188 subjects, 22 (11.7%) men and 166 (88.3%) women, 94 RA patients and 94 sex and age-matched controls. Of the 94 RA patients, 45 (47.9%) had been treated with synthetic DMARDs (mainly methotrexate and leflunomide) and 49 (52.1%) with synthetic and biologic DMARDs (i.e. adalimumab, infliximab, etanercept, rituximab, tocilizumab, abatacept, golimumab, ofatumumab); 24 patients had received 1 biologic agents, 19 patients had received 2 biologic agents, and 6 patient had received 3 biologic agents. Seventy-five (80%) patients had received systemic corticosteroids. The control group comprised 86 volunteers without rheumatic diseases and 8 patients with non-inflammatory rheumatic diseases (i.e. fibromyalgia, 2 patients; osteoarthritis, 2 patients; rotator cuff tendinopathy, 2 patients; osteoporosis, 1 patient; mechanical dorsalgia, 1 patient).

Table 1 displays demographics, clinical and laboratory data in RA patients who had received only synthetic DMARDs, RA patients who had received synthetic and biologic DMARDs and controls. There were no significant differences between the three groups in demographics, CV comorbidities, CV events and family history of CV disease. There were significantly more smokers among RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs than among both, RA patients treated only with synthetic DMARDs and controls ($p=0.036$). Disease duration and duration of corticosteroid and synthetic DMARD therapy was significantly longer in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs than in RA patients treated only with synthetic DMARDs ($p<0.0005$). The median HAQ and the number (percentage) of positive ACPA patients were also significantly higher in RA patients who had received synthetic and biologic agents as compared with RA patients who had received only synthetic DMARDs

($p=0.029$ and $p=0.043$, respectively). There were no significant differences between both groups in DAS28, RF, ESR and CRP values.

CCA-IMT in RA patients and controls

CCA-IMT measurements ranged from 349 to 744 μm in the control group, from 377 to 851 μm in the RA group treated with synthetic DMARDs and from 300 to 773 μm in the RA group treated with synthetic and biologic DMARDs. CCA-IMT correlated significantly with age in the three groups. These correlations were as follows: $r=0.51$, $p< 0.0005$ for controls; $r=0.49$, $p= 0.001$ for RA patients treated with synthetic DMARDs; and $r=0.72$, $p< 0.0005$ for RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs. Table 2 displays the CCA-IMT values in AR patients and controls. There were significant differences between the three groups ($p=0.023$). Post-hoc Tukey's pairwise comparisons showed that the mean CCA-IMT was significantly greater in RA patients treated only with synthetic DMARDs than in controls ($p=0.035$). In addition, the mean CCA-IMT was significantly greater in RA patients treated only with synthetic DMARDs than in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs ($p=0.040$). There was no significant difference between the mean CCA-IMT in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs and controls ($p=0.997$).

Discussion

The growing body of evidence of the increased CV risk in RA patients has led the rheumatologist community to recognize the importance of this in clinical practice and research (5-10,15,16,37).

Several CV scientific societies have reported that CCA-IMT assessment should be included in the routine assessment of CV risk (13,37). The criterion validity of CCA-IMT US measurement has been established in histological studies (38). The added value of CCA-IMT in CV risk assessment has been shown also in RA patients (15,16).

In our study, we found a significantly greater CCA-IMT in AR patients treated with synthetic DMARDs than in sex and age-matched controls who, in addition, did not show differences in CV risk factors and comorbidities as compared with the above RA population. This result was in accordance with those of previous studies that compared RA patients receiving the above therapy with controls (5,17,18,21-23). Additionally, we found a significantly greater CCA-IMT in RA patients treated only with synthetic DMARDs than in RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs despite

significantly longer disease duration, higher number of smokers and worse HAQ in this latter group. However, the CCA-IMT was comparable in the latter RA population and controls. This cross-sectional finding is consistent with the results of some longitudinal studies that have shown significantly greater increase of CCA-IMT in RA patients receiving synthetic DMARDs as compared with RA patients receiving biologic therapy (28-30). It can also be argued that the longer synthetic DMARDs and corticosteroid therapy might have contributed to the smaller CCA-IMT in patients treated with synthetic and biologic therapy. However, the influence of both treatments on the CCA-IMT has not been firmly elucidated (16,39).

Some limitations in our study should be noted. The type of study, being cross-sectional, limited any prediction or causality assessment. In addition, the low prevalence of CV comorbidities did not allow us to analyse their relation with the CCA-IMT in the studied populations.

In conclusion, our results suggest that RF-based measurement of CCA-IMT was able to discriminate between RA patients treated with synthetic DMARDs versus RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs and that biologic therapy may have a protective effect on the increased carotid IMT and atherosclerotic process widely described in the literature on RA patients. Further longitudinal studies on the long-term effect of synthetic and biologic treatment on carotid IMT are warranted.

Key messages.

CCA-IMT was greater in RA patient with DMARDs as compared with those with biologic therapy.

Biologic therapy may have a protective effect on atherosclerotic process in RA patients.

Implementation of CCA-IMT assessment in rheumatology practice may provide additional value to RA management.

Disclosure statement: There are no conflicts of interest.

References

1. Folson AR, Aleksinc N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (AIRC) study. *Am Heart J* 2002;144:233-8.
2. Pradhan AD, Manson JE, Rossoux JE et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease – prospective analysis from the Women’s Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002;288:980-7.
3. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281-92.
4. Akhavan MA, Larsen H, Paleolog E. Circulating endothelial progenitor cells as a link between synovial vascularity and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:83-90.
5. Ciftci O, Yilmaz S, Topcu S, et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2008; 198:332-7.
6. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated to accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
7. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLADRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:125-32.
8. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7 .
9. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:419-24.
10. Kitas GD, Gabriele SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14.
11. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005;36:1741-5.
12. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide range. Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.

13. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111
14. Polak JF, Person SD, Wei GS, et al. Segment-specific association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors. The Coronary Artery Risk development in Young Adult (CARDIA) Study. *Stroke* 2010;41:9-15.
15. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:407-13.
16. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:366-71.
17. Pahor A, Hojs R, Gorenjak M, Rozman B. Accelerated atherosclerosis in premenopausal female patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*; 2006;27:119-123.
18. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R116.
19. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2009;48:834-9.
20. Pieringer H, Schumacher S, Stuby U, Biesenbach G. Augmentation Index and Large-Artery Remodeling in Patients with Longstanding Rheumatoid Arthritis Compared with Healthy Controls. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39:163-9.
21. Ristić GG, Lepić T, Glisić B, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology* 2010;49:1076-81.
22. Targonska-Stepniak B, Drelich-Zbroja A, Majdan M. The relationship between carotid intima-media thickness and the activity of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17:249-55.
23. Chatterjee Adhikari M, Guin A, Chakraborty S, Sinhamahapatra P, Ghosh A. Subclinical Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction in Patients with Early

Rheumatoid Arthritis as Evidenced by Measurement of Carotid Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Vasodilatation: An Observational Study. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:669-75.

24. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1014-26.

25. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:389-97.

26. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.

27. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:880-5.

28. Del Porto F, Lagona B, Lai S, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46:1111-5.

29. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3216-25.

30. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-Year Anti-TNF- α Therapy on Aortic Stiffness, Carotid Atherosclerosis, and Calprotectin in Inflammatory Arthropathies: A Controlled Study. *Am J Hypertens*. 2012 Mar 1. doi: 10.1038/ajh.2012.12.

31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75-80.

32. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, Brands PJ, Willingers JM, Reneman RS. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23:1017-23.

33. Naredo E, Möller I, Gutierrez M, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1860-64.
34. Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, Mess WH, Hoeks AP. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med.* 2009;30:459-65.
35. Di Geso L, Zardi EM, Afeltra A, et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2012 Jan 4.
36. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
37. Peters MJ, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
38. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6.
39. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011;78:23-30.

Tables

Table 1. Demographics, clinical and laboratory data in RA patients who had received synthetic DMARDs, RA patients who had received synthetic and biologic DMARDs and controls.

Clinical and laboratory data	RA patients treated with synthetic DMARDs (n=45)	RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs (n=49)	Controls (n=94)	p values
Age (years), mean (SD)	44.8 (9.2)	44.9 (8.5)	44.7 (8.7)	0.983
Sex, women, n (%)	39 (86.7)	44 (89.8)	83 (88.3)	0.895
BMI (Kg/m ²), mean (SD)	25.9 (5.2)	24.3 (3.7)	24.3 (4.3)	0.099
WC (cm), mean (SD)	87.2 (12.6)	82.8 (11.6)	82.2 (11.8)	0.067
SBP (mm Hg), mean (SD)	122.2 (15.8)	119.2 (15.6)	117.0 (14.9)	0.171
DBP(mm Hg), mean (SD)	76.7 (10.0)	73.8 (8.8)	75.0 (9.0)	0.322
Hypertension, n (%)	5 (11.1)	6 (12.2)	10 (10.6)	0.959
Diabetes mellitus, n (%)	2 (4.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0.193
Dyslipidemia, n (%)	11 (24.4)	9 (18.4)	11 (11.7)	0.153
Renal insufficiency, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Obesity, n (%)	4 (8.9)	4 (8.2)	7 (7.4)	0.956
Hyperuricemia, n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.202
Gout, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
PAD, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0.605
CAD, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
CBE, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
FH, n (%)	6 (13.3)	8 (16.7)	16 (17.2)	0.840
Smoking habit, n (%)				
Current	10 (22)	20 (41)	19 (20)	0.036
Past	8 (18)	11 (22)	16 (17)	
Never	27 (60)	18 (37)	59 (63)	
RA duration (months), median (Q ₁ -Q ₃)	48.0 (12.0-86.5)	84.0 (53.0-164.0)	NA	<0.0005
SDMARDs duration (months), median (Q ₁ -Q ₃)	10.0 (0.0-32.0)	40.5 (14.0-81.0)	NA	<0.0005
Corticosteroids duration (months), median (Q ₁ -Q ₃)	21.0 (8.0-58.0)	55.0 (25.0-146.3)	NA	<0.0005
BDMARDs duration (months), median (Q ₁ -Q ₃)	NA	32.0 (11.3-58.3)	NA	NA
DAS28, mean (SD)	3.17 (1.39)	3.35 (1.36)	NA	0.536

HAQ, median (Q ₁ -Q ₃)	0.37 (0.00-1.37)	0.88 (0.19-1.38)	NA	0.029
RF, n (%)	32 (72.7)	34 (70.8)	NA	0.840
ACPA, n (%)	24 (55.8)	35 (76.1)	NA	0.043
ESR (mm/h), mean (SD)	17.9 (14.5)	23.0 (20.9)	NA	0.199
CRP (mg/L), mean (SD)	4.6 (7.6)	5.4 (7.1)	NA	0.619

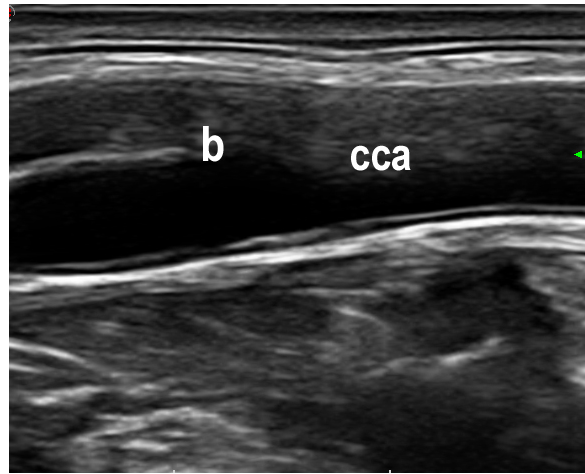
n, number; DMARDs; disease-modifying antirheumatic drugs; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PAD, peripheral atherosclerotic arterial disease; CAD, coronary artery disease or events; CBE, cerebrovascular events; FH, family history (i.e. first grade relatives) of early (< 50 years) cardiovascular events; RA, rheumatoid arthritis; SDMARDs, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; BDMARDs, biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DAS, Disease Activity Score; HAQ, Health Assessment Questionnaire; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated protein antibody; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C- reactive protein; NA, not applicable.

Table 2. Vascular assessment (CCA-IMT) values in AR patients and controls

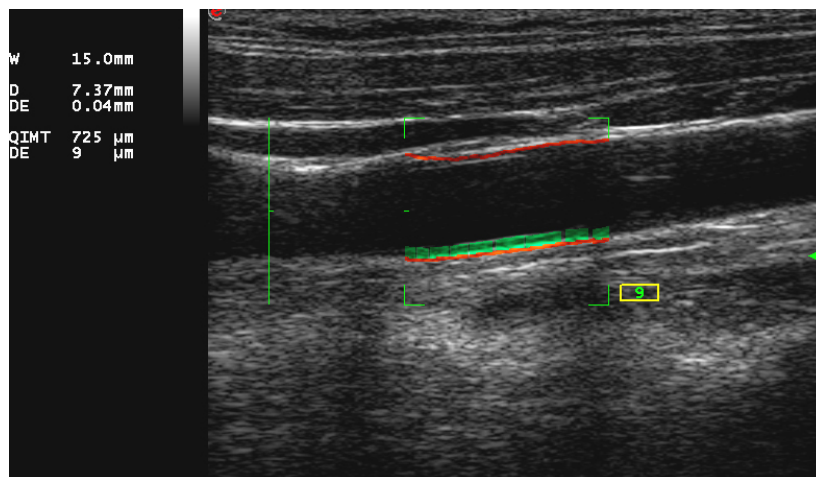
Vascular assessment	RA patients treated with synthetic DMARDs (n=45)	RA patients treated with synthetic and biologic DMARDs (n=49)	Controls (n=94)	ANOVA p value
CCA-IMT (μm), mean (SD)	591.4 (98.6)	558.8 (95.3)	562.1 (85.8)	0.023

RA, rheumatoid arthritis; CCA, common carotid artery; IMT, intima-media thickness; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs

Supplementary Figures



Supplementary Figure 1. Ultrasound B-mode longitudinal view of the right common carotid artery and the carotid bifurcation. cca, common carotid artery; b, bulb



Supplementary Figure 2. Radiofrequency-based measurement of the common carotid intima-media thickness (CCA-IMT). The green discontinuous box represents the region of interest. The green mark is positioned in the centre of the artery lumen. The green vertical line is placed on the bulb origin. The green horizontal thick line appears superimposed on the B-mode image of the intima-media of the CCA far wall. On the left side of the image the following data are displayed: width of the region of interest (W), mean and standard deviation (DE) of the vessel diameter (D) from the last 6 cardiac cycles, and mean and SD of the CCA-IMT from the last 6 cardiac cycles. The QIMT value is expressed in micrometres (μm). The number in the yellow box indicates the SD which is shown in green if less than 20.

DISCUSSION

DISCUSIÓN

La ecografía del aparato locomotor se ha incorporado progresivamente a la clínica reumatológica, sobre todo en Europa (249), como instrumento de exploración añadido y complementario a la evaluación clínica. Esta técnica realizada por reumatólogos, al lado del paciente, en el mismo espacio y tiempo que la visita clínica aporta datos muy útiles, morfológicos y funcionales, sobre las estructuras anatómicas y sus alteraciones patológicas implicadas en las enfermedades reumatológicas. La comunidad científica y la sociedad exigen, sin embargo, que las tecnologías diagnósticas no sólo muestren la anatomía y la función, sino que cumplan una jerarquía de niveles de eficacia diagnóstica (ensayo clínico) o efectividad diagnóstica (práctica clínica) y aporten pruebas de que, como fin último, mejoran la salud de los pacientes a un coste asumible (250-252). Esta jerarquía de eficacia/efectividad diagnóstica comprende seis niveles que han sido bien establecidos en la literatura radiológica (250):

- Capacidad técnica: calidad técnica de las imágenes y fiabilidad.
- Agudeza diagnóstica: capacidad para diagnosticar de forma veraz los hallazgos patológicos.
- Impacto diagnóstico: influencia de la prueba diagnóstica en el proceso diagnóstico.
- Impacto terapéutico: influencia de la prueba diagnóstica en las decisiones terapéuticas.
- Impacto sobre el paciente: capacidad de la prueba diagnóstica para mejorar la duración o la calidad de la vida del paciente.
- Impacto social: coste-efectividad y coste-utilidad.

El acrónimo OMERACT, de “Outcomes Measures in Rheumatology” (“Medidas de Desenlace en Reumatología”) fue acuñado en 1.992 en una conferencia internacional en Maastricht, Holanda, en la cual múltiples iniciativas, desarrolladas en la década previa, culminaron por fin en un documento de consenso sobre las medidas de desenlace en los ensayos clínicos en la AR. Desde entonces, OMERACT ha funcionado como un

grupo informal de profesionales interesados en la medición de desenlaces en reumatología, sobre todo enfocado al ensayo clínico pero también a la práctica clínica, bajo el paraguas de la Liga Internacional de Reumatología y la Organización Mundial de la Salud (121). Los diversos grupos de expertos que participan en las conferencias bianuales OMERACT trabajan para alcanzar consensos respecto a las variables que debe ser medidas y cómo debe ser medidas en las diferentes situaciones clínicas en las enfermedades reumatológicas. Para ello, se sigue una metodología que consiste en la revisión de la literatura y búsqueda de evidencia sobre el tema objeto de estudio, selección y propuesta de medidas e instrumentos de medida y posterior evaluación de su aplicabilidad. Finalmente, los resultados del mencionado trabajo, tras amplia discusión entre el grupo, se someten a aprobación por consenso entre los expertos involucrados, generalmente por procesos Delphi en las fases iniciales y por votación directa en las fases finales. Asimismo, se consensúan las agendas de investigación que los subgrupos componentes de OMERACT llevarán a cabo en el futuro inmediato. El concepto de aplicabilidad de las medidas de desenlace y los instrumentos para medir éstas incluye tres aspectos complementarios que constituyen el llamado “filtro OMERACT”: verdad, discriminación y factibilidad. Estos atributos de las medidas e instrumentos de desenlace tienen diferente importancia según que el propósito de la medición sea diagnosticar, pronosticar o medir cambios en el tiempo como respuesta a tratamientos de la enfermedad o a su evolución espontánea. “Verdad” se refiere a las facetas de la validez: aspecto, contenido, criterio y constructo. “Discriminación” incluye la fiabilidad y la sensibilidad al cambio. “Factibilidad” se refiere a todos los aspectos que hacen posible el uso de las medidas e instrumentos de medida como la disponibilidad, requerimientos para su realización e interpretación, tiempo, espacio y coste.

Las técnicas de imagen y los hallazgos patológicos que son capaces de detectar son instrumentos de medida y medidas de desenlace ampliamente empleados en medicina, en general y en reumatología, en particular. Por ello, una parte importante del contenido del trabajo de OMERACT está ocupado por las modalidades de imagen diagnósticas. Los componentes del filtro OMERACT se relacionan con los niveles de eficacia diagnóstica previamente expuestos (250). La verdad se relaciona con la capacidad técnica y la agudeza diagnóstica, la discriminación con el impacto diagnóstico, terapéutico y sobre el paciente y la factibilidad con la capacidad técnica y el impacto social.

En el 2.004 se creó un subgrupo en OMERACT con la tarea de estudiar los atributos de la ecografía y los hallazgos ecográficos en las enfermedades reumatológicas, inicialmente inflamatorias y posteriormente también degenerativas y microcristalinas (122-126). Este subgrupo ha llevado a cabo una tarea de estandarización de la exploración e interpretación de la sinovitis en la AR con ulterior demostración de apropiada fiabilidad del método de medición de la sinovitis y de la sinovitis ecográfica como medida de desenlace, lo cual ha dado sus frutos con la aceptación por parte del grupo OMERACT de la sinovitis ecográfica como medida de desenlace secundaria en los ensayos clínicos en AR. Además de esta tarea, que ha durado casi 8 años, diversas iniciativas centradas en otros cambios patológicos detectables por ecografía, en otras enfermedades reumatológicas, se han puesto en marcha en diferentes momentos. Los estudios que comprenden esta tesis doctoral han evaluado diferentes aspectos de la aplicabilidad de la ecografía como instrumento de medición de desenlace articulares y extra-articulares en la AR (253-255).

Fiabilidad de un método consensuado de cuantificación ecográfica de tenosinovitis en la artritis reumatoide

A pesar de que la ecografía de alta frecuencia es una técnica óptima para evaluar las alteraciones de tendones superficiales como los de las mano y los pies, asiento de inflamación y daño estructural en la AR y otras artritis crónicas, una revisión sistemática de la literatura que recientemente llevamos a cabo mostró una escasez de datos respecto a las propiedades métricas de la ecografía en estos procesos (215). Ello motivó nuestro interés en este campo. Nuestro proyecto se inició con la estandarización de la técnica de exploración de los tendones entre los expertos involucrados en el grupo OMERACT, prosiguió con un procesos de consenso de las definiciones de las lesiones ecográficas elementales componentes de la tenosinovitis y de la propia tenosinovitis ecográfica, así como de un sistema de cuantificación de la tenosinovitis ecográfica y culminó con la evaluación de la fiabilidad intra e interobservador, entre múltiples exploradores, del método de cuantificación, desarrollado en las fases previas, en pacientes con AR.

Para el proceso de consenso empleamos el método Delphi, que debe su nombre al oráculo de la ciudad de Delfos de la Antigua Grecia y ha sido ampliamente utilizado desde mediados del siglo XX en áreas controvertidas de la medicina y otros campos, donde las pruebas científicas no eran suficientes o concluyentes (256-258). Este método

consiste en un proceso estructurado que comprende rondas consecutivas de cuestionarios mediante los que se expresan y tratan de acercar las opiniones y posturas de expertos ante el tema plantado hasta llegar a un grado de acuerdo o desacuerdo mayoritario del grupo en los puntos objeto de debate. Tras la finalización del proceso, los acuerdos alcanzados son asumidos por el grupo. El método Delphi se ha utilizado con éxito en diferentes áreas de investigación en las ciencias de la salud, en protocolos clínicos y guías de práctica clínica y en el desarrollo del curriculum de profesionales (259,260). Nuestra elección de este método para nuestro trabajo se debió a algunas de sus importantes ventajas como la posibilidad de participación de un número alto de expertos sin barreras geográficas, su mínimo coste económico y relativamente fácil manejo estratégico y estadístico de los resultados, la obtención de datos cuantitativos y cualitativos y la posibilidad de medir el grado de acuerdo. Por último y no menos importante, dado que los cuestionarios se rellenan de forma anónima, facilita la expresión de las verdaderas opiniones de los participantes, contrarrestando la influencia sobre el grupo de algunos sujetos más dominantes y favoreciendo la implicación sincera de la mayoría en el consenso.

La selección de los tendones a explorar para el ejercicio de fiabilidad se basó en, además de la alta frecuencia de su afectación en la AR, en la idoneidad para la evaluación ecográfica por su trayecto uniforme que reduce el artefacto de anisotropía y la ausencia de vasos grandes cercanos que producen artefactos en el modo Doppler de alta sensibilidad empleado para detectar vascularización tenosinovial. La interpretación de los cambios patológicos tenosinoviales y, sobre todo, su cuantificación, en particular la tenosinovitis, no es fácil incluso para expertos. Esto se debe a la compleja anatomía de cada grupo de tendones (261) y la consecuente heterogeneidad de la morfología de la tenosinovitis en escala de grises. En la AR, según la integridad o daño de los retináculos y las poleas, la distribución de la hipertrofia tenosinovial y el líquido acompañante en la vaina sinovial que rodea al tendón es muy irregular; asimismo, la vascularización en la proliferación sinovial tendinosa es muy variable según el área explorada del tendón. Esta fue la razón, probablemente, por la que la mayoría del panel de expertos durante el proceso Delphi optó por un método de cuantificación semicuantitativo subjetivo de la tenosinovitis en modo B y rechazó otras propuestas de medición cuantitativa de la distensión tenosinovial. El método de cuantificación de tenosinovitis en modo Doppler se basó en la extensión de la señal de Doppler tenosinovial dentro de la distensión de la vaina visible en modo B, método también en gran medida subjetivo.

Hubo considerable controversia respecto a la inclusión o exclusión de la señal Doppler intratendinosa en la definición y cuantificación de tenosinovitis. Este debate se debió a la ausencia de suficientes datos sobre la naturaleza de este flujo, el cual puede corresponder a vasos nutricios dilatados, zonas de aumento de vascularización en zonas de reparación del tendón o a verdadera angiogénesis de la vaina tenosinovial que invade desde la periferia el interior del tendón; esto último es el fenómeno patológico característico de la AR mientras que los dos primeros pueden aparecer, además de en la inflamación tendinosa, en cualquier proceso degenerativo del tendón. Finalmente, se consensó considerar la señal de Doppler intratendón sólo si se detectaba también señal de Doppler intrasinovial peritendinosa y si mostraba una intensidad claramente mayor a la de las pequeñas y aisladas señales intratendón que pueden detectarse en tendones normales y que corresponden a vasos nutricios fisiológicos; su presencia sumaría un grado al grado 1 o al grado 2 asignados por la señal de Doppler peritendinosa.

A pesar de la naturaleza del método consensuado de cuantificación de tenosinovitis, basado en grados cualitativos, la fiabilidad intraobservador fue considerable para ambos modos, B y Doppler y la fiabilidad interobservador entre múltiples exploradores fue considerable para la tenosinovitis en modo Doppler y aceptable para la tenosinovitis en modo B, ésta última la más subjetiva de cuantificar. Es muy probable que la implicación en el proceso de consenso, el entrenamiento en imágenes seleccionadas y consensuadas entre el panel de expertos, previo a la evaluación de la fiabilidad en pacientes y la larga experiencia de los investigadores favorecieran estos resultados.

Nuestro estudio sobre la cuantificación de tenosinovitis ecográfica presentó, como mayor limitación metodológica, el tamaño reducido de la muestra de pacientes con AR que, lógicamente, puede suponer un importante sesgo al no representar adecuadamente a la población general de pacientes con esta enfermedad. La realización de este tipo de ejercicios para evaluar la fiabilidad entre múltiples investigadores, que suponen la exploración en dos rondas por múltiples exploradores a cada paciente, no permite, sin embargo, la inclusión de una muestra grande de pacientes por razones logísticas, económicas y éticas. Así, nuestros resultados deben confirmarse en otras poblaciones de pacientes con AR y con otros investigadores expertos en ecografía para ser aceptados e implementados por la comunidad científica general. Por último, debe evaluarse la sensibilidad al cambio del método de cuantificación de tenosinovitis antes

de plantear su aplicación en los ensayos clínicos y en los estudios observacionales sobre monitorización de la respuesta terapéutica en pacientes con AR.

Los avances tecnológicos en ecografía pretenden mejorar su capacidad diagnóstica, proporcionando las imágenes más y mejor información, disminuyendo la variabilidad en la adquisición de las imágenes, simplificando el entrenamiento para la exploración, reduciendo el tiempo de exploración y/o facilitando la interpretación de las imágenes. En este campo, destacan dos recientes innovaciones potencialmente útiles en la ecografía reumatológica, la ecografía volumétrica tridimensional y la medición automática del espesor íntima-media de la arteria carótida común. Aunque la capacidad técnica de ambas tecnologías parecía óptima, nuestro grupo inició estudios para evaluar su aplicabilidad en ensayo clínico y práctica clínica en pacientes con AR.

Ecografía volumétrica tridimensional: un método válido para la evaluación de la respuesta terapéutica en la artritis reumatoide

Nuestro estudio ha sido el primero en evaluar la sensibilidad al cambio de la sinovitis y las erosiones óseas detectadas por ecografía volumétrica, en pacientes con AR, en un escenario observacional multicéntrico. La adquisición de los volúmenes ecográficos se realizó en 4 centros mientras que la interpretación de los volúmenes se llevó a cabo en 6 centros, diferentes a los previos. Ambos procesos ocuparon un tiempo razonable (30 minutos por exploración) a pesar de incluir un número considerable de áreas anatómicas (30 volúmenes por exploración).

El procedimiento para adquirir los volúmenes ecográficos tiene la ventaja de su simplicidad. La adquisición de imágenes con calidad óptima para su ulterior interpretación exige solamente el conocimiento de las referencias anatómicas del área a explorar, el uso de una cantidad apropiada de gel y el apoyo de la sonda sobre la zona explorada, sin ningún movimiento del explorador ni el paciente, durante los pocos segundos que necesita el transductor para realizar el barrido automático. Así, el barrido multiplanar manual por parte del explorador de la zona explorada, que es el procedimiento más difícil y, por tanto, que requiere más entrenamiento y habilidad en la técnica de ecografía se sustituye por un procedimiento automático prácticamente operador-independiente. La mayor ventaja de esta tecnología en este aspecto es que

permite la adquisición de las imágenes por múltiples exploradores con mínimo entrenamiento en ecografía.

La interpretación de los volúmenes ecográficos pudo realizarse en un tiempo y espacio diferentes a los de su adquisición sin limitación técnica respecto a la calidad de las imágenes y con buena fiabilidad intra-adquisición e intra-interpretación. Los investigadores “re-exploraron” las articulaciones, prácticamente como en “tiempo real” mediante el barrido informático de los volúmenes en el plano longitudinal y transversal, tal como se realiza en la exploración habitual en el paciente. Los volúmenes proporcionan también la secuencia de imágenes en el plano coronal; este plano, sin embargo, no fue objeto de investigación en este estudio dado que carecemos aún de datos respecto a su valor añadido sobre los dos planos convencionales, longitudinal y transversal, en los cambios patológicos articulares, lo cual sería objeto de un estudio diferente. La ventaja más relevante de la tecnología ecográfica volumétrica respecto a la interpretación de las imágenes es la posibilidad de ocultar la cronología de éstas en estudios longitudinales, lo cual en los estudios observacionales de respuesta terapéutica abiertos y sin grupo control, en los que el investigador conoce que los paciente están recibiendo un tratamiento efectivo de su enfermedad, como son la mayoría de los estudios multicéntricos publicados (150,155,156-159,161-168), reduce considerablemente los sesgos de interpretación de los hallazgos patológicos. La inclusión de un grupo control sin tratamiento en los estudios de respuesta terapéutica en AR no es factible por razones éticas (todo paciente con AR requiere tratamiento); sin embargo, los estudios longitudinales observacionales en los que los hallazgos ecográficos se contemplan como desenlaces de la efectividad de los tratamientos, aunque de otra naturaleza que el ensayo clínico aleatorizado, controlado y ciego (160), también son valiosos porque reflejan el efecto de los fármacos en la práctica clínica real y, por tanto, en nuestra opinión, deben ser promovidos y facilitados.

Los resultados de nuestro estudio con ecografía volumétrica, en pacientes con AR que iniciaban terapia con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD 20) fueron coherentes con los estudios previos publicados que han mostrado mejoría en el grado de sinovitis en modo B y modo Doppler, asociada a la mejoría de parámetros clínicos y de laboratorio, en respuesta a terapias biológicas en pacientes con AR activa (150,156,159-168). La mejoría en los parámetros ecográficos en nuestra población, sin embargo, fueron más lentos en el tiempo y menos marcados que los descritos en pacientes con AR tratados con agentes anti-TNF (150,155,156,162,163,168). Estas

discrepancias pudieron deberse al fármaco, las características de la población o, simplemente, al diseño del estudio que ocultaba la cronología de las exploraciones ecográficas, eliminando una posible sobreestimación de la respuesta terapéutica ecográfica presente en los estudios previos mencionados. En particular, el índice global de sinovitis en modo Doppler, el número de articulaciones con sinovitis en modo Doppler y el número de articulaciones con sinovitis en modo B disminuyeron significativamente durante el seguimiento pero el índice global de sinovitis en modo B, aunque mostró mejoría, ésta no fue significativa. La larga duración de la enfermedad en nuestros pacientes, junto a la actividad inflamatoria mantenida sin respuesta a diversos tratamientos antes de su inclusión en el estudio pudo explicar también esta menor respuesta de la hipertrofia sinovial respecto a la vascularización sinovial.

Cabe destacar en este estudio la reducción global en el índice global de erosiones óseas articulares y en el número de áreas articulares con erosiones óseas detectadas por ecografía volumétrica. En un 20% de los pacientes la mejoría del índice de erosiones articulares fue mayor que la diferencia mínima detectable. Aunque no medimos el tamaño de las erosiones, la disminución en su índice global fue consistente con la disminución de áreas articulares con erosiones. Se han descrito resultados similares en otras poblaciones de AR tratadas con un agente anti-TNF, adalimumab, usando tomografía computerizada para evaluar las erosiones articulares (168). Asimismo, el rituximab ha demostrado, en ensayos clínicos, reducir la progresión radiológica de erosiones en pacientes con AR (262,263).

La principales limitaciones de nuestro estudio fueron el pequeño tamaño muestral y la heterogeneidad de las características de los pacientes. Este ha sido, sin embargo, un estudio piloto realizado en condiciones de práctica clínica. Futuros estudios multicéntricos con otras poblaciones más grandes de pacientes con AR deben confirmar la aplicabilidad de la ecografía volumétrica para evaluar la respuesta terapéutica o para otros objetivos en el manejo de la enfermedad.

Medición automática por radiofrecuencia del espesor íntima-media de la arteria carótida común en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos sintéticos versus biológicos

La evidencia científica creciente sobre el aumento de la enfermedad cardiovascular como comorbilidad muy importante en los pacientes con AR ha promovido la evaluación del riesgo cardiovascular en el manejo clínico de esta

enfermedad (232). La medición por ecografía en modo B del espesor de la íntima-media de la arteria carótida común ha demostrado capacidad predictiva de arterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares en diferentes poblaciones de AR precoz y AR de larga duración (75,94,104,239). La tecnología de la radiofrecuencia, recientemente incorporada a la medición ecográfica del espesor íntima-media de la carótida común en algunos equipos de ecografía, ofrece una medición prácticamente automática y no influenciada por la calidad de la imagen en escala de grises, lo cual supone una ventaja potencial importante para su aplicación en la práctica clínica y en los estudios multicéntricos. Este método de medición ha mostrado buena reproducibilidad, factibilidad y concordancia con los métodos ecográficos clásicos empleados en la literatura previa (246-248). En un estudio previo, nuestro grupo obtuvo considerable concordancia intra e interobservador en la medición automática mediante radiofrecuencia del espesor íntima-media de la arteria carótida común, así como buena concordancia entre este método y el convencional semiautomático realizado por un experto, tras un mínimo tiempo de entrenamiento (2 horas) de los investigadores que realizaron la medición automática por radiofrecuencia (247). Tras ello, planteamos aplicar esta tecnología en un estudio multicéntrico cuyo objetivo fue comparar pacientes con AR con diferente tipo de tratamiento y controles sin enfermedad inflamatoria. Nuestros resultados mostraron un espesor íntima-media carotídeo significativamente mayor en pacientes con AR en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos que en controles, tal como han comunicado los estudios previos en la literatura (71,75,94,104). Asimismo, nuestros resultados discriminaron entre pacientes que recibían sólo fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y aquellos que recibían, además, fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; éstos últimos, a pesar de su mayor tiempo de evolución de la AR y mayor prevalencia de fumadores, mostraron significativamente menor espesor íntima media que los primeros y comparable al de los controles. Estos resultados también fueron consistentes con los datos publicados respecto a que la supresión de la inflamación en pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF ha mostrado un papel protector frente al desarrollo del aterosclerosis y eventos cardiovasculares (240-245). La mayor limitación de nuestro estudio fue, sin embargo, su carácter transversal que impidió el análisis sobre causalidad o predicción del efecto cardiovascular de las terapias biológicas en nuestra población.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se ha logrado consensuar, entre expertos, definiciones de tenosinovitis ecográfica, en modo B y modo Doppler, en artritis reumatoide que pueden aplicarse en el ensayo clínico y la práctica clínica.
2. Se ha desarrollado un método consensuado de cuantificación de tenosinovitis ecográfica, en modo B y modo Doppler, en artritis reumatoide que puede emplearse en ensayos clínicos y estudios observacionales multicéntricos y en la práctica clínica.
3. La fiabilidad del sistema desarrollado de cuantificación de tenosinovitis ecográfica, en modo B y modo Doppler, ha sido aceptable o considerable entre múltiples exploradores expertos en la técnica.
4. La evaluación de sinovitis y erosiones articulares mediante ecografía volumétrica en pacientes con artritis reumatoide ha mostrado sensibilidad al cambio y reproducibilidad en un estudio piloto observacional, multicéntrico, longitudinal, abierto y no controlado.
5. La ecografía volumétrica puede reducir la variabilidad en la adquisición y los sesgos de interpretación en estudios multicéntricos longitudinales observacionales, abiertos y no controlados.
6. La medición ecográfica automática del espesor íntima-media de la arteria carótida común mediante radiofrecuencia ha mostrado diferencias significativas, no relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos respecto a pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos y controles sin enfermedades inflamatorias.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861-74.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
3. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffón A y Grupo de Estudio EPISER. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.
4. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040-5.
5. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* 2008;47:1088-92.
6. Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1976;57:1148-57.
7. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
8. Hall FC, Weeks DE, Camilleri JP, Williams LA, Amos N, Darke C, et al. Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis. *QJM* 1996;89:821-9.
9. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1386-93.
10. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004;75:330-7.
11. Lee AT, Li W, Liew A, Bombardier C, Weisman M, Massarotti EM, et al. The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes Immun* 2005;6:129-33.

12. Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, Gonzalez-Gay MA, Balsa A, Pascual-Salcedo D, et al. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: a replication study in three European populations. *Arthritis Rheum* 2008;58:1974-80.
13. Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:262-71.
14. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329:466-71.
15. De Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:218-24.
16. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EA, Van der Helm-van Mil AH, Jol-van der Zijde CM, Van Tol MJ, Drijfhout JW, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2913-8
17. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:2005-13.
18. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1346-8.
19. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
20. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
21. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting Edge: The conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171:538-41.
22. Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, van Venrooij WJ, Klareskog L, et al. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R458-67.

23. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, Kalden JR, Holmdahl R. Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2005; 35:1643-52.
24. Hill JA, Bell DA, Brintnell W, Yue D, Wehrli B, Jevnikar AM, et al. Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J Exp Med* 2008; 205:967-79.
25. Zeng X, Ai M, Tian X, Gan X, Shi Y, Song Q. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1451-5.
26. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-15.
27. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1090-5.
28. Valor L, De la Torre I. ¿Debemos usar los factores de mal pronóstico para iniciar precozmente un tratamiento biológico en los pacientes con artritis reumatoide? *Reumatol Clin* 2012;8:163-7.
29. Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EAM, Ioan-Facsinay A, Drijfhout JW, Van Tol MJ. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3799-808.
30. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 2010; 37:1582-8.
31. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R303-8.
32. Pascual Gómez E, Rodríguez-Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-reino Carnota JJ. *Tratado de Reumatología*. ARAN Ediciones S.A., Madrid, 1998: 437-60.

33. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:897-900.
34. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
35. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
36. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2011; 63:573-86.
37. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38:38-43.
38. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-57.
39. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S100-8.
40. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-13.
41. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:573-86.
42. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis.

American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:1101-5.

43. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52:2625-36.

44. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study. *Lancet* 1999; 354:1932-9.

45. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:328-34.

46. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas A, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:732-9.

47. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006; 54:1390-400.

48. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.

49. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1826-30.

50. Ramiro S, Van Tubergen AM, Landewé RB. RAPID and FAST4WARD trials: certolizumab pegol for rheumatoid arthritis [review]. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6:713-20.

51. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected

subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2272-83.

52. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.

53. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65 Suppl III:iii2–iii15

54. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964-75.

55. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.

56. Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:881-6.

57. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:212-7.

58. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1128-243.

59. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2 Suppl):S126-35.

60. Schipper LG, Kievit W, Den Broeder AA, Van der Laar MA, Adang EM, Fransen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients:

starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology* 2011; 50:1320-30.

61. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:914-21.

62. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007; 46:975-9.

63. Sokka T, Hetland ML, Makinen H, Kautiainen H, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum* 2008;58:2642-5.

64. Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R68.

65. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1975-80.

66. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1:i2-36.

67. Wakefield R, D'Agostino MA, Naredo E, Buch M, Iagnocco A, Terslev L, et al. After Treat-to-Target: Can a targeted ultrasound initiative (TUI) improve RA outcomes?. *Ann Rheum Dis* 2012;71:799-803.

68. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.

69. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TVM. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1606-15.

70. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1595-601.

71. Ciftci O, Yilmaz S, Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Erdogan D, et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2008; 198:332-7.

72. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
73. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Fillooy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2007;57:125-32.
74. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:885-906.
75. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1014-26.
76. Kramer HR, Giles JT. Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: progress, debate, and opportunity. *Arthritis Care Res* 2011;63:484-99.
77. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
78. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:889-94.
79. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004;110:1774-9.
80. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1286-98.
81. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R82.
82. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssen M, et al. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem* 2010;43:661-5.
83. Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther* 2009;11:238.
84. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011;78:179-83.

85. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:171-6.
86. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i61-4.
87. Dessein PH, Stanwix AE, Moomal Z. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease may share similar risk factors. *Rheumatology* 2001;40:703-4.
88. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2005;32:435-42.
89. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:359-69.
90. Toms TE, Panoulas VF, Smith JP, Douglas KM, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1025-32.
91. Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. *Arthritis Care Res* 2011;63:178-83.
92. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:830-4.
93. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003;114:647-52.
94. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003;82:407-13.
95. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:31-35.
96. Pertovaara M, Heliovaara M, Raitala A, Oja SS, Knekt P, Hurme M. The activity of the immunoregulatory enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is decreased in smokers. *Clin Exp Immunol* 2006;145:469-73.

97. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O’Leary DH, Escalantel A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
98. Hannawi S, Marwick TH, Thomas R. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R51.
99. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R116.
100. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, De la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61:419-24.
101. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295-307.
102. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011;50:518–31
103. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E, Shoenfeld Y, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology* 2012;8:224-34.
104. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:389-97.
105. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998;57:268-70.
106. Canoso JJ. Ultrasound imaging: a Rheumatologist’s Dream. *J. Rheumatol* 2000;27:2063-4
107. Kane D, Balint PV, Sturrock R, Grassi W. Musculoskeletal ultrasound- a state of the art review in rheumatology. Part 1 current controversial and issues in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004; 43:823-28.
108. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound- a state of

the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004;43:829-838.

109. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the Rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:1-4.

110. Meenagh G, Filippucci E, Kane D, Taggard A, Grassi W. Ultrasonography in Rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. *Rheumatology* 2007;46:3-5.

111. Brown AK. The challenges of integrating ultrasonography into routine rheumatology practice: addressing the needs of clinical rheumatologist. *Rheumatology* 2007;46:821-9.

112. Nazarian LN. The top 10 reasons musculoskeletal sonography is an important complementary alternative technique to MRI. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 1621-6.

113. Van Holsbeeck M, Introcaso JH. Physical Principles of Ultrasound Images. In Van Holsbeeck M and Introcaso JH, ed. *Musculoskeletal Ultrasound*. Chicago, Mosby Year Book, 2001:1-7.

114. Valle M, Zamorani MP. General. In Bianchi S and Martinoli C; Baert AL, Knauth M, and Sartor K, ed. *Ultrasound of the Musculoskeletal System*. Berlin, Springer, 2007:17-186.

115. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler Sonography of synovitis: assessment of therapeutic response. Preliminary observations. *Radiology* 1996;198:582-4.

116. Murphy KJ, Rubin JM. Power Doppler: It's a good thing. *Semin Ultrasound, CT, MRI* 1997;18:13-21.

117. Martinoli C, Pretolesi F, Crespi G, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, et al. Power Doppler sonography: clinical applications. *Eur J Radiol* 1998; 28: S133-40.

118. Filippucci E, Meenagh G, Delle Sedie A, Salaffi F, Riente L, Iagnocco A, et al. Sonographic assessment of hand and wrist joint involvement in rheumatoid arthritis: comparison between two- and three-dimensional ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:197-200.

119. Naredo E, Möller I, Acebes C, Batlle-Gualda E, Brito E, De Agustín JJ, et al. Three-dimensional volumetric ultrasonography. Does it improve reliability of musculoskeletal ultrasound?. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:79-82.

120. Brown AK. Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:698-706.

121. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT Filter for Outcome Measures in Rheumatology. *The Journal of Rheumatology* 1998;25:198-9.
122. Joshua F, Lassere M, Bruyn GA, Skudlarek M, Naredo E, Schmidt W, et al. Summary findings of a systematic review of the ultrasound assessment of synovitis. *J Rheumatol* 2007;34:839-47.
123. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485-7.
124. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Scheel AK, et al. The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions. *J Rheumatol* 2007;34:848-51.
125. D'Agostino MA, Conaghan PG, Naredo E, Aegerter P, Iagnocco A, Freeston JE, et al. The OMERACT ultrasound task force -Advances and priorities. *J Rheumatol* 2009;36:1829-32.
126. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT ultrasound task force. Summary of advances and priorities. *J Rheumatol* 2011;38:2063-7.
127. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1043-9.
128. Naredo E, Möller I, Moragues C, de Agustín JJ, Scheel AK, Grassi W, et al. EULAR Working Group for Musculoskeletal Ultrasound. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis* 2006;65:14-9.
129. D'Agostino MA, Wakefield R, Filippucci E, Backhaus M, Balint P, Bouffard JA, et al. Intra- and inter-observer reliability of ultrasonography for detecting and scoring synovitis in rheumatoid arthritis: A report of a EULAR ESCISIT Task Force [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2005;64:62.
130. Wakefield R, D'Agostino MA, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GAW, Filippucci E, et al. Combined evaluation of influence of sonographer and machine type on the reliability of power Doppler ultrasonography for detecting, scoring and scanning synovitis in rheumatoid arthritis patients: results of an intermachine reliability exercise of the EULAR/OMERACT US group [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2008;67:421.

131. D'Agostino MA, Wakefield R, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GAW, Filippucci E, et al. Evaluation of the intra- and inter-reader reliability of power Doppler ultrasonography for detecting and scoring synovitis of several joints in rheumatoid arthritis by using a validated scoring system: a report of the EULAR/OMERACT US group [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2008;67:422.
132. Sibbitt Jr WL, Band PA, Chavez-Chiang NR, DeLea SL, Norton HE, Bankhurst AD. A randomized controlled trial of the cost-effectiveness of ultrasound-guided intraarticular injection of inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:252-63.
133. Cunnington J, Marshall N, Hide G, Bracewell C, Isaacs J, Platt P, et al. A randomized, double-blind, controlled study of ultrasound-guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1862-9.
134. Sibbitt Jr WL, Peisajovich A, Michael AA, Park KS, Sibbitt RR, Band PA, et al. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intraarticular injections? *J Rheumatol.* 2009;36:1892-902.
135. Joshua M, John Edmonds, Lassere M. Power Doppler ultrasound in musculoskeletal diseases: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36: 99-108.
136. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:641-9.
137. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the Metatarsophalangeal Joints in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2103-12.
138. Scheel AK, Hermann KGA, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:733-43.
139. Bruyn GA, Pineda C, Diaz CH, Rios LV, Moya C, Garrido J, et al. Validity of ultrasonography and measures of adult shoulder function and reliability of ultrasonography in detecting shoulder synovitis in patients with rheumatoid arthritis using MRI as a gold standard. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1079-86.
140. Rubaltelli L, Fiocco U, Cozzi L. Prospective sonographic and arthroscopic evaluation of proliferative knee synovitis. *J Ultrasound Med* 1994; 13:855-62.
141. Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, Rigon C, De Candia A, Tregnaghi A, et al. Long-Term Sonographic Follow-up of Rheumatoid and Psoriatic Proliferative Knee Joint Synovitis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:155-163.

142. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, Conaghan PG, Brown AK, Veale DJ, et al. Validation and Reproducibility of Ultrasonography in the Detection of Synovitis in the knee. *Arthritis Rheum* 2004; 50:387-94.
143. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2018-23.
144. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, von der Recke P, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, et al. Doppler Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging of Synovial Inflammation of the Hand in Rheumatoid Arthritis. A comparative study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2434-41.
145. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg Ch, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2003; 13:163-168.
146. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, et al. Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res* 2010; 62:657-63.
147. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of Power Doppler Sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:331-8.
148. Schmidt WA, Völker L, Zacher J, Schläfke M, Ruhnke M, Grommika-Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:439-44.
149. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of Inflammatory Activity in Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study of Clinical Evaluation with Gray-Scale and Power Doppler Ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375-81.
150. Hammer HB, Sveinsson M, Kongtorp AK, Kvien TK. A 78-joints ultrasonographic assessment is associated with clinical assessments and is highly responsive to improvement in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis starting adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1349-51.

151. Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Vukovic V, Milic V, Simic K, et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology* 2012; 51:120-8.
152. Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Noda K, et al. Clinical Significance of Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor, Angiopoietin-1, and Angiopoietin-2 in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1121-8.
153. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:962-5.
154. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver Agreement in Ultrasonography of the Finger and Toe Joints in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:955-62.
155. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.*2007;57:116-24.
156. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler Ultrasound Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248-56.
157. Albrecht K, Grob K, Lange U, Müller-Ladner U, Strunk J. Reliability of different Doppler ultrasound quantification methods and devices in the assessment of therapeutic response in arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1521-6.
158. Filippucci E, Farina A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:740-3.
159. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Røgind H, Danneskiold-Samsøe B, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2003;62:178-81.
160. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters PA, et al. Comparison of Ultrasonographic Assessment of Synovitis and Joint Vascularity with

Radiographic Evaluation in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Infliximab Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1107-16.

161. Fiocco U, Ferro F, Vezzu M, Cozzi L, Checchetto C, Sfriso P, et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:899-905.

162. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Ceriani 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;65:1433-7.

163. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, Ceccarelli F, Cassara E, Alessandri C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:35-40.

164. Iagnocco A, Perella Ch, Naredo E, Meenagh G, Ceccarelli F, Tripodo E, et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol* 2008; 27:491-496.

165. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al: Validity, Reproducibility and Responsiveness of a 12-joint Simplified Power Doppler Ultrasonographic Assessment of Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:512-22.

166. Backhaus M, Ohrndorf s, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a Novel 7-Joint Ultrasound Score in Daily Rheumatologic Practice: A Pilot Project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-201.

167. Ziswiler HR, Aeberli D, Villiger PM, Möller B. High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:939-43.

168. Døhn UM, Ejbjerg B, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudse LS, et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:252-8.

169. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology* 2012;51:866-73.

170. Mandl P, Balint PV, Brault Y, Backhaus M, D'Agostino MA, Grassi W, et al. Metrologic Properties of Ultrasound Versus Clinical Evaluation of Synovitis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1272-82.
171. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints. A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232-45.
172. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is Superior to Clinical Examination in the Detection and Localization of Knee Joint Effusion in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:966-71.
173. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-5.
174. Salaffi F, Filippucci E, Carotti M, Naredo E, Menga G, Ciapetti A, et al. Inter-observer agreement of Standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with grey-scale ultrasonography- a preliminary study. *Rheumatology* 2008; 47:54-8
175. 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.
176. Wakefield RJ, Freeston JE, Hensor EM, Bryer D, Quinn MA, Emery P. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1564-7.
177. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An Explanation for the Apparent Dissociation Between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958-67.
178. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology* 2009;48:1092-7.
179. Saleem B, Brown AK, Keen H, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor

blockade and methotrexate or with disease modifying antirheumatic drugs: A clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum* 2009;60:1915-22.

180. Naredo E. ¿Son necesarias las técnicas de imagen para definir la remisión en la artritis reumatoide?. *Reumatología Clínica* 2009;5:17-21.

181. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology* 2010;49:683-90.

182. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli G, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:172-5.

183. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Wakefield R, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis* 2011;70:792-8.

184. Saleem B, Brown AJ, Quinn M, Karim Z, Hensor EM, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1316-21.

185. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SMM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:245-9.

186. Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, Terauchi K, et al. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; Jul 18.

187. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Martínez-Barrio J, Hinojosa M, Aramburu F, et al. Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed? *Arthritis Care Res* 2013;65:512-7.

188. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, et al. Power Doppler Ultrasound, but Not Low-Field Magnetic Resonance Imaging, Predicts Relapse and Radiographic Disease Progression in Rheumatoid Arthritis Patients With Low Levels of Disease Activity. *Arthritis Rheum* 2012;64:67-76.

189. Bøyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, Østergaard M, Hammer HB, Sesseng S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern

imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:176-9.

190. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Backhaus M, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:665-71.

191. Macchioni P, Magnani M, Mulè R, Galletti S, Catanoso M, Pignotti E, et al. Ultrasonographic predictors for the development of joint damage in rheumatoid arthritis patients: a single joint prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:8-17.

192. 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;69:417-9.

193. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:686-94.

194. van de Stadt LA, Bos WH, Meursinge Reynders M, Wieringa H, Turkstra F, van der Laken CJ, et al. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthr Res Ther* 2010;12:R98.

195. Filer A, de Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:500-7.

196. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems used to assess synovitis in rheumatoid arthritis, according to the OMERACT filter. *J Rheumatol* 2011;38:2055-62.

197. Hau M, Schultz H, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Haerten R, et al: Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999;42:2303-8.

198. Qvistgaard E, Rogind H, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann. Rheum Dis* 2001; 60: 690-3.

199. Filippucci E, Gabba A, Di Geso L, Girolimetti R, Salaffi F, Grassi W. Hand tendon involvement in rheumatoid arthritis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:752-60.
200. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, Green P, Brennan F, et al. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1754-60.
201. Barn R, Turner DE, Rafferty D, Sturrock RD, Woodburn J. Tibialis Posterior Tenosynovitis and Associated Pes Plano Valgus in Rheumatoid Arthritis: Electromyography, Multisegment Foot Kinematics, and Ultrasound Features. *Arthritis Care Res* 2013;65:495-502.
202. Eshed I, Feist CE, Althoff B, Hamm E, Konen GR, Burmester, et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:887-91.
203. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, Möller I, Iagnocco A, Wakefield RJ, et al. A systematic literature review of ultrasound definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in rheumatoid arthritis and other inflammatory joint disease. *Rheumatology* 2012;51:1246-60.
204. Coakley FV, Samanta AK, Finlay DB. Ultrasonography of the tibialis posterior tendon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:273-7.
205. Koski JM. Detection of plantar tenosynovitis of the forefoot by ultrasound in patients with early arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:312-3.
206. Lehtinen A, Paimela L, Kreula J, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Painful ankle region in rheumatoid arthritis. Analysis of soft-tissue changes with ultrasonography and MR imaging. *Acta Radiol* 1996; 37:572-7.
207. Hmamouchi I, Bahiri R, Srfi N, Aktaou S, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. A comparison of ultrasound and clinical examination in the detection of flexor tenosynovitis in early arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 May 8;12:9
208. Premkumar A, Perry MB, Dwyer AJ, Gerber LH, Johnson D, Venzon D, et al. Sonography and MR imaging of posterior tibial tendinopathy. *AJR Am J Roentgen* 2002;178:223-32.
209. Wakefield RJ, O'Connor PJ, Conaghan PG, McGonagle D, Hensor EM, Gibbon WW, et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2007;57:1158-64.

210. Wakefield RJ, Freeston JE, O'Connor P, Reay N, Budgen A, Hensor EM, et al. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1678-82.
211. Schmidt WA, Schicke B, Ostendorf B, Scherer A, Krause A, Walther M. Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis?. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:91-6.
212. Klauser A, Franz M, Arora R, Feuchtner GM, Gruber J, Schirmer M, et al. Detection of vascularity in wrist tenosynovitis: power Doppler-ultrasound compared to contrast-enhanced gray-scale ultrasound. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R209
213. Micu M, Serra S, Crespo M, Naredo E. Interobserver reliability of ultrasound detection of tendon abnormalities at the wrist and ankle in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1120-4.
214. Bruyn GW, Möller I, Garrido J, Bong D, D'Agostino MA, Iagnocco A, et al. Reliability testing of tendon disease using two different scanning methods in patients with rheumatoid arthritis. First step towards an ultrasonography scoring index. *Rheumatology* 2012; 51:1655-61.
215. Hammer HB, Kvien TK. Ultrasonography shows significant improvement in wrist and ankle tenosynovitis in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab. *Scand J Rheumatol* 2011;40:178-82.
216. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Hammer HB, Bøyesen P, Boonen A, van der Heijde D, et al. Monitoring anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1572-9.
217. Lillegraven S, Bøyesen P, Hammer HB, Østergaard M, Uhlig T, Sesseng S, et al. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2049-50.
218. Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, Ramos F, Gaspar A, Pereira da Silva JA, et al. Bilateral MR imaging of the hand and wrist in early and very early inflammatory arthritis: tenosynovitis is associated with progression to rheumatoid arthritis. *Radiology* 2012;264:823-33.
219. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and

- ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.
220. Koski JM, Alasaarela E, Soini I, Kemppainen K, Hakulinen U, Heikkinen JO, Ability of ultrasound imaging to detect erosions in a bone phantom model *Ann Rheum Dis* 2010;69:1618-22.
221. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, et al. A detailed comparative study of high-resolution Ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum* 2011;63:1231-36
222. Døhn UM, Terslev L, Szkudlarek M, Hansen MS, Hetland ML, Hansen A, et al. Detection, scoring and volume assessment of bone erosions by ultrasonography in rheumatoid arthritis: comparison with CT. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:530-34.
223. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;43:2762-70.
224. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R52
225. Bajaj S, Lopez-ben R, Oster R, Alarcon GS. Ultrasound detect rapid progression of erosive Rheumatoid Arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol* 2007;36:123-8
226. Gutierrez M, Filippucci E, Ruta S, Salaffi F, Blasetti P, Di Geso L, et al. Inter-observer reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: experience of an intensive dedicated training programme. *Rheumatology* 2011;50:373-80.
227. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:895-904.
228. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:595-600.
229. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, Gandjbakch F, Pensec VD, Cyteval C, et al. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional

- study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology* 2009;48:1515-9.
230. Hammer HB, Haavardsholm EA, Bøyese P, Kvien TK. Bone erosions at the distal ulna detected by ultrasonography are associated with structural damage assessed by conventional radiography and MRI: a study of patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48:1530-2.
231. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
232. Peters MJ, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:325-31.
233. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6.
234. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-69.
- 235 Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005;36:1741-5.
236. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290-6.
237. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide range. Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.
238. Polak JF, Person SD, Wei GS, Godreau A, Jacobs DR Jr, Harrington A, et al. Segment-specific association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk

factors. The Coronary Artery Risk development in Young Adult (CARDIA) Study. *Stroke* 2010;41:9-15.

239. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:366-71.

240. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.

241. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.

242. Del Porto F, Lagona B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1111-5.

243. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, Raptopoulou A, Kritikos H, Tsetis D, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2009;38:6-10.

244. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF-a therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens* 2012;25:644-50.

245. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Gomez-Acebo I, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Anti-TNF-Alpha-Adalimumab Therapy Is Associated with Persistent Improvement of Endothelial Function without Progression of Carotid Intima-Media Wall Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis Refractory to Conventional. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 674265.

246. Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, Mess WH, Hoeks AP. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med* 2009; 30:459-65.

247. Naredo E, Möller I, Gutierrez M, Bong DA, Cobo T, Corominas H, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of

common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1860-64.

248. Di Geso L, Zardi EM, Afeltra A, Salaffi F, Carotti M, Gutierrez M, et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2012;31:881-4.

249. Naredo E, D'Agostino MA, Conaghan PG, Backhaus M, Balint P, Bruyn GAW, et al. Current state of musculoskeletal ultrasound training and implementation in Europe: results of a survey of experts and scientific societies. *Rheumatology* 2010;49:2438-43.

250. Fryback D, Thornbury J. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.

251. Jarvik JG. Fundamentals of Clinical Research for Radiologists. *AJR* 2001;176:873-77.

252. William Hollingworth W, Jarvik JG. Technology Assessment in Radiology: Putting the Evidence in Evidence-based Radiology. *Radiology* 2007;244:31-38.

253. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Möller I, Balint PV, Filippucci E, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis Online First*, published on September 14, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-202092

254. Naredo E, Acebes C, Brito E, de Agustín JJ, de Miguel E, Mayordomo L, et al. Three-dimensional volumetric ultrasound: A valid method for blinded assessment of response to therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:253-60.

255. Naredo E, Möller I, Corrales A, Bong DA, Cobo-Ibáñez T, Corominas H, et al. Automated radiofrequency-based US measurement of common carotid intima-media thickness in RA patients treated with synthetic vs synthetic and biologic DMARDs *Rheumatology* 2013;52:376-81.

256. Lynn MR, Layman EL, Englebardt SP. Nursing administration research priorities: a national Delphi study. *J Nurs Adm* 1998;28:7-11.

257. Dalkey N, Helmer O. Delphi technique: characteristics and sequence model to the use of experts. *Manage Sci* 1963;9:458-67.

258. McKenna HP. The Delphi technique: a worthwhile research approach for nursing? *J Adv Nurs* 1994;19:1221-5.

259. Lawrence PF, Alexander RH, Bell RM, Folse R, Guy JR, Haynes JL, et al. Determining the content of a surgical curriculum. *Surgery* 1983;94:309-17.

260. Broomfield D, Humphris GM. Using the Delphi technique to identify the cancer education requirements of general practitioners. *Med Educ* 2001;35:928-37.
261. Benjamin M, Kaiser E, Milz S. Structure-function relationships in tendons: a review. *J Anat* 2008;212:211-28.
262. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21.
263. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1158-61.