

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



**"NUEVAS APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA EN EL
ESTUDIO DE LA PARATENONITIS, ENTESITIS Y
SINOVITIS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA"**

TESIS DOCTORAL

CRISTINA CLARA MACÍA VILLA

Madrid, 2020

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



**"NUEVAS APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA EN EL
ESTUDIO DE LA PARATENONITIS, ENTESITIS Y
SINOVITIS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA"**

OPTA A TESIS DOCTORAL

DIRECTOR

Dr. Eugenio de Miguel

CRISTINA CLARA MACÍA VILLA

Madrid, 2020

AGRADECIMIENTOS

Ni una sola letra de esta tesis doctoral hubiera sido posible sin la sabiduría, genialidad, generosidad y sobre todo paciencia del Dr. Eugenio De Miguel. Nunca ha dejado de guiarme y acompañarme en esta investigación, aportando y rectificando en un equilibrio que ha hecho de este viaje una apasionante experiencia personal.

Tampoco esta tesis doctoral hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de mis compañeros del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Julio, Carmen, Mariola, Pilar, Elena, Sergio: nunca habéis sido ni seréis mi ex-compañeros. Siempre seréis parte de mi corazón.

Gracias a todos y cada uno de los magníficos especialistas que han prestado con tanto interés su conocimiento y tiempo colaborando en la línea de trabajo siendo coautores de los artículos. Ni en mis mejores sueños podría haber visualizado mi nombre junto al vuestro en una publicación, y haber aprendido tanto trabajando con vosotros.

Y gracias a ti, Jose. Por aguantar la montaña rusa de emociones que ha sido este viaje y no dejarme perder la fe en que lo conseguiría.

DEDICATORIA

*Cantan las hojas,
bailan las peras en el peral;
gira la rosa,
rosa del viento, no del rosal.*

*Nubes y nubes
flotan dormidas, algas del aire;
todo el espacio
gira con ellas, fuerza de nadie.*

*Todo es espacio;
vibra la vara de la amapola
y una desnuda
vuela en el viento lomo de ola.*

*Nada soy yo,
cuerpo que flota, luz, oleaje;
todo es del viento
y el viento es aire siempre de viaje.*

"Viento", Octavio Paz

A ti, Papá

ÍNDICE

INDICE

ABREVIATURAS	15
RESUMEN.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1 Artritis psoriásica: generalidades.....	23
1.2. La afectación de entesis en artritis psoriásica.....	24
1.3. Paratenonitis y sinovitis en las metacarpofalángicas de pacientes con artritis psoriásica.....	27
1.4. El nexo entre entesitis, paratenonitis y sinovitis en la artritis psoriásica.....	31
2. HIPÓTESIS.....	33
3. OBJETIVOS.....	33
4. PUBLICACIONES.....	37
4.1. Estudio de la tumefacción de metacarpofalángicas en pacientes con APs activa: análisis descriptivo y de fiabilidad.....	37
4.1.1 Pacientes.....	37
4.1.2 Valoración ecográfica.....	38
4.1.3 Análisis estadístico.....	41
4.2. Estudio de entesis y de subtipos de power Doppler en pacientes con APs activa: análisis descriptivo y de fiabilidad.....	46
4.2.1 Pacientes.....	46
4.2.2 Valoración ecográfica.....	46
4.2.3 Análisis estadístico.....	49
4.3. Estudio de relación entre paratenonitis, sinovitis y entesopatía en APs activa.....	57
4.3.1 Pacientes.....	57
4.3.2 Valoración ecográfica.....	57
4.3.3 Análisis estadístico.....	57
4.4. Estudio de entesis y de subtipos de power Doppler en pacientes con APs y EspA activas: análisis descriptivo y de fiabilidad.....	62
4.4.1 Pacientes.....	62
4.4.2 Parámetros clínicos y analíticos.....	62
4.4.3 Valoración ecográfica.....	63
4.4.4 Análisis estadístico.....	63

4.5. Valoración de entesitis en pacientes con APs y EspA activas: estudio longitudinal de sensibilidad al cambio y respuesta a tratamiento biológico.....	72
4.5.1 Pacientes.....	72
4.5.2 Valoración ecográfica.....	73
4.5.3 Análisis estadístico.....	73
4.6. Estudio de asociación entre paratenonitis, sinovitis y entesopatía en pacientes con APs activa y afectación radiológica.....	87
4.6.1 Pacientes.....	87
4.6.2 Valoración ecográfica.....	87
4.6.3. Valoración radiológica.....	87
4.6.4 Análisis estadístico.....	89
4.7. Revisión sistemática del uso del índice MASEI en la literatura.....	108
4.7.1 Búsqueda y selección de estudios.....	108
4.7.2 Recopilación de datos y síntesis.....	110
5. RESULTADOS GLOBALES.....	131
5.1. ARTÍCULO 1: Estudio de la tumefacción de metacarpofalángicas en pacientes con APs activa: análisis descriptivo y de fiabilidad.....	131
5.2. ARTÍCULO 2: Estudio de entesis y de subtipos de power Doppler en pacientes con APs activa: análisis descriptivo y de fiabilidad.....	135
5.3. ARTÍCULO 3: Estudio de relación entre paratenonitis, sinovitis y entesopatía en APs activa.....	139
5.4. ARTÍCULO 4: Estudio de entesis y de subtipos de power Doppler en pacientes con APs y EspA activas: análisis descriptivo y de fiabilidad.....	142
5.5. ARTÍCULO 5: Valoración de entesitis en pacientes con APs y EspA activas: estudio longitudinal de sensibilidad al cambio y respuesta a tratamiento biológico.....	144
5.6. ARTÍCULO 6: Estudio de asociación entre paratenonitis, sinovitis y entesopatía en pacientes con APs activa y afectación radiológica.....	150
5.6.1. Asociación entre sacroilitis radiográfica y parámetros clínicos, ecográficos y radiológicos periféricos.....	151
5.6.2. Asociación y análisis de correlación entre daño radiológico periférico y parámetros clínicos y ecográficos.....	152
5.7. ARTÍCULO 7: Revisión sistemática del uso del índice MASEI en la literatura.....	158

5.7.1. Búsqueda bibliográfica.....	158
5.7.2. Análisis de las características generales de los estudios.....	158
5.7.3. Análisis de los artículos encontrados de las diferentes dimensiones de validez del filtro OMERACT.....	159
6. DISCUSIÓN.....	163
6.1. Analizando la tumefacción de metacarpofalángicas en artritis psoriásica.....	163
6.2. Paratenonitis como entesis funcional: de la teoría a la práctica.....	165
6.3. Relación entre entesis clásicas, paratenonitis y sinovitis.....	166
6.4. Estudio ecográfico de la entesopatía en artritis psoriásica.....	167
6.4.1. Utilización del índice MASEI en la literatura.....	167
6.4.2. Aplicación del índice MASEI en artritis psoriásica.....	169
6.4.3. La señal doppler en la entesis de la artritis psoriásica.....	171
6.4.3.1. Conceptos generales.....	171
6.4.3.2. Prevalencia de la señal doppler en entesis en artritis psoriásica.....	171
6.4.3.3. Subtipos de señal doppler en artritis psoriásica.....	172
6.4.3.4. Doppler en entesis en artritis psoriásica y relación con variables clínicas de respuesta y sensibilidad al cambio.....	173
6.5. Relación entre afectación ecográfica periférica y daño radiográfico en artritis psoriásica.....	175
CONCLUSIONES.....	181
BIBLIOGRAFÍA.....	185

ABREVIATURAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

APs: artritis psoriásica

AR: artritis reumatoide

ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (índice de actividad de enfermedad de espondilitis anquilosante)*

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (índice de actividad de enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath)*

CASPAR: *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (criterios de clasificación de artritis psoriásica)*

CCI: coeficiente de correlación intraclase

DAPSA: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis (índice de actividad de artritis psoriásica)*

DAS28: *Disease Activity Score 28 joints (índice de actividad de enfermedad de 28 articulaciones)*

EA: espondilitis anquilosante

EG: escala de grises

EspA: espondiloartritis

EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiológica

EVA: escala visual analógica

FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad

GRAPPA: *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (grupo de investigación y valoración de psoriasis y artritis psoriásica)*

IC: intervalo de confianza

MASES: *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (índice de entesitis en espondilitis anquilosante de Maastricht)*

MCF: metacarpofalángica

MDA: *Minimal Disease Activity (mínima actividad de enfermedad)*

MHz: megaherzios

OMERACT: *Outcome Measures in Rheumatology (medidas de desenlace en Reumatología)*

PASDAS: *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (índice de actividad de enfermedad de artritis psoriásica)*

Abreviaturas

PCR: proteína C reactiva

PD: power Doppler

PRF: *pulse repetition frequency (frecuencia de repetición de pulso)*

RMN: resonancia magnética nuclear

SvdH: método Sharp van der Heijde

VSG: velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

RESUMEN

Esta tesis doctoral trata de profundizar en el conocimiento de la afectación periférica de la artritis psoriásica (APs), concretamente de la entesis, a través de la ecografía músculo esquelética, y su relación con otros dominios y desenlaces válidos en la actividad de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que la entesitis se considera el epicentro de la fisiopatología de la APs, nuestro punto de partida fue analizar una lesión de reciente aparición en la literatura y de alta especificidad como es la paratenonitis. Encontramos que la paratenonitis a nivel de metacarpofalángicas de pacientes de APs es una lesión ecográficamente fiable, con una prevalencia similar a la de la sinovitis a ese nivel, pero con una correlación superior con la tumefacción clínica local. Además, a diferencia de la sinovitis, resultó ser una lesión relacionada con la entesitis.

La entesopatía en APs se relacionó con el daño radiográfico tanto articular como sacroiliaco, correlacionándose mejor con subíndices ecográficos de daño estructural que con inflamatorios de entesitis.

La señal Doppler en entesis fue un hallazgo muy frecuente, hasta en el 84.2% de los pacientes con APs de nuestros trabajos. Se valoraron hasta cuatro definiciones distintas de Doppler en entesis, encontrando que la correspondiente al índice ecográfico de entesis MASEI (*Madrid Sonographic Enthesis Index*) era la más sensible al abarcar un área más cercana al concepto clásico de *órgano entesítico*, que a diferencia de la del grupo OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) es más específica, al ser más restrictiva en su localización.

Además, los hallazgos de nuestros estudios parecen posicionar a la entesitis en APs como un marcador de actividad sistémica del paciente, y no sólo como una patología local, ya que se relaciona con distintos dominios de la enfermedad aceptados en práctica clínica como representativos del estado de actividad de la enfermedad, y muestra además sensibilidad al cambio frente al tratamiento biológico.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ARTRITIS PSORIÁSICA: GENERALIDADES

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad reumatológica inflamatoria crónica con una prevalencia estimada en España del 0.58% (IC 95% 0.38-0.87)(1). Forma parte del grupo de las espondiloartritis (EspA) pero con ciertas características diferenciales que en los últimos años han dado lugar a numerosos estudios que han profundizado en su individualidad, y en la introducción del concepto de "*enfermedad psoriásica*"(2): una patología multidominio con afectación músculo-esquelética, cutánea, ungueal, y con múltiples comorbilidades.



Figura 1. Dominios de la enfermedad psoriásica: afectación ungueal, cutánea, articular, dactilitis, entesitis, axial. Fuente: fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología.

La valoración independiente de cada uno de los dominios de la APs, así como mejorar su control inflamatorio, han sido objetivos clave en las guías clínicas de los últimos años(3,4) con el fin de reducir al máximo el potencial daño estructural y funcional de la enfermedad, e incluso su riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular(5–7) incrementado por el control

Introducción

insuficiente de su actividad inflamatoria. Para los clínicos la valoración del estado de actividad de la APs es compleja, dado que cada dominio aparece y contribuye de forma dispar en cada paciente, y lo hace de una forma temporal variable. Esto condiciona que la evaluación y tratamiento de la APs sean un reto mayor al de otras artropatías inflamatorias.

La gran complejidad de esta enfermedad, con su heterogeneidad de presentación, ha hecho que en los últimos años muchos autores centren sus estudios en ella independientemente de otras EspA, e incluso la definan como *síndrome psoriático*(8). Sin entrar en esta discusión, por no ser el objetivo de esta tesis, lo que es reseñable es que este hecho nos ha llevado a un mejor conocimiento de la APs, y a un incremento de los estudios centrados en ella (Figura 2). Estos estudios han conllevado un mejor conocimiento de la fisiopatología de la APs y de las estructuras anatómicas implicadas en su comportamiento diferencial, y el desarrollo de medidas de desenlace específicas y no heredadas de otras artropatías inflamatorias. De este modo, el *minimal disease activity* (MDA) o el *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA) han supuesto en los últimos años grandes avances en el control y desarrollo de objetivos terapéuticos de esta enfermedad.

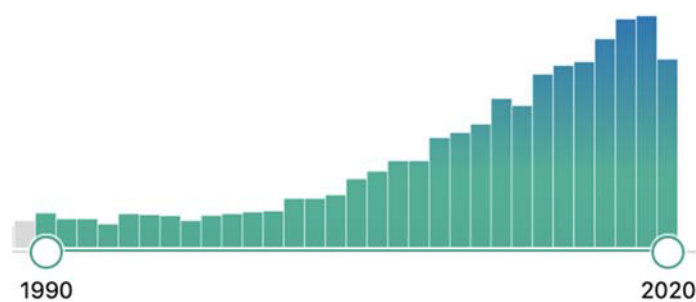


Figura 2. Evolución de publicaciones indexadas en PubMed en las últimas décadas con "Artritis Psoriásica" como término principal de búsqueda.

1.2. LA AFECTACIÓN DE LA ENTESIS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA

La entesis es un tejido especializado localizado en las inserciones óseas de tendones, ligamentos, cápsulas articulares y fascias. Lejos de ser una simple zona anatómica de anclaje, es un tejido altamente especializado

situado en áreas topográficas de inserción o soporte con características histológicas y celulares diferenciadas. La entesis la integran múltiples componentes (fibras tendinosas, paratenon, bursas, sinovial, fibrocartilago, cortical, células y citoquinas específicas...) y forman la base fisiopatológica de las EspA y la APs: *el órgano entesítico*(9). De acuerdo con el *modelo sinovio-entésico* de McGonagle(10), la entesis es la localización inicial de inflamación en APs, teniendo la afectación sinovial un carácter secundario.

Siendo el estandarte de la APs, la entesis es un complejo ecosistema inmunológico, tisular y mecánico que ha tenido poco éxito en su incorporación a la práctica clínica. Sigue teniendo un carácter indiscutible en la fisiopatología de la APs, pero eminentemente teórico y relegado a estudios.

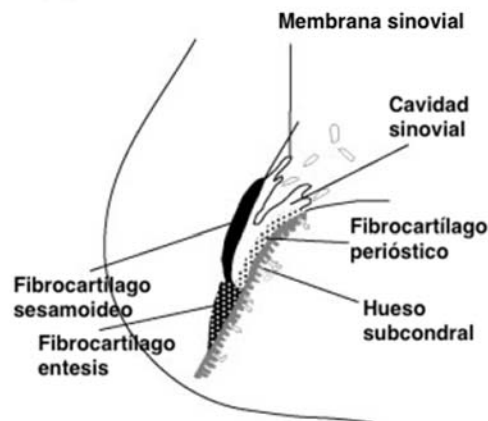


Figura 3. Entesis clásica, esquema del órgano entesítico. Adaptación de la figura 4 del artículo de Benjamin y colaboradores(11)

También han sido descritas otras localizaciones que comparten con las entesis clásicas fuertes similitudes anatómicas, biomecánicas e histológicas: las *entesis funcionales*(11–14). En ellas, el fibrocartilago no se ancla a la cortical ósea como ocurre en las entesis clásicas, sino que tiene un contacto íntimo pero indirecto con ella(15).

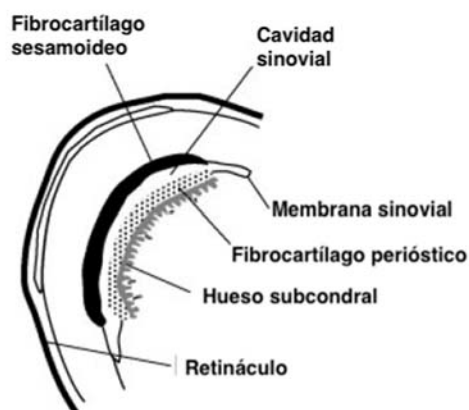


Figura 4. Entesis funcional, esquema del órgano entesítico. Adaptación de la figura 4 del artículo de Benjamin y colaboradores(11)

Entre las entesis funcionales, está incluida la formada por el tendón extensor a su paso por el dorso de la articulación metacarpofalángica (MCF). El tendón extensor digital a su paso por esta zona, con el fin de evitar su luxación radial o cubital durante la flexo-extensión de la articulación, queda estabilizado a través de un complejo sistema de bandas sagitales, oblicuas y transversas(16,17). Se ha descrito la existencia de un fibrocartilago sesamoideo en las fibras palmares del tendón extensor a su paso por la MCF (Figura 5)(18), en esa zona de mayor fricción. Este hallazgo describe un entorno muy similar a una entesis clásica (Figura 3), y refuerza el entendimiento de esta zona anatómica como una entesis funcional. Además, este dato en esta localización concreta es especialmente interesante en APs, ya que es frecuente encontrar tumefacción palpable en MCFs, y como veremos por los hallazgos que se presentarán en esta tesis doctoral, esta tumefacción podría tener un origen más complejo de lo que se pensaba hasta ahora.

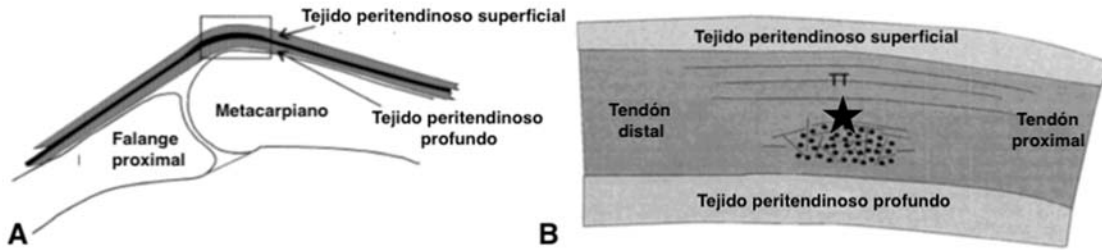


Figura 5. Esquema del tendón extensor a su paso por el dorso de la articulación metacarpofalángica. Adaptación de Figuras 1 y 2 del artículo de Milz y colaboradores(18). “A” muestra la articulación en un corte longitudinal, “B” muestra la zona encuadrada en A ampliada señalando con una estrella el fibrocartilago sesamoideo existente en la zona más profunda del tendón (TT).

1.3. PARATENONITIS Y SINOVITIS EN LAS METACARPOFALÁNGICAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA

A la hora de explorar a un paciente con APs, encontrar una MCF tumefacta es un hecho frecuente en la práctica clínica, siendo además una localización incluida en los recuentos articulares de índices de actividad como DAPSA (*Disease Activity in Psoriatic Arthritis*) y MDA (*Minimal Disease Activity*), y teniendo capacidad pronóstica por su correlación con progresión radiográfica(19,20). Hasta ahora el clínico al encontrar este hallazgo siempre asumía como lesión subyacente, y por tanto causal, una sinovitis local, que es el referente de lesión periférica de cualquier artropatía inflamatoria.

Introducción

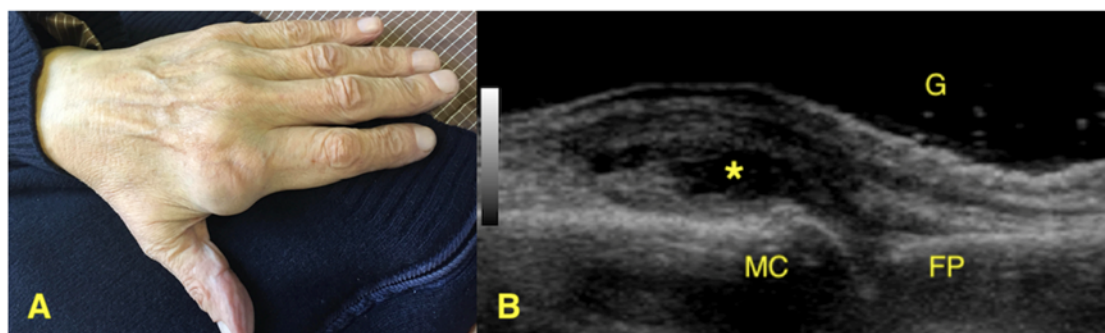


Figura 6. Tumefacción de metacarpofalángica en paciente con artritis psoriásica. A imagen clínica, B imagen ecográfica longitudinal (MC metacarpiano, FP falange proximal) en escala de grises, con sinovitis (asterisco) y G que representa el gel. Imágenes de mi colección personal recogidas con consentimiento del paciente.

Sin embargo en los últimos años, gracias a las técnicas de imagen (especialmente a la ecografía y a la resonancia magnética nuclear (RMN)), el conocimiento de la afectación articular de la APs se ha incrementado significativamente. Hemos conocido que ciertas lesiones de parte blandas periarticulares tienen un relevante papel en la afectación inflamatoria de la enfermedad(21), que constituyen un aspecto etiopatogénico diferencial respecto a la artritis reumatoide (AR)(13,22–24), e incluso se ha propuesto que el epicentro de la inflamación articular en APs esté en esa localización fuera de la sinovial(25). Entre esas lesiones periarticulares destacan la perisinovitis (aumento difuso de tejidos blandos circundantes, también llamada por algunos autores pseudosinovitis o pseudotenosinovitis o edema peritendinoso), y la paratenonitis.

El paratenon es un tejido conectivo laxo apoyado en el epitenon que rodea a los tendones, a través del cual estos reciben la vascularización y por tanto su capacidad inflamatoria conocida como paratenonitis, a diferencia de los tendones con vaina sinovial que pueden presentar tenosinovitis(26,27).

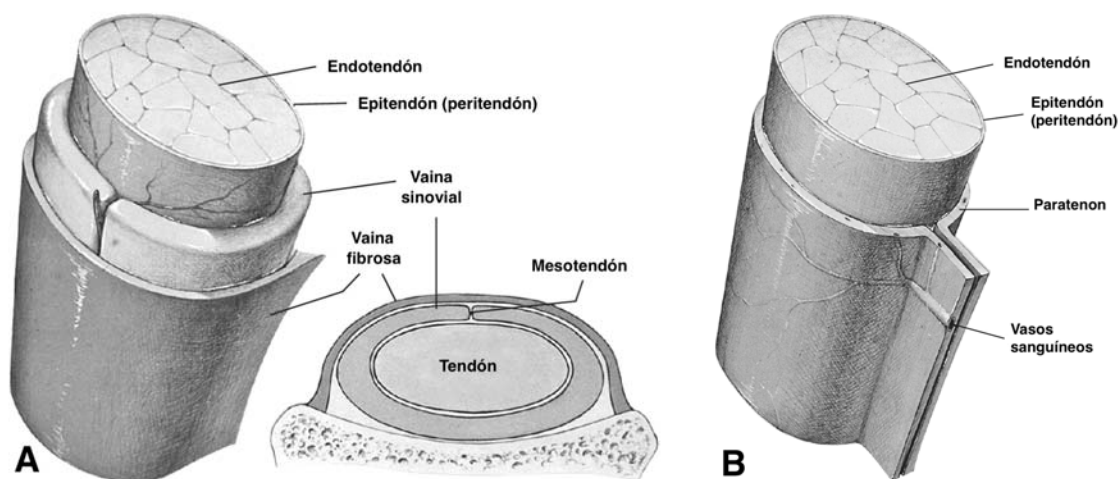


Figura 7. Componentes de un tendón. Imagen A con componentes de un tendón con vaina sinovial. Imagen B con componentes de un tendón con paratenon. Adaptación de imágenes fuente <https://bit.ly/395wnG2>

En APs, como ya hemos comentado, los tendones extensores de los dedos a su paso por el dorso de las MCFs pueden desarrollar procesos inflamatorios con unas bases etiopatogénicas específicas propias. A este nivel, el tendón extensor carece de vaina sinovial (como en la imagen A de la Figura 7), pero sí le rodea paratenon (como en la imagen B de la Figura 7). La primera mención del paratenon en la literatura en el contexto del mundo de la entesis la hacen Benjamin y Ralphs en su clásico artículo de 1998(12), y lo hacen para hablar de él en el contexto de las entesis funcionales ("*wrap-around tendons*"). Las primeras descripciones ecográficas de alteraciones en el tendón extensor a nivel de MCF las hicieron Grassi y colaboradores en 1993(28) en pacientes con AR, después Backhaus y colaboradores en 1999(29) en distintas artritis inflamatorias, y posteriormente Wakefield y colaboradores en 2007(30) de nuevo en AR. Todos eran estudios no enfocados en paratenonitis y con definiciones imprecisas. El estudio que asentó las bases ecográficas de la paratenonitis fue el publicado en 2011 por Gutierrez y colaboradores(31), ya que propuso una definición concreta de paratenonitis que, a falta de definición OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*), es hasta ahora la más reproducida en estudios posteriores: halo hipoeoico alrededor de tendones con paratenon con o sin señal power

Introducción

Doppler (PD). Además, demostraron que la paratenonitis es una lesión específica de APs frente a AR en MCFs.

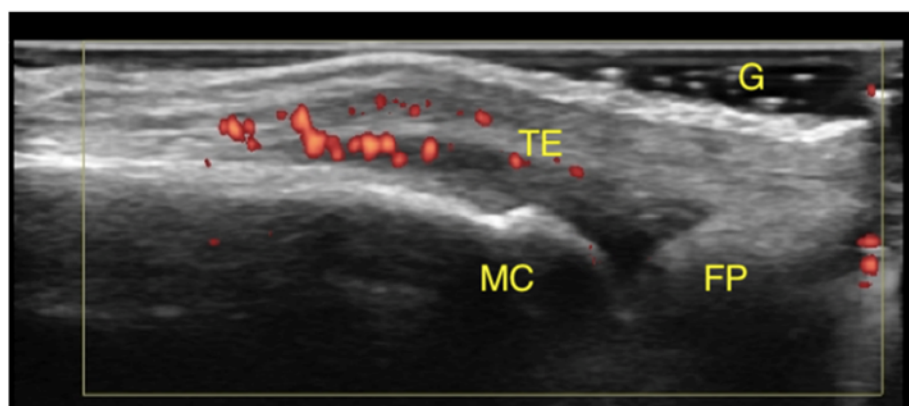


Figura 8. Paratenonitis. Imagen ecográfica, visión longitudinal. MC metacarpiano, FP falange proximal, TE tendón extensor con área hipocóica alrededor y señal power Doppler, G gel. Imágenes de mi colección personal recogidas con consentimiento del paciente.

Posteriormente, algunos autores han estudiado la paratenonitis en MCFs(32–37), e incluso se ha incluido como lesión en un índice ecográfico específico de APs(38). Pero los estudios centrados en paratenonitis son aún escasos.

Dada la irrupción de la paratenonitis en el estudio de la APs, y siendo el paso del tendón extensor por las MCFs una zona tan accesible y frecuentemente explorada por palpación, cabría preguntarse qué papel tiene en la tumefacción clínica de pacientes con APs, y si toda la inflamación que se explora a ese nivel tiene un componente sinovial o también existe otro tendinoso (sobreañadido o incluso, en ocasiones, exclusivo). Además, si entendemos el microambiente del extensor a nivel de la MCF como una entesis funcional, una teoría plausible sería que la paratenonitis fuese una lesión relacionada con entesitis en localizaciones clásicas. Algunos autores ya han considerado a la paratenonitis como una lesión relacionada con entesitis(11,21,32,34), pero hasta ahora nadie lo ha demostrado.

1.4. EL NEXO ENTRE ENTESITIS, PARATENONITIS Y SINOVITIS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA

Con el conocimiento acumulado y comentado hasta el momento, la afectación periférica de la APs estaría representada por tres pilares: la lesión emblema y origen (la entesitis), la lesión clásica común a otras artropatías inflamatorias (la sinovitis), y la lesión novedosa con carácter diferencial (la paratenonitis).

Dado que la exploración física ha demostrado tener una baja sensibilidad, especificidad y fiabilidad en la detección de sinovitis(39–43) y de entesitis(44–50), la valoración de estas dos lesiones a través de técnicas de imagen se ha incrementado en los últimos años, especialmente a través de la ecografía músculo-esquelética. Esta técnica de imagen ha demostrado ser en la APs una herramienta sensible, específica, fiable, accesible, rápida, y más barata que la RMN(42,51). De hecho, la necesidad de valorar adecuadamente estas estructuras en los últimos años ha hecho surgir distintos índices ecográficos de entesis(47,52–54) e incluso índices compuestos de entesis, paratenonitis y sinovitis(38).

De ellos, sólo el índice PsASon (*Psoriatic Arthritis Sonographic Score*)(38) está desarrollado específicamente para APs, y el índice MASEI (*Madrid Sonographic Enthesis Index*)(54) ha sido posicionado en una reciente revisión sistemática de la literatura(55) como el segundo índice más utilizado en estudios centrados en APs, sólo superado por el índice GUESS (*Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System*)(47). Seguramente este hecho se deba a que el índice de Balint y colaboradores fue el primero en aparecer y por tanto el más longevo, pero el índice MASEI añade mejoras a la valoración de entesis: adición de valoración de una entesis de miembros superiores, estudio no sólo en escala de grises sino en modo Doppler, y por primera vez incorporación de las definiciones de lesiones OMERACT(56,57). Por tanto, se postula como el índice de entesis más completo en la actualidad, además de haber sido validado en EspA, y haber añadido la valoración de un subtipo de PD en entesis diferencial al previo fijado por OMERACT: en vez de restringirlo a los 2 milímetros más cercanos a la cortical ósea de la entesis, amplía el área a la señal que pueda existir en la inserción de la entesis

pudiendo localizarse en la cortical ósea, intra-tendón, en el paratenon o en la bursa. Esta nueva definición se acerca más al concepto de *órgano entesítico*(9), que también comparte el grupo GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*)(58).

El gran interés despertado en los últimos años en las lesiones periféricas de la APs nos ha hecho conocer mejor la enfermedad, pero aún quedan muchas incógnitas por esclarecer. La paratenonitis es aún una lesión novel, de la que sólo conocemos su especificidad y escasos datos de prevalencia, pero no conocíamos su fiabilidad ecográfica, ni su comportamiento clínico. Tampoco conocemos qué relación tienen los tres pilares de afectación periférica en APs (entesitis, sinovitis y paratenonitis) entre sí, ni su correlación con otros dominios de enfermedad, ni la validez de constructo de su estudio ecográfico con otras técnicas de imagen como la radiografía simple. Además, podría ser interesante profundizar de forma específica en el conocimiento de la entesitis y los subtipos de PD en APs.

Por todo lo previo, el objetivo de esta tesis doctoral es analizar en profundidad la paratenonitis, la entesitis y su relación con la sinovitis en la APs, estudiar las posibles asociaciones entre ellas como pilares de la afectación periférica de la enfermedad, y valorar su posible relación con otros dominios de enfermedad así como su validez respecto a otras técnicas de imagen como la radiografía simple y otros signos de valoración de la actividad de la enfermedad. Además, dado que se pretende utilizar el índice MASEI para la valoración de entesitis, se justificará su uso realizando una revisión sistemática de la literatura, no realizada hasta ahora, con lo que esperamos contribuir a su mejor conocimiento.

2. HIPÓTESIS

Las **hipótesis de trabajo** fueron:

1. En exploración clínica, la tumefacción de MCFs en APs no la produce exclusivamente sinovitis.
2. La paratenonitis es una lesión relacionada con entesis en APs.
3. La paratenonitis, al ser una lesión relacionada con entesis en APs, se relaciona con su afectación axial radiológica.
4. La entesitis al ser una lesión fundamental en APs se relaciona con afectación en otros dominios de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

Los **principales objetivos** de esta tesis doctoral fueron:

1. Describir los hallazgos ecográficos en MCFs de pacientes con APs periférica activa, en términos de sinovitis y paratenonitis, añadiendo un análisis de fiabilidad de dichas lesiones.
2. Describir los hallazgos ecográficos en entesis de pacientes con APs periférica activa, utilizando el índice MASEI y añadiendo un análisis de tipos de señal PD.
3. Analizar la asociación entre las tres lesiones periféricas estudiadas a nivel ecográfico (entesis, sinovitis, paratenonitis). Describir la asociación entre daño estructural radiográfico axial y periférico y la presencia de lesiones ecográficas en entesis en APs periférica activa.
5. Realizar una revisión sistemática del uso del índice MASEI en la literatura.

Hipótesis y Objetivos

6. Valorar la validez de constructo y la sensibilidad al cambio de la entesitis Doppler en APs y EspA, y su relación con distintas variables de medidas de desenlace utilizadas en la valoración de la actividad de estas enfermedades.

PUBLICACIONES

4. PUBLICACIONES

4.1. ESTUDIO DE LA TUMEFACCIÓN DE METACARPOFALÁNGICAS EN PACIENTES CON APS ACTIVA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE FIABILIDAD

ARTÍCULO 1:

TÍTULO: "*What is metacarpophalangeal joint swelling in psoriatic arthritis? Ultrasound findings and reliability assessment*"

REVISTA: Clin Exp Rheumatol. 2018;36(5):896–899.

AUTORES: Macía-Villa Cristina, Falcao Sandra, Gutierrez Marwin, Medina Julio, Berner-Hammer Hilda, De Miguel Eugenio.

El objetivo de este estudio fue investigar la frecuencia y fiabilidad de la paratenonitis en APs y su relevancia como causa de tumefacción de MCFs clásicamente atribuida a sinovitis.

4.1.1 PACIENTES

Se seleccionaron de forma consecutiva pacientes con APs según criterios CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*)(59) con tumefacción de al menos una MCF de la segunda a la quinta de ambas manos. Dicha exploración clínica la realizó un reumatólogo antes de la exploración ecográfica. Se excluyeron pacientes menores de 18 años y aquellos con otras posibles causas de tumefacción de MCFs distintas a APs. Se recogieron los siguientes datos demográficos, clínicos y de laboratorio de cada paciente: edad, género, duración y patrón de APs, niveles de proteína C reactiva (PCR) y de velocidad de sedimentación globular (VSG), y número de MCFs dolorosas y tumefactas.

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (código PI 15-275). Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes de acuerdo con la declaración de Helsinki.

4.1.2 VALORACIÓN ECOGRÁFICA

Todas las exploraciones ecográficas fueron realizadas por un reumatólogo experto sin acceso a los datos clínicos. Se examinó la zona dorsal de la segunda a la quinta MCF de ambas manos con el paciente sentado enfrente del examinador, con las manos situadas en posición prono sobre la mesa. Se valoraron proyecciones longitudinales y transversales de la zona moviendo la sonda de proximal a distal y de radial a cubital por toda la superficie de cada MCF. Se utilizó gran cantidad de gel para evitar comprimir los tejidos examinados.



Figura 9. Ecografía de metacarpofalángicas, fotografía clínica. *Imagen de mi colección personal recogida con consentimiento del paciente.*

Se evaluaron los siguientes hallazgos ecográficos tanto en escala de grises (EG) como en modo PD de forma cualitativa:

a) Paratenonitis, definida por un halo hipoecoico alrededor del tendón extensor con o sin señal PD(31,33,34).

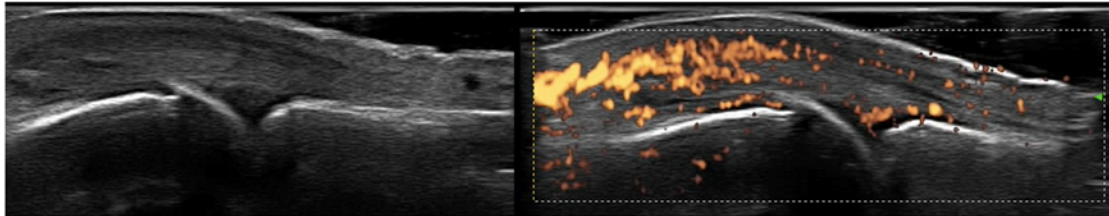


Figura 10. Paratenonitis, visión longitudinal. A la izquierda imagen en escala de grises, a la derecha color Doppler. Imágenes de mi colección personal recogida con consentimiento del paciente.

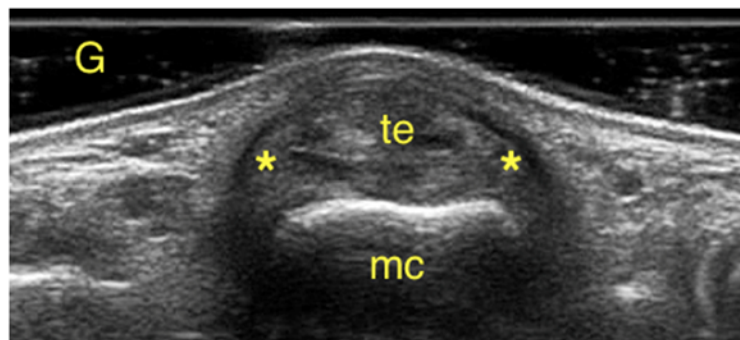


Figura 11. Paratenonitis, visión transversal, escala grises. G gel, te tendón extensor, mc metacarpo, asteriscos halo heteroeicoico que representa la inflamación del paratenon. Imágenes de mi colección personal recogida con consentimiento del paciente.

b) Sinovitis, basada en la definición OMERACT(57).

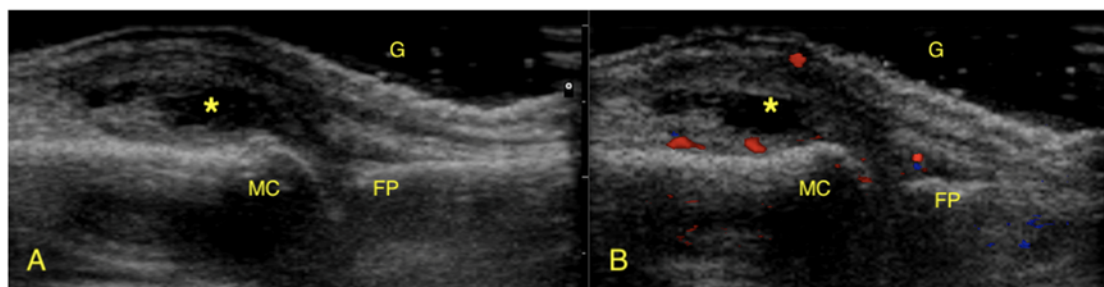


Figura 12. Imagen longitudinal de metacarpofalángica (MC metacarpiano, FP falange proximal) en escala de grises foto A y modo Doppler foto B, con sinovitis (asterisco). G gel. Imágenes de mi colección personal recogida con consentimiento del paciente.

Se utilizó un ecógrafo MyLab 70 XVG (Esaote S.p.A., Génova, Italia) con una sonda lineal de 13 MHz. Los siguientes ajustes fueron seleccionados para la exploración en modo PD fueron: PRF 750 Hz, filtro de pared 3, persistencia 4 y frecuencia Doppler 7.1 MHz. La ganancia de color se ajustó por debajo del nivel de ruido.

Para el ejercicio de fiabilidad, se grabaron videos de 3-5 segundos de cada MCF en longitudinal y transversal. Se obtuvieron un total de 16 videos por paciente (segunda a quinta MCF de ambas manos), y en cada articulación se valoraron como presentes o ausentes la presencia de paratenonitis y sinovitis. El análisis intra e inter-observador se realizó entre 5 lectores expertos, de 5 hospitales y 4 países distintos. La coincidencia en el resultado cualitativo de al menos 3 de los 5 lectores se definió como el patrón oro de presencia o ausencia de paratenonitis y sinovitis.

4.1.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico. Las variables cuantitativas (clínicas, de laboratorio y ecográficas) se expresaron como media con desviación estándar. Para el análisis univariante, se utilizó la T de Student para muestras independientes para comparar variables continuas, y la Chi cuadrado para comparar variables categóricas. Para el análisis de fiabilidad, se utilizó el test de Kappa Cohen con la siguiente interpretación:

Kappa 0 - 0.20	Pobre
Kappa 0.20 - 0.40	Débil
Kappa 0.40 - 0.60	Moderado
Kappa 0.60 - 0.80	Bueno
Kappa 0.80 - 1	Excelente

What is metacarpophalangeal joint swelling in psoriatic arthritis? Ultrasound findings and reliability assessment

C. Macía-Villa¹, S. Falcao²,
M. Gutierrez³, J. Medina⁴,
H. Berner Hammer⁵, E. De Miguel⁶.

¹Department of Rheumatology, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, Spain;

²Department of Rheumatology, Chronic Diseases Study Center (CEDOC), NOVA Medical School, UNL, Lisboa, Portugal;

³Division of Musculoskeletal and Rheumatic Disorders, Instituto Nacional de Rehabilitación, Mexico City, Mexico;

⁴Department of Rheumatology, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain;

⁵Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway;

⁶Department of Rheumatology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

Cristina Macía-Villa, MD

Sandra Falcao, MD

Marwin Gutierrez, MD

Julio Medina, MD

Hilde Berner Hammer, MD

Eugenio De Miguel, MD

Please address correspondence to:

Dr Cristina Macía-Villa,
Department of Rheumatology,
Hospital Universitario Severo Ochoa,
Madrid, Spain.

E-mail: ccmacia@gmail.com

Received on November 16, 2017; accepted in revised form on March 19, 2018.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2018.

Key words: psoriatic arthritis, ultrasound, tendon, synovitis, arthritis

Competing interests: none declared.

ABSTRACT

Objective. To evaluate by ultrasound (US) the frequency and reliability of peritenon extensor tendon inflammation (PTI) and intra articular synovitis (IAS) in metacarpophalangeal joints (MCPj) of psoriatic arthritis (PsA) patients.

Methods. 27 PsA patients with clinical involvement of MCPj were consecutively included. Presence of PTI and IAS were evaluated by grey-scale (GS) and power Doppler (PD). Longitudinal and transverse 3-5 seconds videos of US examinations were recorded for reliability assessments by five readers. Consensus on positive US results was achieved when at least three readers agreed.

Results. Clinical swelling was present in 60 joints whereas US detected IAS and/or PTI in 75 MCPj. GS PTI in at least one MCPj was found in 19 patients and 41 joints, concurring with clinical swelling in 30/41. GS IAS in at least one MCPj was found in 23 patients and 63 joints, concurring with clinical swelling in 37/63. The inter-reader reliability was good for PD PTI and moderate for GS PTI.

Conclusion. Our study identifies both IAS and PTI causing MCPj swelling, where PTI is almost as frequent as IAS as a cause of swelling. The reliability of PTI is at least as good as for IAS.

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory disease with joint, enthesal and axial involvement. Metacarpophalangeal joint (MCPj) swelling is a frequent finding of PsA, which is included in the different disease activity scores. The MCPj swelling is usually assumed to be caused by intra-articular synovitis (IAS). However, Mc Gonagle and colleagues argued that synovitis is a secondary feature to enthesitis in PsA (1). Following this line, recent ultrasound (US) reports demonstrated that the peritenon extensor tendon inflammation (PTI) may also be responsible of this finding. Additionally, it has been suggested that the PTI at MCPj level may play a key role in the differential diagnosis between rheumatoid arthritis and PsA (2, 3).

In spite of its clinical impact, there are few studies on PTI, and thus the pre-

sent objectives were to investigate the frequency and reliability of the PTI pattern in PsA and its potential role in causing clinical swelling in MCPj in comparison to IAS.

Patients and methods

Patients

Consecutive PsA patients fulfilling the CASPAR criteria (4) with clinical involvement of at least one of the 2nd to 5th MCPj were included.

Clinical examination aimed to confirm the presence of MCPj involvement was performed by an expert rheumatologist before the US assessment. Patients <18 years and those with other possible explanations than PsA for MCPj swelling were excluded. Demographic data as well as clinical and laboratory data (age, sex, PsA disease duration, PsA pattern, C-reactive protein (CRP) mg/l and erythrocyte sedimentation rate (ESR) mm/h and the total number of examined swollen and tender joints) were collected. DAS28 CRP and ESR were calculated.

This study had the approval of the local ethics committee (Comité Ético Hospital Clínico Universitario de Valladolid, PI 15-275), and informed consent was obtained from all patients according to the Declaration of Helsinki.

US assessment

All US examinations were performed by an expert rheumatologist blinded to the clinical data. The dorsal aspect of 2nd to 5th MCPj of both hands were examined by US with the patient seated in front of the sonographer, with the hands lying in prone position on the examination table. Both longitudinal and transverse scans were performed moving the transducer from proximal to distal and from radial to ulnar sides of MCPj dorsal surface. Plenty of gel was used to avoid compression of the examined tissues.

The following pathological US findings were evaluated in grey-scale (GS) and power Doppler (PD): a) PTI, defined as an hypoechoic swelling surrounding the extensor digitorum tendon with or without PD signal (3, 5, 6), and b) IAS based on the OMERACT definition (7). A MyLab 70 XVG machine (Esaote

PTI frequency and US reliability in PsA / C. Macià-Villa et al.

Table I. Clinical features of the patients. CRP C-reactive protein. ESR erythrocyte sedimentation rate. CRP, ESR and their respective DAS28 calculations were only available in 18 patients.

Patients	27
Men (%)	17 (63)
Women (%)	10 (37)
Age (years \pm SD)	56 \pm 11
Disease duration (months \pm SD)	109 \pm 101
Type of psoriasis	
First degree relative (%)	1 (3.7)
Skin psoriasis (%)	10 (37.1)
Nail psoriasis (%)	1 (3.7)
Skin and nail psoriasis (%)	15 (55.5)
Type of Psoriatic Arthritis	
Peripheral (%)	21 (78)
Axial and peripheral (%)	6 (22)
CRP mg/l (mean \pm SD)	8.3 \pm 8.2
ESR mm/h (mean \pm SD)	21.9 \pm 19.3
DAS28 CRP (mean \pm SD)	3.6 \pm 0.9
DAS28 ESR (mean \pm SD)	3.9 \pm 1.2

S.p.A., Genoa, Italy) with a 13 MHz linear transducer was used. For PD the following settings were chosen: pulse repetition frequency 750 Hz, wall filter 3, persistence 4 and Doppler frequency 7.1 MHz. Colour gain was set just below the level of noise.

For the reliability exercise, video clips of MCPj in both longitudinal and transverse scan were taken. A total of 16 videos per patient were obtained (2nd to 5th MCPj of both hands), and each joint

was scored as presence or absence of PTI and IAS. The intra- and inter-reader assessments were performed by five expert readers, from 5 different hospitals including 4 different countries. A similar score given by at least three of the readers was defined as the true PTI or IAS presence or absence.

Statistical analysis

The SPSS software (IBM SPSS statistics v. 20.0) was used for statistical analysis. Quantitative variables (clinical, laboratory, and US parameters) are given as mean (SD). Upon univariate analysis, the Student's *t*-test for independent samples was used to compare continuous variables and the Chi-squared test to compare categorical variables. For intra- and inter-reader reliability purposes Cohen's Kappa test was used and values were interpreted as 0–0.20 poor, 0.20–0.40 fair, 0.40–0.60 moderate, 0.60–0.80 good and 0.80–1 excellent agreement.

Results

Twenty-seven PsA patients were included. Clinical characteristics are attached in Table I.

A total of 216 MCPj were evaluated clinically and scanned by US. Clinical MCPj swelling was present in 60 joints

(28%) whereas US detected IAS and/or PTI in 75 MCPj (35%) (Fig. 1-2).

Nineteen patients (70%) had in at least one MCPj PTI as the only US pathology. GS PTI was found in 41 joints, concurring with clinical swelling in 30 of the 41 joints (73%). GS IAS in at least one MCPj was found in 23 patients (85%) with a total of 63 joints affected, concurring with clinical swelling in 37 of the 63 joints (59%). PTI and IAS were both present in 29 of the 75 US affected joints (39%). MCPj swelling was present in 17 joints without US affectation. Figure 2 shows the frequency of clinical and US results, and the agreement and discrepancies between clinical and US examinations.

There were moderate to excellent reliability in the intra-reader exercise, while the inter-reader reliability showed good results for PD PTI and moderate for GS PTI. The reliability for assessing PTI was somewhat better than for IAS (Table II).

Discussion

The present work provides new insight regarding US in PsA, where PTI was found to be almost as frequent as IAS as the cause of MCPj swelling, and that the two features were concomitant (mix pattern) in 39% of the US detected inflamed joints. IAS is located within the

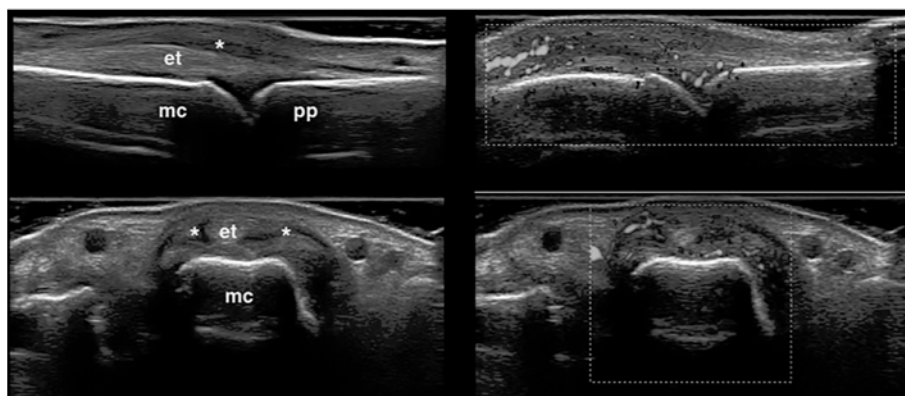
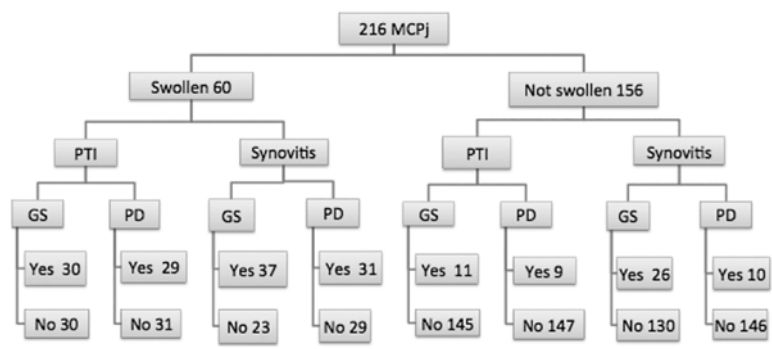


Fig 1. Sonographic PTI pattern. Longitudinal (upper images) and transverse (lower images) views of the dorsal aspect of a metacarpophalangeal joint of a Psoriatic Arthritis patient with presence of both PTI (peritendon extensor tendon inflammation, defined as an hypoechoic swelling surrounding the extensor digitorum tendon with or without PD signal) and IAS (intra articular synovitis, defined as an abnormal hypoechoic intraarticular tissue that is nondisplaceable and poorly compressible and which may exhibit Doppler signal). Left images show grey-scale mode, right images power Doppler mode. mc: metacarpal bone; pp: proximal phalanx; et: extensor tendon; star: hypoechoic swelling surrounding the extensor digitorum tendon.

Fig. 2. Agreement between clinical and ultrasound assessments. Distribution of clinical and sonographic findings of all the 216 evaluated joints. MCPj: metacarpophalangeal joint; PTI: peritendon extensor tendon inflammation; GS: grey scale; PD: power Doppler.



synovial part of the joint whereas PTI affects the peri-articular tendon and the transverse ligament, which is an enthesitis related to the retinaculum structure. The enthesitis is the insertional part of a tendon, ligament, joint capsule or fascia to the bone (8). The traditional concept of enthesitis refers to inflammatory changes in the tendinous insertion. However, this changes has also been described in other regions called “functional enthesitis” sharing strong anatomical, biomechanical and histological similarities to classical enthesitis (9-11). To support this concept, the extensor tendon with its band system (12, 13) at MCPj level has been explored (9, 10, 14), and it has been reported that a sesamoid fibrocartilage exists in the contact area between the tendon, the dorsal aspect of MCPj and the stabilising ligaments wrapping around the tendon (14). The PTI presently described may be caused by inflammation in these structures, since the paratenon is linked to the sagittal band or Landsmeer’s transverse ligament (15), an enthesitis related to the retinaculum structure. We detected a PTI US pattern in 70% of patients, similar to the results of Gutierrez *et al.* (65.8%) (3) but slightly higher than Zabotti *et al.* (54.1%) (5). However, Zabotti *et al.* scanned only the two most symptomatic joints per patient, which may cause under-diagnosis, since we detected PTI pattern in 27% of non-swollen MCPj and this is also supported by a previous study (6). Presently, clinical swelling of MCPj had a moderate agreement with the US pres-

Table II. Lesions prevalence and intra- and inter-reader reliability. GS grey-scale. PD power Doppler. IAS Intra articular synovitis. PTI peritendon extensor tendon inflammation. MCPj metacarpophalangeal joint. Prevalence of PTI and IAS in GS and PD is expressed in terms of number and percentage of MCPj with the lesion from the entire sample (216 MCPj) with agreement of at least three of the five readers.

	PTI PD	PTI GS	IAS PD	IAS GS
Mean prevalence (% of 216 MCPj)	38 (17.6)	41 (18.9)	41 (18.9)	63 (29.16)
Intra-reader reliability				
Range	0.611-0.969	0.684-0.931	0.676-0.810	0.518-0.889
Mean kappa	0.826	0.784	0.743	0.637
Inter-reader reliability mean kappa	0.685	0.590	0.680	0.567

ence of PTI or IAS, with a higher agreement with PTI (73%) than with IAS (59%). This may be explained by the higher sensitivity and accuracy of US to detect PTI and IAS than clinical examination, however there were 17 swollen MCPj without confirmation on US. There is no general agreement on the definition of PTI, but it is described as “an hypochoic swelling surrounding the extensor digitorum tendon with or without PD signal” (3). To apply this definition when performing US, it has to be shown that use of the definition gives good reliability of the US assessments. To our knowledge, this is the first multi-observer study that explores the reliability of US in scoring PTI in PsA. The reliability exercise was done by reading video clips, since this permits a multiplanar view and is closer to real scanning. We demonstrated a good to excellent intra-observer reliability and a moderate to good inter-observer reliability among experienced sonographers, which supports the use of evaluation of the two different US pathologies in PsA patients. Our study has some limitations. The

sample size is low, however the present frequency of PTI was as previously described. In addition, the long disease duration in our patients could underestimate the real prevalence of PTI, since some studies find a tendency of higher prevalence of PTI in early PsA (3, 5). The reliability exercise was based on videos, and not real scanning. However, a high-level machine was used, and the videos produced were close to real time scanning. In addition, the reliability exercise included only sonographers with the highest level of competence (EULAR competency assessment level 2) and they had long experience in evaluation of these US lesions. In conclusion, our study identified two different US lesions, IAS and PTI, causing clinical MCPj swelling. PTI was found to be almost as frequent as IAS. This study supports PTI to be a characteristic finding of PsA patients, and US assessments were demonstrated to be reliable. However, future studies are necessary to explore the added value of assessing PTI for diagnosis, prognosis and treatment in PsA.

References

1. MCGONAGLE DG, HELLIWELL P, VEALE D: Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatol Basel Switz* 2012; 225: 100-9.
2. ZABOTTI A, IDOLAZZI L, BATTICCIOTTO A et al.: Enthesitis of the hands in psoriatic arthritis: an ultrasonographic perspective. *Med Ultrason* 2017 Nov; 19: 438-43.
3. GUTIERREZ M, FILIPPUCCI E, SALAFFI F, DIGESO L, GRASSI W: Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1111-4.
4. TAYLOR W, GLADMAN D, HELLIWELL P et al.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
5. ZABOTTI A, SALVIN S, QUARTUCCIO L, DEVITA S: Differentiation between early rheumatoid and early psoriatic arthritis by the ultrasonographic study of the synovio-entheseal complex of the small joints of the hands. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 459-65.
6. HUSIC R, GRETLER J, FELBER A et al.: Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1529-36.
7. WAKEFIELD RJ, BALINT PV, SZKUDLAREK M et al.: Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-7.
8. MCGONAGLE D, KHAN MA, MARZO-ORTEGA H, O'CONNOR P, GIBBON W, EMERY P: Enthesitis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 244-50.
9. BENJAMIN M, MCGONAGLE D: The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat* 2001; 199: 503-26.
10. BENJAMIN M, RALPHS JR: Fibrocartilage in tendons and ligaments--an adaptation to compressive load. *J Anat* 1998; 193: 481-94.
11. FOURNIÉ B, MARGARIT-COLL N, CHAMPETIER DE RIBES TL et al.: Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rheum* 2006; 73: 527-31.
12. MACÍA-VILLA C, RODRIGUEZ-GARCÍA A: Extensor hood injuries: a rare ultrasound finding in our patient's hands. *Acta Reumatol Port* 2015; 40: 95-6.
13. TUBIANA R, THOMINE JM: Squelette de la main. Anatomie fonctionnelle et examen clinique. 1990.
14. MILZ S, PUTZ R, RALPHS JR, BENJAMIN M: Fibrocartilage in the extensor tendons of the human metacarpophalangeal joints. *Anat Rec* 1999; 256: 139-45.
15. TUBIANA R, VALENTIN P: The anatomy of the extensor apparatus of the fingers. *Surg Clin North Am* 1964; 44: 897-906.

4.2. ESTUDIO DE ENTESIS Y DE SUBTIPOS DE POWER DOPPLER EN PACIENTES CON APS ACTIVA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE FIABILIDAD

ARTÍCULO 2:

TITULO: "*Ultrasonography of enthesis in psoriatic arthritis: a descriptive and reliability analysis of elemental lesions and power Doppler subtypes*"

REVISTA: Scand J Rheumatol. 2019;48(6):454–459.

AUTORES: Macía-Villa Cristina, Falcao Sandra, De Miguel Eugenio.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia y fiabilidad del índice MASEI y cada uno de sus componentes en APs, incluyendo diferentes localizaciones de PD en las entesis incluidas. Como objetivo secundario, se exploró la prevalencia de lesiones elementales de entesis en APs periféricas activas.

4.2.1 PACIENTES

Este apartado es común al 4.1.1.

4.2.2 VALORACIÓN ECOGRÁFICA

La adquisición de las imágenes de entesis fue realizada por un reumatólogo experto en ecografía sin acceso a los datos clínicos. Se utilizó un ecógrafo MyLab 70 XVG (Esaote S.p.A., Génova, Italia) con una sonda lineal de 13 MHz. Los siguientes ajustes fueron seleccionados para la valoración del PD: PRF 750 Hz, filtro de pared 3, persistencia 4 y frecuencia Doppler 7.1 MHz. La ganancia de color se ajustó justo por debajo del nivel de ruido.

El índice MASEI se realizó en base a la descripción original(54). Además del ítem PD incluido en el índice MASEI (definido como señal PD en la entesis pudiendo localizarse adyacente a la cortical ósea, intra-tendón, en el paratenon o en la bursa), otras tres definiciones de PD fueron valoradas como presentes o ausentes:

I) **PD OMERACT** (57), definida como señal PD en los 2 milímetros adyacentes a la cortical ósea en su inserción entésica.

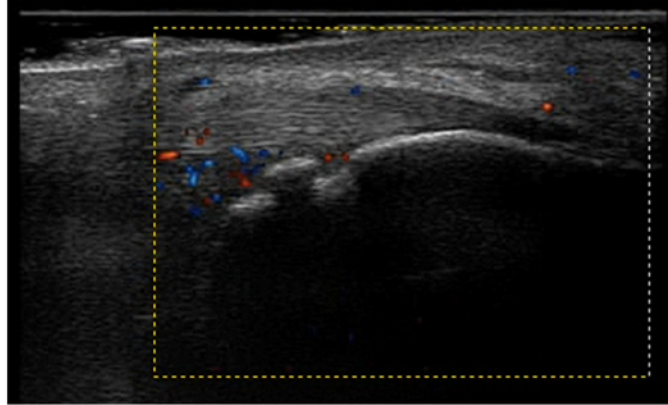


Figura 13. PD OMERACT. Entesis aquilea, imagen ecográfica longitudinal en modo power Doppler con erosiones calcáneas y señal Doppler en los dos milímetros más cercanos a la cortical. Imágenes de mi colección personal recogidas con consentimiento del paciente.

II) **PD tendón**, definida como señal PD en el tendón circunscrito al área de la entesis pero por encima de los 2 mm de PD OMERACT.

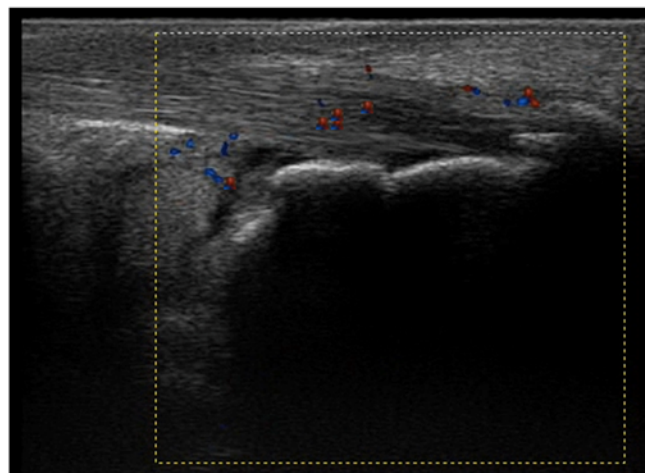


Figura 14. PD en entesis intra-tendón. Entesis aquilea, imagen ecográfica longitudinal en modo power Doppler con erosiones calcáneas, entesofito y señal Doppler tendinosa. Imágenes de mi colección personal recogidas con consentimiento del paciente.

III) **PD en la bursa asociada a la entesis**, definido como señal PD en bursa, sólo valorado en dos localizaciones: inserción distal del tendón rotuliano y tendón de Aquiles.

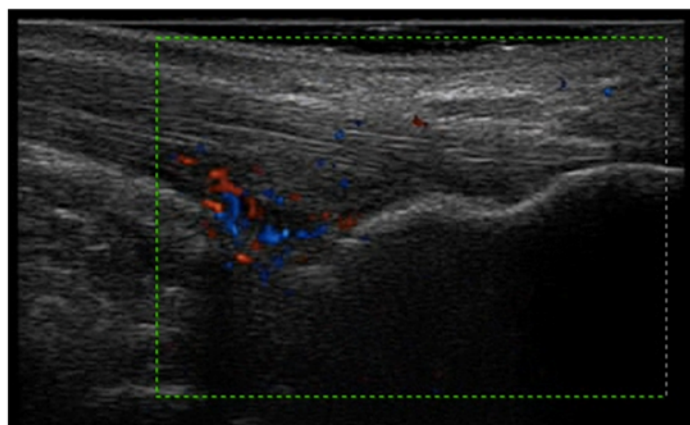


Figura 15. PD bursa. Entesis aquilea, imagen ecográfica longitudinal en modo power Doppler con bursa retrocalcánea y señal Doppler. Imágenes de mi colección personal recogidas con consentimiento del paciente.

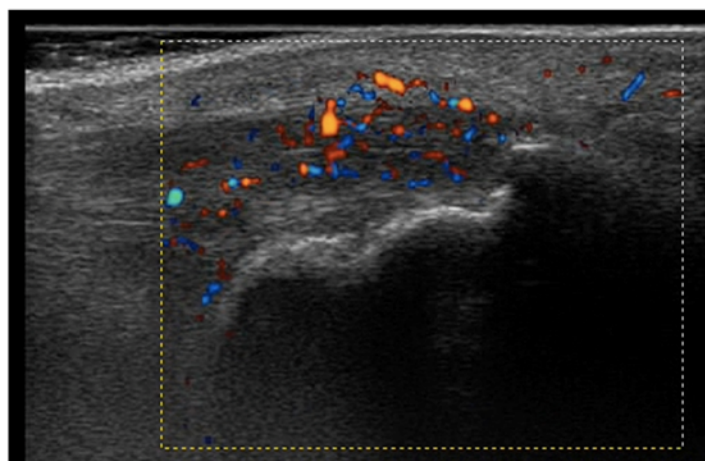


Figura 16. PD MASEI. Entesis aquilea, imagen ecográfica longitudinal en modo power Doppler con bursa retrocalcánea y señal Doppler en bursa, tendón y paratenon. Imágenes de mi colección personal recogidas con consentimiento del paciente.

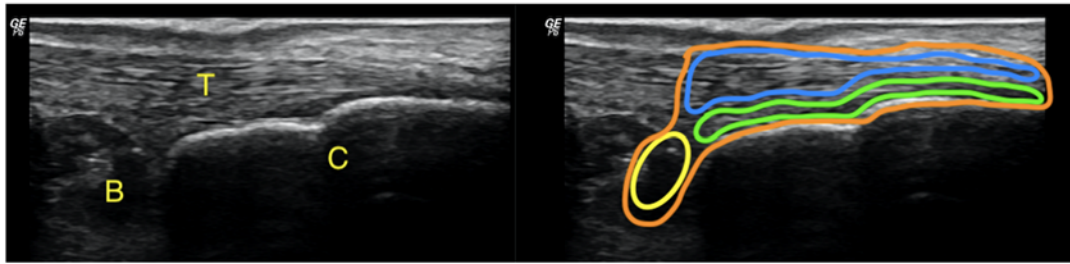


Figura 17. Esquema de los subtipos de power Doppler de entesis. Imagen longitudinal de inserción Aquílea en el calcáneo. T tendón, C cortical, B bursa. PD bursa en amarillo, PD tendón en azul, PD OMERACT en verde, y PD MASEI en naranja. Imágenes de mi colección personal recogidas con consentimiento del paciente.

Cada entesis se exploró desplazando la sonda de proximal a distal y de lateral a medial. Se utilizó gran cantidad de gel para evitar comprimir estructuras y disminuir la sensibilidad PD. Para el análisis de fiabilidad, se grabaron videos de 3-5 segundos de cada localización, en visión longitudinal y transversal. La fiabilidad interlector se realizó entre 3 lectores expertos en entesis de 3 hospitales y 2 países distintos, que valoraron los videos por separado y sin datos clínicos de los pacientes. Se asumió como patrón oro para el análisis de validez de los resultados la coincidencia en el resultado cualitativo de al menos dos de ellos.

4.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como media con su desviación estándar. Se eligió el coeficiente de correlación intraclassa (CCI) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para el cálculo de la fiabilidad del índice MASEI, basado en un modelo de dos vías de efectos mixtos, con una media ($k = 3$), con acuerdo absoluto, y la siguiente interpretación(60):

CCI 0 - 0.5	Pobre
CCI 0.5 - 0.75	Moderado
CCI 0.75 - 0.9	Bueno
CCI 0.9 - 1	Excelente

Publicaciones

Teniendo en cuenta la observada baja prevalencia de algunas lesiones en un análisis preliminar, para el análisis definitivo de fiabilidad de las lesiones elementales de entesis y los subtipos de PD se escogió PABAK (*prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa*). También se calculó el porcentaje de acuerdo para todas las lesiones. Los programas utilizados fueron SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico y Stata versión 12 (StataCorp., College Station, TX, USA) para el cálculo de PABAK.

Ultrasonography of enthesis in psoriatic arthritis: a descriptive and reliability analysis of elemental lesions and power Doppler subtypes

C Macía-Villa¹, S Falcao², J Medina³, E De Miguel⁴

¹Department of Rheumatology, Severo Ochoa University Hospital, Madrid, Spain

²Department of Rheumatology, Chronic Diseases Study Center (CEDOC), NOVA Medical School, UNL; HEM, West Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal

³Department of Rheumatology, Clínico University Hospital, Valladolid, Spain

⁴Department of Rheumatology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

Objective: To evaluate the reliability and prevalence of enthesis ultrasound (US) elemental lesions in patients with psoriatic arthritis (PsA), using the Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI) and Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) definitions.

Methods: The study included 27 PsA patients with metacarpophalangeal joint swelling. An US rheumatologist performed the MASEI examination. Prevalence and reliability of the included elemental lesions [structure, thickness, erosion, enthesophytes, power Doppler (PD), and bursae] were evaluated. In addition, three other PD definitions were checked: PD OMERACT (≤ 2 mm to the bone profile), PD enthesis–tendon (> 2 mm from the bone profile), and PD bursa. Short (3–5 s) videos of US examinations were recorded for reliability assessment.

Results: MASEI and all PD definitions showed good to excellent reliability. The best reliability values were found in erosions, bursae, and PD. When present, the PD signal always appeared in more than one location of the evaluated areas. Enthesis Doppler was present in 81.5% of patients. Abnormal tendon structure and enthesophytes were the most prevalent lesions.

Conclusion: MASEI demonstrates to be a reliable tool in PsA. All enthesis US Doppler definitions demonstrate to be reliable for its use in PsA with minimal differences, being PD MASEI the most sensitive in active patients.

Entheses are the insertional part of tendons, ligaments, joint capsules, or fascias to bones, and one of the domains recommended by the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) and the European League Against Rheumatism (EULAR) to assess psoriatic arthritis (PsA). Since enthesitis is an important lesion in spondyloarthritis (SpA) and clinical indices are scarcely used owing to their low reliability (1), several ultrasound (US) indices have emerged in an attempt to improve enthesitis evaluation, with the Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI) (2) being one of the most widely used (1). US has demonstrated to be a sensible, valuable and sensitive-to-change tool (3, 4) in the study of enthesitis, but there is general criticism about being an operator-dependent technique.

Our first objective was to evaluate the reliability of the MASEI and its components in PsA, including different enthesitis power Doppler (PD) locations. Our second

objective was to explore the prevalence of elemental enthesitis lesions in active peripheral PsA.

Method

Study population

Consecutive non-selected PsA patients fulfilling Classification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria (5) with clinical swelling of at least one metacarpophalangeal joint (MCPj) were included. Patients aged < 18 years and those with explanations other than PsA for MCPj swelling were excluded. Demographic, clinical, and laboratory data were collected. The study was approved by the ethics committee (Hospital Clínico, Valladolid, PI 15-275) and informed consent was obtained from all patients according to the Declaration of Helsinki.

US settings

US examination was performed by an expert rheumatologist. A MyLab 70 XVG machine (Esaote, Genoa, Italy) with a 13 MHz linear transducer was used. For PD the following settings were chosen: pulse repetition

Cristina Macía-Villa, Department of Rheumatology, Severo Ochoa University Hospital, Av. de Orellana, s/n, 28911 Leganés, Madrid, Spain.
E-mail: ccmacia@gmail.com

Accepted 31 March 2019

© 2019 Informa Healthcare on license from Scandinavian Rheumatology Research Foundation
DOI: <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1602881>

www.scandjrheumatol.se

frequency 750 Hz, wall filter 3, persistence 4, and Doppler frequency 7.1 MHz. Doppler gain was set just below the level of noise.

Enthesis US assessment

The MASEI examination was performed according to the original description (2). In addition to the MASEI PD item (defined as signal in the cortical bone profile, intratendon, paratendon, or bursa on the entheses insertion area), three other PD definitions were evaluated as present or absent: (i) PD Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) (6), defined as PD signal present ≤ 2 mm to the bone profile; (ii) PD entheses-tendon, defined as PD signal in the entheses-tendon area but > 2 mm from the bone profile; and (iii) PD bursa, defined as PD signal inside the bursa, assessed only in distal patellar and Achilles tendons.

All scans were performed by moving the transducer from proximal to distal and from lateral to medial. Plenty of gel was used to avoid compression. US videos of each location, lasting 3–5 s, were obtained in transversal and longitudinal views. Reliability assessment was performed among three readers who scored the recorded videos separately, and the opinion of at least two readers was used as the true result.

Statistical analysis

Quantitative variables are given as mean \pm sd. Intraclass correlation coefficients (ICCs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for the reliability analysis of MASEI based on a mean-rating ($k = 3$), absolute-agreement, two-way mixed-effects model. The prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa (PABAK) was used for elemental lesions and PD subtype reliability analysis. The percentage of observed agreement was calculated. SPSS statistical package version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis and Stata version 12 (StataCorp., College Station, TX, USA) was used for PABAK calculation.

Results

Twenty-seven PsA patients were included. Clinical characteristics are summarized in Table 1.

The mean \pm sd MASEI score was 30.62 ± 13.89 . The interreader reliability of MASEI was good to excellent (ICC 0.918, 95% CI 0.846–0.960). Table 2 shows prevalence and reliability data of each MASEI component included in the index. The best reliability results were achieved in terms of entheses by the triceps tendon, distal patellar tendon, and Achilles tendon, and in terms of lesions by erosions, PD, and bursae. It is of note that only eight bursae were found.

The prevalence and reliability of the PD subtypes are shown in Table 3, demonstrating overall good to

Table 1. Clinical features of the patients.

Patients	27
Men	17 (63)
Women	10 (37)
Age (years)	56 \pm 11
Disease duration (months)	109 \pm 101
Type of psoriasis	
First degree relative	1 (3.7)
Skin psoriasis	10 (37.1)
Nail psoriasis	1 (3.7)
Skin and nail psoriasis	15 (55.5)
Type of psoriatic arthritis	
Peripheral	21 (78)
Axial and peripheral	6 (22)
CRP (mg/L)	8.3 \pm 8.2
ESR (mm/h)	21.9 \pm 19.3
DAS28-CRP	3.6 \pm 0.9
DAS28-ESR	3.9 \pm 1.2

Data are shown as n, n (%), or mean \pm sd. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and their respective Disease Activity Score based on 28-joint count (DAS28) calculations were only available in 18 patients.

excellent reliability. At the patient level, 22/27 patients (81.5%) had PD MASEI, and the same value was found for PD entheses-tendon, 18/27 patients (66.7%) had PD OMERACT, and 4/27 (14.8%) had PD bursa. At the entheses level, 59/324 entheses (18.2%) showed some subtype of PD: 59/324 (18.2%) PD MASEI, 57/324 (17.6%) PD entheses-tendon, 33/324 (10.2%) PD OMERACT, and 4/324 (1.2%) PD bursa.

Entheses with more prevalence of any type of PD signal were, in descending order: quadriceps, distal patellar tendon, Achilles tendon, proximal patellar tendon, triceps, and plantar fascia. When present, the PD signal always appeared in more than one location of the four evaluated areas, being the most frequent the concurrence of PD MASEI plus PD OMERACT plus PD entheses-tendon, followed by PD MASEI plus PD entheses-tendon, and finally PD MASEI plus PD OMERACT.

Discussion

US is an imaging technique that needs, as do other medical procedures, internationally agreed definitions and specific training to improve its reliability (4, 7). In the case of entheses US, OMERACT consensus definitions (6, 8, 9) and studies evaluating reliability (4, 7–10) are available. Our work has explored this line of research, focusing on patients with active PsA. As far as we know, this is the first study to analyse in detail the reliability of the quantitative MASEI score and its included elemental lesions, and also the prevalence and reliability of different PD definitions used in entheses US.

Enthesis vascularization is a complex network that nourishes the tendon from different locations (11, 12). Some authors consider the local bone as the main

Table 2. Prevalence, interreliability, and agreement analysis of Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI) components.

	Abnormal tendon structure	Thickened tendon	Erosion	Enthesis calcification/enthesophyte	Enthesis PD	Bursitis	Global per enthesis
Triceps tendon enthesitis	Prevalence (%)	5.4	4.9	0.9	1.2	N/B	18.9
	PABAK	0.679	0.728	0.950	0.901		0.772
	95% CI	0.522; 0.836	0.580; 0.876	0.881; 1.000	0.805; 0.987		0.645; 0.886
Quadriceps tendon enthesitis	Mean agreement (%)	83.95	86.42	95.53	95.06		88.24
	Prevalence (%)	9.3	8.0	0.3	3.9	N/B	35.5
	PABAK	0.530	0.580	1.000	0.654		0.658
Proximal patellar ligament enthesitis	95% CI	0.395; 0.706	0.409; 0.750	1.000; 1.000	0.483; 0.815		0.522; 0.795
	Mean agreement (%)	76.55	79.01	100	82.71		83.43
	Prevalence (%)	12.1	9.9	1.8	1.8	N/B	33.9
Distal patellar ligament enthesitis	PABAK	0.555	0.679	0.777	0.876		0.609
	95% CI	0.382; 0.728	0.522; 0.836	0.640; 0.914	0.770; 0.983		0.460; 0.760
	Mean agreement (%)	71.77	83.95	88.89	93.83		80.49
Achilles tendon enthesitis	Prevalence (%)	14.9	12.0	0	4.9	0	36.1
	PABAK	0.604	0.629	1.000	0.901	0.901	0.765
	95% CI	0.457; 0.772	0.465; 0.794	1.000; 1.000	0.805; 0.987	0.805; 0.997	0.649; 0.881
Plantar aponeurosis enthesitis	Mean agreement (%)	80.25	81.46	100	95.06	95.03	88.26
	Prevalence (%)	7.8	4.0	2.3	4.4	2.5	35.4
	PABAK	0.456	0.827	0.975	0.851	0.876	0.769
Global per lesion	95% CI	0.276; 0.637	0.703; 0.950	0.925; 1.000	0.736; 0.967	0.770; 0.983	0.645; 0.888
	Mean agreement (%)	72.84	91.36	98.77	92.59	93.83	88.48
	Prevalence (%)	11.3	7.4	0.3	0	N/B	29.8
Global per enthesitis	PABAK	0.456	0.753	1.000	0.975		0.620
	95% CI	0.276; 0.637	0.610; 0.895	1.000; 1.000	0.925; 1.000		0.516; 0.718
	Mean agreement (%)	72.84	87.04	100	98.77		80.87
Global per enthesitis	Prevalence (%)	60.8	46.2	5.8	18.2	2.5	
	PABAK	0.547	0.689	0.950	0.860	0.888	
	95% CI	0.375; 0.719	0.548; 0.850	0.908; 0.987	0.756; 0.960	0.787; 0.990	
Mean agreement (%)	77.37	84.88	97.20	93.00	94.43		

Interreliability data between three readers are expressed as the prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa (PABAK) with its 95% confidence interval (CI), and observed agreement in terms of percentage of the same opinion. Prevalence is expressed in terms of percentage over 324 scanned entheses. All items were categorized as present/absent. Values are shown for every component of each enthesitis included in the MASEI. PD, power Doppler; N/B, no bursa item in this enthesitis.

Table 3. Prevalence, interreliability, and agreement analysis of enthesis power Doppler (PD) subtypes.

	Prevalence (%)	PD MASEI	PD OMERACT	PD bursa	PD enthesis; tendon	Global per enthesis
Triceps tendon enthesis						
PABAK	1.2	0.901	0.8	N/B	1.2	3.2
95% CI	0.805; 0.997	0.805; 0.997	0.805; 0.997		0.805; 0.997	0.805; 0.997
Mean agreement (%)	95.06	95.06	95.06		95.06	95.06
Prevalence (%)	5.9	5.9	2.8	N/B	5.6	14.3
PABAK	0.654	0.654	0.777		0.703	0.711
95% CI	0.493; 0.815	0.640; 0.914	0.640; 0.914		0.551; 0.856	0.561; 0.862
Mean agreement (%)	82.71	88.89	88.89		85.18	85.59
Prevalence (%)	1.8	1.2	1.2	N/B	1.8	4.8
PABAK	0.876	0.925	0.925		0.901	0.901
95% CI	0.770; 0.983	0.841; 1.000	0.841; 1.000		0.805; 0.997	0.805; 0.993
Mean agreement (%)	93.83	96.30	96.30		95.06	95.06
Prevalence (%)	4.9	1.8	1.8	0	4.9	11.6
PABAK	0.901	0.851	0.851		0.901	0.901
95% CI	0.805; 0.997	0.736; 0.967	0.736; 0.967	0.881; 1.000	0.805; 0.997	0.807; 0.990
Mean agreement (%)	95.06	92.59	92.59	97.53	95.06	95.06
Prevalence (%)	4.4	3.6	3.6	1.2	4.1	13.3
PABAK	0.851	0.753	0.753	0.851	0.901	0.839
95% CI	0.736; 0.967	0.610; 0.895	0.610; 0.895	0.736; 0.967	0.805; 0.997	0.721; 0.956
Mean agreement (%)	92.59	87.66	87.66	92.59	95.06	95.06
Prevalence (%)	0	0	0	N/B	0	0
PABAK	0.975	0.975	0.975		1.000	0.983
95% CI	0.925; 1.000	0.925; 1.000	0.925; 1.000		1.000; 1.000	0.950; 1.000
Mean agreement (%)	98.77	98.77	98.77		100	95.06
Prevalence (%)	18.2	10.2	10.2	1.2	17.6	
PABAK	0.860	0.864	0.864	0.900	0.884	
95% CI	0.756; 0.960	0.759; 0.962	0.759; 0.962	0.808; 0.983	0.795; 0.974	
Mean agreement (%)	93.00	93.21	93.21	95.06	94.24	
Global per lesion						

Interreliability data between three readers are expressed as the prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa (PABAK) with its 95% confidence interval (CI), and observed agreement in terms of percentage of the same opinion. Prevalence is expressed in terms of percentage over 324 scanned entheses. All items were categorized as present/absent.

MASEI, Madrid Sonographic Enthesis Index; OMERACT, Outcome Measures in Rheumatology; N/B, no bursa item in this enthesis.

source of enthesis vascularization, as the great majority of vessels are accumulated in the junction between the uncalcified and calcified fibrocartilaginous zones of the enthesis (3, 4, 9). This is also the OMERACT point of view. However, feeding vessels from the peritenon and tendon have also been found (11), leading to the 'enthesis-organ concept', which considers the enthesis as a system beyond the enthesis insertion (12). As in other studies (7–10), our active PsA patients showed PD not only in the enthesis junction, but also in nearby locations such as bursae and enthesis-tendon > 2 mm from the cortical enthesis border. The OMERACT point of view is probably more specific, but understanding enthesis Doppler as an 'enthesis-vascularization-organ concept' is also a possible hypothesis.

Previous studies have analysed different enthesis PD definitions (3, 4, 8, 13) and found excellent reliability for PD MASEI (7), good (9) to excellent reliability (10) for PD enthesis-tendon, and moderate (8) to excellent reliability (7, 9, 10) for PD bursa. In our sample, all PD definitions showed good to excellent reliability with minimal differences. PD MASEI was the most prevalent type, an expected finding as the area circumscribed by its definition includes the other locations. This could be translated to a higher sensitivity to change for PD MASEI at the patient level. A recent publication also found more prevalent PD signal > 2 mm from the cortical bone than closer to the bone (9). To clarify whether this difference is relevant, future research is needed to study construct validity with other activity measures, and understand the true meaning of the different enthesis Doppler signal locations.

Enthesis Doppler was present in 81.5% of patients, probably because they had active PsA at joint level. Other studies have found active enthesitis in active joint PsA patients (14), demonstrating that US is a sensitive tool to assess enthesitis in patients with other predominant domains of the disease, reflecting general disease activity.

Our prevalence findings are similar to previous ones published for abnormal tendon structure (3, 4, 8), thickness (8), erosions (9), enthesophytes (3, 4, 9), and bursae (9). Tendon structure abnormalities and enthesophytes have also been reported as the most prevalent US enthesitis lesions (3, 7–9), and bursae as the least prevalent (8, 9). Globally, our reliability results on MASEI components are also similar to previous studies on abnormal tendon structure (4, 7, 9, 10), thickness (8, 9), erosions (4, 7), enthesophytes (4, 8), and bursae (7, 9, 10).

Only one previous study has briefly reported global reliability data of MASEI in PsA, with an ICC of 0.8 (15). Our results slightly improve the previous data, and add the reliability analysis of every enthesitis and US lesion of the index. Again in agreement with other authors, we found enthesophytes to have the worst reliability (4, 8, 10). To our knowledge, no previous study has explored US enthesitis reliability from the point of view of location. In our sample, the triceps tendon,

distal patellar tendon, and Achilles tendon were the most reliable entheses in PsA to explore using US.

Our study has some limitations. The sample size is low. The reliability exercise was based on videos, and it has been demonstrated that their reliability is lower than images (7). However, a high-level machine was used, and only sonographers with a high level of competency and long experience on enthesitis US were included. Despite the difficulty of assessing blood flow at the enthesitis attachment owing to the close proximity of the cortical bone, which is a highly reflective surface, we demonstrate that PD enthesitis-tendon, slightly far from this area but still part of the enthesitis complex, is a frequent finding in PsA, reliable when evaluated by US, and related to the most widely used OMERACT PD enthesitis definition. The studies mentioned for comparison of prevalence and reliability are focused on SpA patients and not specifically on PsA, evaluate different enthesitis, and use heterogeneous US material for reliability analysis.

Conclusion

MASEI has demonstrated to be a reliable tool in PsA, with erosions, PD, and bursae showing the best reliability values. Evaluation of different definitions of enthesitis PD found that they all demonstrated good to excellent reliability, without relevant differences.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

1. Elalouf O, Bakirci S, Touma Z, Anderson MA, Kaeley GS, Aydin SZ, et al. Psoriatic arthritis sonographic enthesitis scores-systematic review of the literature. *J Rheumatol* 2019;46:43–56.
2. De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169–74.
3. Naredo E, Balle-Gualda E, García-Vivar ML, García-Aparicio AM, Fernández-Sueiro JL, Fernández-Prada M, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthritis: response to therapy of enthesal abnormalities. *J Rheumatol* 2010;37:2110–17.
4. D'Agostino MA, Aegerter P, Jousse-Joulin S, Chary-Valckenaere I, Lecoq B, Gaudin P, et al. How to evaluate and improve the reliability of power Doppler ultrasonography for assessing enthesitis in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:61–9.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73.
6. 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.
7. Ventura Ríos L, Vázquez-Mellado J, Hernández CB, Buendía Yruz G, Gutiérrez Riveros M. Enthesopathy prevalence in patients with established gout. *J Rheumatol* 2011;38:1195–6.
8. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by

- ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res* 2014;66:741–8.
9. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakch F, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1730–5.
10. Filippucci E, Aydin SZ, Karadag O, Salaffi F, Gutierrez M, Direskeneli H, et al. Reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of Achilles tendon enthesopathy in seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1850–5.
11. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the entheses-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum* 2007;56:224–33.
12. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a 'synovio-entheseal complex' and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56:2482–91.
13. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur J-L, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48:523–33.
14. Ficjan A, Husic R, Gretler J, Lackner A, Duftner C, Graninger W, et al. Ultrasound composite score for the assessment of inflammatory and structural pathologies in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:476.
15. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the MADrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol* 2014;41:466–72.

4.3. ESTUDIO DE RELACIÓN ENTRE PARATENONITIS, SINOVITIS Y ENTESOPATÍA EN APS ACTIVA

ARTÍCULO 3:

TITULO: "*Peritenon extensor tendon inflammation in Psoriatic Arthritis is an enthesitis-related lesion*"

REVISTA: J Rheumatol. 2019;46(10):1295–1298.

AUTORES: Macía-Villa Cristina, Falcao Sandra, Gutierrez Marwin, Medina Julio, Berner-Hammer Hilda, De Miguel Eugenio.

El objetivo de este trabajo fue valorar, en pacientes con APs periférica activa, la asociación entre paratenonitis, sinovitis a nivel de MCFs y entesitis (valorada por el índice MASEI y añadiendo distintos subtipos de PD en entesis).

4.3.1 PACIENTES

Este apartado es común a lo expuesto en el 4.1.1.

4.3.2 VALORACIÓN ECOGRÁFICA

Este apartado es común a lo expuesto en los apartados previos 4.1.2 y 4.2.2, ya que el análisis se hizo con dichos resultados de paratenonitis, sinovitis y afectación de entesis.

4.3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como medias con su desviación estándar. El test de la T de Student para muestras independientes se utilizó para comparar variables continuas, y el test de la Chi cuadrado para comparar variables cualitativas. Para el cálculo de correlaciones se utilizó el test de la Rho de Spearman. Para los análisis se usó el programa SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Peritenon Extensor Tendon Inflammation in Psoriatic Arthritis Is an Enthesitis-related Lesion

Cristina Macía-Villa, Sandra Falcao, Marwin Gutierrez, Julio Medina, Hilde Berner Hammer, and Eugenio De Miguel

ABSTRACT. Objective. To analyze the association between enthesitis, synovitis, and peritenon extensor tendon inflammation (PTI) in psoriatic arthritis (PsA).

Methods. PsA patients with swelling of metacarpophalangeal joints were included. Greyscale and power Doppler (PD) were used for synovitis and PTI ultrasound identification. Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI) was used for enthesitis assessment. PD activity was evaluated using PD item of MASEI and PD Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) definition.

Results. Synovitis had no association with enthesitis. PTI was associated with PD MASEI and PD OMERACT. Only PD OMERACT showed a positive correlation with PTI.

Conclusion. In PsA, PTI is associated to enthesitis, as opposed to synovitis. (J Rheumatol First Release June 1 2019; doi:10.3899/jrheum.180856)

Key Indexing Terms:

PSORIATIC ARTHRITIS ULTRASOUND TENDON SYNOVITIS ENTHESIS

Enthesitis is a cornerstone of psoriatic arthritis (PsA) physiopathology. Synovitis is another landmark of PsA, considered secondary to enthesitis by some authors¹. Metacarpophalangeal joint (MCPJ) swelling is a frequent finding in PsA, assumed to be caused by synovitis. However, peritenon extensor tendon inflammation (PTI) has emerged as another cause of MCPJ swelling, demonstrating to be a specific feature of PsA, of value in the differential diagnosis with other inflammatory diseases²⁻³. Some authors consider PTI an enthesitis-like lesion^{3,4,5,6} because of the relationship between the extensor tendon and the retinaculum pulley structure at MCPJ⁷, creating a functional enthesitis with great similarities to the “enthesitis organ” concept⁵.

Ultrasound (US) is a sensitive, specific, and reliable tool to evaluate structural and inflammatory changes in both

enthesitis⁸ and synovium⁹, and we have previously shown its high reliability on evaluation of PTI¹⁰. To improve the pathophysiological understanding of PsA, US could be used to explore the role of PTI.

To our knowledge, the connection between PTI and enthesitis in PsA has not been studied. Our objective was to examine the association between both PTI and synovitis in MCPJ with enthesitis in patients with PsA, using the enthesitis US score Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI)¹¹ as well as power Doppler (PD) MASEI and PD Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) definitions.

MATERIALS AND METHODS

Study population. This is a posthoc study of a previous publication from our group¹⁰, which included consecutive nonselected patients with PsA fulfilling CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria¹² with clinical swelling of at least one of the 2nd to 5th MCPJ. In addition to the MCPJ assessment, we performed an enthesitis US examination using MASEI. Clinical examination was performed by a rheumatologist before US assessment. Patients < 18 years and those with explanations other than PsA for MCPJ swelling were excluded. Demographic, clinical, and laboratory data were collected. The study was approved by the local ethics committee (Hospital Clínico Valladolid. PI 15-275). Informed consent was obtained from all patients according to the Declaration of Helsinki.

US settings. All US examinations were performed by an expert rheumatologist blinded to clinical data. A MyLab 70 XVG machine (Esaote S.p.A.) with a 13-MHz linear transducer was used. PD settings were as follows: pulse repetition frequency 750 Hz, wall filter 3, persistence 4, and Doppler frequency 7.1 MHz. Color gain was set just below the level of noise. Videos lasting 3 to 5 s were recorded both for MCPJ and enthesitis for posterior reliability assessments.

MCPJ US assessment. As previously reported¹⁰, the dorsal aspects of 2nd to 5th MCPJ of both hands were examined by US with the patient seated in front of the sonographer, with hands lying in prone position on a table. Both longitudinal and transverse scans were performed, moving the transducer from proximal to distal, and from radial to ulnar sides of MCPJ dorsal surface. Plenty of gel was used to avoid compression. PTI was defined as a

From the Department of Rheumatology, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid; Department of Rheumatology, Hospital Clínico Universitario, Valladolid; Department of Rheumatology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; Department of Rheumatology, Chronic Diseases Study Center (CEDOC), NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa (UNL), Lisbon; Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisbon, Portugal; Division of Musculoskeletal and Rheumatic Disorders, Instituto Nacional de Rehabilitación, Mexico City, Mexico; Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway. C. Macía-Villa, MD, Department of Rheumatology, Hospital Universitario Severo Ochoa; S. Falcao, MD, Department of Rheumatology, CEDOC, NOVA Medical School, UNL, and, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental; M. Gutierrez, MD, Division of Musculoskeletal and Rheumatic Disorders, Instituto Nacional de Rehabilitación; J. Medina, MD, Department of Rheumatology, Hospital Clínico Universitario; H. Berner Hammer, MD, PhD, Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital; E. De Miguel, MD, Department of Rheumatology, Hospital Universitario La Paz. Address correspondence to Dr. C. Macía-Villa, Department of Rheumatology, Hospital Universitario Severo Ochoa, Av. de Orellana, s/n, 28911 Leganés, Madrid, Spain. E-mail: ccmacia@gmail.com Accepted for publication January 17, 2019.

Personal non-commercial use only. The Journal of Rheumatology Copyright © 2019. All rights reserved.

Macía-Villa, et al: PTI is enthesitis-related

1

Downloaded from www.jrheum.org on June 26, 2019 - Published by The Journal of Rheumatology

hypochoic image surrounding the extensor digitorum tendon with or without PD signal^{2,3,13}, and synovitis based on the OMERACT definition¹⁴. At least 16 videos per patient were obtained, and in each joint, presence or absence of PTI and synovitis in greyscale (GS) and PD modes was scored. As previously described, reliability assessment was performed among 5 readers, and consensus of at least 3 was defined as the true result¹⁰.

Enthesis US assessment. The 6 entheses included in the MASEI index (bilateral triceps, quadriceps, proximal and distal patellar, Achilles tendons, and proximal insertion of plantar aponeurosis) and the elementary lesions included (structure, thickening, erosion, enthesophytes, PD, and bursa) were evaluated in longitudinal and transverse views, obtaining at least 24 videos per patient. In addition to the MASEI PD item (defined as PD signal in cortical bone profile, intratendon, or bursa on the entheses insertion area), OMERACT definition for PD in entheses (PD signal at entheses ≤ 2 mm to the cortical bone profile insertion)¹⁵ was also evaluated as present or absent. Reliability assessment was performed among 3 readers, and consensus of at least 2 was defined as the true result.

Statistical analysis. Quantitative variables are given as mean (SD). Intraclass correlation coefficient (ICC) with 95% CI was calculated for the reliability analysis of MASEI based on a mean rating ($\kappa = 3$), absolute agreement, 2-way mixed effect model. To take into account the observed low prevalence of the PD subtypes, a prevalence and bias-adjusted κ (PABAK) was used to evaluate its reliability. PTI and synovitis reliability was calculated by Cohen's κ test. Student t test for independent samples was used to compare continuous variables and chi-square for qualitative variables. Correlations were calculated with Spearman ρ test. SPSS statistical package version 20 (SPSS Inc.) for statistical analysis and Stata version 12 (StataCorp.) for PABAK analysis were used.

RESULTS

Patient characteristics. Twenty-seven PsA patients were included. Clinical characteristics are summarized in Table 1. **MCPJ US assessment.** As previously described¹⁰, a total of 216 MCPJ were evaluated clinically and by US. PTI PD was found in 18 patients (66.7%) and 38 joints (17.6%), and PTI

Table 1. Clinical features of the patients.

Characteristics	Values
Patients, n	27
Men	17 (63)
Women	10 (37)
Age, yrs	56 \pm 11
Disease duration, mos	109 \pm 101
Type of psoriasis	
First-degree relative	1 (3.7)
Skin psoriasis	10 (37.1)
Nail psoriasis	1 (3.7)
Skin and nail psoriasis	15 (55.5)
Type of PsA	
Peripheral	21 (78)
Axial and peripheral	6 (22)
CRP, mg/l*	8.3 \pm 8.2
ESR, mm/h*	21.9 \pm 19.3
DAS28-CRP*	3.6 \pm 0.9
DAS28-ESR*	3.9 \pm 1.2

Values are n (%) or mean \pm SD unless otherwise specified. * CRP, ESR, and their respective DAS28 calculations were available in only 18 patients. PsA: psoriatic arthritis; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; DAS28: 28-joint count Disease Activity Score.

GS in 19 patients (70.3%) and 41 joints (18.9%). Synovitis PD was found in 18 patients (66.7%) and 41 joints (18.9%), and synovitis GS in 23 patients (85.1%) and 63 joints (29.16%). Both PTI and synovitis US achieved good reliability¹⁰.

Enthesis US assessment. A total of 324 entheses were scanned by US. Mean (SD) MASEI score was 30.62 (13.89). PD MASEI was found in 59/324 (18.2%) entheses and PD OMERACT in 33/324 (10.2%). The interreader reliability achieved for MASEI was excellent with ICC 0.918 (0.846–0.960). The interreader reliability of the PD subtypes was also excellent with PABAK 0.860 (0.756–0.960) for PD MASEI and 0.864 (0.759–0.962) for PD OMERACT.

Association and correlation between PTI, synovitis, MASEI, and PD subtypes. Results are shown in Table 2 and Table 3. PD and GS synovitis were not associated with MASEI, any of its items, or with PD OMERACT. However, both PD and GS PTI demonstrated significant association with PD MASEI and PD OMERACT. PTI GS also showed significant association with erosions. PD OMERACT showed a positive correlation with PTI PD and GS. PTI, both PD and GS, showed a significant association with synovitis PD (p 0.009 and p 0.037, respectively). GS synovitis had no association with PD or GS PTI (p 0.055 and p 0.334, respectively).

DISCUSSION

According to the synovioenthesal model¹⁶, enthesitis is the initial site of inflammation in PsA, positioning synovitis as a secondary lesion. In a previous study we demonstrated that MCPJ swelling in PsA has 2 etiopathological lesions: synovitis and PTI¹⁰. In the present study we tried to clarify a previously unevaluated topic: whether PTI is an enthesitis-related lesion. We found that synovitis at MCPJ was not associated with enthesitis. However, PTI showed a significant association with active enthesitis (PD MASEI, PD OMERACT) and erosions. The reason for evaluating PD subtypes is because we still do not have absolute agreement about which zone to restrict US entheses lesions meaning inflammation¹⁵, but there is full agreement about PD as the main indicator of active enthesitis.

The extensor tendon at MCPJ level with its stabilizing wraparound band system and the local sesamoid fibrocartilage is considered a functional entheses by some authors^{3,4,5,6}. Our findings are in agreement with this hypothesis and with the concept of an enthesal organ⁵, representing pathologic changes that extend from the entheses to the adjacent soft tissues. Moreover, although our study does not explore causality, our finding of the relationship between PTI and synovitis and between PTI and enthesitis, but not between enthesitis and synovitis, could be in agreement with the theory that the origin and epicenter of inflammation in spondyloarthritis is in the entheses, considering synovitis as a secondary feature to enthesitis¹⁻¹⁷.

To our knowledge, there is no evidence of association

Table 2. Association between PTI, synovitis, MASEI, and PD subtype.

	PTI PD			Synovitis PD			PTI Greyscale			Synovitis Greyscale		
	Present	Absent	p	Present	Absent	p	Present	Absent	p	Present	Absent	p
MASEI	32.44 ± 15.62	27 ± 9.33	0.270	32 ± 16.16	27.89 ± 7.72	0.380	33.15 ± 15.49	24.6 ± 6.43	0.054	30.78 ± 14.54	29.75 ± 11.02	0.876
Structure MASEI	7.27 ± 2.90	7.33 ± 2.95	0.964	7.33 ± 3	7.22 ± 2.72	0.924	7.52 ± 3.02	6.75 ± 2.54	0.505	7.26 ± 2.84	7.5 ± 3.41	0.902
Thickness MASEI	5.5 ± 3.34	5.66 ± 3.42	0.906	5.88 ± 3.12	4.88 ± 3.75	0.503	5.84 ± 3.57	4.87 ± 2.64	0.447	5.34 ± 3.25	6.75 ± 3.86	0.533
Erosion MASEI	2.83 ± 5.19	0.66 ± 2	0.133	2.66 ± 5.23	1 ± 2.12	0.253	3 ± 5.09	0 ± 0	0.019	2.08 ± 4.73	2.25 ± 2.87	0.928
Calcification MASEI	6.44 ± 2.57	7.33 ± 3.12	0.473	6.77 ± 2.81	6.66 ± 2.73	0.923	6.68 ± 2.70	6.87 ± 2.99	0.879	6.69 ± 2.8	7 ± 2.7	0.846
Bursa MASEI	0.22 ± 0.54	0.55 ± 0.52	0.145	0.22 ± 0.54	0.55 ± 0.52	0.145	0.21 ± 0.53	0.62 ± 0.51	0.082	0.34 ± 0.57	0.25 ± 0.5	0.740
PD MASEI	8 ± 6	3.67 ± 3.28	0.023	6.83 ± 6.15	6 ± 4.5	0.694	7.73 ± 5.94	3.75 ± 3.49	0.041	6.91 ± 5.89	4.5 ± 3	0.249
PD OMERACT	1.61 ± 1.33	0.56 ± 1.01	0.033	1.39 ± 1.46	1 ± 1	0.426	1.57 ± 1.30	0.5 ± 1.06	0.040	1.26 ± 1.35	1.25 ± 1.25	0.988

Results expressed as mean ± SD. P values in bold face (< 0.05) considered statistically significant. PTI: peritendon extensor tendon inflammation; MASEI: Madrid Sonographic Enthesis Index; PD: power Doppler; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology.

Table 3. Correlation between PTI, synovitis, and MASEI items.

	PTI PD		Synovitis PD		PTI Greyscale		Synovitis Greyscale	
	Rho [†]	p	Rho [†]	p	Rho [†]	p	Rho [†]	p
MASEI	+0.227	0.255	+0.115	0.567	+0.280	0.157	+0.137	0.497
Structure MASEI	+0.044	0.826	+0.052	0.798	+0.138	0.493	-0.032	0.873
Thickness MASEI	+0.095	0.637	+0.247	0.213	+0.179	0.371	+0.202	0.311
Erosion MASEI	+0.147	0.465	+0.094	0.640	+0.220	0.271	-0.045	0.823
Calcification MASEI	-0.079	0.694	+0.204	0.307	-0.006	0.978	+0.176	0.381
Bursa MASEI	-0.467	0.014	-0.405	0.036	-0.540	0.040	-0.042	0.835
PD MASEI	+0.357	0.067	-0.083	0.681	+0.329	0.094	-0.041	0.841
PD OMERACT	+0.441	0.021	+0.045	0.825	+0.423	0.028	-0.032	0.874

[†] Spearman rho value. P values in bold face (< 0.05) considered statistically significant. PTI: peritendon extensor tendon inflammation; MASEI: Madrid Sonographic Enthesis Index; PD: power Doppler; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology.

between MASEI and PTI. This is also the result of our study. A possible explanation is the different chronic and active lesions that make up this index, while PTI is an inflammatory lesion. On the contrary, when analyzing the association and correlation of PTI with PD, with PD being the most characteristic US lesion of active enthesitis^{18,19}, we found statistical association between them. Our results support the hypothesis of PTI being an enthesitis-related lesion, mainly with its inflammatory changes.

Our study has some limitations. Sample size is low. Clinical enthesitis data were not available. The reliability exercise was based on videos, not real scanning. However, a high-level machine was used, and the produced videos gave a close real-time examination. In addition, the reliability exercise included only sonographers with the highest level of competence (European League Against Rheumatism competency assessment level 2) and vast experience in evaluation and investigation in US enthesitis lesions.

Our present study finds PTI to be associated with active enthesitis as opposed to MCPJ synovitis, which may support a functional association between PTI and enthesitis, and reinforces the role of PTI in PsA as an enthesitis-related lesion. This possible association should be analyzed further in larger studies, as well as the implication of PTI on PsA treatment.

REFERENCES

- McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology* 2012;225:100-9.
- Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1111-4.
- Zabotti A, Salvin S, Quartuccio L, De Vita S. Differentiation between early rheumatoid and early psoriatic arthritis by the ultrasonographic study of the synovio-entheseal complex of the small joints of the hands. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:459-65.
- Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:185-9.
- Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat* 2001;199:503-26.
- Filippou G, Di Sabatino V, Adinolfi A, Bertoldi I, Picerno V, Biasi G, et al. No enthesitis should be overlooked when psoriatic arthritis is suspected: enthesitis of the extensor digitorum tendons. *J Rheumatol* 2013;40:335.
- Milz S, Putz R, Ralphs JR, Benjamin M. Fibrocartilage in the extensor tendons of the human metacarpophalangeal joints. *Anat Rec* 1999;256:139-45.
- de Miguel E, Muñoz-Fernández S, Castillo C, Cobo-Ibáñez T, Martín-Mola E. Diagnostic accuracy of enthesitis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:434-9.

Personal non-commercial use only. The Journal of Rheumatology Copyright © 2019. All rights reserved.

9. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:467–85.
10. Macía-Villa C, Falcao S, Gutierrez M, Medina J, Hammer HB, De Miguel E. What is metacarpophalangeal joint swelling in psoriatic arthritis? Ultrasound findings and reliability assessment. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:896–9.
11. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of entheses ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169–74.
12. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73.
13. Husic R, Gretler J, Felber A, Graninger WB, Dufner C, Hermann J, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1529–36.
14. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485–7.
15. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al; Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res* 2014;66:741–8.
16. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56:2482–91.
17. Marzo-Ortega H, Tanner SF, Rhodes LA, Tan AL, Conaghan PG, Hensor EM, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of metacarpophalangeal joint disease in early psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:79–83.
18. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1433–40.
19. Zabotti A, Bandinelli F, Batticciotto A, Scirè CA, Iagnocco A, Sakellariou G, et al; Musculoskeletal Ultrasound Study Group of the Italian Society of Rheumatology. Musculoskeletal ultrasonography for psoriatic arthritis and psoriasis patients: a systematic literature review. *Rheumatology* 2017;56:1518–32.

4.4. ESTUDIO DE ENTESIS Y DE SUBTIPOS DE POWER DOPPLER EN PACIENTES CON APS Y ESPA ACTIVAS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE FIABILIDAD

ARTÍCULO 4:

TITULO: " *Doppler enthesitis: a potential useful outcome in the assessment of activity in spondyloarthritis and psoriatic arthritis*"

REVISTA: Clin Rheumatol. Aceptado Octubre 2020. doi: 10.1007/s10067-020-05450-4

AUTORES: Molina J, Macía-Villa C, Plasencia C, Álvaro-Gracia JM, De Miguel E.

El objetivo de este estudio fue analizar la frecuencia de PD en entesis en APs y EspA activas, y su potencial utilidad en valorar actividad clínica en la práctica diaria.

4.4.1 PACIENTES

Este apartado es común al 4.1.1. pero se añadió otra serie de pacientes de otro centro para aumentar la potencia estadística. Esta serie incluía pacientes con EspA que cumplían criterios ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) incluyendo espondilitis anquilosantes (EA) y EspA axiales no radiológicas (EspAax-nr), y pacientes con APs (cumpliendo criterios CASPAR), pendientes de iniciar o cambiar de terapia biológica, debido a presentar enfermedad activa y de acuerdo con el criterio del médico y las guías clínicas(3,61).

4.4.2. VALORACIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos, y se calcularon el índice clínico de entesitis MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*), el índice clínico BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) para pacientes con afectación axial, y para afectación periférica el DAS-28 (*Disease Activity Score-28*). Los datos fueron obtenidos por reumatólogos sin acceso a los resultados ecográficos.

4.4.3 VALORACIÓN ECOGRÁFICA

Esta valoración es común al apartado 4.2.2., valorándose en ambos centros el índice MASEI y PD OMERACT. También se hizo un análisis de fiabilidad entre tres lectores (JMC, CMV, EDM) con las mismas características.

4.4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresaron como media con desviación estándar. Para valorar las diferencias entre grupos, se usaron los tests de la U de Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis y Wilcoxon. Para el análisis de fiabilidad inter-lector entre 3 lectores, se utilizó el test de Kappa Cohen con la misma interpretación de la tabla del apartado 4.1.3.



Doppler enthesitis: a potential useful outcome in the assessment of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis

Juan Molina Collada¹ & Cristina Macía-Villa² & Chamaida Plasencia³ & José María Álvaro-Gracia¹ & Eugenio de Miguel³Received: 13 July 2020 / Revised: 4 October 2020 / Accepted: 5 October 2020
International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2020

Abstract

Objective To analyse the frequency of power Doppler (PD) enthesitis in active axial spondyloarthritis (axSpA) and psoriatic arthritis (PsA) patients and its potential usefulness in clinical practice.

Methods A prospective multicentre cross-sectional study in patients with axSpA and PsA with active disease was undertaken. Patients underwent bilateral ultrasound (US) examination of the peripheral entheses according to the Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI). The MASEI and Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) PD enthesitis definitions were checked. An inter-reader analysis of recorded videos was performed to determine reliability.

Results Sixty-four consecutive patients were included. The mean DAS28 (3.9 ± 1.3) for peripheral involvement, mean BASDAI (5.6 ± 2.2) for axial involvement, and CRP values (10 ± 10.9) reflected moderate-high disease activity at baseline. The mean global MASEI score was $29.4 (\pm 11.4)$, and 55 patients (86%) scored ≥ 18 (proposed cut-off point to diagnose SpA). At the patient level, abnormal US findings consistent with at least one enthesitis showing a PD signal were observed in 52 (81.3%) patients using the MASEI PD definition and 48 (75%) using the OMERACT PD definition, without significant variation between axSpA and PsA. The inter-reader reliability was excellent ($\kappa = 0.92$ for MASEI PD and 0.86 for OMERACT PD).

Conclusions PD enthesitis was found in the majority of patients with active axSpA and PsA, independent of axial or peripheral affection. Both MASEI and OMERACT PD definitions were useful in detecting active enthesitis. These findings support the usefulness of a PD US evaluation of entheses in the assessment of axSpA and PsA.

Key Points

- PD enthesitis is a very common finding in patients with active axSpA and PsA
- Both MASEI and OMERACT PD definitions are useful to detect active enthesitis
- US enthesitis may reveal information in axSpA and PsA

Keywords Doppler · Enthesis · Psoriatic arthritis · Spondyloarthritis · Ultrasound

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10067-020-05450-4>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

* Juan Molina Collada
molinacolladajuan@gmail.com

¹ Department of Rheumatology, Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain

² Department of Rheumatology, Severo Ochoa University Hospital, Madrid, Spain

³ Department of Rheumatology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

Introduction

The assessment of activity in axial spondyloarthritis (axSpA) and psoriatic arthritis (PsA) involves several domains, including enthesitis [1]. Enthesitis is usually defined as inflammation of the insertion of tendons, ligaments, and capsules into the bone. Clinical assessment of enthesitis has traditionally been based on recognition of tenderness elicited by palpation of the enthesial site, but its evaluation has shown low sensitivity, specificity and reliability.

In recent years, ultrasound (US) has been reported to be more sensitive than clinical examination in identifying clinical and subclinical enthesitis and could be an accurate and objective way to evaluate this domain in axSpA and PsA

[2–4]. However, evidence supporting its inclusion in the assessment of the global state of these diseases is lacking. In the last two decades, several enthesitis scoring systems have been published [5–9], although no consensus for the best score to be used in clinical trials and practice has been reached. The Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI) [8] combines abnormalities detected in grey scale and power Doppler (PD) at the enthesitis, including the bursa and full tendon (cortical bone profile, intratendon until the edge bone profile and paratendon), in both the upper and lower limbs. The MASEI is a feasible and reliable US score first designed for diagnostic purposes [10], but its relevance in assessing disease activity has not yet been evaluated. Recently, the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) US Working Group published a reliable global definition of enthesitis in axSpA and PsA [11]. All published US enthesitis scores focus on the diagnostic value for discriminating SpA from other forms of arthritis or healthy subjects, but its ability to measure disease activity has not yet been evaluated.

The main objective of this study was to analyse the frequency of Doppler enthesitis in active axSpA and PsA patients and its potential usefulness in assessing activity in clinical practice.

Materials and methods

This was a two-centre cross-sectional study of patients with active axSpA or PsA disease. Included patients fulfilled the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) [12] classification criteria or the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) [13]. Cohort A (n = 36): Patients with axSpA or PsA active disease (defined as those who were going to start biological therapy or switch to another biologic according to physician criteria and in agreement with clinical guidelines [14, 15]). Cohort B (n = 28): Consecutive non-selected PsA patients with active peripheral arthritis defined by clinical examination by a doctor.

Clinical and laboratory assessment

Demographic, clinical, ultrasound, laboratory and composite score data at study entry were collected. Scores included were the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) for clinical enthesitis, the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for axial involvement and the Disease Activity Score-28 (DAS28) for PsA patients with peripheral involvement. Clinical data were obtained by rheumatologists blinded to the US findings.

Ultrasound assessment

Patients underwent bilateral US examination of peripheral entheses according to MASEI by an experienced rheumatologist unaware of the clinical and laboratory data. MASEI PD (defined as a PD signal in the cortical bone profile, intratendon, paratendon or bursa at the enthesitis insertion area) and OMERACT PD (defined as a PD signal present ≤ 2 mm from the cortical bone profile) enthesitis definitions were checked. Each enthesitis was scanned in both the longitudinal and transverse planes. For reliability assessment, 5-s videos of each enthesitis were recorded in B mode and PD mode in both planes (48 videos per patient). Inter-reader agreement based on recorded videos was measured by three rheumatologists from two different hospitals (Supplementary material). A MyLabTwice (Esaote, Genoa, Italy) with a multifrequency linear array transducer (4–13 MHz) was used for all patients. The pulse repetition frequency was adjusted to 750 Hz. Colour gain was set just below the colour noise level. For superficial enthesitis, as the Achilles, patellar and triceps tendon, a PD frequency of 7.7 MHz was used. On the other hand, plantar fascia needed to lower the PD frequency until at least 5.6 MHz. According to the MASEI score [8, 10], six entheses (bilateral triceps, quadriceps, proximal and distal patellar, Achilles tendons and plantar aponeurosis) were assessed to determine the presence or absence of the following elementary lesions: (1) enthesal structure abnormalities (hypoechogenicities) (0 if absent or 1 if present), (2) thickening (0 if absent or 1 if present), (3) enthesophytes (scored as 0 if absent, 1 if small calcifications, 2 if clear presence of enthesophytes and 3 if large calcifications or ossifications were present), (4) bone erosion (0 if absent or 3 if present), (5) bursitis (0 if absent or 1 if present), and (6) PD signal at the enthesitis (0 if absent or 3 if present). A global score was calculated by separately summing the mark of each elementary lesion.

Statistical assessment

Statistical analysis was performed using SPSS software (version 20; SPSS, Chicago, IL, USA). For quantitative parameters, the mean \pm standard deviation was determined, and Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis and Wilcoxon signed-rank tests were used to investigate differences between groups. An inter-reader analysis by three readers of all elementary lesions was performed for reliability and evaluated by Cohen's kappa coefficient. A kappa value < 0.20 was considered slight, 0.21–0.40 fair, 0.41–0.60 moderate, 0.61–0.80 good, and 0.81–1.00 excellent. Values of $p < 0.05$ were considered to be significant.

Ethical approval

The study was conducted according to local regulations and the Declaration of Helsinki and approved by the hospital ethics committee (PIHULP-4215 and PIHCV 15-275), and all patients gave their written informed consent prior to their enrolment.

Results

Baseline demographic and clinical data

The study sample included 64 consecutive patients, of whom 19 (29.7%) had ankylosing spondylitis (AS), 7 (10.9%) had non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and 38 (59.4%) had PsA. Demographic, clinical and MASEI baseline characteristics at study entry are shown in Table 1. The mean age was 52.4 ± 12.5 years, and 36 (56.3%) were males, with no differences in age or sex between groups.

The mean DAS28 for peripheral involvement was 3.9 ± 1.3 ; the mean BASDAI for axial involvement was 5.6 ± 2.2 ; the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 17.3 ± 15 mm/h and C reactive protein (CRP) was 10 ± 10.9 mg/L. These variables reflected moderate-high disease activity when the US evaluation was performed. Clinical assessment of enthesitis showed a mean MASES of 1.1 ± 0.5 , and 12 patients had at least one painful enthesitis.

Ultrasound results

The mean global MASEI score was 29.4 ± 11.4 , and the scores between groups were as follows: 29.1 ± 9 in AS, 26.7 ± 10.4 in nr-axSpA and 30.1 ± 12.8 in PsA, without significant differences among the different subtypes ($p = 0.9$), between PsA and axSpA ($p = 0.83$) or between AS and nr-axSpA ($p = 0.79$). Fifty-five patients (86%) scored ≥ 18 (the proposed cut-off point to diagnose SpA) [8].

Power Doppler ultrasound findings

Of the 26 patients who were assessed with the MASES, enthesitis was present in 12, of which 10 were confirmed by Doppler, but ultrasound Doppler detected enthesitis in 10 additional patients in whom the physical examination was negative. The agreement was 53.8%, but kappa was only 0.11.

At the patient level, abnormal US findings consistent with at least one enthesitis showing PD signal were observed in 52 (81.3%) patients using the MASEI PD definition and 48 (75%) using the OMERACT PD definition, without significant variation between SpA and PsA ($p = 0.625$ for MASEI PD vs $p = 0.442$ for OMERACT PD) or the AS, nr-axSpA and ApS subtypes ($p = 0.83$ and 0.647 for MASEI PD and OMERACT PD, respectively). The mean number of entheses showing a PD signal was 2.1 ± 1.7 (MASEI) and 1.6 ± 1.4 (OMERACT), with no differences

Table 1 Baseline characteristics of axSpA and PsA patients

	Total n = 64	AS n = 19 (29.7%)	PsA n = 38 (59.4%)	nr-axSpA n = 7 (10.9%)	p
Age at US assessment	52.4 ± 12.5	50.3 ± 14.5	54.6 ± 11.6	46.3 ± 9.9	0.2
Sex (male)	36 (56.3%)	10 (52.6%)	23 (60.5%)	3 (42.9%)	0.6
CRP (mg/L)	10 ± 10.9	13.7 ± 11.4	9 ± 10.9	6.8 ± 9.1	0.3
ESR (mm/h)	17.3 ± 15	12.6 ± 7.5	20.6 ± 18	11.9 ± 4	0.4
DAS28 n = 38	–	–	3.9 ± 1.3	–	–
BASDAI n = 23	5.6 ± 2.2	5.3 ± 2.5	5.4 ± 0.8	6.9 ± 0.9	0.2
MASES (mean value) n = 26	1.1 ± 1.5	1.1 ± 1.6	–	1.1 ± 1.3	0.9
MASES ≥ 1 n = 26	12 (46.2%)	9 (47%)	–	3 (43%)	0.6
MASEI	29.4 ± 11.4	29.1 ± 9	30 ± 12.8	26.7 ± 10.4	0.9
MASEI score ≥ 18	55 (85.9%)	18 (94.7%)	32 (84.2%)	5 (71.4%)	0.3
Mean number of enthesitis with PD OMERACT	1.6 ± 1.4	1.7 ± 1.3	1.5 ± 1.5	1.6 ± 1.7	0.6
Mean number enthesitis with PD MASEI	2.1 ± 1.7	1.9 ± 1.4	2.2 ± 1.8	1.7 ± 1.7	0.8
PD OMERACT ≥ 1	48 (75%)	15 (78.9%)	28 (73.7%)	5 (71.4%)	0.9
PD MASEI ≥ 1	52 (81.3%)	15 (78.9%)	32 (84.2%)	5 (71.4%)	0.7

AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; nr-axSpA, non radiographic axial spondyloarthritis; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; DAS28: disease activity score-28; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; OMERACT, Outcome Measures in Rheumatology; MASEI, Madrid Sonographic Enthesitis Index; PD, power Doppler

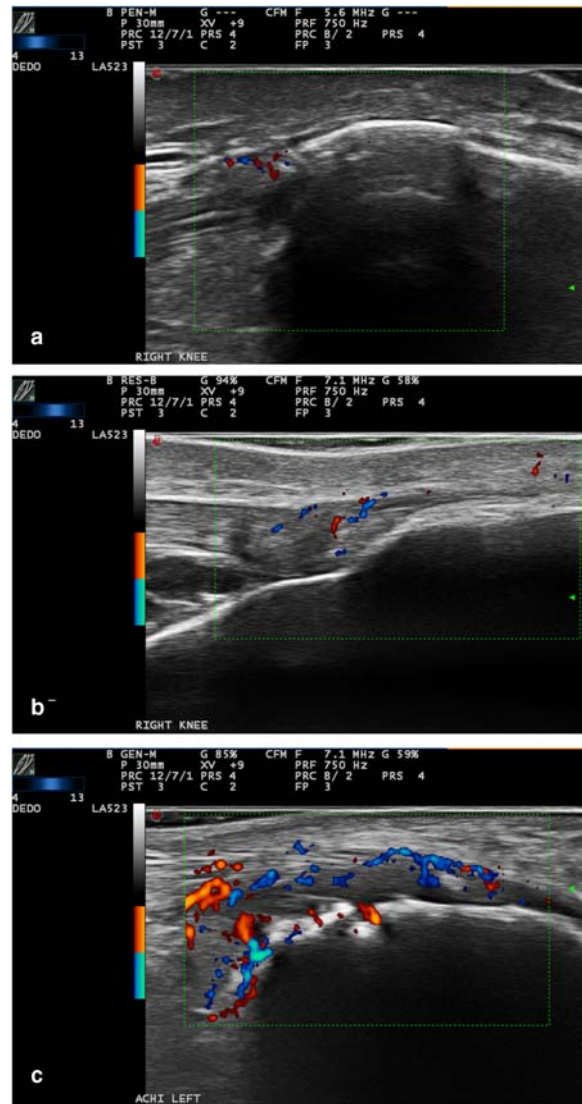
Author's personal copy

Clin Rheumatol

between groups ($p = 0.8$ and $p = 0.6$, respectively). The most common affected enthesis regions (MASEI and OMERACT definitions respectively) were distal patellar tendon (73.4% and 53.1%), quadriceps tendon (67.2% and

50%), Achilles tendon (31.3% and 28.1%), proximal patellar tendon (17.2% and 14.1%) and triceps tendon (15.6% and 12.5%). No PD enthesitis was found at the plantar fascia level (Fig. 1).

Fig. 1 Longitudinal US image of a quadriceps, b distal patellar and c Achilles tendons, showing structural and inflammatory lesions of enthesitis



Inter-reader reliability analysis

The inter-reader reliability among the three readers was excellent (Kappa = 0.92 and 0.86 for Doppler MASEI and Doppler OMERACT, respectively). Table 2 shows the kappa values of every reader pair.

Discussion

SpA and PsA are multifaceted systemic conditions, as several domains are involved in the global state of these diseases, including not only axial involvement, dactylitis, synovitis and enthesitis but also extra-articular manifestations, such as uveitis, skin disease, nail disease, and inflammatory bowel disease. Thus, the assessment of activity in this context may be challenging given the lack of any existing disease activity instrument that includes all potentially affected domains. In the present study, we found that PD enthesitis was a very common finding in active axSpA and PsA patients and may be a potentially useful outcome in the assessment of disease activity.

Enthesitis has been proposed to be the primary lesion and a prominent feature of axSpA and PsA [16], a finding that has led to its inclusion in the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) [13] and as one of the three entry criteria for the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral SpA [12]. Although the assessment of enthesitis in clinical practice is often underestimated, ASAS and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) have recommended enthesitis as one of the outcome domains for assessing disease activity and response in SpA (axial and peripheral) and PsA [17, 18], and both the European League Against Rheumatism (EULAR) and GRAPPA have published treatment and management recommendations for predominant enthesitis disease in PsA [19].

Although several indices have been developed to clinically assess enthesitis [20–22], their evaluations have shown low

sensitivity, specificity and reliability and do not provide complete information on the extent of enthesitis involvement or the presence of subclinical enthesitis [23], thus probably underestimating the overall burden of the condition. Moreover, tenderness over an enthesitis area can also reflect conditions that mimic enthesitis, such as tendinitis, mechanical injury or fibromyalgia, leading to false-positive results [20].

In this sense, US has been reported to be a reliable and more sensitive tool than clinical examination in identifying clinical and subclinical enthesitis and could be an accurate and objective way to evaluate this domain [2–4]. Our results show that among active patients, PD US confirmed enthesitis in 10/12 (83%) patients with painful enthesitis and identified enthesitis in 10 additional patients without pain in the entheses explored. Furthermore, PD US may be useful for differentiating mechanical/degenerative and inflammatory enthesopathy [24], which supports the use of PD US in clinical decision making, and subclinical PD enthesitis has been shown to have predictive value for the development of structural damage in patients with psoriasis [25].

In the last two decades, several enthesitis scoring systems have been published [5–9] mainly for diagnostic purposes, although no consensus for the best score to be used in clinical trials and practice has been reached. The MASEI combines abnormalities detected in grey scale and PD at the enthesitis, including the bursa and full tendon (cortical bone profile, intratendon and paratendon), in both upper and lower limbs. Recently, a consensus definition of US enthesitis was proposed by the OMERACT US Working Group and states that enthesitis is a hypochoic and/or thickened insertion of the tendon within 2 mm of the bony cortex that exhibits a PD signal if active, with possible erosions and enthesophytes/calcifications as signs of structural damage [11]. However, the GRAPPA US working group maintains that the enthesitis boundary could also extend beyond this cut-off or to within the adjacent bursa [26], in agreement with the concept of the "enthesitis organ" or the "synovio-enthesitis complex" that comprises more than the joint insertion site alone and includes the nearby synovium [27]. Thus, the OMERACT definition may be responsible for a drop in sensitivity ahead of a slight gain in specificity and could underestimate inflammatory changes in the enthesitis [28], but this is only a hypothesis not yet supported by evidence. This fact motivated an investigation by our research group on whether PD of the enthesitis reflects the presence of inflammation at the patient level and to assess whether there are differences between the different definitions of PD in enthesitis.

Our results showed a high prevalence of PD enthesitis (81.3% and 75% using MASEI and OMERACT PD definitions, respectively). This prevalence was higher than that reported in previous studies. D'Agostino et al. [6] presented for the first time the frequency of at least one vascularised

Table 2 Inter-reader reliability results

		Reader 1	Reader 2	Reader 3
Kappa reader 1	Doppler MASEI		0.94*	0.92*
	Doppler OMERACT		0.86*	0.93*
Kappa reader 2	Doppler MASEI	0.94*		0.89*
	Doppler OMERACT	0.86*		0.81*
Kappa reader 3	Doppler MASEI	0.92*	0.89*	
	Doppler OMERACT	0.93*	0.81*	

OMERACT, Outcome Measures in Rheumatology; MASEI, Madrid Sonographic Enthesis Index; PD, power Doppler; *p < 0.05

entheses (64% of 51 SpA patients) compared with only 19% of 48 non-SpA patients. Marchesoni and colleagues [29] investigated differences in entheses between polyenthesopathic forms of PsA from fibromyalgia and found PD signals at the enthesal site in 15 (50%) PsA patients compared with only 7 (23.3%) in fibromyalgia patients. Lanfranchi and colleagues [30] observed that the MASEI could be used to discriminate between SpA patients and athletes, showing a higher PD US score in patients with SpA than in athletes and a healthy group (8.9 ± 6.3 , 3.5 ± 4 and 4.5 ± 4.2 , respectively; $p < 0.0001$). Wervers et al. [31] also found a very high prevalence (96%) of MASEI PD enthesitis in established PsA patients, adding the insertion of the common extensor tendon at the lateral epicondyle. This high frequency of PD enthesitis may reflect the active disease that our patients presented, confirm the association of this domain with a higher activity of the disease, as previously proposed by Mease et al. [32] and highlight the importance of the entheses assessment in axSpA and PsA, which may be underestimated in clinical practice by physical examination [6, 33–37].

One of our secondary objectives was to explore the differences between the different definitions of PD enthesitis (< 2 mm of cortical bone profile in the OMERACT score and the GRAPPA "full synovio-enthesal complex" included in the MASEI score). Our results showed that both concepts were useful in detecting active enthesitis and, as previously reported, the OMERACT definition is probably more specific while the MASEI definition has a higher sensitivity.

Several study limitations should be noted. First, a low number of patients was included in the analysis. Second, the lack of a control group of non-active axSpA and PsA is a prominent limitation, but previous studies in healthy and non-selected PsA populations have shown low frequencies of PD in the entheses [38–40]. Third, clinical enthesitis measured by MASEI was only performed in axial SpA patients, so a direct comparison between clinical and US assessment could only be determined in a low number of patients included. Although, this was not the main objective of our study, conclusions regarding the clinical relevance of these findings need to be interpreted cautiously.

In summary, according to our data, PD enthesitis is found in the vast majority of patients with active axSpA and PsA. The importance of this finding reveals that US assessment of entheses may reveal information in all forms of axSpA and PsA, independent of the main involved domain. If these results are confirmed in further studies, the inclusion of a PD US assessment of entheses in the evaluation of these patients could be of great usefulness in clinical practice.

Acknowledgements The authors acknowledge and thank the contribution of the subjects who participated in this study.

Contributors Study design was performed by JMC and EDM. Subject recruitment and US examination were performed by JMC. Reliability analysis was performed by JMC, CMV and EDM. CPR collected the epidemiological and clinical data. JMC and EDM performed the statistical analysis. JMC, CMV, CPR, JAG and EDM drafted the manuscript. All co-authors revised the final manuscript.

Compliance with ethical standards

Disclosures None.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The research protocol have been approved by the Research ethical Committee of Hospital Universitario La Paz and Hospital Clínico Universitario de Valladolid, and all patients gave informed written consent for their participation in the study.

References

- Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC (1987) Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 46(3):197–202
- D'Agostino M-A (2018) Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 114(5):127–130
- Macchioni P, Salvarani C, Possemato N, Gutierrez M, Grassi W, Gasparini S, Perricone C, Perrotta FM, Grembiale RD, Bruno C, Tripolino C, Govoni M, Ciancio G, Farina I, Ramonda R, Frallonardo P, Desiali F, Scarpa R, Costa L, Zabotti A, de Vita S, D'Attino RM, Gualberti G, Merolla R, di Luzio Papparati U, Aldigeri R, Marchesoni A (2019) Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis in patients with psoriatic arthritis, psoriasis, and fibromyalgia syndrome: the ULISSE study. *J Rheumatol* 46(8):904–911
- Iagnocco A, Spadaro A, Marchesoni A, Cauli A, De Lucia O, Gabba A et al (2012) Power Doppler ultrasonographic evaluation of enthesitis in psoriatic arthritis. A multi-center study. *Joint Bone Spine* 79(3):324–325
- Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD (2002) Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 61(10):905–910
- D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur J-L, Dougados M, Breban M (2003) Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 48(2):523–533
- Alcalde M, Acobas JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O (2007) A sonographic enthesitis index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 66(8):1015–1019
- de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acobas JC, Andréu JL, Martín-Mola E (2009) Validity of entheses ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68(2):169–174
- Milutinovic S, Radunovic G, Vekjovic K, Zlatanovic M, Zlatkovic Svenda M, Perovic Radak M et al (2015) Development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: prospective, double-blinded, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 33(6):812–817

10. Maciá-Villa C, DeMiguel E (2020) Updating the use of the Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI): a systematic review of the literature. *Rheumatol Oxf Engl* 59(5):1031–1040
11. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Möller I, Naredo E, Schmidt WA, Wakefield RJ, D'Agostino MA, OMERACT Ultrasound Task Force members (2018) Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis* 77(12):1730–1735
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68(6):777–783
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54(8):2665–2673
14. Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel ME et al (2018) Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 14(6):320–333
15. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A et al (2017) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76(6):978–991
16. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P (1999) Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 42(6):1080–1086
17. van der Heijde D, van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J (1999) Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol* 26(4):1003–1005
18. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W-H, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh N, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) (2009) Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 68(9):1387–1394
19. Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, Ritchlin CT, van der Heijde D, Smolen JS (2016) Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol* 12(12):743–750
20. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C (2018) Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 48(1):35–43
21. Mease PJ (2011) Measures of psoriatic arthritis: tender and swollen joint assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res* 63(Suppl 11):S64–S85
22. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song I-H (2017) Performance of 3 enthesitis indices in patients with peripheral spondyloarthritis during treatment with adalimumab. *J Rheumatol* 44(5):599–608
23. Micu MC, Fodor D (2016) Concepts in monitoring enthesitis in patients with spondyloarthritis—the role of musculoskeletal ultrasound. *Med Ultrason* 18(1):82–89
24. Falsetti P, Accia C, Lenzi L, Frediani B (2009) Ultrasound of enthesopathy in rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 19(2):103–113
25. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Nasr A (2015) Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol* 34(2):307–313
26. Tom S, Zhong Y, Cook R, Aydin SZ, Kaeley G, Eder L (2019) Development of a preliminary ultrasonographic enthesitis score in psoriatic arthritis - GRAPPA ultrasound working group. *J Rheumatol* 46(4):384–390
27. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M (2007) The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 56(8):2482–2491
28. Filippou G, Bertoldi I, Frediani B (2016) Could this be the pioneering case of short-blanket syndrome? Comment on: development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: prospective, double-blinded, controlled study. Milutinovic et al. *Clin Exp Clin Exp Rheumatol* 34(4):721
29. Marchesoni A, De Lucia O, Rotunno L, De Marco G, Manara M (2012) Enthesal power Doppler ultrasonography: a comparison of psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl* 89:29–31
30. Lanfranchi M-A, Leluc O, Tavano A, Wormser C, Morange S, Chagnaud C, Pradel V, Leforgue P, Pham T (2017) Are ultrasound findings similar in patients with axial spondyloarthritis and in athlete entheses? *J Rheumatol* 44(5):609–612
31. Wervers K, Vis M, Rasappu N, van der Ven M, Tchvetverikov I, Kok MR, Gerards AH, Hazes JM, Luijckx JJ (2018) Modification of a sonographic enthesitis score to differentiate between psoriatic arthritis and young healthy volunteers. *Scand J Rheumatol* 47(4):291–294
32. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Malley W, Herrera V, Tran M, Greenberg JD (2017) Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res* 69(11):1692–1699
33. De Filippis LG, Caliri A, Lo Gullo R, Bartolone S, Miceli G, Cannavò SP et al (2005) Ultrasonography in the early diagnosis of psoriasis-associated enthesopathy. *Int J Tissue React* 27(4):159–162
34. Özçakar L, Cetin A, Inanici F, Kaymak B, Güler CK, Kölemen F (2005) Ultrasonographical evaluation of the Achilles' tendon in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 44(11):930–932
35. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, Bartoli F, Collaku L, Candelieri A, Lotti T, Matucci-Carinic M (2013) Ultrasound detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity. *Clin Exp Rheumatol* 31(2):219–224
36. Naredo E, Möller I, de Miguel E, Balle-Gualda E, Acobas C, Brito E et al (2011) High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatol Oxf Engl* 50(10):1838–1848
37. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S et al (2011) Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum* 40(5):407–412
38. Morel M, Boutry N, Demondion X, Legroux-Gerot I, Cotten H, Cotten A (2005) Normal anatomy of the heel entheses: anatomical and ultrasonographic study of their blood supply. *Surg Radiol Anat* SRA 27(3):176–183

Author's personal copy

Clin Rheumatol

-
39. Tang Y, Yang Y, Xiang X, Wang L, Zhang L, Qiu L (2018) Power Doppler ultrasound evaluation of peripheral joint, entheses, tendon, and bursa abnormalities in psoriatic patients: a clinical study. *J Rheumatol* 45(6):811–817
40. Guldberg-Møller J, Terslev L, Nielsen SM, König MJ, Torp-Pedersen ST, Torp-Pedersen A, Christensen R, Bliddal H, Ellegaard K (2019) Ultrasound pathology of the entheses in an age and gender stratified sample of healthy adult subjects: a prospective cross-sectional frequency study. *Clin Exp Rheumatol* 37(3):408–413

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

4.5. VALORACIÓN DE ENTESITIS EN PACIENTES CON APS Y ESPA ACTIVAS: ESTUDIO LONGITUDINAL DE SENSIBILIDAD AL CAMBIO Y RESPUESTA A TRATAMIENTO BIOLÓGICO

ARTÍCULO 5:

TITULO: *"Ultrasound Doppler enthesitis shows sensitivity to change after biological therapy in spondyloarthritis and psoriatic arthritis patients "*

REVISTA: en proceso de revisión en la revista Scandinavian Journal of Rheumatolog

AUTORES: Molina J, Macía-Villa C, Plasencia C, Álvaro-Gracia JM, De Miguel E.

El objetivo de este estudio fue analizar la sensibilidad al cambio del PD en entesis de pacientes con APs y EspA activas y la respuesta al tratamiento biológico de esta lesión.

4.5.1 PACIENTES

Se realizó un estudio prospectivo incluyendo de forma consecutiva pacientes con EspA (criterios ASAS) y APs (criterios CASPAR) con enfermedad activa definida por la necesidad de inicio o cambio de terapia biológica de acuerdo con el criterio del médico y las guías clínicas(3,61).

Se recogieron datos demográficos y de tratamiento basales, y tanto en visita basal como a los 3 y 6 meses del inicio o cambio del tratamiento biológico se registraron exploración física (incluyendo el índice MASES), parámetros analíticos (PCR, VSG y HLA-B27 si no estaba disponible) y se calcularon escalas de función y actividad como BASDAI y BASFI en pacientes con afectación axial y DAS28 en pacientes con afectación periférica. Todos los datos fueron recogidos por reumatólogos sin acceso a los resultados ecográficos.

El estudio contó con la aprobación del Comité Etico del Hospital Universitario La Paz de Madrid (código PIHULP-4215). Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes de acuerdo con la declaración de Helsinki.

4.5.2 VALORACIÓN ECOGRÁFICA

Esta valoración es común al apartado 4.2.2. También se hizo un análisis de fiabilidad entre tres lectores (JMC, CMV, EDM) con las mismas características. El único parámetro añadido fue la valoración extra de la entesis formada por el tendón común extensor (TEC) en su inserción en el epicóndilo del codo, para valorar si su inclusión en el MASEI mejoraba la sensibilidad al cambio tras tratamiento biológico.

4.5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico. Los resultados del análisis descriptivo se presentaron como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y como medias y rangos intercuartílicos para las variables continuas. Los tests de la U de Mann-Whitney y Wilcoxon se seleccionaron para comparar las valoraciones basales y de seguimiento. Para el análisis de fiabilidad entre los tres lectores se utilizó el test kappa de Cohen. La sensibilidad al cambio se calculó con el error estándar de estimación (EEE), que se basa en la desviación estándar (DE) de la muestra y la fiabilidad de la medida, según la fórmula $EEE = DE \times \sqrt{1 - \text{fiabilidad}}$.



Ultrasound Doppler Enthesitis Shows Sensitivity to Change After Biological Therapy in Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis Patients

Journal:	<i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i>
Manuscript ID:	SJR-2020-0437
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	07-Oct-2020
Complete List of Authors:	Molina Collada, Juan; Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Macía-Villa, Cristina ; Hospital Universitario Severo Ochoa, Rheumatology Plasencia Rodriguez, Chamaida; Hospital Universitario La Paz, rheumatology Álvaro-Gracia, José María; Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Miguel, Eugenio; Hospital Universitario La Paz, Rheumatology
Keywords:	Ultrasonography, Ankylosing spondylitis, Psoriatic arthritis

SCHOLARONE™
Manuscripts

ABSTRACT (250 words)

Objective: To explore the sensitivity to change in power Doppler (PD) enthesitis in active spondyloarthritis (SpA) and psoriatic arthritis (PsA) patients.

Methods: This was a longitudinal study in patients with SpA and PsA with active disease (defined as patients who were going to start or switch to biologic disease modifying antirheumatic drug (bDMARD) therapy). The MADrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI) was performed at baseline and at 3- and 6-month visits. The MASEI and Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) PD enthesitis definitions were checked. A reliability analysis among three readers was performed with ultrasound (US)-recorded videos.

Results: US examinations of 25 patients were included, of whom 16 (64%) had SpA and 9 (36%) had PsA. The median age was 49 (41-61) years, and 13 (52%) patients were females. A median DAS28 of 3.6 (2.3-4.2), a median BASDAI of 6.7 (6.1-7.4), and a CRP value of 8.2 (1.6-20) reflected moderate-high disease activity at baseline. Both the MASEI and OMERACT PD enthesitis improved significantly at the 3- and 6-month follow-up visits ($p < 0.05$) and showed sensitivity to change with a standard error of measurement of 0.47 and 0.61, respectively. Improvement in clinical activity outcomes was significantly associated with a decrease in the MASEI and OMERACT PD enthesitis counts ($p < 0.05$). The reliability of the MASEI and OMERACT PD definitions was excellent (kappa 0.918 and 0.865, respectively).

Conclusions: PD enthesitis significantly improved at the 3- and 6-month follow-up in patients undergoing bDMARD. Both the MASEI and OMERACT PD definitions of US active enthesitis reflect treatment response.

INTRODUCTION

Inflammation of the entheses (enthesitis) is considered a pathological hallmark of spondyloarthritis (SpA) and psoriatic arthritis (PsA) (1). Clinical assessment of enthesitis has been based traditionally on the recognition of tenderness elicited by palpation of the enthesial site, and several clinical scores grading this disease have been published (2–4). However, tenderness over an enthesial site may reflect conditions that mimic enthesitis, such as tendinitis, mechanical injury or fibromyalgia, leading to false-positive results (2). Overall, clinical enthesitis has shown low sensitivity, specificity and reliability (5), indicating an important need for improvement in the evaluation of this outcome.

In recent years, ultrasound (US) has been used to evaluate involvement at the entheses in SpA and PsA. Several enthesitis scoring systems have been published, including the MAdrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI) (6). Recently, the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ultrasound (US) Working Group published a reliable global definition of US-detected enthesitis for both SpA and PsA (7). Nevertheless, the sensitivity to change of these proposed scores is still under evaluation, and data on their response to therapy are sparse (8–11).

The main aim of this study was to analyse the sensitivity to change in Power Doppler PD enthesitis after biological therapy in patients with active SpA and PsA. The second objective was to compare the sensitivity to change in OMERACT and MASEI PD and whether the inclusion of common extensor tendon (CET) insertion in the elbow increases the value of the US examination.

MATERIALS AND METHODS

Patients

A prospective study of patients with SpA and PsA was undertaken. SpA patients fulfilled the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria (12), and PsA patients fulfilled the Classification Criteria of for Psoriatic Arthritis (CASPAR) (13). Patients with active disease (defined as those who were going to start or switch to biological therapy according to physician criteria and in agreement with clinical guidelines (14,15)) were included for analysis.

Clinical and laboratory assessment

All patients underwent clinical assessment at baseline and at 3 and 6 months. Age, sex, and the use of previous conventional (cDMARDs) or biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) were collected from each patient, and physical examinations, including the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), and laboratory tests (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and HLA-B27 status) were performed. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) were recorded in patients with axial affection, and joint activity was calculated according to the Disease Activity Score-28 (DAS28). Clinical data were obtained by rheumatologists blinded to the US findings.

Ultrasound assessment

Patients underwent bilateral entheses US examination according to the MASEI index (6) by an experienced rheumatologist (JMC) unaware of the clinical and laboratory data. The CET at its proximal insertion at the elbow epicondyle was additionally explored to determine if its inclusion in

the index could improve the sensitivity to change after biological therapy. PD MASEI (defined as signal in the cortical bone profile, intratendon, paratendon, or bursa on the enthesis insertion area) and PD OMERACT (7) (defined as the presence of a PD signal ≤ 2 mm from the cortical bone profile) were checked. Each enthesis was scanned, and 5 second videos were recorded for reliability in the longitudinal and transverse planes. A MyLabTwice (Esaote, Genoa, Italy) with a multifrequency linear array transducer (4-13 MHz) was used. The pulse repetition frequency was adjusted to 750 Hz. Colour gain was set just below the colour noise level.

Statistical assessment

Statistical analysis was performed using SPSS statistical software (version 20; SPSS, Chicago, IL, USA). The results of descriptive analyses are presented using frequencies and percentages for qualitative variables and as median and interquartile range values for continuous variables. The Mann-Whitney U and Wilcoxon signed-rank tests were used for comparing baseline and follow-up assessments. Cohen's kappa was calculated to assess the interreader reliability among three readers (JMC, EDM and CMV). Sensitivity to change was calculated through the standard error of measurement (SEM), which is based on the standard deviation (SD) of the sample and the reliability of the measurement as $SEM = SD \cdot \sqrt{1 - \text{Reliability}}$. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Ethical approval

This study was performed in accordance with the ethical Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Research ethics committee approval for the study protocol was obtained from the local ethics committee (PIHULP-4215), and all patients gave their written informed consent prior to their enrolment.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 25 patients were included, of whom 13 (52%) had ankylosing spondylitis (AS), 9 (36%) had PsA and 3 (12%) had non-radiographic axial SpA. Axial involvement was present in all SpA patients and 3 PsA patients. Eleven SpA and all PsA patients had peripheral involvement. Baseline characteristics are shown in Table 1. Prior to study enrolment, 17 (68%) patients were on classical DMARDs (12 on methotrexate, 3 on sulfasalazine and 2 on leflunomide), and 7 (28%) were naïve to bDMARD treatment. All patients received uninterrupted biological therapy during the follow-up period, but for 3 patients, it was not possible to perform the 6-month US evaluation.

Disease activity assessment

Clinical, laboratory and US exam parameters at baseline and at the 3- and 6-month follow-up visits are shown in Table 2. Basal visit parameters showed moderate-high disease activity. Most clinical and laboratory outcomes improved after 3 and 6 months of bDMARD.

Sensitivity to change and responsiveness of entheses power Doppler

In the entheses assessment, the clinical MASES score did not show significant improvement after 6 months of follow-up. However, the US MASEI score and both the MASEI and OMERACT PD definitions of enthesitis improved at the 3- ($p < 0.05$) and 6-month ($p < 0.001$) follow-up visits (Table

2 and Figure 1). The improvement in the PD score was, in both cases, higher than the corresponding statistical measures that validated the sensitivity to change, represented as the SEM, which were 0.47 for the MASEI PD entheses count and 0.61 for the OMERACT PD entheses count.

At baseline, US pathological findings consistent with at least one enthesis showing PD signal were observed in 21 (84%) patients using both the MASEI and OMERACT PD definitions. There was no correlation between baseline US findings and basal clinical or laboratory variables (BASDAI, BASFI, DAS28, VAS pain Patient and Physician Global Assessment, CRP and ESR). Nevertheless, a correlation between the change in PD MASEI (delta-PD MASEI) or PD OMERACT (delta-PD OMERACT) with delta-BASDAI (r 0.594 and 0.672; p <0.05, respectively), delta-patient global assessment (r 0.419; p 0.052 and 0.499; p <0.05) and delta-DAS28 (r 0.702; p <0.05 and r 0.634; p 0.067) was found after 6 months of therapy.

Overall, clinical and PD enthesitis improved during the follow-up assessment (Table 2). A subanalysis comparing PD responders (a PD count decrease in at least 1 enthesis) and non-PD responders (persistence or increase in the number of entheses affected on PD) was performed. Most of the clinical and analytical parameters improved significantly in PD responders after 6 months of bDMARD therapy (see Table 3). Conversely, non-PD responders did not experience a significant clinical and laboratory improvement except in DAS28 at the 6-month visit.

Reliability of the PD US assessment

The mean Cohen's kappa of the interreader reliability for the PD MASEI and PD OMERACT definitions among the three readers was excellent (kappa = 0.918 and 0.865, respectively).

DISCUSSION

Clinical assessment in patients with SpA and PsA includes several domains involved in the global state of the disease. Moreover, the ASAS and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) have recommended enthesitis as one of the outcome domains for assessing disease activity and response in SpA (axial and peripheral) and PsA (16,17).

However, while there is a consensus about the relevance of enthesitis in SpA and PsA, our results showed that the MASEI was not associated with other outcomes of disease activity. This is in agreement with the finding that enthesitis assessment by physical examination has low sensitivity, specificity and reliability (5). Therefore, the inclusion of imaging modalities is a challenge for evaluating this domain. US has demonstrated greater sensitivity and specificity in detecting inflammatory activity and structural lesions at the entheses than physical examination (5). In recent years, several US enthesitis scoring systems have been published (6,18–21), although no consensus has been reached regarding the best score. Recently, a consensus definition of US enthesitis was proposed by the OMERACT US Working Group and states that enthesitis is a hypoechoic and/or thickened insertion of the tendon within 2 mm of the bony cortex, which exhibits a PD signal if active, with possible erosions and enthesophytes/calcifications as signs of structural damage (7). However, it is currently under debate which PD enthesitis definition best reflects the pathophysiological process underlying the inflammation of the enthesis if the OMERACT “<2 mm of cortical bone profile” concept or the GRAPPA “full synovio-entheseal complex” hypothesis (22) included in the MASEI score.

As a result, the aim of our study was to determine the sensitivity to change and responsiveness of PD enthesitis. Sensitivity to change refers to the capacity of instruments to measure a significant

effect that occurs beyond some level of chance. In contrast, responsiveness addresses the detection of a clinically relevant change that benefits the patient. In this study, we aimed to analyse both aspects.

There are few studies assessing the sensitivity to change in PD enthesitis, and this is essential to assess enthesitis in clinical practice. D'Agostino et al. reported changes after infliximab therapy in heel entheses in a small number of patients with SpA (9). Later, Naredo et al. reported a significant decrease after 6 months of TNF- α in peri- and intra-enthesal PD activity in a multicentre study including 197 patients with SpA (10). Recently, Hartung et al demonstrated that PD significantly improves 3 and 6 months after initiating or intensifying treatment in patients with AS and PsA (11). These data are in agreement with our results that showed that PD enthesitis was sensitive to change, supported not only by significant differences but also by the SEM at the 3- and 6-month follow-up visits, showing greater ranges of variability that could be attributed to chance.

However, if sensitivity to change is interesting, responsiveness is more so. Therefore, in the present study, we also analysed whether the sensitivity to change was clinically relevant. For this, we checked the validity of the construct by evaluating whether PD responders are associated with improvement in other outcome measures of disease activity accepted as useful in its clinical assessment at the patient level. These results are shown in Table 3, where improvements in PD MASEI and PD OMERACT were associated with significant improvements in nearly all clinical outcomes used in clinical practice and trials.

As far as we know, there are no comparative studies assessing the clinical relevance of the different concepts of PD enthesitis. Our results showed that both the MASEI and OMERACT PD definitions of enthesitis are responsive to treatment and sensitive to change in assessing treatment response. The addition of the CET entheses examination to PD MASEI or PD OMERACT, proposed in some studies in recent years (10,23,24), was also useful but did not significantly improve the results.

Some limitations of our study should be highlighted. First, a low number of patients were included in the analysis, but this was a pilot study. Our first analysis was nevertheless interesting, as there are no similar studies on sensitivity to change and responsiveness in the literature. Second, the study was undertaken in routine daily clinical care, so in addition to bDMARD therapy, patients were treated with NSAIDs and several classical DMARDs during the follow-up period. In this sense, it is important to highlight that our aim was not to evaluate the efficacy of bDMARDs but the correlation between the entheses US findings and clinical and laboratory parameters after a therapeutic change.

In summary, both the PD MASEI and PD OMERACT definitions of active enthesitis are sensitive to change and reflect treatment response in SpA and PsA.

REFERENCES

1. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:57-70.
2. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:35-43.
3. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res* 2011;63 Suppl 11:S64-85.
4. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song I-H. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. *J Rheumatol* 2017;44:599-608.
5. D'Agostino M-A. Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 114:127-30.
6. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169-74.
7. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1730-5.
8. Lehtinen A, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Persistence of enthesopathic changes in patients with spondylarthropathy during a 6-month follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:733-6.
9. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:840-1, author reply 841-843.
10. Naredo E, Batlle-Gualda E, Garcia-Vivar ML, Garcia-Aparicio AM, Fernández-Sueiro JL, Fernández-Prada M, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities. *J Rheumatol* 2010;37:2110-7.
11. Hartung W, Nigg A, Strunk J, Wolff B. Clinical assessment and ultrasonography in the follow-up of enthesitis in patients with spondyloarthritis: a multicenter ultrasound study in daily clinical practice. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2018;10:161-9.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.

14. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-91.
15. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:1251-3.
16. van der Heijde D, van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol* 1999;26:1003-5.
17. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W-H, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.
18. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905-10.
19. D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Bresseur J-L, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48:523-33.
20. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1015-9.
21. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, Zlatanovic M, Zlatkovic Svenda M, Perovic Radak M, et al. Development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: prospective, double-blinded, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:812-7.
22. Tom S, Zhong Y, Cook R, Aydin SZ, Kaeley G, Eder L. Development of a Preliminary Ultrasonographic Enthesitis Score in Psoriatic Arthritis - GRAPPA Ultrasound Working Group. *J Rheumatol* 2019;46:384-90.
23. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, Zlatanovic M, Zlatkovic Svenda M, Perovic Radak M, et al. Development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: prospective, double-blinded, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:812-7.
24. Wervers K, Vis M, Rasappu N, van der Ven M, Tchetverikov I, Kok MR, et al. Modification of a sonographic enthesitis score to differentiate between psoriatic arthritis and young healthy volunteers. *Scand J Rheumatol* 2018;47:291-4.

Acknowledgements: The authors acknowledge and thank the contribution of the subjects who participated in this study.

Contributors: study design was performed by JMC and EDM. Subject recruitment and US examination were performed by JMC. Reliability analysis was performed by JMC, CMV and EDM. CPR collected the epidemiological and clinical data. JMC and EDM performed the statistical analysis. JMC, CMV, CPR, JAG and EDM drafted the manuscript. All co-authors revised the final manuscript.

Funding The authors received no specific funding for this work

Competing interests none declared.

Patient consent for publication not required.

Ethics approval The research protocol have been approved by the Research ethical Committee of Hospital Universitatio La Paz, and all patients gave informed written consent for their participation in the study.

Table 1. Baseline characteristics of SpA and PsA patients

	Total n=25	SpA n=16	PsA n=9	p
Age	49 (41-61)	47.5 (41-62)	50.0 (38-61)	0.978
Sex male	13 (52%)	9 (56%)	4 (44.4%)	0.841
HLA B27	10 (40%)	8 (50%)	2(22.2%)	0.819
DAS28	3.6 (2.3-4.2)	3.3 (2.2-4.3)	3.8 (2.6-5.0)	0.280
BASDAI	6.7 (6.1-7.4)	6.7 (3.7-7.2)	5.8 (4.5-5.8)	0.106
BASFI	6.1 (4.2-7.6)	5.2 (3.4-7.4)	3.0 (1.8-3.0)	0.329
VAS (0-100) pain	65.0 (50-80)	70.0 (50-80)	55.0 (41-67)	0.307
Patient Global Assessment (0-100)	70 (57-72)	70.0 (60-70)	60.0 (50-74)	0.483
Physician Global Assessment GA (0-100)	50.0 (40-50)	45.0 (40-50)	50.0 (40-60)	0.313
CRP (mg/L)	8.2 (1.6-20)	19.0 (2.7-21)	4.7 (0.2-18)	0.297
ESR (mm/h)	11 (7.5-21)	9.0 (6.0-21)	8.0 (5.5-32)	0.611
MASES	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.472
MASEI score	31.0 (21-38)	30.0 (20-36)	26.0 (17-33)	0.379
MASEI score (+ CET)	35.0 (25-41)	35.0 (26-40.7)	29.0 (19-37)	0.378
PD US MASEI enthesis count	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.0-2.7)	1.0 (1.0-2.5)	0.619
PD UD MASEI enthesis count (+ CET)	2.0 (2.0-3.0)	2.5 (2.0-3.0)	2.0 (1.5-3.0)	0.548
PD US OMERACT enthesis count	1.0 (1.5-3.0)	1.5 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.5)	0.745
PD US OMERACT enthesis count (+ CET)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)	0.705

Quantitative variables are presented as the medians (interquartile range, 25th-75th). DAS28: Disease Activity Score-28; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VAS: Visual Analogue Score; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MASEI: MADrid Sonographic Enthesitis Index. PD US: Power Doppler Ultrasound. CET: common extensor tendon. * p<0.05, Mann-Whitney U test.

Table 2. Clinical, laboratory and MASEI evaluation at baseline and at the 3- and 6-month follow-up visits

Parameter	Baseline n=25	After 3 months n=25	After 6 months n=22	Baseline vs 3 months ^a	Baseline vs 6 months ^a	3 months vs 6 months ^a
Clinical parameters						
DAS28	3.6 (2.3-4.2)	3.0 (1.4-3.7)	2.0 (2.0-3.0)	0.180	0.005*	0.317
BASDAI	6.7 (6.1-7.4)	3.0 (1.0-5.0)	6.0 (3.0-6.0)	0.093	0.013*	0.141
BASFI	6.1 (4.2-7.6)	4.0 (2.0-6.0)	6.0 (5.0-7.0)	0.271	0.047*	0.257
VAS (0-100) pain	65.0 (50-80)	55.0 (32-70)	50.0 (20-70)	0.047*	0.003*	0.173
Patient Global Assessment (0-100)	70 (57-72)	55 (42-70)	60.0 (30-62)	0.053	0.003*	0.178
Physician Global Assessment GA (0-100)	50.0 (40-50)	30.0 (15-40)	22.5 (10-40)	0.001	0.002*	0.722
MASES	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.5)	0.040	0.369	0.461
Laboratory parameters						
CRP (mg/L)	8.2 (1.6-20)	5.0 (1.0-9.5)	2 (1.0-8.0)	0.227	0.024*	0.193
ESR (mm/h)	11 (7.5-21)	7.0 (4.0-11)	6.0 (4.0-11)	0.183	0.061	0.754
Ultrasound parameters						
MASEI score	31 (21-38)	21.0 (18-26)	25.5 (20-30)	0.002*	0.012*	0.089
MASEI score (+ CET)	35.0 (25-41)	25.0 (21-32)	27.2 (22-36)	0.005*	0.025*	0.123
PD US MASEI entheses count	2.0 (2.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.041*	0.004*	0.773
PD UD MASEI entheses count (+ CET)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.0-2.5)	1.0 (0.7-2.2)	0.046*	0.009*	0.808
PD US OMERACT entheses count	1.0 (1.5-3.0)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.046*	0.009*	0.429
PD US OMERACT entheses count (+ CET)	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.004*	0.015*	0.454

DAS28: Disease Activity Score-28; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VAS: Visual Analogue Score; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MASEI: MADrid Sonographic Enthesitis Index; PD US: Power Doppler Ultrasound; CET: common extensor tendon. * p<0.05, Wilcoxon signed-rank test, paired samples.

Table 3. Clinical activity outcomes according to power Doppler (PD) enthesitis count change at the 6-month follow-up

PD MASEI Definition	Non PD improvement n=10			PD improvement n=12		
	Baseline	6 months	p	Baseline	6 months	p
DAS28	2.8 (2.3-4.1)	2.0 (1.0-3.5)	.028*	3.8 (3.1-4.4)	2.0 (2.0-3.0)	.068
BASDAI	6.8 (6.5-7.2)	6.0 (4.2-7.0)	.233	6.6 (4.2-7.6)	4.0 (2.0-6.0)	.027*
BASFI	6.3 (4.7-7.7)	7.0 (5.0-7.0)	.600	5.7 (4.0-7.5)	6.0 (3.5-6.0)	.068
VAS (0-100) pain	65.0 (47-80)	60.0 (27-70)	.133	65.0 (50-80)	47.5 (20-60)	.011*
Patient Global Assessment (0-100)	60.0 (50-70)	65.0 (37-70)	.302	70.0 (60-87)	55.5 (30-60)	.003*
Physician Global Assessment (0-100)	47.5 (35-52)	35.0 (14-50)	.236	50.0 (40-50)	20.0 (10-37)	.005*
CRP (mg/L)	8.1 (0.5-20)	6.0 (0.5-9.5)	.123	8.2 (2.7-26)	2.0 (1.0-6.0)	.110
ESR (mm/h)	8.0 (5.7-9.7)	5.0 (3.0-12)	.866	18.0 (11-27)	8.5 (5.0-11.7)	.041*
MASES	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.5)	.581	1.0 (0.0-2.2)	0.0 (0.0-0.7)	.498
Enthesis count PD MASEI	1.5 (0.0-2.0)	1.5 (0.0-2.0)	.157	2.5 (2.0-4.0)	0.5 (0.5-1.0)	.002*
PD OMERACT Definition	Non PD improvement n=9			PD improvement n=13		
	Baseline	6 months	p	Baseline	6 months	p
DAS28	3.2 (2.4-4.2)	2.0 (1.5-4.0)	.043*	3.7 (2.2-4.3)	2.0 (1.7-3.0)	.043*
BASDAI	6.9 (6.5-7.2)	6.0 (5.0-7.0)	.445	6.6 (5.0-7.6)	3.5 (2.2-6.0)	.018*
BASFI	6.7 (5.7-7.9)	7.0 (5.0-7.0)	.600	5.2 (4.1-7.2)	6.0 (3.5-6.0)	.068
VAS (0-100) pain	70.0 (45-80)	70.0 (35-70)	.250	60.0 (60-80)	45.0 (20-60)	.007*
Patient Global Assessment (0-100)	60.0 (50-70)	70.0 (45-70)	.590	70.0 (60-85)	51.0 (30-60)	.002*
Physician Global Assessment (0-100)	50.0 (30-55)	40.0 (12-50)	.344	50.0 (40-50)	20.0 (10-35)	.003*
CRP (mg/L)	9.0 (0.4-19.8)	6.5 (0.2-9.7)	.237	7.7 (3.2-25)	2.0 (1.0-6.0)	.071
ESR (mm/h)	8.0 (6.5-11.5)	5.5 (3.2-14)	.917	17.0 (10-26)	8.0 (4.5-11)	.034*
MASES	0.0 (0.0-1.5)	0.0 (0.0-0.7)	1.00	2.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.5)	.340
Enthesis count PD OMERACT	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.5-1.5)	.180	2.0 (1.2-4.0)	0.0 (0.0-1)	.001*
PD MASEI + CET	Non PD improvement n=7			PD improvement n=15		
	Baseline	6 months	p	Baseline	6 months	p
DAS28	3.8 (2.4-4.6)	2.5 (2.0-4.5)	.068	3.3 (2.3-4.1)	2.0 (1.0-3.0)	.028*
BASDAI	7.2 (4.3-7.8)	6.0 (5.0-7.0)	.684	6.6 (5.9-7.0)	4.0 (2.5-6.0)	.017*
BASFI	6.7 (4.3-8.5)	7.0 (4.5-7.0)	.893	5.6 (4.1-7.2)	6.0 (4.2-6.2)	.068
VAS (0-100) pain	65.0 (40-82)	70.0 (19-70)	.395	60.0 (50-80)	50 (20-60)	.007*
Patient Global Assessment (0-100)	60.0 (45-75)	65 (31-70)	.581	70.0 (60-70)	51.0 (30-60)	.004*
Physician Global Assessment (0-100)	50.0 (36-54)	45.0 (32-57)	1.00	40.0 (40-50)	20.0 (10-30)	.001*
CRP (mg/L)	5.0 (0.5-22)	1.0 (0.0-13)	.273	12.5(2.5-22)	4.0 (1.0-7.0)	.074
ESR (mm/h)	8.0 (6.5-16)	5 (3.5-14)	.715	13.0 (7.5-25)	8.0 (5.0-12)	.100
MASES	0.5 (0.0-2.2)	0.0 (0.0-2.0)	.655	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	.348
Enthesis count PD MASEI	2.0 (0.0-3.0)	3.0 (1.5-3.2)	.059	2.0 (2.0-4.0)	1.0 (0.0-2.0)	.001*
PD OMERACT + CET	Non PD improvement n=9			PD improvement n=13		
	Baseline	6 months	p	Baseline	6 months	p
DAS28	3.1 (2.3-4.3)	2.0 (1.7-3.5)	.043*	3.5 (2.5-4.2)	2.0 (1.5-3.0)	.043*
BASDAI	7.2 (6.5-7.6)	6.0 (5.0-7.0)	.270	6.6 (5.0-7.1)	3.5 (2.2-6.0)	.028*
BASFI	6.6 (5.7-7.9)	6.0 (5.0-7.0)	.310	5.2 (4.1-7.4)	6.0 (4.0-6.5)	.109
VAS (0-100) pain	70.0 (45-80)	60.0 (35-70)	.185	60.0 (50-80)	45.0 (20-60)	.008*
Patient Global Assessment (0-100)	60.0 (50-80)	60.0 (45-70)	.302	70.0 (60-75)	51.0 (30-60)	.003*
Physician Global Assessment (0-100)	50.0 (30-50)	40.0 (12-50)	.344	50.0 (40-55)	20.0 (10-35)	.003*
CRP (mg/L)	8.2 (0.4-20)	3.5 (0.2-9.7)	.237	12.5 (3.2-25)	2.0 (1.0-6.5)	.071
ESR (mm/h)	8.0 (7.5-16)	4.5 (3.2-14)	.612	15.0 (7.0-26)	8.0 (5.0-11)	.061
MASES	0.0 (0.0-1.7)	0.0 (0.0-0.7)	1.000	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.5)	.340
Enthesis count PD OMERACT	1.0 (0.5-2.0)	2.0 (1.0-3.0)	.059	3.0 (1.5-4.0)	1.0 (0.0-1.0)	.001*

PD improvement was defined as a PD enthesitis count decrease in at least 1 enthesitis at six months with respect to the basal visit. The results are expressed as the medians (interquartile range, 25th-75th). DAS28: Disease Activity Score-28; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VAS: Visual Analogue Score; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MASEI: Madrid Sonographic Enthesitis Index; CET: common extensor tendon. * p<0.05, Wilcoxon signed-rank test, paired samples.

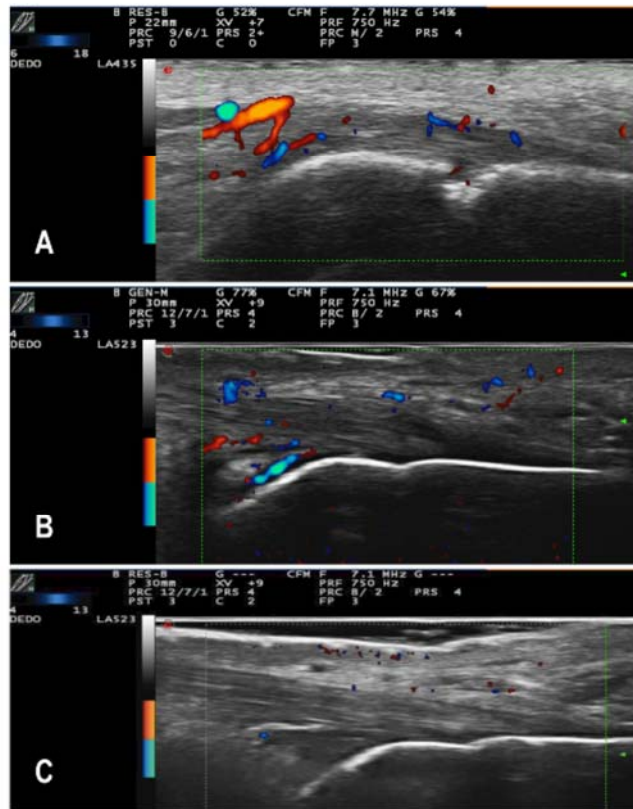


Figure 1. Longitudinal US image of the Achilles tendon. The enthesis shows abnormal thickening and hypoechoogenicity, erosion and PD signal at baseline (A) that improves at the 3- (B) and 6-month (C) follow-up.

4.6. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE PARATENONITIS, SINOVITIS Y ENTESOPATÍA EN PACIENTES CON APS ACTIVA Y AFECTACIÓN RADIOLÓGICA.

ARTÍCULO 6:

TITULO: "*Enthesis lesions are associated with X-ray progression in psoriatic arthritis*"

REVISTA: en proceso de revisión en la revista Clinical Rheumatology

AUTORES: Macía-Villa Cristina, Cruz Valenciano A, De Miguel Eugenio.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre exploraciones ecográficas de entesis, parámetros clínicos, y daño estructural radiográfico en pacientes con APs periférica activa, con el fin de evaluar la interrelación entre la ecografía de entesis en APs y el daño estructural radiográfico en esta enfermedad.

4.6.1 PACIENTES

Este apartado es común a lo expuesto en el 4.1.1.

4.6.2 VALORACIÓN ECOGRÁFICA

Este apartado es común a lo expuesto en el previo 4.2.2 ya que el análisis se hizo con dichos resultados de afectación de entesis.

La novedad del análisis de datos ecográficos que presenta este estudio es que se añadieron dos subtipos de MASEI basados en publicaciones previas(45,53,62–64): el subíndice *MASEI-actividad* (formado por los elementos estructura, grosor, PD y bursa) y el subíndice *MASEI-daño estructural* (formado por erosión y entesofito).

4.6.3 VALORACIÓN RADIOLÓGICA

El daño articular periférico fue evaluado por un reumatólogo experto sobre radiografías de manos y pies usando el método Sharp van der Heijde (SvdH) modificado para APs(65,66). De acuerdo con este método, la

Publicaciones

puntuación máxima en erosiones en las manos son 200 puntos y 120 en pies, y la puntuación máxima en pinzamiento articular en las manos son 160 puntos y 48 en pies; por lo tanto, la puntuación máxima posible son 528.

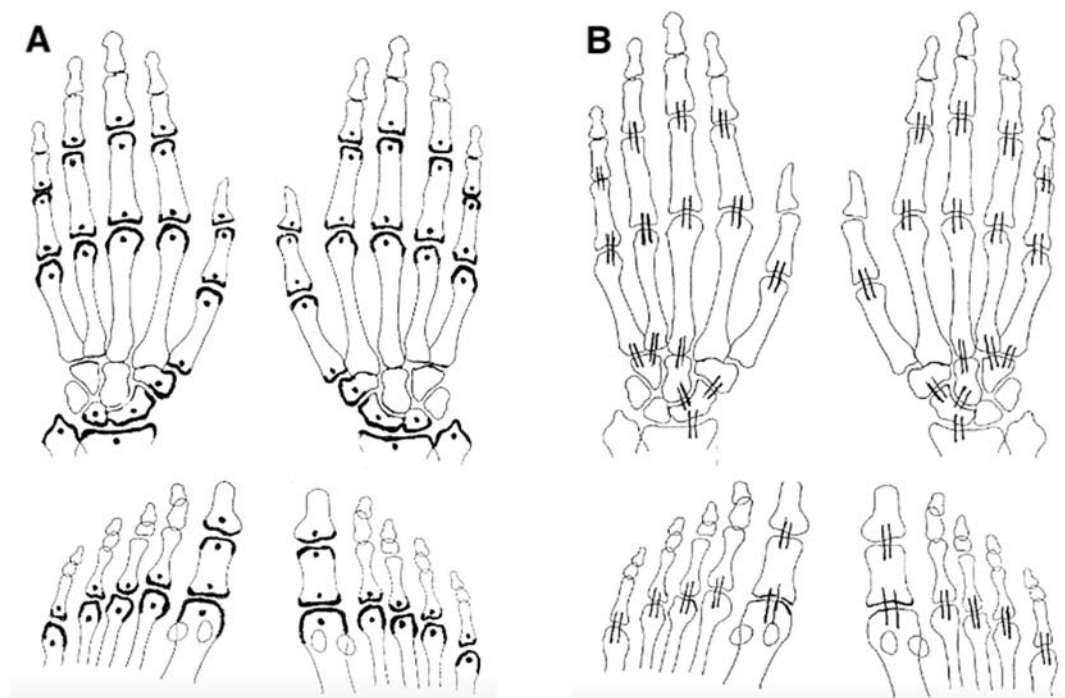


Figura 18. Puntuación del índice Sharp van der Heijde modificado para APs. A erosiones, B pinzamiento articular. Fuente <https://bit.ly/2VwxtGI>

La sacroilitis radiográfica fue puntuada por otro reumatólogo experto a través de radiografías de sacroiliacas utilizando los criterios modificados de Nueva York(67):

Sacroilitis grado 0	Normales
Sacroilitis grado I	Cambios sospechosos
Sacroilitis grado II	Cambios mínimos: pequeñas áreas con erosiones y/o esclerosis sin alterar la anchura de la articulación
Sacroilitis grado III	Cambios inequívocos: cambios moderados o avanzados con al menos uno de los siguientes: erosiones, esclerosis, ensanchamiento, estrechamiento o anquilosis parcial
Sacroilitis grado IV	Anquilosis completa
Se cumplen criterios modificados de Nueva York con sacroilitis grado 2 o superior bilateral ó grado 3 o superior unilateral	



Figura 19. Sacroilitis radiográfica en paciente con artritis psoriásica. Imagen de biblioteca personal recogida con permiso del paciente.

4.6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como medias con su desviación estándar. Se utilizó el test de la T de Student para muestras independientes para comparar variables continuas, y el test de la Chi cuadrado para comparar variables cualitativas. Para el cálculo de correlaciones se utilizó el test Rho Spearman. Se usó SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico.

Clinical Rheumatology

Enthesis lesions are associated with X-ray progression in psoriatic arthritis --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Enthesis lesions are associated with X-ray progression in psoriatic arthritis
Article Type:	Original Article
Funding Information:	
Abstract:	<p>OBJECTIVETo analyse the relationship among entheses ultrasound (US) lesions and radiological structural damage in psoriatic arthritis (PsA) patients. METHODSConsecutive PsA patients with swelling of at least one of the 2nd to 5th metacarpophalangeal joints were included. Clinical and demographic data were collected. The Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI) was selected to evaluate the entheses, with its total score and MASEI-activity and MASEI-structural damage subscores. The modified Sharp van der Heijde method for PsA and the New York criteria for sacroiliitis were selected to evaluate cumulative bone damage on X-rays. RESULTSTwenty-seven patients were included. Male sex, older age, longer PsA duration and acute reactant factors were associated with greater bone cumulative damage. Enthesis tendon thickening, enthesophytes, total MASEI and the MASEI-structural damage subscore showed significant correlations with radiographic peripheral and sacroiliac damage scores. Tendon thickening and enthesophytes were the entheses lesions more frequently associated with radiographic damage in PsA. CONCLUSIONThe entheses MASEI score was associated with axial and articular radiographic structural damage in PsA patients. The MASEI-structural damage subscore correlated better with cumulative bone damage in PsA than the MASEI-activity subscore.</p>
Corresponding Author:	Cristina Macía-Villa Hospital Universitario Severo Ochoa Leganes, Madrid SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospital Universitario Severo Ochoa
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Cristina Macía-Villa
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Cristina Macía-Villa Ana Cruz-Valenciano Eugenio De Miguel
Order of Authors Secondary Information:	

INTRODUCTION

1
2 Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic rheumatic inflammatory disease with
3
4 musculoskeletal and systemic involvement that, due to its potential ankylosing,
5
6 erosive and deforming behaviour, has possible consequences that produce a functional
7
8 deterioration in the quality of life and even a reduction in life expectancy in these
9
10 patients[1].
11
12
13
14
15

16
17 The assessment of PsA disease has improved significantly over the last decade due to
18
19 the need for reliable measures for clinical trials. However, currently, the evaluation of
20
21 PsA remains complex since it is a multidomain disease including joint, enthesitis,
22
23 dactylitis, spine, skin and nail involvement, with all of these elements having different
24
25 behaviours in each patient and at different times throughout their follow-up. These
26
27 facts make the assessment of PsA disease activity a difficult challenge.
28
29
30

31
32
33 One of the cornerstone domains in the pathogenesis of PsA is the enthesitis[2–4], but,
34
35 until the date, it is probably the least used domain. Several clinical enthesitis scoring
36
37 measures have been developed[5–10] based on a standard enthesitis palpation approach,
38
39 but all of them have shown a lack of sensitivity, specificity and reliability[11]. In
40
41 patients with PsA, among all these clinical scoring measures, the Leeds Enthesitis
42
43 Index (LEI)[8] is the unique index that has been developed and validated specifically
44
45 for this disease[4] and the index that correlates most consistently with clinical
46
47 parameters of disease activity[12], but it has the limitation of the low number of
48
49 explored entheses (six), and it is not validated compared to objective outcomes.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

The clinical limitations of entheses evaluation have led to the emerging importance of imaging techniques such as ultrasound (US), which seems to be the preferred imaging method for the detection of enthesitis as it is feasible and allows an accurate morphostructural assessment of entheses, including the identification of new bone formation, erosions, entheses tendon structural changes, as well as entheses vascularization[13]. However, the use of US in the assessment of PsA entheses involvement still has to gain positions in clinical practice, and to achieve this it is necessary to increase its validity evidence in front of other clinical and imaging measures accepted as being representative of the condition of the patients. Consequently, the aim of this study was to explore in PsA patients the relationship among the presence of active and structural damage entheses lesions by US examination, and the radiological structural damage of peripheral and sacroiliac joints by X-rays.

MATERIAL AND METHODS

Study population

This study is a post hoc analysis of a previous study from our group[14] in which consecutive non-selected PsA patients fulfilling CASPAR criteria[15] with clinical swelling of at least one of the 2nd to 5th metacarpophalangeal joints (MCPj) were included. In addition to the MCPj assessment, we performed an entheses US exam using the Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI)[16]. Clinical examination was performed by a rheumatologist before US assessment. Patients <18 years and those with explanations other than PsA for MCPj swelling were excluded. Demographic, clinical, radiographic and laboratory data were collected. The study was approved by the local ethics committee (Hospital Clínico Valladolid, PI 15-275).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Written informed consent was obtained from all patients according to the Declaration of Helsinki.

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65

US entheses examinations were performed by an expert rheumatologist blinded to the clinical data. A MyLab 70 XVG machine (Esaote SpA, Genoa, Italy) with a 13 MHz linear transducer was used. Power Doppler (PD) settings were as follows: pulse repetition frequency 750 Hz, wall filter 3, persistence 4 and Doppler frequency 7.1 MHz. Colour gain was set just below the level of noise. 3- to 5-second videos were recorded for a posterior reliability assessment.

25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65

Enthesis ultrasound assessment

As previously reported[14], the six entheses included in the MASEI (bilateral triceps, quadriceps, proximal and distal patellar and Achilles tendons and the proximal insertion of the plantar aponeurosis) and the elementary lesions included (structure, thickening, erosion, enthesophyte, PD and bursa) were evaluated in longitudinal and transverse views. In addition to the MASEI PD item (defined as PD signal in the cortical bone profile, intratendon or bursa on the entheses insertion area), the OMERACT definition for PD in entheses (PD signal at entheses [17]) was also evaluated as being present or absent. Reliability assessment was performed among three readers, finding[14] good to excellent MASEI inter-reader reliability (*intraclass correlation coefficient* ICC 0.918, 95% CI 0.846-0.960), and the PABAK (*prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa*) values for each elemental entheses lesion were as follows: 0.547 for structure, 0.699 for thickening, 0.950 for erosion, 0.399 for calcification, 0.888 for bursa, 0.860 for PD MASEI and 0.864 for PD OMERACT.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

In addition, we added to the analysis two subtypes of MASEI based on previous publications[18–20]: the MASEI-activity (structure, thickening, PD and bursa) and MASEI-structural damage (erosion and enthesophyte) subscores.

Radiographic joint and sacroiliac damage assessment

Peripheral joint damage was assessed by an expert rheumatologist (ACV) with hand and foot X-rays using the modified Sharp van der Heijde (SvdH) method for PsA[21,22]. According to this method, the maximum score for erosions in the hands is 200 points and in the feet is 120 points, and the maximum score for joint space narrowing in the hands is 160 points and in the feet is 48 points; thus, the possible maximum score is 528.

Radiographic sacroiliitis was scored by an expert rheumatologist (EDM) with sacroiliac X-rays according to the modified New York (NY) 1984 criteria[23].

Statistical analysis

Quantitative variables are given as the mean (SD). Student’s t-test for independent samples was used to compare continuous variables, and the chi-squared test was used for qualitative variables. Correlations were calculated with Spearman’s rho test. SPSS statistical package version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analysis.

RESULTS

Baseline characteristics

Twenty-seven PsA patients were included. Demographic, clinical and radiological characteristics are summarized in Table 1. The mean MASEI score was 30.62 ± 13.89 . The most prevalent enthesis lesions in our sample were detected for the structure, enthesophytes and thickening items (in descending order). All patients had available hand and foot X-rays from the last year. Twenty-six (96%) had available sacroiliac X-rays.

Association between radiographic sacroiliitis and clinical, ultrasound and radiographic items

Radiographic sacroiliitis based on NY criteria in PsA patients was associated with male sex ($p 0.014$). The rest of the results are shown in Table 2.

Radiographic sacroiliitis in PsA was associated with enthesis involvement in terms of total MASEI, three of its lesions (structure, thickening and enthesophytes) and both of its subtypes (the MASEI-activity and MASEI-structural damage subscores). The association of radiographic sacroiliitis with peripheral joint damage was found with the modified SvdH hand erosion score and total erosion score. Radiographic sacroiliitis did not show any association with any clinical item.

Association and correlation analysis between peripheral radiographic damage and clinical and ultrasound items

Joint space narrowing was associated and positively correlated with age, acute reactant factors, total MASEI, two MASEI elemental lesions (thickening and enthesophytes), and the MASEI-structural damage subtype.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Joint erosion was associated and positively correlated with PsA duration, male sex, and in terms of entheses with total MASEI, four MASEI items (structure, thickening, erosion and enthesophytes) and the MASEI-structural damage subtype. Some items were only correlated with the modified SvdH foot erosion score (PD OMERACT, MASEI-activity and age) and other items with the modified SvdH hand erosion score (swollen MCPj).

The total modified SvdH score was positively correlated with age, PsA duration, total MASEI, four MASEI components (structure, thickening, erosion and enthesophytes), and the MASEI-structural damage subscore.

The results are shown in Table 3.

DISCUSSION

In PsA patients, tendon thickening and enthesophytes are the entheses lesions most frequently associated with radiographic peripheral and sacroiliac damage, followed by tendon structure and erosions. However, PD, being the hallmark of inflammation in entheses, is scarcely related.

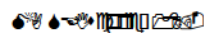
Multiple publications point out the entheses as having a key role in the pathogenesis of PsA. Today, the main evaluation of entheses is the clinical approach despite the emerging utility of imaging techniques such as US. However, enthesal clinical scores used in medical practice do not have good correlation with disease activity and structural damage measures at patient level. This was the starting point of this study, try to explore the construct validity of entheses US examination in front of another imaging technique, X-rays. The increase in the modified SvdH score is accepted in

1 PsA patients clinical trials and clinical follow-up as a defined damage progression
 2 measure, in the same way that it is accepted for the NY score for sacroiliac joints.
 3

4 To date, five studies[18,20,24,26] have explored the relationship between entheses
 5 and radiographic damage in SpA, two of which are focused on PsA[20,24]. The study
 6 performed by Polachek et al [20] is similar to ours in terms of patients (long-duration
 7 PsA), entheses US index (MASEI), and X-ray evaluation (in terms of locations, but
 8 they selected the modified Steinbrocker score). The results of both studies are similar,
 9 as both demonstrate that in PsA, the MASEI and its activity and structural damage
 10 subscores are associated with a peripheral joint damage score. But one difference is
 11 that we found an association between sacroiliitis and both inflammatory and chronic
 12 entheses damage subscores, while Polachek et al. [20] found an association only with
 13 the latter items. A possible explanation is that our sample had greater peripheral
 14 involvement than theirs.
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33

34 El Miedany et al[24] identified potential early PsA structural joint damage prediction
 35 factors using the GUESS (*Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System*) index,
 36 articular US, the modified SvdH score and sacroiliac X-rays. They found an increased
 37 probability for structural progression over 1 year related to PD at entheses and total
 38 GUESS score.
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47

48 Cobo et al[25] and Falcao et al[26] evaluated on early SpA the association of the
 49 BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) with the MASEI, only on the
 50 Achilles entheses in the Falcao et al study. None of them found any association, but
 51 Cobo et al. found greater BASRI progression over a year in patients with a basal
 52
 53
 54
 55
 56
 57



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Finally, on ankylosing spondylitis patients, in contrast to our findings on PsA, Alcalde et al[18] did not find any association between enthesitis chronic lesions (erosions and calcifications) and sacroiliitis but the structural damage enthesitis subscore in this case was different.

The existence of local inflammation is probably the cause of joints and enthesitis structural damage in PsA. However in our study we found that PD, even being the hallmark of inflammation in entheses, was barely related with structural damage in sacroiliac joints and with the modified SvdH PsA score. Our explanation of this finding is that enthesitis and joint Doppler signal is an indicator of current active inflammation, on contrary to structural damage that is the result of an accumulated injury resulted of previous inflammation. In our opinion, this is the explanation of the better correlation of enthesophytes and the MASEI-structural damage subscore with radiographic peripheral and sacroiliac damage seen in our serie, also supported by the findings of El Miedany et al[24]: it is possible that in early PsA patients, like the ones of their sample, the initial enthesitis changes could be related with recent inflammatory activity, a different pattern than seen in patients with a longer disease evolution with greater structural damage.

As previously reported[27–29], male sex, older age, longer PsA duration and higher acute reactant factors also demonstrated a relationship with higher structural damage scores in our series.

1 Our study has some limitations. One of them was that the stratification of enthesis US
2 lesions into inflammatory lesions (enthesis structure, thickening, bursa, and PD) and
3 chronic/structural lesions (enthesis erosion and enthesophyte/calcification) which is
4 not totally validated but based on three previous publications[18–20] and another one
5 that showed that only inflammatory enthesis lesions respond to anti-tumour necrosis
6 factor therapy[30]. Another limitation was the small sample size, but having achieved
7 significant results with this sample makes us think that the results could probably
8 improve with a bigger cohort. Finally, clinical enthesis data were not available, and
9 the percentage of patients with sacroiliitis was fair.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 In conclusion, in PsA patients, an association between enthesis involvement and
25 sacroiliac joint structural damage was found. The association between hand and foot
26 X-ray joint space narrowing and erosions and the enthesis MASEI-structural damage
27 subscore showed in this study could support the central pathophysiological role of the
28 entheses in the assessment of a multidomain disease like PsA.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 **FUNDING STATEMENT**

41 This study had no financial support.
42
43
44

45 **CONFLICTS OF INTEREST**

46 No author has any conflict of interest related to the article.
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

BIBLIOGRAPHY

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

[1] Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103–10.

[2] McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56:2482–91.

[3] McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatol Basel Switz* 2012;225:100–9.

[4] Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018.

[5] Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:197–202.

[6] Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127–32.

[7] Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis* 2009;68:948–53.

[8] Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:686–91.

[9] Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Lond Engl* 2002;359:1187–93.

[10] Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349–56.

[11] Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesial insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905–10.

[12] Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:325–34.

[13] Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D’Agostino MA. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R188.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [14] Macía-Villa C, Falcao S, Medina J, De Miguel E. Ultrasonography of enthesis in psoriatic arthritis: a descriptive and reliability analysis of elemental lesions and power Doppler subtypes. *Scand J Rheumatol* 2019;1–6.
- [15] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73.
- [16] De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169–74.
- [17] Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, et al. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *J Rheumatol* 2019;46:1388–93.
- [18] Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1015–9.
- [19] Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the MADrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol* 2014;41:466–72.
- [20] Polachek A., Cook R., Chandran V., Gladman D., Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic joint damage in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017 Aug 15;19(1):189.
- [21] Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743–5.
- [22] Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S55-59.
- [23] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
- [24] El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Nasr A. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol* 2015;34:307–13.
- [25] Cobo-Ibanez T, Munoz-Fernandez S, De Miguel E, Diez Sebastian J, Steiner M, Martin-Mola E. [One year clinical and ultrasonographic follow up of the pilot study for the referral of patients with early spondyloarthritis (ESPIDEP)]. *Reumatol Clin* 2011;7:230–5. h
- [26] Falcao S, Castillo-Gallego C, Peiteado D, Branco J, Martin Mola E, de Miguel E. Can we use enthesis ultrasound as an outcome measure of disease activity in

1 spondyloarthritis? A study at the Achilles level. *Rheumatol Oxf* 2015;54:1557–
2 62.

3
4 [27] Gejjer M, Lindqvist U, Husmark T, Alenius G-M, Larsson PT, Teleman A, et al.
5 The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year Followup: Substantial
6 Radiographic Progression Mainly in Men with High Disease Activity and
7 Development of Dactylitis. *J Rheumatol* 2015;42:2110–7.

8
9
10 [28] Aleo E, Migone S, Prono V, Barbieri F, Garlaschi G, Cimmino MA. Imaging
11 Techniques in Psoriatic Arthritis: Update 2012-2014 on Current Status and
12 Future Prospects. *J Rheumatol Suppl* 2015;93:53–6.

13
14
15 [29] Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera
16 G, Arturi P, et al. Gender differences among patients with primary ankylosing
17 spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel
18 disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore)*
19 2016;95:e5652.

20
21
22 [30] Naredo E, Batlle-Gualda E, García-Vivar ML, García-Aparicio AM, Fernández-
23 Sueiro JL, Fernández-Prada M, et al. Power Doppler ultrasonography
24 assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of
25 enthesal abnormalities. *J Rheumatol* 2010;37:2110–7.

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 1. Characteristics of the patients. Sacroiliac X-rays were available in 26 patients. CRP, ESR and their respective DAS28 calculations were available in only 18 patients. PsA psoriatic arthritis. CRP C-reactive protein. ESR erythrocyte sedimentation rate. SD standard deviation, MCPj metacarpophalangeal joint. NY New York. SvdH Sharp van der Heijde. NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug. DMARDs disease-modifying antirheumatic drugs.

Demographics	
Patients	27
Men (%)	17 (63)
Women (%)	10 (37)
Age (years \pm SD)	56 \pm 11
Disease information	
Disease duration (months \pm SD)	109 \pm 101
Peripheral PsA (%)	21 (78)
Axial and peripheral PsA (%)	6 (22)
Swollen MCPj (mean \pm SD)	2.2 \pm 1.4
CRP mg/l (mean \pm SD)	8.3 \pm 8.2
ESR mm/h (mean \pm SD)	21.9 \pm 19.3
DAS28 CRP (mean \pm SD)	3.6 \pm 0.9
DAS28 ESR (mean \pm SD)	3.9 \pm 1.2
MASEI (mean \pm SD)	30.6 \pm 13.9
Current treatment	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Steroids n (%)	6 (22.2)
NSAIDs n (%)	12 (44.4)
DMARDs n (%)	19 (70.4)
Biologics n (%)	3 (11.1)
Radiographic evaluation	
Sacroiliitis NY criteria n (%)	7 (26.9)
Modified SvdH score (mean ± SD)	104.9 ± 73.2
Hand space narrowing score	55.5 ± 23.7
Feet space narrowing score	9.7 ± 9.9
Total narrowing score	65.2 ± 29.7
Hand erosion score	24.2 ± 33.1
Feet erosion score	11.6 ± 14.8
Total erosion score	35.8 ± 44.1

Table 2. Association between radiographic sacroiliitis and clinical and peripheral (joint and enthesis) ultrasound and radiographic items.

The results are expressed as the mean \pm standard deviation. A p value < 0.05 was considered statistically significant and is marked with a star. Only 8 bursae were found in the sample. Sacroiliac X-rays were available in 26 patients. PD power Doppler. GS greyscale. PsA psoriatic arthritis. CRP C-reactive protein. ESR erythrocyte sedimentation rate. MCPj metacarpophalangeal joint.

	Radiographic sacroiliitis (New York criteria)		
	Present	Absent	p value
Age	57,85 \pm 11,20	56,16 \pm 10,47	0,734
PsA duration	149,28 \pm 101,63	95,16 \pm 101,55	0,254
CRP	5,57 \pm 3,31	8,63 \pm 9,17	0,223
ESR	22,43 \pm 20,03	21,31 \pm 20,07	0,902
DAS28 CRP	3,59 \pm 0,33	3,61 \pm 1,15	0,962
DAS28 ESR	4,02 \pm 0,77	3,78 \pm 1,51	0,666
Swollen MCPj	1,86 \pm 0,69	2,26 \pm 1,59	0,375
MASEI	45,00 \pm 15,92	25,21 \pm 9,10	0,016 *
Structure MASEI	9,14 \pm 2,54	6,47 \pm 2,69	0,039 *
Thickness MASEI	8,14 \pm 2,61	4,37 \pm 2,89	0,008 *
Erosion MASEI	5,57 \pm 7,63	0,79 \pm 1,68	0,150
Enthesophytes MASEI	8,86 \pm 2,41	5,94 \pm 2,55	0,021 *
Bursa MASEI	0,57 \pm 0,79	0,26 \pm 0,45	0,358
PD MASEI	8,14 \pm 6,87	6,31 \pm 5,09	0,538
PD OMERACT	2,00 \pm 1,82	1,05 \pm 1,02	0,233
MASEI-activity	26,00 \pm 8,50	17,42 \pm 7,66	0,042 *
MASEI-structural damage	14,43 \pm 7,87	6,74 \pm 3,62	0,042 *
Hand joint space narrowing score	62,57 \pm 27,56	51,57 \pm 22,07	0,367
Feet joint space narrowing score	16,28 \pm 12,13	7,79 \pm 8,20	0,124
Total joint space narrowing score	78,86 \pm 35,46	59,37 \pm 27,13	0,221
Hand erosion score	55,57 \pm 47,54	10,58 \pm 12,96	0,046 *
Feet erosion score	21,86 \pm 17,41	8,31 \pm 12,54	0,094
Total erosion score	77,43 \pm 62,24	18,89 \pm 22,13	0,048 *
Modified Sharp van der Heijde score	163,43 \pm 98,74	81,16 \pm 49,73	0,072

Table 3. Correlation analysis between modified Sharp van der Heijde score for psoriatic arthritis and clinical and peripheral (joint and entheses) ultrasound items. Rho is the Spearman rho value. A p value < 0.05 was considered statistically significant and is marked with a star. Only 8 bursae were found in the sample. PD power Doppler. GS greyscale. PsA psoriatic arthritis. CRP C-reactive protein. ESR erythrocyte sedimentation rate. MCPj metacarpophalangeal joint.

	Modified Sharp van der Heijde score for PsA						
	Hand joint space narrowing score	Feet joint space narrowing score	Total joint space narrowing score	Hand erosion score	Feet erosion score	Total erosion score	Total score
MASEI Rho / p value	+0,314/0,111	+0,502/ 0,008*	+0,405/ 0,036*	+0,508/ 0,007*	+0,540/ 0,004*	+0,584/ 0,001*	+0,538/ 0,004*
MASEI structure Rho / p value	+0,296/0,134	+0,343/0,080	+0,358/0,067	+0,464/ 0,015*	+0,444/ 0,020*	+0,522/ 0,005*	+0,493/ 0,009*
MASEI thickness Rho / p value	+0,370/0,058	+0,311/0,114	+0,406/ 0,036*	+0,567/ 0,002*	+0,459/ 0,016*	+0,612/ 0,001*	+0,532/ 0,004*
MASEI erosion Rho / p value	+0,299/0,130	+0,223/0,263	+0,307/0,119	+0,404/ 0,036*	+0,310/0,116	+0,414/ 0,032*	+0,426/ 0,027*
MASEI enthesophytes Rho / p value	+0,559/ 0,002*	+0,607/ 0,001*	+0,676/ 0,001*	+0,612/ 0,001*	+0,573/ 0,002*	+0,692/ 0,001*	+0,754/ 0,001*
MASEI bursa Rho / p value	-0,333/0,090	+0,099/0,624	-0,237/0,234	-0,166/0,407	-0,115/0,568	-0,169/0,399	-0,170/0,396
PD MASEI Rho / p value	-0,076/0,708	+0,092/0,649	-0,072/0,722	-0,047/0,817	+0,199/0,319	+0,011/0,957	-0,042/0,836
PD OMERACT Rho / p value	+0,024/0,906	+0,182/0,363	+0,031/0,879	+0,091/0,651	+0,406/ 0,036*	+0,173/0,389	+0,088/0,662
MASEI-activity Rho / p value	+0,171/0,394	+0,378/0,052	+0,245/0,218	+0,305/0,122	+0,439/ 0,022*	+0,398/ 0,040*	+0,346/0,077
MASEI-structural damage Rho / p value	+0,498/ 0,008*	+0,580/ 0,002*	+0,589/ 0,001*	+0,539/ 0,004*	+0,539/ 0,004*	+0,613/ 0,001*	+0,677/ 0,001*
PCR Rho / p value	+0,359/0,066	+0,386/ 0,047*	+0,428/ 0,026*	+0,104/0,605	+0,078/0,698	+0,137/0,496	+0,287/0,146
ESR Rho / p value	+0,196/0,326	+0,268/0,177	+0,243/0,222	+0,031/0,880	+0,045/0,822	+0,060/0,768	+0,199/0,320
DAS28 PCR Rho / p value	+0,079/0,757	-0,097/0,702	+0,094/0,711	-0,094/0,709	-0,174/0,491	-0,029/0,909	+0,144/0,570
DAS28 ESR Rho / p value	+0,032/0,900	+0,049/0,847	+0,053/0,836	-0,094/0,709	-0,069/0,785	-0,044/0,861	+0,128/0,612
Swollen MCPj Rho / p value	+0,309/0,117	-0,127/0,527	+0,202/0,313	+0,396/ 0,041*	+0,170/0,398	+0,359/0,066	+0,270/0,173
Age							

Rho / p value	+0,364/0,062	+0,533/ 0,004*	+0,455/ 0,017*	+0,225/0,259	+0,460/ 0,016*	+0,341/0,081	+0,428/ 0,026*
PsA duration							
Rho / p value	+0,358/0,067	+0,135/0,503	+0,331/0,091	+0,512/ 0,006*	+0,316/0,109	+0,478/ 0,012*	+0,428/ 0,026*

- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65

4.7. REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DEL ÍNDICE MASEI EN LA LITERATURA.

ARTÍCULO 7:

TÍTULO: *"Updating the use of the Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI): a systematic review of the literature"*

REVISTA: Rheumatology (Oxford). 2020 May 1;59(5):1031-1040.

AUTORES: Macía-Villa Cristina, De Miguel Eugenio.

El objetivo de este artículo fue realizar por primera vez una revisión sistemática de la literatura del uso del índice MASEI desde su publicación, valorando en qué enfermedades se emplea, y analizando los tres componentes del filtro OMERACT (verdad, fiabilidad y factibilidad) así como sus distintos dominios recogidos en las diferentes publicaciones.

4.7.1 BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos (desde el 1 Enero 2007 al 7 de Junio 2018): MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley). Las búsquedas se limitaron a estudios realizados en humanos. La estrategia de búsqueda se desarrolló inicialmente para PubMed usando vocabulario controlado y texto libre, para después ser adaptada a cada una de las otras bases de datos.

Se incluyeron estudios con cualquier diseño que hubieran utilizado el índice MASEI en sus métodos: este fue el único criterio de inclusión. Decidimos llevar a cabo una sistemática y completa búsqueda de todos los tipos de publicaciones sin ningún límite, pero enfocamos los resultados finales en las publicaciones encontradas con el mayor impacto científico (artículos originales), incluyendo la información del resto de resultados encontrados (comunicaciones a congresos científicos) como material suplementario de la publicación.

MEDLINE Y PREMEDLINE (PubMed)
<ul style="list-style-type: none"> • ("Enthesopathy"[Mesh] OR Enthesopath*[Title/Abstract] OR Enthesitis[Title/Abstract] OR entheses[Title/Abstract] OR enthesis[Title/Abstract] OR enthesal[Title/Abstract] OR enthesal[Title/Abstract] OR Entesopath*[Title/Abstract] OR enthesophyt*[Title/Abstract] OR entesi*[Title/Abstract]) AND • ("Ultrasonography"[Mesh] OR "Ultrasonography"[Title/Abstract] OR ultrasonograph*[Title/Abstract] OR Ultrasonographic[Title/Abstract] OR US[Title/Abstract] OR Ultrasound*[Title/Abstract] OR "Ultrasound imaging"[Title/Abstract] OR ultrasonographically[Title/Abstract] OR sonograph*[Title/Abstract] OR sonographically[Title/Abstract] OR sonographers[Title/Abstract] OR sonographic[Title/Abstract] OR radiographic[Title/Abstract] OR "Ultrasonography, Doppler"[Mesh] OR "power Doppler"[Title/Abstract] OR "PD"[Title/Abstract] OR doppler[Title/Abstract]) NOT • ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh])) • Filters: Publication date from 2007/01/01
EMBASE
<ul style="list-style-type: none"> • ('enthesopathy'/exp OR Enthesopath:ab,ti OR 'enthesitis'/exp OR 'enthesitis':ab,ti OR entheses:ab,ti OR enthesis:ab,ti OR enthesal:ab,ti OR enthesal:ab,ti OR Entesopath*:ab,ti OR enthesophyt*:ab,ti OR entesi*:ab,ti) AND • ('Ultrasonography'/exp OR ultrasonograph*:ab,ti OR US:ab,ti OR Ultrasound*:ab,ti OR "Ultrasound imaging":ab,ti OR sonograph*:ab,ti OR radiographic*:ab,ti OR 'Doppler ultrasonography'/exp OR "power Doppler":ab,ti OR PD:ab,ti OR Doppler:ab,ti) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) AND [2007-2018]/py
COCHRANE
<ul style="list-style-type: none"> • #1 MeSH descriptor: [Enthesopathy] explode all trees 2 • #2 (Enthesopath* or Enthesitis or entheses or enthesis or enthesal or enthesal or Entesopath* or enthesophyt* or entesi*):ab,ti 332 • #3 #1 or #2 332 • #4 MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees 13818 • #5 MeSH descriptor: [Ultrasonography, Doppler] explode all trees 2983 • #6 ("Ultrasonography" or ultrasonograph* or Ultrasonographic or US or Ultrasound* or "Ultrasound imaging" or ultrasonographically or sonograph* or sonographically or sonographers or sonographic or radiographic or "power Doppler" or "PD" or doppler):ab,ti 61364 • #7 #4 or #5 or #6 66776 • #8 #3 and #7 Publication Year from 2007 to 2018 87

Figura 20. Estrategia de búsqueda de la revisión sistemática.

Un revisor evaluó los títulos y resúmenes de las referencias identificadas en la búsqueda electrónica y, si era necesario, leía el texto completo. Un segundo revisor verificaba los estudios seleccionados, y si existía alguna discrepancia se resolvía por consenso.

En caso de identificar más de una publicación de un mismo estudio, los artículos científicos tenían preferencia sobre otros formatos de publicación, como comunicaciones a congresos. En caso de encontrar duplicidad de un mismo estudio en distintas revistas, sólo era considerada la última publicación. Además de la búsqueda sistemática, la lista de referencias de los artículos recuperados se examinaba buscando estudios potencialmente adicionales.

4.7.2 RECOPIACIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS

Ambos revisores extrajeron de forma independiente los datos y recogieron la información de acuerdo con un formato estandarizado. De cada estudio seleccionado, se recogía la siguiente información: tipo de publicación, tipo de estudio, autor principal, año de publicación, tipos de pacientes y datos demográficos, subtipos de MASEI (si existían), y valoración de componentes del filtro OMERACT. La información se resumió usando una síntesis narrativa de los resultados tabulados.

RHEUMATOLOGY

Original article

doi:10.1093/rheumatology/kez356

Updating the use of the Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI): a systematic review of the literature

Cristina Macía-Villa¹ and Eugenio De Miguel²

Abstract

Objective. To perform a systematic review of the literature to evaluate the use of the enthesis ultrasound Madrid Sonographic Entesis Index (MASEI) from its publication.

Methods. A systematic search of MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register databases was performed. The search strategy was constructed to identify publications containing terms related to enthesis and ultrasound. The only applied filter was studies conducted in humans. One reviewer systematically screened the search. A second reviewer verified the selection. The data extraction was focused on study characteristics, including population and components of the OMERACT filter.

Results. Sixty-eight of the 1581 identified studies had used MASEI, including 41 (60%) abstracts and 27 (40%) articles. Of the 27 articles, MASEI was mainly used for spondyloarthritis and related diseases in 12 (44%) articles, followed by both psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in five (19%) articles; however, it was also used in diseases such as Behçet disease, FM, familiar Mediterranean fever, SS, crystal arthropathies and systemic sclerosis. The feasibility of MASEI was reported in three (11%) articles, and the reliability in 12 (44%) with good to excellent values. No article evaluated the responsiveness to treatment. The construct validity of MASEI was assessed using biomarkers in seven (26%) articles, clinical examination in 13 (48%) and imaging procedures (only X-rays) in two (7%). The discriminative validity was assessed in 16 (59%) articles, not only in SpAs.

Conclusion. MASEI is a feasible, reliable and valid ultrasound score for the study of enthesis in spondyloarthritis, psoriatic arthritis and other diseases.

Key words: ultrasound, index, review, enthesis, spondyloarthritis

Rheumatology key messages

- MASEI is a feasible, reliable, valid and discriminative ultrasound index.
- MASEI is suitable to be used for spondyloarthritis and other diseases with enthesis involvement.
- MASEI has shown direct correlations with axial and peripheral radiographic scores in spondyloarthritis.

Introduction

Only 20 years ago, Benjamin and McGonagle [1, 2] focused our attention on a small but complex and differentiated area that could explain a considerable portion of the SpA pathophysiology: the enthesitis. Moreover, the 'synovio-enthesal complex' theory that resulted from their knowledge and initial histological studies [3] is the cornerstone of the current understanding of these diseases.

Although the enthesitis is one of the pathogenic keys of SpA, its assessment is an outcome that is scarcely used in

clinical practice, and this represents an important loss of opportunity in the diagnosis and assessment of these patients. A histological approach to the enthesitis is not a feasible technique, and physical examination have exhibited a lack of sensitivity, specificity and reliability [4]. To resolve this, imaging techniques have emerged in the past years, mainly ultrasound (US), which is more accessible, quick and cheap to use than MRI and has been demonstrated to be a sensitive, specific and reliable tool for the evaluation of the structural and inflammatory changes in the enthesitis [5]. US has allowed rheumatologists to explore the enthesitis in detail, finding different elemental lesions. The study of the enthesitis can be performed in a specific enthesitis by obtaining local information, or it can be performed in several selected entheses by exploring different locations, thereby allowing for the collection of information of the global disease state at the patient level. This last option is represented by the

¹Department of Rheumatology, Hospital Universitario Severo Ochoa and ²Department of Rheumatology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

Submitted 16 March 2019; accepted 17 July 2019

Correspondence to: Cristina Macía Villa, Department of Rheumatology, Hospital Universitario Severo Ochoa, Av. de Orellana, s/n, 28911 Leganés, Madrid, Spain. E-mail: ccmacia@gmail.com

different US enthesis indexes, with different combinations of locations and elemental enthesis lesions. The function of US enthesis indexes is to demonstrate a global view at the patient level by helping to solve questions concerning the nature of SpA, the diagnosis of the disease and the activity of the disease.

The first utilized enthesis index was the Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) in 2002 [6]. It evaluated only in greyscale four types of lesions in the enthesis of lower limbs: thickness, bursa, erosion and enthesophytes. The maximum score that can be achieved by this index is 36 points. One year later, D'Agostino developed another index [7] that involved five possible stages (instead of scores) and included the entheses of the upper limbs and, for the first time, the addition of the power Doppler (PD) signal. In 2007, the Sonographic Enthesal Index (SEI) [8] utilized the same enthesis scored by the GUESS index, but added the distinction between acute and chronic lesions.

In 2009, the Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI) [9] appeared, and involved the use of a more complex scoring system; furthermore, MASEI was the first index to be validated for the diagnosis of SpA. MASEI includes six entheses (the bilateral triceps, the quadriceps, both proximal and distal patellar and Achilles tendons and the proximal insertion of the plantar aponeurosis) and six elementary lesions (structure, thickening, erosion, enthesophytes, PD and bursa), with weighted punctuations that can be summed to a maximum score of 136. It was initially created for the diagnosis of SpA, but it has great potential and versatility for the diagnosis of other diseases. Subsequently, other US enthesis indexes that specifically focused on the diagnosis of psoriatic arthritis originated, such as the composite score PsASon [10] in 2014 (which evaluates enthesis and joints) and the most recent preliminary ultrasonographic enthesitis Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) score [11] (which involves the evaluation of the supraspinatus tendon). The use of MASEI in the diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) has recently been analysed [4], and this index is the second most widely used after the GUESS index; however, data on its use for the diagnosis of SpA or of other diseases have never been systematically evaluated and collected. Therefore, we decided to perform a systematic review of the literature that has been published on the use of MASEI from the time of its inception.

Methods

Search and study selection

The following electronic databases were searched (from 1 January 2007 to 7 June 2018): MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) and Cochrane Library (Wiley). The searches were limited to studies that were conducted in humans. The search strategy was initially developed for the PubMed search and used controlled vocabulary and free text terms, after which it was adapted for each of the other databases (Table 1).

We included studies of any design that had used MASEI in their methods, which was the only inclusion criterion. We

decided to conduct a systematic and complete search of all types of publications without any limit, but we focused the final publication search on the findings with the most scientific impact (original articles), with the remaining results (congress abstracts) being included as [supplementary material](#), available at *Rheumatology* online.

One reviewer (C.M.V.) screened the titles and abstracts of the references that were identified through the electronic search and, if necessary, she read the full text. A second reviewer (E.D.M.) verified the selected studies, and any discrepancies were resolved by consensus. Final articles and complete reports were preferred to other types of publications, such as congress abstracts from the same studies. In case of duplication of the same study in different journals, only the latest communication was considered. Furthermore, to complete the systematic search, the reference lists from the retrieved articles were examined for the inclusion of additional studies.

Data collection and synthesis

Two reviewers (C.M.V. and E.D.M.) independently extracted the data and recorded the information, according to a standardized form. For each study, the following information was recorded: type of publication and study, author, year of publication, type of patient and demographic data, subtypes of MASEI (if used) and the components of the OMERACT filter (which included feasibility, reliability, construct validity, as related to biomarkers of inflammation, clinical assessment and imaging by other modalities, responsiveness to treatment and discriminative validity). The information was summarized through the use of a narrative synthesis of the tabulated results.

Results

Literature search

The study selection is summarized in the flowchart of Fig. 1. The initial database search identified 1581 studies, but one extra study that was published within the date limits of our review was added, due to it being identified from the references of the reviewed studies. A total of 1220 studies were excluded by the review of the titles or abstracts. Furthermore, 208 studies were automatically removed as duplicates, and 22 studies were then removed in a second step after reading the full text. Two studies were impossible to identify, as the reviewers only had access to their title and author names, and contact with the authors was not productive. Sixty-two studies were excluded after the reading for not meeting the inclusion criteria; therefore, 68 studies were included in the final analysis.

Analysis of the general characteristics of the studies

Forty-one (60%) studies consisted of abstracts, and 27 (40%) studies consisted of articles. The characteristics of the identified articles are summarized in Table 2, and the characteristics of the congress abstracts are shown as [Supplementary Table S1](#), available at *Rheumatology* online. From the time of its appearance in 2009, MASEI

TABLE 1 Search strategies

MEDLINE and PREMEDLINE

('Enthesopathy'[Mesh] OR Enthesopath*[Title/Abstract] OR Enthesitis[Title/Abstract] OR entheses[Title/Abstract] OR enthesi[Title/Abstract] OR enthesal[Title/Abstract] OR enthesal*[Title/Abstract] OR Entesopath*[Title/Abstract] OR enthesophyt*[Title/Abstract] OR entesi*[Title/Abstract])

AND

('Ultrasonography'[Mesh] OR 'Ultrasonography'[Title/Abstract] OR ultrasonograph*[Title/Abstract] OR Ultrasonographic[Title/Abstract] OR US[Title/Abstract] OR Ultrasound*[Title/Abstract] OR 'Ultrasound imaging'[Title/Abstract] OR ultrasonographically[Title/Abstract] OR sonograph*[Title/Abstract] OR sonographically[Title/Abstract] OR sonographers[Title/Abstract] OR sonographic[Title/Abstract] OR radiographic[Title/Abstract] OR 'Ultrasonography, Doppler'[Mesh] OR 'power Doppler'[Title/Abstract] OR 'PD'[Title/Abstract] OR doppler[Title/Abstract])

NOT ('Animals'[Mesh] NOT ('Animals'[Mesh] AND 'Humans'[Mesh]))

Filters: Publication date from 2007/01/01

EMBASE

('enthesopathy'/exp OR Enthesopath: ab, ti OR 'enthesitis'/exp OR 'enthesitis': ab, ti OR entheses: ab, ti OR enthesi: ab, ti OR enthesal: ab, ti OR enthesal*: ab, ti OR Entesopath*: ab, ti OR enthesophyt*: ab, ti OR entesi*: ab, ti)

AND

('Ultrasonography'/exp OR ultrasonograph*: ab, ti OR US: ab, ti OR Ultrasound*: ab, ti OR 'Ultrasound imaging': ab, ti OR sonograph*: ab, ti OR radiographic*: ab, ti OR 'Doppler ultrasonography'/exp OR 'power Doppler': ab, ti OR PD: ab, ti OR Doppler: ab, ti)

AND ((embase/lim NOT [medline]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) AND [2007-2018]/py)

Cochrane

#1MeSH descriptor: [Enthesopathy] explode all trees

#2(Enthesopath* or Enthesitis or entheses or enthesi or enthesal or Entesopath* or enthesophyt* or entesi*): ab, ti

#3#1 or #2

#4MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees

#5MeSH descriptor: [Ultrasonography, Doppler] explode all trees

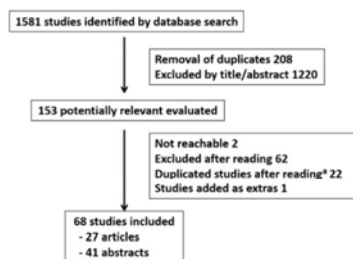
#6('Ultrasonography' or ultrasonograph* or Ultrasonographic or US or Ultrasound* or 'Ultrasound imaging' or ultrasonographically or sonograph* or sonographically or sonographers or sonographic or radiographic or 'power Doppler' or 'PD' or doppler): ab, ti

#7#4 or #5 or #6

#8#3 and #7 Publication Year from 2007 to 2018

PD: power Doppler.

Fig. 1 Flowchart of the studies selection



*'Not reachable' means full text was not available. Extra studies were found during the reading of potentially relevant studies and were studies not founded on the initial search. ^aSecond step of removal of duplicates was made after reading the potentially relevant studies as some of them were same publications with different titles or published in different formats.

was used in the most publications in 2016. The study designs included 22 (81%) cross-sectional designs, four (15%) prospective designs and one (4%) retrospective design. MASEI was primarily used for studying SpA and related diseases in 12 (4%) studies, followed by PsA and rheumatoid arthritis both in five (19%) studies. There are anecdotal uses of MASEI in a single (4%) study each for Behçet disease [15], FM [17], FMF [18], SS [36], gout [30], calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease [30] and systemic sclerosis [25].

Only seven (26%) of the studies provided the body mass index in their publications. All of the articles were focused on adult populations. Four (15%) studies developed MASEI subtypes or proposed changes to the original index [20, 22, 31, 35]. One variant was the division between a MASEI-inflammatory score and MASEI-structural score, but the items that were included in each variant differed among the authors. Other authors added the lateral epicondyle as an extra enthesi to the index and deleted items such as quadriceps thickness.

TABLE 2 Characteristics of the scientific articles detected on the search

Author	Year	Study design	Population and sample size	Age, mean (s.d.), years	BMI, kg/m ²	Female, %	Disease duration, mean (s.d.), years
De Miguel [9]	2009	CS	SpA - 25	43.3 (15.6)	NI	36	15 (NI)
			Controls - 29	46.1 (13.4)		34.5	NA
Muñoz-Fernandez [12]	2009	CS	SpA - 21	44.6 (15.7)	NI	15	NI
			AAU B27 (+) - 18	49.9 (13.17)		76.5	
			AAU B27 (-) - 20	52.28 (12.98)		50	
			Other uveitis - 20	46.47 (13.7)		60	
			Controls - 21	43.33 (12.8)		57	
De Miguel [5]	2011	CS	Early SpA - 113	32.69 (7.52)	NI	51.3	0.9 (0.6)
			Controls - 57	36.17 (9.8)		51.4	NA
			Inflammatory controls - 24	NI		45.8	NA
Cobo-Ibañez [13]	2011	PR	SpA - 32	31.8 (7.6)	NI	50	NI
Meric [14]	2011	CS	Controls - 19	43.2 (NI)	NI	NI	NA
Ozkan [15]	2012	CS	Behçet - 36	33.8 (7.45)	NI	44.4	5.9 (1)
			Controls - 46	30.1 (5.57)		47.8	NA
Falcao [16]	2012	CS	Enthesis images - 192	NA	NA	NA	NA
Ozkan [17]	2013	CS	FM - 38	38.8 (9.1)	NI	94.7	5.6 (4.67)
			Controls - 48	36.5 (9.91)		95.8	NA
Ozkan [18]	2013	CS	FMF - 50	30.8 (8.67)	NI	56	10.5 (8.5)
			Controls - 57	31.1 (6.77)		50.8	
Mera [19]	2013	CS	RA B27 (+) - 41	64.4 (14.7)	NI	72.3	NI
			RA B27 (-) - 41	64.8 (15.2)		77.6	NI
Eder [20]	2014	CS	PsA - 50	53.2 (12.5)	30.9 (6.6)	36	14.2 (12.1)
			Psoriasis - 66	51.2 (14)	27.3 (4.3)	50	22.8 (6.9)
			Controls - 60	42.4 (12.7)	25.9 (5.3)	68.3	NA
Merot [21]	2014	CS	SpA - 16	46.1 (NI)	NI	25	10.8 (NI)
Husic [22]	2014	PR	PsA - 70	51.1 (11.6)	27 (NI)	30	7 (NI)
Hamdy [23]	2015	CS	Psoriasis - 50	44.8 (17.5)	NI	42	8.7 (8.7)
			Controls - 20	40.6 (15.2)		NI	NA
Gil Barato [24]	2015	RE	NI - 90	NI	NI	NI	NI
Kilic [25]	2015	CS	SSc - 52	46.10 (13.42)	26.48 (5.87)	100	9.34 (8.27)
			Controls - 41	49.59 (9.35)	28.50 (4.72)	100	NA
Falcao [26]	2015	PR	SpA - 146	32.4 (7.4)	NI	46.5	0.9 (0.6)
Van der Ven [27]	2016	CS	Psoriasis - 111	54 (13)	NI	48	NI
Ventura Rios [28]	2016	CS	Enthesis images and videos	NI	NI	NI	NI
Lackner [29]	2016	PR	PsA - 83	51.8 (11.7)	NI	26.2	7.5 (NI)
Expósito [30]	2016	CS	RA - 20	53.1 (NI)	NI	50	NI
			SpA - 21	50.1 (NI)		52	
			Gout - 17	60.2 (NI)		52	
			CCPD - 15	59.8 (NI)		47	
			OA - 24	54.7 (NI)		46	
Polachek [31]	2017	CS	PsA - 223	55.9 (12.9)	29.8 (6.1)	42	16.7 (12.4)
Suleyman [32]	2018	CS	SpA - 30	45.62 (9.78)	27.52 (3.95)	50	6.32 (5.97)
			RA - 21	49.14 (10.95)	27.18 (5.23)	62	7.29 (5.83)
			Controls - 25	46.24 (4.75)	25.47 (3.65)	60	NA
Ebstein [33]	2018	CS	RA - 30	55.7 (14.8)	NI	83	10.5 (7.9)
			SpA - 41	45.3 (15.4)		32	9.2 (8.7)
			Controls - 26	50.4 (17.3)		66	
Harman [34]	2018	CS	SpA - 40	43.37 (9.55)	27.52 (3.95)	48	6.32 (5.97)
			RA - 27	45.63 (11.76)	27.18 (5.23)	52	7.29 (5.83)
			Controls - 30	42.13 (4.93)	26.47 (3.65)	50	NA
Wervers [35]	2018	CS	Early PsA - 25	52 (NI)	NI	48	0.05 (NI)
			PsA - 25	44 (NI)		48	8.0 (NI)
			Controls - 25	22 (NI)		52	NA
Sag [36]	2018	CS	Sjögren - 40	48.67 (11.23)	28.01 (4.52)	95	3.68 (3.24)
			Controls - 30	45.40 (8.24)	25.63 (3.88)	96.7	NA

AAU: acute anterior uveitis; AS: ankylosis spondylitis; CCPD: calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease; CS: cross-sectional; NA: not applicable; NI: no information; PR: prospective; PsA: psoriatic arthritis; RE: retrospective.

Analysis of the studies' characteristics based on the OMERACT filter

Table 3 summarizes the findings for the article studies. The analysis for the congress abstract studies is available as [Supplementary Table S2](#), available at *Rheumatology* online.

Feasibility was reported in three (11%) studies [9, 21, 31]. Reliability was evaluated in 12 (44%) articles, and it was more frequently evaluated by using intraclass correlation coefficient (66%) [9, 12, 16, 20–22, 25, 31] than by using the kappa test (34%) [14, 28, 33, 35] or observed agreement [35], with all of the tests indicating good to excellent values.

The construct validity of MASEI related to biomarkers of inflammation (CRP and/or ESR) was assessed in five (18%) studies [13, 22, 26, 29, 34] and the construct validity of MASEI related to HLA B27 was assessed in two (7%) studies [12, 19]. The construct validity of MASEI related to clinical examination was evaluated in 13 (48%) [12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 25, 26, 29, 32, 34, 36] of the identified articles and mainly focused on age, sex and disease indexes. The construct validity of MASEI related to other imaging modalities was evaluated in two (7%) studies [13, 31], all related to the use of X-ray examinations.

No article evaluated responsiveness to treatment.

Discriminative validity was assessed in 16 (59%) studies [5, 9, 12–15, 17, 18, 20, 23, 25, 30, 32, 33, 35, 36]. Seven of the studies presented the following cut-off values for MASEI in the diagnosis of these diseases: SpA (18 points) [9], early SpA (18 and 20 points) [5, 13], PsA (20 points) [20], Behçet disease (4.5 points) [15], FM (3.5 points) [17] and FMF (3.5 points) [18]. The sensitivity, specificity and predictive values for these studies are summarized in Table 3. The variation of the cut-off point values is due to the application of MASEI in different diseases, with not all of the diseases being mainly related to enthesitis involvement.

Discussion

To our knowledge, this is the first systematic literature review of an enthesitis US index. MASEI appears to be a worldwide known index and is primarily used for the diagnoses of SpA and PsA, but it has also been used in diagnosing other diseases and healthy populations for enthesitis assessments. In contrast to other musculoskeletal US uses, enthesitis US examination has been less implemented in daily clinical practice. OMERACT have worked on definitions and reliability of US elemental lesions [37, 38], but there is still no current consensus on which enthesitis score should be used. In this case, MASEI is likely one of the most used US scores in the last few years, as several studies have demonstrated that it is a feasible index that can be performed in 20–23 min [9, 21, 31]. Additionally, it is also a reliable index that demonstrates good to excellent values, as is shown in Table 3.

MASEI fulfils other validity aspects of the OMERACT filter. Validity is related with the factor of 'truth': does the US enthesitis index truthfully assess what it intends to

measure? This criterion encompasses the issues of face, content, construct and criterion validity. Currently, there is not a criterion of validity because there is not a comparison of MASEI with the histology of the enthesitis. However, there are results concerning the construct validity that reflect the association between MASEI and other measures that are accepted as being relevant in the diagnosis and disease activity. In terms of biomarkers, two studies [12, 19] have demonstrated the association of MASEI with HLAB27, indicating a possible relationship between enthesitis US and SpA pathophysiology, and five studies [13, 22, 26, 29, 34] have explored the relationship between MASEI and acute reactant factors, with three of these relationships exhibiting positive correlations [13, 26, 34]. Although there seems to be a tendency for a relationship between MASEI and inflammation, the interpretation of these results is complex, because MASEI is an index comprising structural and inflammatory items, and MASEI correlations depend on the inclusion of active patients in the studies. One possible future investigation of MASEI is to determine which component better reflects active inflammation.

The clinical validity of MASEI is another aspect to consider, as variables such as the male sex, physical activity and BMI are usually mentioned in the literature as being related to higher index scores. The first concept that comes to mind is a mechanical explanation, as entheses are structures that are widely known as being related to mechanical forces, due to their location and function. We identified only seven studies [20, 22, 25, 31, 32, 34, 36] that provided BMI data on the demographic results, and only two of them [20, 36] examined their correlations with MASEI. Eder *et al.* [20] observed no significant differences in MASEI scores between patients with BMI values over 30 and with PsA, psoriasis and control subjects, but they observed a moderately positive correlation in patients with BMI values below 30. Sag *et al.* [36] did not observe any correlation between BMI and MASEI in SS patients. We are not able to come to a conclusion concerning the influence of BMI on MASEI with this scarce evidence and taking into account that one [36] of the two available studies is based on a disease where enthesitis is not the principal etiopathogenic lesion. We identified only one publication [14] that focused on physical activity and MASEI, which demonstrated that a 30-min treadmill walk (speed: 5 km/h) significantly increased this score in healthy people. This could be taken into account, in order to avoid overestimations on the punctuation, with the possibility of a systematic rest before any US assessments of entheses. In terms of gender, six studies [5, 9, 13, 18, 20, 34] explored its relationship with MASEI, observing in five of them [5, 13, 18, 20, 34] higher MASEI scores in men, and similar MASEI scores in both genders in the original article [9]. A possible explanation is that De Miguel *et al.* evaluated established SpA patients, in whom structural damage of the enthesitis (i.e. enthesophytes) implies a greater sum to the score that can surpass the gender implication.

TABLE 3 Validity of MASEI based on the OMERACT filter: of the detected scientific articles

Author	Year	Feasibility	Reliability	Construct validity			Imaging	Response to treatment	Discriminant validity
				Biomarkers	Clinical	Imaging			
De Miguel [9]	2009	20 min	CI 0.88 ^a CI 0.86 ^b CI 0.88-0.94	ND	Sex ($P > 0.05$) iRAU ($P < 0.0001$)	ND	ND	He vs SpA, MASEI 18 points: Se 83.3%, Sp 82.2%, LR+ 4.8, LR- 0.2 iRAU vs SpA ($P < 0.05$)	
Murroz-Fernandez [12]	2009	ND	ND	HLA B27 ($P < 0.0001$)	Sex (men, $P < 0.05$)	ND	ND	SpA suspicion vs early SpA, MASEI cut-off 20 points: Se 53.1%, Sp 83.3%, LR+ 3.28	
De Miguel [5]	2011	ND	ND	CRP ($P < 0.05$)	BASFI ($P = 0.01$, $P < 0.03$), PGA ($P = 0.02$)	X-rays (RA) ($P < 0.05$)	ND	He vs early SpA, MASEI 18 points: Se 76.1%, Sp 83.3%, LR+ 5.1, LR- 0.26	
Colo-Ibanez [13]	2011	ND	ND	ND	DD ($P = 0.984$)	ND	ND	Sedentary vs sporty ($P < 0.05$)	
Meric [14]	2011	ND	$\kappa = 0.84$	ND	ND	ND	ND	He vs Behçet, MASEI 4.5 points: Se 88.9%, Sp 87%, PPV 84.2%, NPV 90.9%	
Ozkan [15]	2012	ND	ND	CI 0.98-0.97 ^a CI 0.77-0.87 ^c	ND	ND	ND	ND	
Falcato [16]	2012	ND	ND	ND	DD ($P > 0.05$)	ND	ND	He vs FM, MASEI 3.5 points: Se 74%, Sp 58%, PPV 55%, NPV 73%	
Ozkan [17]	2013	ND	ND	ND	Sex (men, $P < 0.05$)	ND	ND	He vs FM, MASEI 3.5 points: Se 78%, Sp 56.1%, PPV 60.2%, NPV 74.4%	
Ozkan [16]	2013	ND	ND	ND	Sex (men, $P < 0.05$)	ND	ND	ND	
Mera [19]	2013	ND	ND	HLA B27 ($P < 0.05$)	Age ($P < 0.0001$), BMI ($P < 0.0001$)	ND	ND	He vs PsA, MASEI 20 points: Se 90%, Sp 95% (89% He vs psoriasis), LR+ 5.3 (2.63)	
Eder [20]	2014	ND	CI 0.83 ^d	ND	ND	ND	ND	He vs psoriasis	
Merot [21]	2014	2D probe: 28 min 3D probe: 165 min	2D probe: CI 0.776 ^d , CI 0.776 ^e , 3D probe: CI 0.798 ^d , CI 0.776 ^e CI 0.75	CRP ($P > 0.05$) ESR ($P > 0.05$)	LEI ($P < 0.05$), HAQ ($P < 0.05$), FGA ($P > 0.05$), EGA ($P > 0.05$)	ND	ND	ND	
Husic [22]	2014	ND	CI 0.75	CRP ($P > 0.05$) ESR ($P > 0.05$)	LEI ($P < 0.05$), HAQ ($P < 0.05$), FGA ($P > 0.05$), EGA ($P > 0.05$)	ND	ND	ND	
Hamdy [23]	2015	ND	ND	ND	Age ($P < 0.0001$), FGA-pain ($P = 0.096$), FGA ($P < 0.0001$), Rodnan's skin score ($P < 0.0001$)	ND	ND	He vs psoriasis ($P < 0.05$)	
Gi Barato [24]	2015	ND	CI 0.953 ^a	ND	Age ($P < 0.0001$), Rodnan's skin score ($P = 0.013$), HAQ ($P = 0.015$), SF-36 ($P = 0.012$), Handgrip strength ($P = 0.005$)	ND	ND	He vs systemic sclerosis ($P < 0.05$)	
Kilic [25]	2015	ND	CI 0.918 ^a	ND	ASDAS ($P = 0.04$), Age ($P < 0.03$)	ND	ND	ND	
Falcato [26]	2015	ND	ND	CRP ($P < 0.05$) ESR ($P < 0.05$)	ASDAS ($P = 0.04$), Age ($P < 0.03$)	ND	ND	ND	
Van der Ven [27]	2016	ND	ND	ND	PGA ($P = 0.563$), EGA ($P = 0.718$)	ND	ND	ND	
Ventura Rios [28]	2016	ND	$\kappa = 0.84$, $\kappa = 0.77$ ^d	ND	ND	ND	ND	ND	
Lackner [29]	2016	ND	ND	CRP ($P > 0.05$) ESR ($P > 0.05$)	ND	ND	ND	ND	

(continued)

TABLE 3 Continued

Author	Year	Feasibility	Reliability	Biomarkers	Construct validity			Response to treatment	Discriminant validity
					Clinical	Imaging			
Exposito [30] Polachnek [31]	2016	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SpA, RA, gout, CCPD and OA (P < 0.05)
	2017	20 min	CI 0.8	ND	ND	X-Rays mRSS ept 1.42, mSASSS ept 2.18, Leeds Enthesitis OR 1.35	ND	ND	ND
Suleyman [32]	2018	ND	ND	ND	Enthesal pain Δ (P = 0.0001), BASDAI Δ (P = 0.002), DAS28 Δ (P = 0.0001), ASQoL Δ (P = 0.006), HAQ Δ (P = 0.065)	ND	ND	ND	He, axial SpA and RA (P < 0.05)
Estein [33] Harman [34]	2018	ND	κ 0.51 ^a , 0.55 ^b	ND	Age ^a (P < 0.05), Sex (male) (P = 0.05), Height (P = 0.05), ASQoL (P = 0.027), BASDAI (P = 0.001), BASFI (P = 0.001), DAS28 Δ (P = 0.04), DD Δ (P < 0.05)	ND	ND	ND	He, axial SpA and RA (P < 0.05)
	2016	ND	ND	ESR (P = 0.02) CRP (P = 0.03)	ND	ND	ND	ND	ND
Weyers [35]	2018	ND	κ 0.92 ^a OBA 93%	ND	ND	ND	ND	ND	He vs PsA (P < 0.05)
Step [36]	2016	ND	ND	ND	Age ^a (P = 0.07), BMI (P = 0.411), DD (P = 0.797), ESSDAI (P = 0.783)	ND	ND	ND	He vs Sjögren (P < 0.05)

Δ : positive correlation; κ : negative correlation; ^aInter-reader, ^bInter-explorer, ^cIntra-reader, ^dWith grey-scale MASEI items and P = 0.262 with Doppler MASEI items, ^eWith grey-scale MASEI items and P = 0.927 with Doppler MASEI items, ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire; CCPD: calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease; DD: disease duration; ept: exponentiated value; EGA: evaluator global assessment; ESSDAI: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index; He: healthy subjects; ^aAidopathic recurrent acute anterior uveitis; LEI: Leeds Enthesitis Index; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Min min CI: correlation intraclass interval; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; Mss: modified Steinbrocker score; ND: not done; NPV: negative predictive value; Oba: observed agreement; OR: odds ratio; PGA: patient global assessment; PsA: psoriatic arthritis; Se: sensitivity; SF-36: Short Form-36 physical component summary score; Sp: specificity; SpA: spondyloarthritis; PPV: positive predictive value.

The construct validity of MASEI, compared with other imaging techniques, has only been examined in two studies, and only with the use of X-ray procedures. Cobo-Ibañez *et al.* [13] observed in early SpA a significantly higher BASRI progression after 1 year of follow-up in patients with basal MASEI scores ≥ 18 points. In regard to PsA, MASEI was demonstrated to be associated with higher values of the modified Steinbrocker score, peripheral joint ankylosis, arthritis mutilans, periostitis, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) and sacroiliitis [31]. Globally, although the available information is scarce, the results demonstrate a good correlation between MASEI and axial and peripheral X-ray indexes for SpA and PsA. It would be interesting to explore the behaviour of other imaging techniques, such as MRI.

MASEI has been widely studied for not only the discriminant validity for SpA and related diseases, but also for the cut-off value of its score in other diseases not apparently associated with enthesitis involvement [12, 15, 17–19, 25, 30, 32–34, 36]. The original article [9] provided a cut-off value of 18 points as being the best cut-off value for the differentiation between SpA patients and controls. In the early diagnosis of SpA, De Miguel *et al.* [5] proposed a cut-off value of 20 points, and Cobo-Ibañez *et al.* [13] proposed a cut-off value of 18 points with a similar specificity (84.3% vs 83.3%, respectively), but with an improvement of its sensitivity (78.1% vs 53.1%, respectively). Globally, a value of 18 points or higher seems to be the best value for the accurate differentiation of SpA patients from the healthy population.

Although the present article is focused on only the 27 articles that were identified in the systematic review, we decided to provide the extracted information from 41 abstracts as [Supplementary material](#), available at *Rheumatology* online, as interesting data can also be observed. Any original article was identified in a paediatric population; however, three abstracts were published using MASEI in children [39–41]. Additionally, no article explored the responsiveness to treatment, but three abstracts that used MASEI for the evaluation of the anti-TNF response in SpA were identified [42–44]. There was also an abstract identified correlating MASEI with bone turnover markers [amino terminal propeptide of type 1 collagen (P1NP) and β CrossLaps (β CTX)] and densitometry [45]. Ventura-Ríos *et al.* [46] published an interesting enthesitis study of the discrimination validity of MASEI in gout and SpA patients, and Lanfranchi *et al.* [47] compared MASEI scores among axial SpA patients, athletes and controls, demonstrating that the first group had significantly higher scores and that a 17-point cut-off value could distinguish the SpA patients from the controls.

One interesting characteristic of MASEI is its plasticity in being used for studies at the enthesitis level or at the patient level. Being an index that is developed from different entheses and, in turn, by different lesions, an author could choose MASEI for a general overview enthesitis study ('patient-level study') or could select it for an in-depth study of the included entheses and lesions ('enthesitis-level study'), as six (22%) [16, 20, 22, 28, 30,

31] of the studies that were identified in this systematic review did. When MASEI was first developed in 2009, it was the first US enthesitis index that evaluated both upper and lower limb enthesitis lesions (structural and inflammatory) based on the OMERACT definition, retained the evaluation of bursas and added a definition for enthesitis PD signal (located in the cortical bone profile, intratendon or bursa of the enthesitis insertion area) that covered an enthesitis area larger than 2 mm closer to the cortical bone that OMERACT [32] fixes on its PD enthesitis definition. This MASEI PD definition could account for a loss of specificity upon the diagnosis of enthesitis, but would correspondingly indicate a higher sensitivity to change.

In summary, we herein present a systematic review of the literature on the use of MASEI, which seems to be a feasible, reliable and valid score not only for the study of entheses in SpA, PsA and related diseases but also for the evaluation of entheses in other diseases. MASEI has been used to provide information to clinicians concerning the entheses at both the patient level and the local level.

Acknowledgements

The authors would like to thank Mercedes Guerra and Noé Brito from the research unit of the Spanish Society of Rheumatology (SER) for their orientation on the methodology of this work and their always kind availability.

Funding: No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this manuscript.

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

Supplementary data

[Supplementary data](#) are available at *Rheumatology* online.

References

- 1 Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat* 2001;199:503–26.
- 2 Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments—an adaptation to compressive load. *J Anat* 1998;193:481–94.
- 3 McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a 'synovio-enthesal complex' and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56:2482–91.
- 4 Elalouf O, Bakirci S, Touma Z *et al.* Psoriatic arthritis sonographic enthesitis instruments: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheumatol* 2019;46:43–56.
- 5 De Miguel E, Munoz-Fernandez S, Castillo C, Cobo-Ibañez T, Martín-Mola E. Diagnostic accuracy of enthesitis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:434–9.

- 6 Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905–10.
- 7 D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C *et al*. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48:523–33.
- 8 Alcalde M, Acebes JC, Cruz M *et al*. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1015–9.
- 9 De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S *et al*. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169–74.
- 10 Ficjan A, Husic R, Gretler J *et al*. Ultrasound composite score for the assessment of inflammatory and structural pathologies in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:476.
- 11 Tom S, Zhong Y, Cook RJ *et al*. Development of a preliminary ultrasonographic enthesitis score in psoriatic arthritis – GRAPPA Ultrasound Working Group. *J Rheumatol* 2019;46:384–90.
- 12 Muñoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T *et al*. Enthesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1985–90.
- 13 Cobo-Ibañez T, Muñoz-Fernandez S, De Miguel E *et al*. One year clinical and ultrasonographic follow up of the pilot study for the referral of patients with early spondyloarthritis (ESPIDEP). *Reumatol Clin* 2011;7:230–5.
- 14 Meric JC, Grandgeorge Y, Lotito G, Pham T. Walking before an ultrasound assessment increases the enthesitis score significantly. *J Rheumatol* 2011;38:961.
- 15 Ozkan F, Cetin GY, Bakan B *et al*. Sonographic evaluation of subclinical enthesal involvement in patients with Behçet disease. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:W723–9.
- 16 Falcao S, De Miguel E, Castillo C, Branco JC, Martin-Mola E. Doppler ultrasound—a valid and reliable tool to assess spondyloarthritis. *Acta Reumatol Port* 2012;37:212–7.
- 17 Ozkan F, Bakan B, Inci MF *et al*. Assessment of enthesopathy in patients with fibromyalgia by using new sonographic enthesitis index. *Rev Bras Reumatol* 2013;53:335–40.
- 18 Ozkan F, Cetin GY, Inci MF *et al*. Increased enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: evaluation with a new sonographic enthesitis index. *J Ultrasound Med* 2013;32:325–32.
- 19 Mera A, Ferreiro-Iglesias A, Perez-Pampin E *et al*. Ultrasonographic assessment of enthesitis in HLA-B27 positive patients with rheumatoid arthritis, a matched case-only study. *PLoS One* 2013;8:e58616.
- 20 Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A *et al*. Is the MADrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol* 2014;41:466–72.
- 21 Merot O, Guillot P, Maugars Y, Le Goff B. Three-dimensional versus two-dimensional ultrasonographic assessment of peripheral enthesitis in spondylarthritis. *Clin Rheumatol* 2014;33:131–5.
- 22 Husic R, Gretler J, Felber A *et al*. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1529–36.
- 23 Hamdy M, Omar G, Elshereef RR, Ellaban AS, Amin M. Early detection of spondyloarthritis in patients with psoriasis by using the ultrasonography and magnetic resonance image. *Eur J Rheumatol* 2015;2:10–5.
- 24 Gil Barato S, de Miguel Mendieta E, Martin-Mola E. Evolution in the use of musculoskeletal ultrasonography in a Rheumatology Unit over 14 years. *Reumatismo* 2015;67:8–12.
- 25 Kilic E, Kilic G, Akgul O, Ozgocmen S. Presence of enthesopathy demonstrated with ultrasonography in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2015;25:731–6.
- 26 Falcao S, Castillo-Gallego C, Peiteado D *et al*. Can we use enthesitis ultrasound as an outcome measure of disease activity in spondyloarthritis? A study at the Achilles level. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1557–62.
- 27 Van der Ven M, Karremans MC, Weel AE *et al*. Adding ultrasound to clinical examination reduced frequency of enthesitis in primary care psoriasis patients with musculoskeletal complaints. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:1020–5.
- 28 Ventura-Rios L, Navarro-Compan V, Aliste M *et al*. Is entheses ultrasound reliable? A reading Latin American exercise. *Clin Rheumatol* 2016;35:1353–7.
- 29 Lackner A, Duftner C, Ficjan A *et al*. The association of clinical parameters and ultrasound verified inflammation with patients' and physicians' global assessments in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:183–9.
- 30 Expósito Molinero MR, de Miguel Mendieta E. Discriminant validity study of Achilles enthesitis ultrasound. *Reumatol Clin* 2016;12:206–9.
- 31 Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman D, Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic joint damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;19:189.
- 32 Suleyman E, Nas K, Harman H, Kaban N. Clinical and ultrasonographic enthesopathy in inflammatory rheumatic diseases: Is MASEI or only calcaneal enthesitis sufficient? *Z Rheumatol* 2018;77:719–26.
- 33 Ebstein E, Coustet B, Masson-Behar V *et al*. Enthesopathy in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: an ultrasound study. *Joint Bone Spine* 2018;85:577–81.
- 34 Harman H, Süleyman E. Features of the Achilles tendon, paratenon, and enthesitis in inflammatory rheumatic diseases: a clinical and ultrasonographic study. *Z Rheumatol* 2018;77:511–21.
- 35 Wervers K, Vis M, Rasappu N *et al*. Modification of a sonographic enthesitis score to differentiate between psoriatic arthritis and young healthy volunteers. *Scand J Rheumatol* 2018;47:291–4.
- 36 Sag S, Sag MS, Tekeoglu I, Kamanlı A, Nas K. Presence of enthesopathy in patients with primary Sjogren's syndrome: ultrasonographic study of a local cohort. *J Med Ultrason* 2018;45:121–7.
- 37 Wakefield RJ, Balint PV, Szkuclarek M *et al*. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485–7.

Cristina Macía-Villa and Eugenio De Miguel

- 38 Balint PV, Terslev L, Aegerter P *et al*. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1730-5.
- 39 Dillillo D, Batticciotto A, Nuges M *et al*. High prevalence of enthesal involvement in paediatric inflammatory bowel disease patients: an ultrasonographic study. *Dig Liver Dis* 2014;46(Suppl 3):e78.
- 40 Batticciotto A, Scaramuzza A, Ferrari M *et al*. Prevalence of subclinical enthesal involvement in children and adolescents with type 1 diabetes: a case control study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:3150-1.
- 41 Batticciotto A, Dillillo D, Antivalle M *et al*. Prevalence of subclinical enthesal involvement in patients with paediatric inflammatory bowel disease: an ultrasonographic study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:S60-1.
- 42 Kume K, Amano K, Yamada S, Kuwaba N. Early improvement in enthesitis by us predict later favorable response in TNF inhibitors with SPA. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):AB0852.
- 43 Kume K, Amano K, Amano K, Ohta H, Kuwaba N. Early improvements in the lower limbs enthesitis by ultrasound predicting later favorable responses in TNF inhibitors-treated patients with spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:S578-9.
- 44 Lin D-F, Zhao M-J, Cao J-Y, Liao Z-T, Gu J-R. Ultrasonic follow up for 24 weeks after remission by biological treatment for spondyloarthropathy induced peripheral enthesitis. *Int J Rheum Dis* 2017;20:113.
- 45 Cerqueira M, Robustillo Villarino M, Vergara Dangond C *et al*. Association between enthesopathic changes and bone turnover markers in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1157.
- 46 Ventura-Rios L, Hernández-Díaz C, Vázquez-Mellado J *et al*. Ultrasonography discriminant validity to differentiate spondyloarthritis from gout. *Clin Rheumatol* 2018;24:S142-3.
- 47 Lanfranchi MA, Leluc O, Tavano A *et al*. Are entheses ultrasound findings similar in axial SPA patients and in athletes? *Arthritis Rheumatol* 2014;66:S59-60.

Downloaded from <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article-abstract/doi/10.1093/rheumatology/kez356/5571125> by Fundacion Espanola de Reumatologia user on 25 November 2019

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table S1. Characteristics of the abstracts detected on the search.

Author	Year	Study design	Population and sample	Age	BMI	Female %	Disease duration
Narimatsu[1]	2012	CS	AS - 50 Controls - 30	43,44 (9,91) 38,7 (8,52)	N/I	N/I	11,11 (6,77) N/A
Kume[2]	2012	PR	SpA - 45	60,3 (25,2)	N/I	35	14,2 (6)
Jayakar[3]	2012	CS	Psoriasis - 79 PsA - 59 Controls - 60	N/I	N/I	N/I	N/I
Husic[4]	2012	PR	PsA - 70	51,1 (11,6)	N/I	30%	7 (N/I)
Eder[5]	2012	CS	PsA - 59 Psoriasis - 79 Controls - 60	N/I	N/I	N/I	N/I
Husic[6]	2012	CS	Psoriasis - 70	51,1 (11,6)	N/I	30	7,0 (N/I)
Batticiotto[7]	2013	CS	IBD - 15 IBD SpA - 16	42,13 (14,6) 48 (11,9)	N/I	53 25	N/I
Kume[8]	2013	PR	SpA - 21	62,3 (1,2)	N/I	35	12,2 (6)
Ramazan[9]	2013	CS	PsA - 29 AS - 22	N/I	N/I	41,4 13,6	N/I
Pana[10]	2013	CS	PsA - 33	56,55 (8,83)	N/I	45,4	N/I
Istrate[11]	2013	CS	AS - 34	44,5 (9,5)	N/I	39	10,36 (6,86)
Haddouche[12]	2013	CS	SpA - 21 Controls - 17	N/I	N/I	28,6 29,4	8,7 (6,8) N/A
Lanfranchi[13]	2014	CS	Axial SpA 30 Athletes 30 Controls 29	36 (7) 29 (9) 30 (8)	N/I	30 30 58,6	N/I
Martinez-Perez[14]	2014	CS	IBD - 30 Controls - 10	43,88 (14,13) 46,5 (11,03)	N/I	43,3 60	7,92 (4,85)
Diillo[15]	2014	CS	Pediatric IBD -27 Controls - 24	13,7 (N/I) N/I	N/I	55,5 N/I	N/I
Kilic[16]	2014	CS	SsC - 40 Controls - 40	48 (12,8) 49,3 (9,3)	N/I	N/I	10,1 N/A
Vicente[17]	2014	CS	IBD - 23	42 (12)	N/I	43,5	9 (N/I)
Monjo[18]	2014	PR	SpA - 146	N/I	N/I	46,6	N/I
Batticiotto[19]	2014	CS	Pediatric IBD -27 Controls - 24	13,7 (N/I) 14,2 (N/I)	N/I	55,5 58,3	N/I N/A
Ben Abdelghani[20]	2014	PR	IBD - 19	35,5 (N/I)	N/I	57,8	4,6 (9)
Van Der Ven[21]	2014	CS	Psoriasis - 106	N/I	N/I	52,8	N/I

Publicaciones

Husic[22]	2015	CS	IBD - 33 SpA-IBD - 14 IBS - 26 Controls - 18	44 (N/I) 45 (N/I) 41 (N/I) 43 (N/I)	N/I	33,3 28,6 76,1 72,2	N/I
Sahbudin[23]	2015	CS	SpA - N/I (40 entesis)	N/I	N/I	N/I	N/I
Vicente[24]	2015	CS	IBD - 35	42 (14)	N/I	49	9,5 (N/I)
Cerqueira[25]	2016	CS	PsA - 66	56,8 (11,9)	N/I	62,1	9 (8,5)
Maman[26]	2016	CS	RA - 30 SpA - 41	45,3 (15,4) 55,7 (14,8)	N/I	83 32	10,5 (7,9) 9,2 (8,7)
Lin[27]	2016	CS	SpA - 168	N/I	N/I	36	0,89 (N/I)
Scaramuzza[28]	2016	CS	Pediatric DM - 23 Controls 28	13,9 (2,5) 14,2 (2,8)	N/I	47,8 57,1	5 (N/I) N/A
Eder[29]	2016	CS	Psoriasis - 178	N/I	N/I	N/I	N/I
Hermann[30]	2016	CS	PsA - 67	51 (12)	N/I	26,8	7 (N/I)
Polachek[31]	2016	CS	PsA - 225	55,8 (12,9)	N/I	55,8	16,4 (12,3)
Erturk[32]	2017	CS	Sero (-) RA - 27 Sero (+) RA - 20 Controls - 17 AS - 12	51,85 (11,49) 52,05 (11,26) 44,42 (7,6) 41,75 (5,1)	N/I	88,9 90 100 83	9,8 (6,75) 11,25 (9,1) N/A N/I
Wervers[33]	2017	CS	PsA - 84	55	N/I	47,6	8
Cuervo[34]	2017	CS	Psoriasis - 32	48,3 (14,6)	24,6 (5,2)	56,3	17,9 (15,9)
Haddouche[35]	2017	PR	SpA - 208	40,2 (11,7)	N/I	36,5	11,8 (8,7)
Sgambato[36]	2017	CS	IBD - 35 Controls - 22	41 (N/A) 44 (N/A)	N/I	28,5 54,5	N/I N/A
Suleyman[37]	2017	CS	SpA - 33 RA - 21 Controls - 30	N/I	N/I	N/I	N/I
Lin[38]	2017	PR	SpA - 95	25 (5,9)	N/I	50,5	3,0 (N/I)
Elalouf[39]	2017	SR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ramírez-García[40]	2018	CS	Psoriasis - 42	48,3 (14,6)	24,6 (5,2)	48	17,9 (15,9)
Ventura Rios[41]	2018	CS	SpA - 19 Gout - 30	43 (11) 49 (9)	N/I	31 20	14 (8,4) 16 (9)

Age and disease duration are expressed in years and standard deviation.

N/A: not applicable; N/I: not informed; BMI: body mass index; CS: cross-sectional;

PR: prospective; SR: systematic review; SpA: spondyloarthritis; AS: ankylosis spondylitis; PsA:

psoriatic arthritis; IBD: inflammatory bowel disease; IBS: irritable bowel syndrome; RA:

rheumatoid arthritis; SSc: systemyc sclerosis; DM: diabetes mellitus.

Supplementary Table S2. Analysis of the abstracts detected on the search based on the OMERACT filter.

Author	Year	Feasibility	Reliability	Construct validity			Response to treatment	Discriminant validity
				Biomarkers	Clinical	Imaging		
Narimatsu[1]	2012	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Kume[2]	2012	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No
Jayakar[3]	2012	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Husic[4]	2012	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Eder[5]	2012	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Husic[6]	2012	No	No	No	Yes	No	No	No
Batticiotto[7]	2013	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Kume[8]	2013	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No
Ramazan[9]	2013	No	No	Yes	Yes	No	No	No
Pana[10]	2013	No	No	No	Yes	No	No	No
Istrate[11]	2013	No	No	No	Yes	No	No	No
Haddouche[12]	2013	Yes	No	No	No	No	No	Yes
Lanfranchi[13]	2014	No	Yes 1	No	No	No	No	Yes
Martinez-Perez[14]	2014	No	No	No	Yes	No	No	No
Dilillo[15]	2014	No	No	No	No	No	No	Yes
Kilic[16]	2014	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Vicente[17]	2014	No	Yes 2	No	No	No	No	No
Monjo[18]	2014	No	Yes 2	Yes	Yes	No	No	No
Batticiotto[19]	2014	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Ben Abdelghani[20]	2014	No	No	No	Yes	No	No	No
Van Der Ven[21]	2014	No	No	No	No	No	No	No
Husic[22]	2015	No	Yes 2	No	Yes	No	No	Yes
Sahbudin[23]	2015	No	No	No	No	Yes	No	No
Vicente[24]	2015	No	Yes 2	No	No	No	No	No

Publicaciones

Cerqueira[25]	2016	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Maman[26]	2016	No	No	No	No	No	No	No
Lin[27]	2016	No	No	No	No	No	No	No
Scaramuzza[28]	2016	No	No	No	No	No	No	Yes
Eder[29]	2016	No	No	No	Yes	No	No	No
Hermann[30]	2016	No	No	No	Yes	No	No	No
Polachek[31]	2016	No	No	Yes	Yes	No	No	No
Erturk[32]	2017	No	No	No	No	No	No	Yes
Wervers[33]	2017	No	No	No	Yes	No	No	No
Cuervo[34]	2017	No	No	No	No	No	No	No
Haddouche[35]	2017	No	No	No	Yes	No	No	No
Sgambato[36]	2017	No	No	No	Yes	No	No	No
Suleyman[37]	2017	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Lin[38]	2017	No	No	No	No	No	Yes	No
Elalouf[39]	2017	No	No	No	No	No	No	No
Ramírez-García[40]	2018	No	No	No	Yes	No	No	No
Ventura Rios[41]	2018	No	Yes ¹	No	No	No	No	Yes

Studies where reliability was evaluated with kappa test are marked with upper 1, with correlation intraclass interval with upper 2, and with observed agreement with upper 3.

Supplementary references

1. Narimatsu S, Furtado RNV, Rosenfeld A, Estrela GBQ, Proglhof JEP, Natour J. Correlation between clinical and ultrasonographic examination of the calcaneal entheses in patients with ankylosing spondylitis: A controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:S52.
2. Kume K, Amano K, Amano K, Ohta H, Kuwaba N. Early improvements in the lower limbs entheses by ultrasound predicting later favorable responses in TNF inhibitors-treated patients with spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:S578–9.
3. Jayakar J, Eder L, Thavaneswaran A, Shanmugarajah S, Kalman-Lamb G, Pereira D, et al. Is enthesitis in psoriasis a predictor for the development of psoriatic arthritis in psoriasis? *J Rheumatol.* 2012;39(8):1703.
4. Husic R, Hermann J, Gretler J, Graninger WB, Dejaco C. Sonography-verified joint inflammation but not ultrasound scores for enthesitis and dactylitis correlate with corresponding clinical findings in psoriasis arthritis. *J Miner.* 2012;19(4):175.
5. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Pereira D, Shanmugarajah S, et al. Ultrasonographic enthesal abnormalities among patients with psoriatic arthritis, psoriasis alone and healthy individuals and their correlation with disease-related variables. *Arthritis Rheum.* 2012;64:S582.
6. Husic R, Hermann J, Gretler J, Graninger WB, Dejaco C. Ultrasound scores of enthesitis and dactylitis do not correlate with corresponding clinical findings in psoriasis arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:S452.
7. Batticciotto A., Atzeni F., Antivalle M., Battellino M., Ardizzone S., Sarzi-Puttini P. An ultrasonographic study on enthesal involvement in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease with or without spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71.
8. Kume K, Amano K, Yamada S, Kuwaba N. Early improvement in entheses by us predict later favorable response in TNF inhibitors with SPA. *Ann Rheum Dis.* 2013;71.
9. Ramazan A.-M.-M., Pana C., Suta M., Muflic L. Enthesis ultrasound in patients with psoriatic spondylarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71.
10. Pana C., Ramazan A.-M.M., Suta M., Muflic L. The relationship between disease activity indices in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2013;71.
11. Istrate A.M., De Miguel E., Felea I., Caracul Ruíz M.A., Collantes-Estevéz E. Utility of ultrasound scores in assessment enthesitis on anti-TNF therapy of spondyloarthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;71.
12. Haddouche A., Slimani S., Bendali S., Makhsoum K., Benmebarek A., Ladjouze-Rezig A. Validity of a Simplified Enthesitis Ultrasound Score in the Diagnosis of Spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(2):S126.

13. Lanfranchi MA, Leluc O, Tavano A, Pradel V, Morange S, Chagnaud C, et al. Are entheses ultrasound findings similar in axial SPA patients and in athletes? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:S59–60.
14. Martínez-Pérez R, Gieb ER, Montero SR, León M, De La Fuente JLM. Enthesis inflammation in inflammatory bowel diseases without spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73.
15. Dilillo D., Batticciotto A., Nugnes M., Penagini F., Meneghin F., Antivalle M., et al. High prevalence of enthesal involvement in paediatric inflammatory bowel disease patients: An ultrasonographic study. *Dig Liver Dis.* 2014;46:e78.
16. Kilic, E., Kilic G., Akgul O., Ozgocmen S. High prevalence of enthesitis in patients with systemic sclerosis demonstrated by doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2014;73.
17. Vicente E., Pérez-Esteban S., Chaparro M., Rodríguez-Salvanés F., Vega L., Castañeda S., et al. High prevalence of subclinical ultrasonographic enthesopathy and synovitis in patients with inflammatory bowel disease without clinical signs or symptoms of spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:S1315.
18. Monjo Henry I, Castillo-Gallego C, Peiteado D, Falcao S, Martín Mola E, De Miguel E. Influence of sex and HLA B27 on enthesitis in early spondyloarthritis. An ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73.
19. Batticciotto A., Dilillo D., Antivalle M., Nugnes M., Varisco V., Ferrari M., et al. Prevalence of subclinical enthesal involvement in patients with paediatric inflammatory bowel disease: An ultrasonographic study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:S60–1.
20. Ben Abdelghani K, Miladi S, Ennaifer R, Souabni L, Kassab S, Chekili S, et al. Subclinical enthesal involvement in inactive and low activity inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73.
21. Van Der Ven M, Karreman MC, Weel AEAM, Tchetverikov I, Vis M, Nijsten TEC, et al. Ultrasound enthesitis in primary care psoriasis patients with musculoskeletal complaints. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:S59.
22. Husic R, Lackner A, Ficjan A, Kump P, Hoegenauer C, Graninger W, et al. High prevalence of ultrasound verified enthesitis in patients with inflammatory bowel disease with or without spondylarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:888–9.
23. Sahbudin I, Peall A, Filer A. Sonoelastography is a novel imaging biomarker in spondyloarthropathy: A pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:883.
24. Vicente E., Pérez S., Merino L., Llorente I., Chaparro M., Rodríguez-Salvanés F., et al. Subclinical ultrasonographic enthesopathy and synovitis in patients with inflammatory bowel disease without clinical signs or symptoms of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1250.
25. Cerqueira M, Robustillo Villarino M, Vergara Dangond C, Martínez-Ferrer À, Albert Espí G, Vicens Bernabeu E, et al. Association between enthesopathic changes and bone turnover markers in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*

- 2016;75:1157.
26. Maman E., Masson-Behar V., Coustet B., Palazzo E., Dieude P., Ottaviani S. Enthesitis in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: An ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1226.
 27. Lin D.F., Hu Z.Y., Zhao M.J., Cao J.Y., Gu J.R. Madrid sonographic enthesitis index scoring system is sensitive for asymptomatic peripheral enthesitis in early axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1137.
 28. Scaramuzza A., Batticciotto A., Ferrari M., Sarzi Puttini P. Prevalence of subclinical enthesal involvement in children and adolescents with type 1 diabetes: A case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2016;17:21.
 29. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Gladman DD. Subclinical ultrasonographic enthesitis in patients with psoriasis is associated with risk markers for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:352.
 30. Hermann J, Husic R, Gretler J, Haidmayer A, Lackner A, Graninger WB, et al. The ankylosing spondylitis disease activity index (ASDAS) to assess disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:332–3.
 31. Polachek A., Cook R.J., Chandran V., Abji F., Gladman D.D., Eder L. The association between HLA genetic susceptibility markers and sonographic enthesitis in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:4226–7.
 32. Erturk Z, Özsoy T, Yağci I, Yalçinkaya Y, Gazel Ü, Atagündüz P, et al. Assessing enthesitis by ultrasonography in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:821.
 33. Wervers K, Herrings I, Luime JJ, Moed M, Tchetverikov I, Gerards AH, et al. Avoidance of physical activity leads to reduced inflammatory enthesitis on ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:678.
 34. Cuervo A., Ramírez J., Alsina M., Sanmarti R., Cañete J.D. Clinical and sonographic analysis of patients with psoriasis without musculoskeletal complaints. Preliminary results of a prospective study: The PRE-Psa cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69.
 35. Haddouche A., Slimani S., Haid S., Bencheikh S., Abdessemed A., Brahim N., et al. Correlations between clinical and ultrasound scores of peripheral enthesitis and disease activity scores in a cohort of Spondyloarthritis (SpA). *Int J Rheum Dis.* 2017;20:13.
 36. Sgambato D., Verde M., Miranda A., D'Abrosca V., Ferrante E., Federico A., et al. Prevalence of ultrasonographic enthesitis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49:e98–9.
 37. Suleyman E., Harman H., Nas K. The evaluation of ultrasonographic and clinical enthesopathy in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1306.

38. Lin D.-F., Zhao M.-J., Cao J.-Y., Lin Z.-M., Gu J.-R. Ultrasonic follow-up 48 weeks etanercept treatment for early spondyloarthritis induced peripheral enthesitis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:113.
39. Elalouf O, Bakirci S, Touma Z, Anderson MA, Kaeley GS, Aydin SZ, et al. Psoriatic arthritis sonographic enthesitis scores-systematic review of the literature. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69.
40. Ramírez García J, Cuervo A, Alsina M, Celis R, Ruiz Esquide V, Castellanos R, et al. Clinical and sonographic analysis of psoriasis patients without musculoskeletal complaints. preliminary results of a prospective study: the pre-aps cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):1031-1032.
41. Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Vázquez-Mellado J, Casasola J, Cazenave T, Silva-Luna K, et al. Ultrasonography discriminant validity to differentiate spondyloarthritis from gout. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(3):S142–3.

RESULTADOS GLOBALES

5. RESULTADOS GLOBALES

5.1. ARTÍCULO 1: ESTUDIO DE LA TUMEFACCIÓN DE METACARPOFALÁNGICAS EN PACIENTES CON APS ACTIVA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE FIABILIDAD

En este artículo se describen por primera vez las características demográficas y clínicas de la serie de 27 pacientes que supuso el punto de partida del trabajo de la tesis doctoral, y son las siguientes:

Datos demográficos	
Pacientes	27
Hombres (%)	17 (63)
Mujeres (%)	10 (37)
Edad (años \pm DE)	56 \pm 11
Información de la enfermedad	
Duración APs (meses \pm DE)	109 \pm 101
APs periférica (%)	21 (78)
APs axial y periférica (%)	6 (22)
MCFs tumefactas (media \pm DE)	2.2 \pm 1.4
PCR mg/l (media \pm DE)	8.3 \pm 8.2
VSG mm/h (media \pm DE)	21.9 \pm 19.3
DAS28 PCR (media \pm DE)	3.6 \pm 0.9
DAS28 VSG (media \pm DE)	3.9 \pm 1.2
MASEI (media \pm DE)	30.6 \pm 13.9
Tratamiento actual	
Corticoides orales n (%)	6 (22.2)
AINEs n (%)	12 (44.4)
FAMEs n (%)	19 (70.4)
Biológicos n (%)	3 (11.1)
Tipo de psoriasis	
Cutánea n (%)	10 (37)
Ungueal n (%)	1 (3.7)
Antecedente familiar n (%)	1 (3.7)
Cutánea y ungueal n (%)	15 (55.7)

Tabla 1. Adaptación de la Tabla 1 del artículo de Macía y colaboradores(68). Los datos se expresan en media con desviación estándar y en porcentajes.

Resultados Globales

Se evaluaron un total de 216 MCFs mediante exploración clínica y ecográfica, de las cuales 60 (28%) presentaron tumefacción clínica mientras que por ecografía se detectó presencia de paratenonitis y/o sinovitis (tanto en EG como en modo PD) en 75 (35%). Paratenonitis y sinovitis se presentaron de forma simultánea en 29 de las 75 MCFs (39%) con afectación ecográfica. En 19 (70%) pacientes el único hallazgo ecográfico en al menos una MCF fue paratenonitis. Se detectó tumefacción clínica en 17 (7.8%) MCFs que no presentaron ningún hallazgo ecográfico.

A continuación se muestra la distribución de hallazgos ecográficos y su concordancia con la clínica:

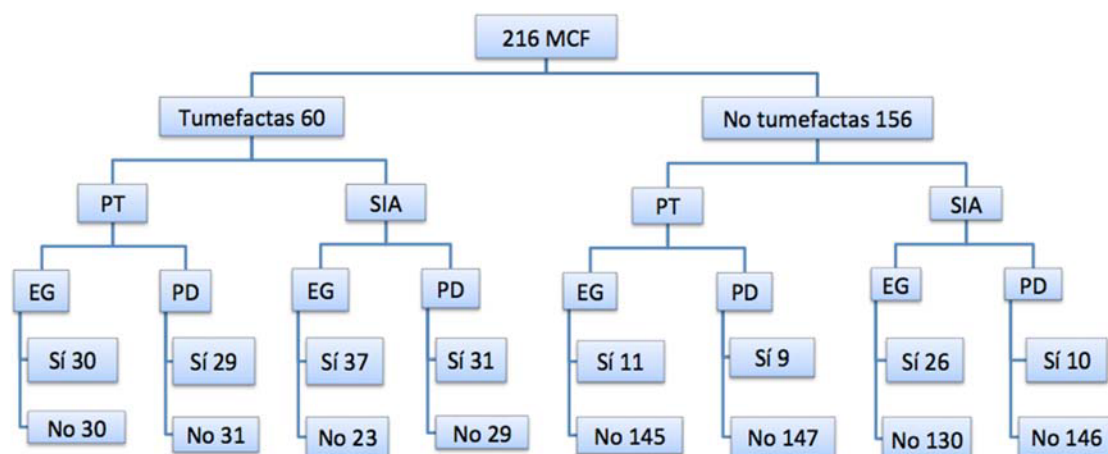


Figura 21. Adaptación de la Figura 2 del artículo de Macía y colaboradores(68). Distribución de hallazgos de tumefacción clínica, paratenonitis (PT), sinovitis intra-articular (SIA), afectación en escala de grises (EG) y señal power Doppler (PD) en metacarpofalángicas de pacientes con artritis psoriásica de la muestra.

Respecto a cada lesión valorada:

- Paratenonitis PD se encontró en 38 (17.6%) MCFs de 18 (67%) pacientes. Su coincidencia con tumefacción local se encontró en 29/38 (76%) MCFs.
- Sinovitis PD se encontró en 41 (18.9%) MCFs de 18 (67%) pacientes. Su coincidencia con tumefacción local se encontró en 31/41 (75%) MCFs.
- Paratenonitis EG se encontró en 41 (18.9%) MCFs de 19 (70%) pacientes. Su coincidencia con tumefacción local se encontró en 30/41 (73%) MCFs.
- Sinovitis EG se encontró en 63 (29.1%) MCFs de 23 (85%) pacientes. Su coincidencia con tumefacción local se encontró en 37/63 (59%) MCFs.

	Pacientes con al menos una MCF afecta	MCFs afectas	Coincidencia con tumefacción
PT EG	19 (70%)	41/216 (19%)	30/41 (73%)
PT PD	18 (67%)	38/216 (18%)	29/38 (76%)
SIA EG	23 (85%)	63/216 (29%)	37/63 (59%)
SIA PD	18 (67%)	41/216 (19%)	31/41 (75%)

Tabla 2. Resumen de prevalencia de sinovitis y paratenonitis ecográfica en la muestra, y asociación con tumefacción clínica. SIA sinovitis, PT paratenonitis, EG escala grises, PD power Doppler, MCF metacarpofalángica.

El estudio de fiabilidad demostró resultados ligeramente superiores para paratenonitis que para sinovitis. Se encontraron resultados de kappa Cohen de moderado a excelente en el ejercicio intra-lector, mientras que en el inter-lector fueron buenos para paratenonitis PD y moderados para paratenonitis EG.

	Paratendonitis PD	Paratendonitis EG	Sinovitis PD	Sinovitis EG
Lector 1	.969	.931	.810	.889
Lector 2	.826	.735	.676	.605
Lector 3	.869	.809	.749	.518
Lector 4	.854	.762	.681	.529
Lector 5	.611	.684	.797	.643
Media kappa	.826	.784	.743	.637

Tabla 3. Fiabilidad intra-observador de paratenonitis y sinovitis intra-articular en escala de grises (EG) y modo power Doppler (PD) en metacarpofalángicas de pacientes con artritis psoriásica. Test estadístico utilizado kappa de Cohen.

Resultados Globales

PT PD	Lector 2	Lector 3	Lector 4	Lector 5	Media Kappa .685
Lector 1	.755	.887	.772	.641	
Lector 2		.705	.666	.534	
Lector 3			.722	.644	
Lector 4				.525	
PT EG	Lector 2	Lector 3	Lector 4	Lector 5	Media Kappa .590
Lector 1	.682	.778	.739	.535	
Lector 2		.608	.603	.456	
Lector 3			.614	.445	
Lector 4				.440	
SIA PD	Lector 2	Lector 3	Lector 4	Lector 5	Media Kappa .680
Lector 1	.562	.733	.685	.763	
Lector 2		.597	.590	.714	
Lector 3			.640	.806	
Lector 4				.706	
SIA EG	Lector 2	Lector 3	Lector 4	Lector 5	Media Kappa .567
Lector 1	.593	.593	.511	.727	
Lector 2		.583	.478	.615	
Lector 3			.423	.579	
Lector 4				.564	

Tabla 4. Fiabilidad inter-observador de paratenonitis (PT) y sinovitis intra-articular (SIA) en escala de grises (EG) y modo power Doppler (PD) en metacarpofalángicas de pacientes con artritis psoriásica. Test estadístico utilizado kappa de Cohen.

Resumen de la aportación del artículo: este artículo aporta algunos hallazgos novedosos, como que en nuestra muestra en el 70% de las ocasiones en las que un paciente con APs presentaba tumefacción en una MCF, ésta estaba causada exclusivamente por paratenonitis y no por sinovitis, aunque frecuentemente ambas coincidían. Se encontró mayor correlación entre la tumefacción articular (valorada mediante exploración física) y el hallazgo ecográfico de paratendonitis que con la presencia de sinovitis en MCF. Este artículo supone el primer estudio publicado de fiabilidad ecográfica de paratendonitis, participando ecografistas de cuatro países y cinco hospitales distintos, con resultados de fiabilidad buenos o excelentes.

5.2. ARTÍCULO 2: ESTUDIO DE ENTESIS Y DE SUBTIPOS DE POWER DOPPLER EN PACIENTES CON APS ACTIVA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE FIABILIDAD

La serie de pacientes es común al artículo previo, por tanto sus características son las anteriormente descritas.

En esta muestra de pacientes con APs periférica activa, la media de MASEI fue de 30.62 ± 13.89 , y su fiabilidad inter-lector para tres lectores calculada por el coeficiente de correlación intraclase fue buena-excelente ICC 0.918 (IC 95% 0.846 – 0.960). La siguiente tabla recoge los datos de prevalencia y fiabilidad de cada uno de los componentes del índice MASEI.

		Estructura tendón	Grosor tendón	Erosión	Calcificaciones/ entesofitos	PD MASEI	Bursa	Global por entesis
Entesis tríceps	<i>Prevalencia</i>	5.4%	4.9%	0.9%	6.5%	1.2%	N/B	18.9%
	<i>PABAK</i>	0.679	0.728	0.950	0.604	0.901		0.772
	<i>95% IC</i>	0.522-0.836	0.580-0.876	0.881-1.000	0.437-0.772	0.805-0.997		0.645-0.896
	<i>Media acuerdo</i>	83.95%	86.42%	95.53%	80.25%	95.06%		88.24%
Entesis cuádriceps	<i>Prevalencia</i>	9.3%	8.0%	0.3%	12.0%	5.9%	N/B	35.5%
	<i>PABAK</i>	0.530	0.580	1.000	0.530	0.654		0.658
	<i>95% IC</i>	0.355-0.706	0.409-0.750	1.000-1.000	0.355-0.706	0.493-0.815		0.522-0.795
	<i>Media acuerdo</i>	76.55%	79.01%	100%	78.88%	82.71%		83.43%
Inserción proximal tendón rotuliano	<i>Prevalencia</i>	12,1%	9,9%	1,8%	8,3%	1,8%	N/B	33,9%
	<i>PABAK</i>	0,555	0,679	0,777	0,160	0,876		0,609
	<i>95% IC</i>	0,382-0,728	0,522-0,836	0,640-0,914	-0,016-0,337	0,770-0,983		0,460-0,760
	<i>Media acuerdo</i>	77,77%	83,95%	88,89%	58,03%	93,83%		80,49%
Inserción proximal tendón rotuliano	<i>Prevalencia</i>	14,9%	12,0%	0%	4,3%	4,9%	0%	36,1%
	<i>PABAK</i>	0,604	0,629	1,000	0,555	0,901	0,901	0,765
	<i>95% IC</i>	0,437-0,772	0,465-0,794	1,000-1,000	0,382-0,728	0,805-0,997	0,805-0,997	0,649-0,881
	<i>Media acuerdo</i>	80,25%	81,48%	100%	77,77%	95,06%	95,03%	88,26%
Entesis Aquiles	<i>Prevalencia</i>	7,8%	4,0%	2,5%	14,2%	4,4%	2,5%	35,4%
	<i>PABAK</i>	0,456	0,827	0,975	0,629	0,851	0,876	0,769
	<i>95% IC</i>	0,276-0,637	0,703-0,950	0,925-1,000	0,465-0,794	0,736-0,967	0,770-0,983	0,645-0,888
	<i>Media acuerdo</i>	72,84%	91,36%	98,77%	81,48%	92,59%	93,83%	88,48%
Entesis fascia plantar	<i>Prevalencia</i>	11,3%	7,4%	0,3%	10,8%	0%	N/B	29,8%
	<i>PABAK</i>	0,456	0,753	1,000	-0,086	0,975		0,620
	<i>95% IC</i>	0,276-0,637	0,610-0,895	1,000-1,000	-0,229-0,056	0,925-1,000		0,516-0,718
	<i>Media acuerdo</i>	72,84%	87,04%	100%	45,68%	98,77%		80,87%

Resultados Globales

Global por lesión	Prevalencia	60.8%	46.2%	5.8%	56.1%	18.2%	2.5%
	PABAK	0.547	0.699	0.950	0.399	0.860	0.888
	95% IC	0.375-0.719	0.548-0.850	0.908-0.987	0.309-0.565	0.756-0.960	0.787-0.990
	Media acuerdo	77.37%	84.88%	97.20%	70.35%	93.00%	94.43%

Tabla 5. Datos de prevalencia y fiabilidad de los elementos del índice MASEI en artritis psoriásica. Adaptación de la tabla 2 del artículo de Macía y colaboradores(69). IC intervalo de confianza. N/B no bursa valorable en esa entesis.

La lesión más prevalente fue la alteración en la ecoestructura tendinosa seguida de las calcificaciones, y en términos de fiabilidad las lesiones con mejores resultados fueron las erosiones seguidas de las bursas y la señal PD. Debe tenerse en cuenta que en la muestra sólo se encontraron 8 entesis con bursa. En términos de localización, los mejores resultados de fiabilidad los alcanzaron el tríceps, el Aquiles y el rotuliano distal.

En la siguiente tabla se recogen los datos de prevalencia y fiabilidad de los distintos subtipos de PD de entesis evaluados: PD MASEI, PD OMERACT, PD bursa y PD tendón. Las entesis con mayor prevalencia de cualquier subtipo de PD fueron, en orden descendente: cuádriceps, rotuliano distal, Aquiles, rotuliano proximal, tríceps y fascia plantar.

		PD MASEI	PD OMERACT	PD BURSA	PD TENDÓN	Global por entesis
Entesis tríceps	Prevalencia	1.2%	0.8%	N/B	1.2%	3.2%
	PABAK kappa	0.901	0.901		0.901	0.901
	95% IC	0.805-0.997	0.805-0.997		0.805-0.997	0.805-0.997
	Media acuerdo	95.06%	95.06%		95.06%	95.06%
Entesis cuádriceps	Prevalencia	5.9%	2.8%	N/B	5.6%	14.3%
	PABAK kappa	0.654	0.777		0.703	0.711
	95% IC	0.493-0.815	0.640-0.914		0.551-0.856	0.561-0.862
	Media acuerdo	82.71%	88.89%		85.18%	85.59%
Inserción proximal tendón rotuliano	Prevalencia	1.8%	1.2%	N/B	1.8%	4.8%
	PABAK kappa	0.876	0.925		0.901	0.901
	95% IC	0.770-0.983	0.841-1.000		0.805-0.997	0.805-0.993
	Media acuerdo	93.83%	96.30%		95.06%	95.06%

Inserción proximal tendón rotuliano	Prevalencia	4.9%	1.8%	0%	4.9%	11.6%
	PABAK kappa	0.901	0.851	0.950	0.901	0.901
	95% IC	0.805-0.997	0.736-0.967	0.881-1.000	0.805-0.997	0.807-0.990
	Media acuerdo	95.06%	92.59%	97.53%	95.06%	95.06%
Entesis Aquiles	Prevalencia	4.4%	3.6%	1.2%	4.1%	13.3%
	PABAK kappa	0.851	0.753	0.851	0.901	0.839
	95% IC	0.736-0.967	0.610-0.895	0.736-0.967	0.805-0.997	0.721-0.956
	Media acuerdo	92.59%	87.66%	92.59%	95.06%	95.06%
Entesis fascia plantar	Prevalencia	0%	0%	N/B	0%	0%
	PABAK kappa	0.975	0.975		1.000	0.983
	95% IC	0.925-1.000	0.925-1.000		1.000-1.000	0.950-1.000
	Media acuerdo	98.77%	98.77%		100%	95.06%
Global por lesión	Prevalencia	18.2%	10.2%	1.2%	17.6%	
	PABAK kappa	0.860	0.864	0.900	0.884	
	95% IC	0.756-0.960	0.759-0.962	0.808-0.983	0.795-0.974	
	Media acuerdo	93.00%	93.21%	95.06%	94.24%	

Tabla 6. Datos de prevalencia y fiabilidad de los cuatro tipos de Doppler de entesis en artritis psoriásica. Adaptación de la tabla 3 del artículo de Macía y colaboradores(69). IC intervalo de confianza. N/B no bursa valorable en esa entesis.

Todos los subtipos de PD de entesis demostraron una buena a excelente fiabilidad, y en cuanto a prevalencia:

- A nivel de paciente:
 - 22/27 pacientes (81.5%) presentaron PD MASEI.
 - 22/27 pacientes (81.5%) presentaron PD tendón.
 - 18/27 pacientes (66.7%) presentaron PD OMERACT.
 - 4/27 pacientes (14.8%) presentaron PD bursa.
- A nivel de entesis 59/324 entesis (18.2%) presentaron PD de cualquier tipo. Específicamente:
 - 59/324 entesis (18.2%) presentaron PD MASEI.
 - 57/324 entesis (17.6%) presentaron PD tendón.
 - 33/324 entesis (10.2%) presentaron PD OMERACT.
 - 4/324 entesis (1.2%) presentaron PD bursa.

Resultados Globales

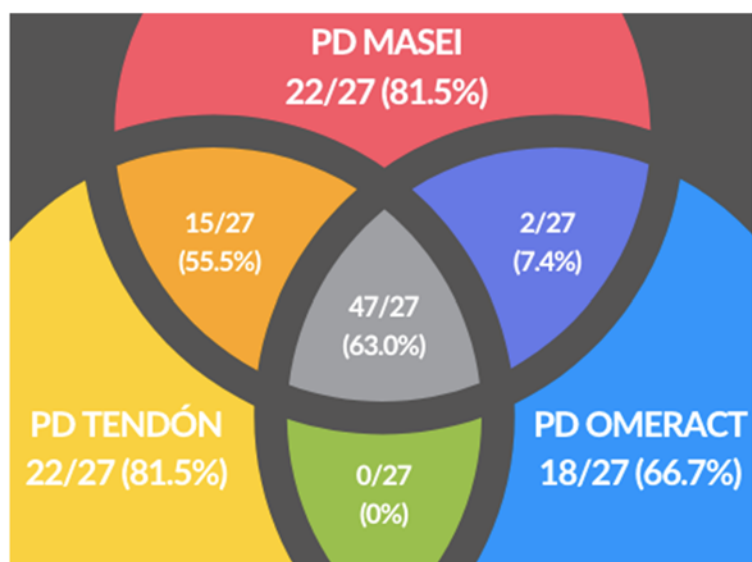


Figura 22. Diagrama de Venn con distribución de PD de entesis por pacientes.

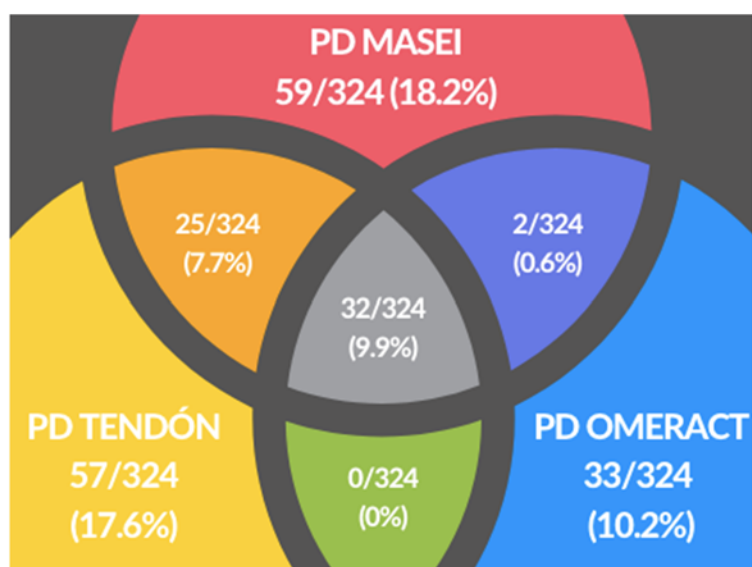


Figura 23. Diagrama de Venn con distribución de PD de entesis por entesis.

Cuando estaba presente, la señal Doppler en entesis siempre aparecía en más de una de las cuatro localizaciones valoradas, siendo lo más frecuente (en el siguiente orden):

- PD MASEI + PD OMERACT + PD tendón.
- PD MASEI + PD tendón.
- PD MASEI + PD OMERACT.

Resumen de la aportación del artículo: este artículo es un análisis exhaustivo de las lesiones que aparecen en la entesis en pacientes con APs activa de larga evolución, todo ello respaldado por el correspondiente estudio de fiabilidad interlector. Como novedad y dato llamativamente reseñable, presenta la evidencia de un alto porcentaje de Doppler en entesis de pacientes con sinovitis activa: un 81,5% de los pacientes. Si esto se confirmara en otros trabajos, la señal Doppler en entesis podría ser una variable importante para cuantificar la actividad inflamatoria a nivel de paciente en APs. El estudio también aporta una valoración no realizada previamente sobre la sensibilidad de los distintos tipos de Doppler en entesis según su localización o delimitación (siempre en el marco anatómico de la entesis). PD OMERACT y PD MASEI representan dos conceptos distintos del entendimiento del *órgano entésico*, como resultado nuestro estudio orienta a una mayor sensibilidad del PD MASEI para valorar la presencia de entesitis frente a una ya demostrada mayor especificidad del PD OMERACT.

5.3. ARTÍCULO 3: ESTUDIO DE RELACIÓN ENTRE PARATENONITIS, SINOVITIS Y ENTESOPATÍA EN APS ACTIVA

La serie de pacientes es la misma de los artículos previos, y por lo tanto las características epidemiológicas, clínicas y ecográficas.

En este artículo se valoró la asociación entre los datos expuestos en los dos artículos previos: paratenonitis, sinovitis y lesiones en entesis de pacientes con APs periférica activa (en este último punto, no sólo con los elementos del índice MASEI sino también con los subtipos de PD estudiados).

No se encontró ninguna asociación entre sinovitis (ni en modo PD ni en EG) y MASEI, ni con su resultado global ni específicamente con ninguno de sus ítems. Tampoco con PD OMERACT.

Sin embargo, tanto paratenonitis EG como paratenonitis PD mostraron asociación significativa con PD MASEI y PD OMERACT (en el caso de PD OMERACT, también se encontró una correlación positiva). Asimismo, se encontró asociación entre paratenonitis EG y erosiones en entesis. A continuación se muestran los resultados completos:

Resultados Globales

	PT power Doppler			Sinovitis power Doppler			PT escala grises			Sinovitis escala grises		
	Presente	Ausente	p	Presente	Ausente	p	Presente	Ausente	p	Presente	Ausente	p
MASEI	32.44±15.62	27±9.33	0.270	32±16.16	27.89±7.72	0.380	33.15±15.49	24.6±6.43	0.054	30.78±14.54	29.75±11.02	0.876
Estructura	7.27±2.90	7.33±2.95	0.964	7.33±3	7.22±2.72	0.924	7.52±3.02	6.75±2.54	0.505	7.26±2.84	7.5±3.41	0.902
Grosor	5.5±3.34	5.66±3.42	0.906	5.88±3.12	4.88±3.75	0.503	5.84±3.57	4.87±2.64	0.447	5.34±3.25	6.75±3.86	0.533
Erosión	2.83±5.19	0.66±2	0.133	2.66±5.23	1±2.12	0.253	3±5.09	0±0	0.019*	2.08±4.73	2.25±2.87	0.928
Calcificación/ entesofitos	6.44±2.57	7.33±3.12	0.473	6.77±2.81	6.66±2.73	0.923	6.68±2.70	6.87±2.99	0.879	6.69±2.8	7±2.7	0.846
Bursa	0.22±0.54	0.55±0.52	0.145	0.22±0.54	0.55±0.52	0.145	0.21±0.53	0.62±0.51	0.082	0.34±0.57	0.25±0.5	0.740
PD MASEI	8±6	3.67±3.28	0.023*	6.83±6.15	6±4.5	0.694	7.73±5.94	3.75±3.49	0.041*	6.91±5.89	4.5±3	0.249
PD OMERACT	1.61±1.33	0.56±1.01	0.033*	1.39±1.46	1±1	0.426	1.57±1.30	0.5±1.06	0.040*	1.26±1.35	1.25±1.25	0.988

Tabla 7. Asociación entre paratenonitis, sinovitis, índice MASEI y sus elementos y subtipos de power Doppler (PD). Adaptación de tabla 2 del artículo de Macía y colaboradores(70). Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos y se marcaron con un asterisco y en negrita.

	Paratenonitis power Doppler		Sinovitis power Doppler		Paratenonitis escala grises		Sinovitis escala grises	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
MASEI	+0.227	0.255	+0.115	0.567	+0.280	0.157	+0.137	0.497
Estructura	+0.044	0.826	+0.052	0.798	+0.138	0.493	-0.032	0.873
Grosor	+0.095	0.637	+0.247	0.213	+0.179	0.371	+0.202	0.311
Erosión	+0.147	0.465	+0.094	0.640	+0.220	0.271	-0.045	0.823
Calcificación/ entesofitos	-0.079	0.694	+0.204	0.307	-0.006	0.978	+0.176	0.381
Bursa	-0.467	0.014*	-0.405	0.036*	-0.540	0.040*	-0.042	0.835
PD MASEI	+0.357	0.067	-0.083	0.681	+0.329	0.094	-0.041	0.841
PD OMERACT	+0.441	0.021*	+0.045	0.825	+0.423	0.028*	-0.032	0.874

Tabla 8. Correlación entre paratenonitis, sinovitis, índice MASEI y subtipos de power Doppler (PD). Adaptación de tabla 3 del artículo de Macía y colaboradores(70). Rho de Spearman. Los p valor < 0.05 se consideraron estadísticamente significativos y se marcaron con un asterisco y en negrita.

La sinovitis PD mostró una asociación significativa tanto con paratenonitis EG (p 0.037) como con paratenonitis PD (p 0.009). Sin embargo, la sinovitis en EG no mostró asociación con la paratenonitis en EG (p 0.334) ni con la paratenonitis PD (p 0.055).

Por tanto, dentro de las tres lesiones periféricas valoradas en este estudio, se llegaron a las siguientes conclusiones:

* La sinovitis no se correlaciona con ningún parámetro de entesis en APs.

* La paratenonitis se correlaciona con la entesis (principalmente con elementos inflamatorios, y de forma aislada con erosiones) y con la presencia de sinovitis en APs. Luego la paratendonitis parece ser un nexo de unión entre las entesitis y la sinovitis.

* Sinovitis y paratenonitis se relacionan en APs.

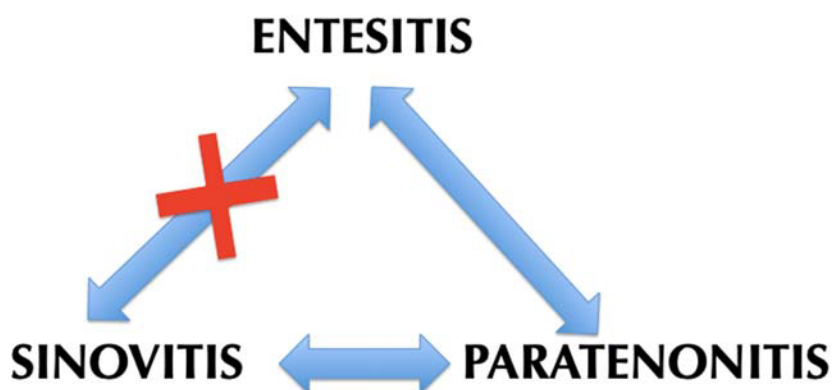


Figura 24. Esquema resumen de las correlaciones entre los tres pilares de la afectación periférica de la artritis psoriásica

Resumen de la aportación del artículo: existen diferentes trabajos que relacionan la entesitis como causa inicial de la sinovitis en APs. Otros trabajos señalan que los retináculos extensores de las MCFs son entesis funcionales del sistema musculoesquelético, y que la paratenonitis está en relación directa con su inflamación. En este sentido, nos propusimos estudiar las interrelaciones del triángulo entesitis-paratenonitis-sinovitis. Como resultado, encontramos correlaciones entre paratenonitis y entesitis (PD MASEI y OMERACT), y entre paratenonitis y sinovitis. Parece por tanto que la inflamación de otros dominios musculoesqueléticos distintos a la sinovitis,

Resultados Globales

como la paratenonitis, se relacionan con la entesitis en APs. Y dado que la paratenonitis a nivel de la MCF es una entesis funcional situada en la vecindad de la sinovial, estos hallazgos podrían ser un apoyo más a la hipótesis de McGonagle de la entesis como punto de partida de la fisiopatología de la enfermedad.

5.4. ARTÍCULO 4: ESTUDIO DE ENTESIS Y DE SUBTIPOS DE POWER DOPPLER EN PACIENTES CON APS Y ESPA ACTIVAS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE FIABILIDAD

En este estudio, a nuestra serie de 27 pacientes (cuyas características son las ya descritas anteriormente) se añadieron 37 pacientes de otro hospital con el fin de reunir más casos y contar con una mayor potencia estadística: 19 EA, 7 EspAax-nr y 11 pacientes con APs. De manera global, se valoraron 64 pacientes cuyas características basales son las siguientes:

	Total 64	EA 19 (29.7%)	APs 38 (59.4%)	EspAax-nr 7 (10.9%)
Edad (años)	52.4±12.5	50.3±14.5	54.6±11.6	46.3±9.9
Varones	36 (56.3%)	10 (52.6%)	23 (60.5%)	3 (42.9%)
PCR (mg/L)	10±10.9	13.7±11.4	9±10.9	6.8±9.1
VSG (mm/h)	17.3±15	12.6±7.5	20.6±18	11.9±4
DAS28 *	3.6±1.3	3.1±1.1	3.9±1.3	3.2±1.4
BASDAI **	5.6±2.2	5.3±2.5	5.4±0.8	6.9±0.9
MASES media #	1.1±1.5	1.1±1.6	-	1.1±1.3
MASES ≥1 #	12 (46.2%)	9 (47%)	-	3 (43%)
MASEI	29.4±11.4	29.1±9	30±12.8	26.7±10.4
MASEI ≥18	55 (85.9%)	18 (94.7%)	32(84.2%)	5(71.4%)
PD OMERACT (media entesis)	1.6±1.4	1.7±1.3	1.5±1.5	1.6±1.7
PD MASEI (media entesis)	2.1±1.7	1.9±1.4	2.2±1.8	1.7±1.7
PD OMERACT ≥1	48 (75%)	15(78.9%)	28(73.7%)	5(71.4%)
PD MASEI ≥1	52 (81.3%)	15(78.9%)	32(84.2%)	5(71.4%)

Tabla 9. Adaptación de la Tabla 1 del artículo de Molina y colaboradores(71). Los datos se expresan en media con desviación estándar y en porcentajes. Ningún p valor fue menor a 0.05. EA espondilitis anquilosante. APs artritis psoriásica. EspAax-nr espondiloartritis axial no radiológica. + valorado en 40 pacientes. ** valorado en 23 pacientes. # valorado en 26 pacientes.

Los resultados de DAS28, BASDAI, PCR y VSG reflejan que los pacientes incluidos con EspA y APs presentaban actividad moderada-alta en el momento de realizar el estudio ecográfico de entesis. El 85.9% de los pacientes obtuvieron una puntuación igual o superior a 18 puntos en el MASEI, punto de corte propuesto como diagnóstico de EspA(54), y no hubo diferencias significativas en la puntuación de este índice entre subgrupos (p 0.9).

Se disponía del dato de entesis dolorosas por el índice clínico MASES en 26 pacientes (41%) con una media de 1.1 ± 0.5 entesis. De ellos, 12 (46%) presentaban entesitis clínica, y de ellos 10 presentaban PD en ecografía. Pero con ecografía se encontró adicionalmente entesitis PD en otros 10 (38%) pacientes más cuyas entesis no eran dolorosas a la exploración física, lo que sigue apoyando la ya conocida baja sensibilidad de la exploración física de entesis.

Valorando las entesis ecográficamente a nivel del paciente, 52 (81.3%) pacientes presentaron al menos una entesis con PD MASEI y 48 (75%) pacientes presentaron al menos una entesis con PD OMERACT, sin diferencias significativas entre EspA y APs (p 0.625 para PD MASEI vs. p 0.442 para PD OMERACT) ni entre EA, EspAax-nr y APs (p 0.83 y 0.647 para PD MASEI y PD OMERACT respectivamente). A nivel de entesis, un total de 2.1 ± 1.7 entesis mostraron PD MASEI y 1.6 ± 1.4 entesis PD OMERACT, sin diferencias estadísticamente significativas (p 0.8 y p 0.6, respectivamente).

La fiabilidad encontrada en el ejercicio entre 3 lectores fue excelente, tanto para PD MASEI (kappa 0.920) como para PD OMERACT (kappa 0.860). La siguiente tabla muestra los valores de kappa de cada par de lectores:

		Lector 1	Lector 2	Lector 3
Lector 1	PD MASEI		0.940	0.920
	PD OMERACT		0.860	0.930
Lector 2	PD MASEI	0.940		0.890
	PD OMERACT	0.860		0.810
Lector 3	PD MASEI	0.920	0.890	
	PD OMERACT	0.930	0.810	

Tabla 10. Adaptación de la Tabla 2 del artículo de Molina y colaboradores(71).

Resumen de la aportación del artículo: lo relevante de este artículo es que muestra cómo pacientes con EspA y APs activos presentan en su mayoría señal Doppler en entesis a pesar de tener manifestaciones no entesíticas, como artritis o afectación axial e incluso sin entesitis clínica. Si esto se confirmara en otros trabajos, podría ser un buen desenlace para la valoración objetiva de la actividad general de la enfermedad en estos pacientes. Este estudio también aporta como novedad la valoración de la utilidad de los dos principales tipos de Doppler de entesis (PD MASEI y OMERACT) en la valoración de entesitis, mostrando que ambos son sensibles, siendo PD MASEI algo más de sensible y fiable.

5.5. ARTÍCULO 5: VALORACIÓN DE ENTESITIS EN PACIENTES CON APS Y ESPA ACTIVAS: ESTUDIO LONGITUDINAL DE SENSIBILIDAD AL CAMBIO Y RESPUESTA A TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Se incluyeron 25 pacientes: 13 (52%) EA, 9 (36%) APs y 3 (12%) EspAax-nr. Todos los pacientes con APs y 11 con EspA tenían afectación periférica. En el momento del reclutamiento, 17 (68%) pacientes tenían tratamiento con FAMEs (12 con metotrexato, 3 con salazopyrina y 2 con leflunomida), y 7 (28%) no habían recibido nunca terapia biológica. Todos los pacientes iniciaron o cambiaron de biológico al inicio del estudio, y lo mantuvieron de forma ininterrumpida durante los 6 meses de seguimiento. No se pudo realizar la exploración ecográfica de la visita de los 6 meses en 3 pacientes. Las características basales de la serie se resumen en la siguiente tabla:

	Total n = 25	EspA n = 16	APs n = 9
Edad (años)	49 (41-61)	47.5 (41-62)	50.0 (38-61)
Varones	13 (52%)	9 (56%)	4 (44.4%)
HLA B27	10 (40%)	8 (50%)	2(22.2%)
DAS28	3.6 (2.3-4.2)	3.3 (2.2-4.3)	3.8 (2.6-5.0)
BASDAI	6.7 (6.1-7.4)	6.7 (3.7-7.2)	5.8 (4.5-5.8)
BASFI	6.1 (4.2-7.6)	5.2 (3.4-7.4)	3.0 (1.8-3.0)
EVA dolor (0-100)	65.0 (50-80)	70.0 (50-80)	55.0 (41-67)
EVA global paciente (0-100)	70 (57-72)	70.0 (60-70)	60.0 (50-74)
EVA global médico (0-100)	50.0 (40-50)	45.0 (40-50)	50.0 (40-60)
PCR (mg/L)	8.2 (1.6-20)	19.0 (2.7-21)	4.7 (0.2-18)
VSG (mm/h)	11 (7.5-21)	9.0 (6.0-21)	8.0 (5.5-32)
MASES	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)
MASEI	31.0 (21-38)	30.0 (20-36)	26.0 (17-33)
MASEI + TEC	35.0 (25-41)	35.0 (26-40.7)	29.0 (19-37)
PD MASEI	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.0-2.7)	1.0 (1.0-2.5)
PD MASEI + TEC	2.0 (2.0-3.0)	2.5 (2.0-3.0)	2.0 (1.5-3.0)
PD OMERACT	1.0 (1.5-3.0)	1.5 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.5)
PD OMERACT + TEC	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)

Tabla 11. Adaptación de la Tabla 1 del artículo de Molina J y colaboradores pendiente de publicación. Los datos se expresan en media con desviación estándar y en porcentajes. Ningún p valor fue menor a 0.05. EspA espondiloartritis. APs artritis psoriásica. TEC tendón extensor común.

Resultados Globales

Los datos clínicos, analíticos y ecográficos basales y de las valoraciones a los 3 y 6 meses se resumen en la siguiente tabla.

Parámetro	Basal n = 25	3 meses n = 25	6 meses n = 22	Basal vs 3 meses	Basal vs 6 meses	3 meses vs 6 meses
DAS28	3.6 (2.3-4.2)	3.0 (1.4-3.7)	2.0 (2.0-3.0)	0.180	0.005*	0.317
BASDAI	6.7 (6.1-7.4)	3.0 (1.0-5.0)	6.0 (3.0-6.0)	0.093	0.013*	0.141
BASFI	6.1 (4.2-7.6)	4.0 (2.0-6.0)	6.0 (5.0-7.0)	0.271	0.047*	0.257
EVA dolor (0-100)	65.0 (50-80)	55.0 (32-70)	50.0 (20-70)	0.047*	0.003*	0.173
EVA global paciente (0-100)	70 (57-72)	55 (42-70)	60.0 (30-62)	0.053	0.003*	0.178
EVA global médico (0-100)	50.0 (40-50)	30.0 (15-40)	22.5 (10-40)	0.001*	0.002*	0.722
MASES	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.5)	0.040*	0.369	0.461
PCR (mg/L)	8.2 (1.6-20)	5.0 (1.0-9.5)	2 (1.0-8.0)	0.227	0.024*	0.193
VSG (mm/h)	11 (7.5-21)	7.0 (4.0-11)	6.0 (4.0-11)	0.183	0.061	0.754
MASEI	31 (21-38)	21.0 (18-26)	25.5 (20-30)	0.002*	0.012*	0.089
MASEI + TEC	35.0 (25-41)	25.0 (21-32)	27.2 (22-36)	0.005*	0.025*	0.123
PD MASEI	2.0 (2.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.041*	0.004*	0.773
PD MASEI + TEC	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.0-2.5)	1.0 (0.7-2.2)	0.046*	0.009*	0.808
PD OMERACT	1.0 (1.5-3.0)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.046*	0.009*	0.429
PD OMERACT + TEC	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.004*	0.015*	0.454

Tabla 12. Adaptación de la Tabla 2 del artículo de Molina J y colaboradores pendiente de publicación. Valoración clínica, analítica y ecográfica de entesis basal y a los 3 y 6 meses de terapia biológica (inicio o cambio). Los datos se expresan en media con desviación estándar. Los asteriscos señalan valores de p valor < 0.05.

TEC tendón extensor común.

Las características basales muestran una serie de pacientes con índices de actividad basal moderada-alta, que a nivel clínico, analítico y ecográfico presentaron mejoría progresiva y estadísticamente significativa a lo largo de las visitas. Centrándonos en el análisis de entesis, el índice clínico MASES no mostró ningún cambio a lo largo de 6 meses de seguimiento, mientras que en la valoración ecográfica de entesis tanto MASEI como PD MASEI y PD OMERACT mejoraron en las visitas de los 3 y 6 meses de forma significativa (Tabla 12). En ambos subtipos de PD, la mejoría en la puntuación se mueve en un rango superior al mínimo exigido para considerar la diferencia no atribuible al azar. A nivel de fiabilidad inter-lector, el análisis entre tres lectores mostró datos excelentes tanto en PD MASEI (kappa 0.918) como PD OMERACT (kappa 0.865).

No hubo correlación entre los hallazgos basales ecográficos y las variables clínicas y analíticas. Sin embargo, sí se encontró correlación entre el cambio de PD MASEI (delta-PD MASEI) y PD OMERACT (delta-PD OMERACT) con delta-BASDAI (r 0.594 y 0.672 respectivamente, ambas con $p < 0.05$), delta-EVA global del paciente (r 0.419 y 0.499 respectivamente, sólo $p < 0.05$ con PD OMERACT) y delta-DAS28 (r 0.702 y r 0.634 respectivamente, sólo $p < 0.05$ con PD MASEI) tras 6 meses de tratamiento biológico.

Se realizó además un subanálisis comparando pacientes "respondedores-PD" (aquellos que habían reducido el contaje de entesis con PD en al menos una entesis con el nuevo tratamiento) con los "no respondedores-PD" (aquellos con contaje igual o mayor al basal en entesis con PD). Como se puede ver en la siguiente tabla 13, la mayoría de los parámetros clínicos y analíticos, considerados como útiles en la valoración del paciente en práctica clínica, mejoraron de forma significativa entre los "respondedores-PD" a los 6 meses de terapia biológica, mientras que esto no ocurrió en los "no respondedores-PD" (excepto en el DAS28 a los 6 meses).

Resultados Globales

PD MASEI	No respondedores-PD n=10			Respondedores-PD n=12		
	Basal	6 meses	p	Basal	6 meses	p
DAS28	2.8 (2.3-4.1)	2.0 (1.0-3.5)	0.028*	3.8 (3.1-4.4)	2.0 (2.0-3.0)	0.068
BASDAI	6.8 (6.5-7.2)	6.0 (4.2-7.0)	0.233	6.6 (4.2-7.6)	4.0 (2.0-6.0)	0.027*
BASFI	6.3 (4.7-7.7)	7.0 (5.0-7.0)	0.600	5.7 (4.0-7.5)	6.0 (3.5-6.0)	0.068
EVA dolor paciente (0-100)	65.0 (47-80)	60.0 (27-70)	0.133	65.0 (50-80)	47.5 (20-60)	0.011*
EVA global paciente (0-100)	60.0 (50-70)	65.0 (37-70)	0.302	70.0 (60-87)	55.5 (30-60)	0.003*
EVA global médico (0-100)	47.5 (35-52)	35.0 (14-50)	0.236	50.0 (40-50)	20.0 (10-37)	0.005*
PCR (mg/L)	8.1 (0.5-20)	6.0 (0.5-9.5)	0.123	8.2 (2.7-26)	2.0 (1.0-6.0)	0.110
VSG (mm/h)	8.0 (5.7-9.7)	5.0 (3.0-12)	0.866	18,0 (11-27)	8.5 (5.0-11.7)	0.041*
MASES	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.5)	0.581	1.0 (0.0-2.2)	0.0 (0.0-0.7)	0.498
PD MASEI (contaje entesis)	1.5 (0.0-2.0)	1.5 (0.0-2.0)	0.157	2.5 (2.0-4.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.002*

PD OMERACT	No respondedores-PD n=9			Respondedores-PD n=13		
	Basal	6 meses	p	Basal	6 meses	p
DAS28	3.2 (2.4-4.2)	2.0 (1.5-4.0)	0.043*	3.7 (2.2-4.3)	2.0 (1.7-3.0)	0.043*
BASDAI	6.9 (6.5-7.2)	6.0 (5.0-7.0)	0.445	6.6 (5.0-7.6)	3.5 (2.2-6.0)	0.018*
BASFI	6.7 (5.7-7.9)	7.0 (5.0-7.0)	0.600	5.2 (4.1-7.2)	6.0 (3.5-6.0)	0.068
EVA dolor (0-100)	70.0 (45-80)	70.0 (35-70)	0.250	60.0 (60-80)	45.0 (20-60)	0.007*
EVA global paciente (0-100)	60.0 (50-70)	70.0 (45-70)	0.590	70.0 (60-85)	51.0 (30-60)	0.002*
EVA global médico (0-100)	50.0 (30-55)	40.0 (12-50)	0.344	50.0 (40-50)	20.0 (10-35)	0.003*
PCR (mg/L)	9.0 (0.4-19.8)	6.5 (0.2-9.7)	0.237	7.7 (3.2-25)	2.0 (1.0-6.0)	0.071
VSG (mm/h)	8.0 (6.5-11.5)	5.5 (3.2-14)	0.917	17.0 (10-26)	8.0 (4.5-11)	0.034*
MASES	0.0 (0.0-1.5)	0.0 (0.0-0.7)	1.00	2.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.5)	0.340
PD OMERACT (contaje entesis)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.5-1.5)	0.180	2.0 (1.2-4.0)	0.0 (0.0-1)	0.001*

PD MASEI + TEC	No respondedores-PD n=7			Respondedores n=15		
	Basal	6 meses	p	Basal	6 meses	p
DAS28	3.8 (2.4-4.6)	2.5 (2.0-4.5)	0.068	3.3 (2.3-4.1)	2.0 (1.0-3.0)	0.028*
BASDAI	7.2 (4.3-7.8)	6.0 (5.0-7.0)	0.684	6.6 (5.9-7.0)	4.0 (2.5-6.0)	0.017*
BASFI	6.7 (4.3-8.5)	7.0 (4.5-7.0)	0.893	5.6 (4.1-7.2)	6.0 (4.2-6.2)	0.068
EVA dolor (0-100)	65.0 (40-82)	70.0 (19-70)	0.395	60.0 (50-80)	50 (20-60)	0.007*
EVA global paciente (0-100)	60.0 (45-75)	65 (31-70)	0.581	70.0 (60-70)	51.0 (30-60)	0.004*
EVA global médico (0-100)	50.0 (36-54)	45.0 (32-57)	1.00	40.0 (40-50)	20.0 (10-30)	0.001*

PCR (mg/L)	5.0 (0.5-22)	1.0 (0.0-13)	0.273	12.5(2.5-22)	4.0 (1.0-7.0)	0.074
VSG (mm/h)	8.0 (6.5-16)	5 (3.5-14)	0.715	13,0 (7.5-25)	8.0 (5.0-12)	0.100
MASES	0.5 (0.0-2.2)	0.0 (0.0-2.0)	0.655	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.348
PD MASEI + TEC (contaje entesis)	2.0 (0.0-3.0)	3.0 (1.5-3.2)	0.059	2.0 (2.0-4.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.001*
	No respondedores-PD n=9			Respondedores-PD n=13		
PD OMERACT + TEC	Basal	6 meses	p	Basal	6 meses	p
DAS28	3.1 (2.3-4.3)	2.0 (1.7-3.5)	0.043*	3.5 (2.5-4.2)	2.0 (1.5-3.0)	0.043*
BASDAI	7.2 (6.5-7.6)	6.0 (5.0-7.0)	0.270	6.6 (5.0-7.1)	3.5 (2.2-6.0)	0.028*
BASFI	6.6 (5.7-7.9)	6.0 (5.0-7.0)	0.310	5.2 (4.1-7.4)	6.0 (4.0-6.5)	0.109
EVA dolor (0-100)	70.0 (45-80)	60.0 (35-70)	0.185	60.0 (50-80)	45.0 (20-60)	0.008*
EVA global paciente (0-100)	60.0 (50-80)	60.0 (45-70)	0.302	70.0 (60-75)	51.0 (30-60)	0.003*
EVA global médico (0-100)	50.0 (30-50)	40.0 (12-50)	0.344	50.0 (40-55)	20.0 (10-35)	0.003*
PCR (mg/L)	8.2 (0.4-20)	3.5 (0.2-9.7)	0.237	12.5 (3.2-25)	2.0 (1.0-6.5)	0.071
VSG (mm/h)	8.0 (7.5-16)	4.5 (3.2-14)	0.612	15.0 (7.0-26)	8.0 (5.0-11)	0.061
MASES	0.0 (0.0-1.7)	0.0 (0.0-0.7)	1.000	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.5)	0.340
PD OMERACT + TEC (contaje entesis)	1.0 (0.5-2.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.059	3.0 (1.5-4.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.001*

Tabla 13. Adaptación de la Tabla 3 del artículo de Molina J y colaboradores pendiente de publicación. Asociación entre parámetros clínicos y subanálisis de pacientes respondedores y no respondedores según señal PD en entesis. Los datos se expresan en media con desviación estándar. Los asteriscos señalan valores de p valor < 0.05. TEC tendón extensor común.

Resumen de la aportación del artículo: la aportación de este artículo a la evidencia actual es demostrar por primera vez la capacidad de la entesitis, representada por PD OMERACT y PD MASEI, de mostrar sensibilidad al cambio y respuesta al tratamiento en EspA y APs, así como poder para discriminar entre pacientes respondedores y refractarios al tratamiento en sintonía con lo demostrado por otros índices clínicos aceptados en práctica clínica.

Resultados Globales

5.6. ARTÍCULO 6: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE PARATENONITIS, SINOVITIS Y ENTESOPATÍA EN PACIENTES CON APS ACTIVA Y AFECTACIÓN RADIOLÓGICA.

La serie de pacientes es la misma de los artículos 1, 2 y 3, y por lo tanto las características epidemiológicas, clínicas y ecográficas. Se añadió la valoración radiológica periférica con radiografías de manos y pies (realizándose el índice SvdH modificado para APs), y se cuantificó la presencia de sacroilitis (de acuerdo con la valoración utilizada en los criterios modificados de Nueva York) para poder valorar la asociación entre estas variables y las clínicas y ecográficas previamente descritas. Todos los pacientes tenían radiografías de manos y pies disponibles del último año, y 26 de ellos (96%) de sacroiliacas. Estos son los resultados de los índices radiológicos de la muestra:

Evaluación radiológica	
Sacroilitis por criterios Nueva York n (%)	7 (26.9)
Método SvdH modificado APs (media \pm DE)	104.9 \pm 73.2
Puntuación pinzamiento articular manos	55.5 \pm 23.7
Puntuación pinzamiento articular pies	9.7 \pm 9.9
Puntuación pinzamiento articular total	65.2 \pm 29.7
Puntuación erosiones manos	24.2 \pm 33.1
Puntuación erosiones pies	11.6 \pm 14.8
Puntuación erosiones totales	35.8 \pm 44.1

Tabla 14. Resultados de los índices radiológicos valorados en la muestra. Adaptación de la Tabla 1 del artículo de Macía-Villa C y colaboradores pendiente de publicación. Los datos se expresan como media con desviación estándar y en porcentajes.

5.6.1. ASOCIACIÓN ENTRE SACROILITIS RADIOGRÁFICA Y PARÁMETROS CLÍNICOS, ECOGRÁFICOS Y RADIOLÓGICOS PERIFÉRICOS

La sacroilitis radiológica por criterios Nueva York en pacientes con APs periférica activa se asoció en nuestra serie con:

- Sexo masculino (p 0.014).
- Mayor puntuación total de MASEI.
- Tres lesiones del índice MASEI: estructura, grosor y calcificaciones.
- Subíndices *MASEI-actividad* y *MASEI-daño estructural*.
- Puntuación de erosiones en manos del índice SvdH modificado.
- Puntuación de erosiones totales del índice SvdH modificado.

La sacroilitis radiológica por criterios Nueva York en pacientes con APs periférica activa no demostró ninguna asociación con ningún elemento clínico, y tampoco (*resultados no publicados*) con paratenonitis ni sinovitis.

Los hallazgos se resumen en esta tabla:

	Sacroilitis radiográfica (criterios Nueva York)		
	Presente	Ausente	p valor
PT PD [#]	1,86±2,79	1,21±1,27	0,574
SIA PD [#]	1,71±2,56	1,37±1,67	0,749
PT EG [#]	2,00±2,71	1,31±1,29	0,541
SIA EG [#]	2,43±2,51	2,16±1,67	0,798
Edad	57,85±11,20	56,16±10,47	0,734
Duración APs	149,28±101,63	95,16±101,55	0,254
PCR	5,57±3,31	8,63±9,17	0,223
VSG	22,43±20,03	21,31±20,07	0,902
DAS28 PCR	3,59±0,33	3,61±1,15	0,962
DAS28 VSG	4,02±0,77	3,78±1,51	0,666
MCP tumefactas	1,86±0,69	2,26±1,59	0,375
MASEI	45,00±15,92	25,21±9,10	0,016 *
Estructura MASEI	9,14±2,54	6,47±2,69	0,039 *
Grosor MASEI	8,14±2,61	4,37±2,89	0,008 *
Erosión MASEI	5,57±7,63	0,79±1,68	0,150
Calcificación MASEI	8,86±2,41	5,94±2,55	0,021 *
Bursa MASEI	0,57±0,79	0,26±0,45	0,358
PD MASEI	8,14±6,87	6,31±5,09	0,538
PD OMERACT	2,00±1,82	1,05±1,02	0,233
MASEI-actividad	26,00±8,50	17,42±7,66	0,042 *
MASEI-daño estructural	14,43±7,87	6,74±3,62	0,042 *
Puntuación pinzamiento articular	62,57±27,56	51,57±22,07	0,367

Resultados Globales

manos			
Puntuación pinzamiento articular pies	16,28±12,13	7,79±8,20	0,124
Puntuación pinzamiento articular total	78,86±35,46	59,37±27,13	0,221
Puntuación erosiones manos	55,57±47,54	10,58±12,96	0,046 *
Puntuación erosiones pies	21,86±17,41	8,31±12,54	0,094
Puntuación erosiones totales	77,43±62,24	18,89±22,13	0,048 *
Puntuación Sharp van der Heijde modificado	163,43±98,74	81,16±49,73	0,072

Tabla 15. Asociación entre sacroilitis radiológica y parámetros clínicos, ecográficos y radiológicos periféricos. Adaptación de tabla 2 de artículo de Macía-Villa C y colaboradores pendiente de publicación. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos y se marcaron con un asterisco y en negrita. Se marcan con "#" los resultados no publicados en el artículo.

5.6.2. ASOCIACIÓN Y ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE DAÑO RADIOLÓGICO PERIFÉRICO Y PARÁMETROS CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS

Respecto al pinzamiento articular medido por el índice SvdH modificado, se encontró asociación y correlación positiva significativa en APs periférica activas con:

- Edad.
- Reactantes de fase aguda.
- Sinovitis EG y PD (*resultados no publicados*).
- Puntuación total de MASEI.
- Dos lesiones del índice MASEI: grosor y calcificaciones.
- Subíndice *MASEI-daño estructural*.

Respecto a las erosiones articulares medidas por el índice SvdH modificado, se encontró asociación y correlación positiva significativa en APs periférica activas con:

- Duración de la APs.
- Sexo masculino.

- Sinovitis PD y paratenonitis EG (*resultados no publicados*).
- Puntuación total de MASEI.
- Cuatro lesiones del índice MASEI: estructura, grosor, erosiones y calcificaciones.
- Subíndice *MASEI-daño estructural*.
- Algunos parámetros se correlacionaron sólo con la puntuación de erosiones en pies (PD OMERACT, subíndice *MASEI-actividad* y edad) y otros sólo con la puntuación de erosiones en manos (MCF tumefactas).

Respecto a la puntuación total del índice SvdH modificado, se encontró correlación positiva significativa en APs periférica activas con:

- Edad.
- Duración de la APs.
- Sinovitis PD (*resultados no publicados*).
- Puntuación total de MASEI.
- Cuatro lesiones del índice MASEI: estructura, grosor, erosiones y calcificaciones.
- Subíndice *MASEI-daño estructural*.

Resultados Globales

Las dos siguientes tablas resumen los resultados del análisis:

	Índice Sharp van der Heijde modificado para APs						
	Puntuación pinzamiento articular manos	Puntuación pinzamiento articular pies	Puntuación pinzamiento articular total	Puntuación erosiones manos	Puntuación erosiones pies	Puntuación erosiones totales	Puntuación total índice
PT PD							
Presente	55,39±25,44	9,61±9,85	65,00±32,31	27,28±38,09	13,22±15,28	40,50±49,43	104,89±83,08
Ausente	55,67±21,11	9,89±10,67	65,55±25,53	18,00±20,38	8,44±13,96	26,44±31,24	95,55±51,08
p valor	0,976	0,949	0,962	0,418	0,428	0,378	0,595
SIA PD							
Presente	61,05±25,37	9,78±10,14	70,83±31,59	27,78±37,15	12,11±15,71	39,89±48,69	114,28±80,22
Ausente	44,33±15,60	9,55±10,08	53,89±23,10	17,00±23,31	10,67±13,49	27,67±34,16	86,11±56,16
p valor	0,046 *	0,9578	0,128	0,367	0,807	0,458	0,301
PT EG							
Presente	55,95±24,84	10,84±10,97	66,79±32,35	28,89±37,68	14,79±16,35	43,68±50,00	114,31±83,36
Ausente	54,37±22,18	7,00±6,65	61,37±23,77	13,00±14,74	4,12±5,54	17,12±14,90	82,50±35,06
p valor	0,873	0,277	0,635	0,128	0,019 *	0,046 *	0,175
SIA GS							
Presente	56,69±25,12	9,13±9,43	65,83±30,84	23,78±34,51	10,78±14,33	34,56±44,84	104,56±75,24
Ausente	56,69±25,12	13,00±13,56	61,50±25,64	26,50±27,60	16,50±18,57	43,00±44,92	106,75±70,27
p valor	0,339	0,617	0,776	0,869	0,592	0,746	0,957
Sexo							
Varón	57,00±27,68	11,23±10,27	68,23±33,20	34,23±38,14	13,00±15,05	47,23±50,33	120,82±77,80
Mujer	52,90±15,64	7,10±9,21	60,00±23,34	7,10±8,17	9,30±14,73	16,40±21,10	82,72±45,03
p valor	0,627	0,293	0,458	0,011 *	0,539	0,037 *	0,093
Patrón APs							
Periférico	50,47±19,51	9,90±9,30	60,38±25,37	16,95±20,30	11,76±13,91	28,71±60,67	93,24±145,67
Mixto	73,00±30,26	9,00±12,83	82,00±39,77	49,50±55,36	11,17±18,92	30,72±73,33	57,21±110,55
p valor	0,134	0,877	0,253	0,213	0,945	0,341	0,307

Tabla 16. . Tabla con resultados de asociación entre el índice Sharp van der Heijde modificado para artritis psoriásica y parámetros clínicos y ecográficos.

Datos no presentados por los autores en el artículo de Macía-Villa C y colaboradores pendiente de publicación. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos y se marcaron con un asterisco y en negrita. APs mixta implica afectación axial y periférica

	Índice Sharp van der Heijde modificado para APs						
	Puntuación pinzamiento articular manos	Puntuación pinzamiento articular pies	Puntuación pinzamiento articular total	Puntuación erosiones manos	Puntuación erosiones pies	Puntuación erosiones totales	Puntuación total índice
PT PD # Rho / p valor	+0,225/0,260	+0,040/0,844	+0,154/0,444	+0,189/0,346	+0,291/0,140	+0,244/0,222	+0,192/0,338
SIA PD # Rho / p valor	+0,599/ 0,001	+0,110/0,585	+0,506/ 0,007*	+0,429/ 0,026	+0,138/0,492	+0,384/ 0,048*	+0,396/ 0,041
PT EG # Rho / p valor	+0,334/0,089	+0,169/0,400	+0,289/0,144	+0,297/0,132	+0,398/ 0,040*	+0,371/0,057	+0,323/0,101
SIA EG # Rho / p valor	+0,470/ 0,013	+0,151/0,451	+0,418/ 0,030*	+0,376/0,053	+0,121/0,547	+0,366/0,061	+0,361/0,065
MASEI Rho / p valor	+0,314/0,111	+0,502/ 0,008	+0,405/ 0,036*	+0,508/ 0,007	+0,540/ 0,004*	+0,584/ 0,001*	+0,538/ 0,004
MASEI estructura Rho / p valor	+0,296/0,134	+0,343/0,080	+0,358/0,067	+0,464/ 0,015 *	+0,444/ 0,020*	+0,522/ 0,005*	+0,493/ 0,009 *
MASEI grosor Rho / p valor	+0,370/0,058	+0,311/0,114	+0,406/ 0,036*	+0,567/ 0,002	+0,459/ 0,016*	+0,612/ 0,001*	+0,532/ 0,004
MASEI erosión Rho / p valor	+0,299/0,130	+0,223/0,263	+0,307/0,119	+0,404/ 0,036	+0,310/0,116	+0,414/ 0,032*	+0,426/ 0,027
MASEI calcificación Rho / p valor	+0,559/ 0,002	+0,607/ 0,001	+0,676/ 0,001*	+0,612/ 0,001	+0,573/ 0,002*	+0,692/ 0,001*	+0,754/ 0,001
MASEI bursa Rho / p valor	-0,333/0,090	+0,099/0,624	-0,237/0,234	-0,166/0,407	-0,115/0,568	-0,169/0,399	-0,170/0,396
PD MASEI Rho / p valor	-0,076/0,708	+0,092/0,649	-0,072/0,722	-0,047/0,817	+0,199/0,319	+0,011/0,957	-0,042/0,836

Resultados Globales

PD OMERACT Rho / p valor	+0,024/0,906	+0,182/0,363	+0,031/0,879	+0,091/0,651	+0,406/0,036*	+0,173/0,389	+0,088/0,662
MASEI-actividad Rho / p valor	+0,171/0,394	+0,378/0,052	+0,245/0,218	+0,305/0,122	+0,439/0,022*	+0,398/0,04	+0,346/0,077
MASEI-daño estructural Rho / p valor	+0,498/0,008	+0,580/0,002	+0,589/0,001*	+0,539/0,004	+0,539/0,004*	+0,613/0,001*	+0,677/0,001
PCR Rho / p valor	+0,359/0,066	+0,386/0,047	+0,428/0,026*	+0,104/0,605	+0,078/0,698	+0,137/0,496	+0,287/0,146
VSG Rho / p valor	+0,196/0,326	+0,268/0,177	+0,243/0,222	+0,031/0,880	+0,045/0,822	+0,060/0,768	+0,199/0,320
DAS28 PCR Rho / p valor	+0,079/0,757	-0,097/0,702	+0,094/0,711	-0,094/0,709	-0,174/0,491	-0,029/0,909	+0,144/0,570
DAS28 VSG Rho / p valor	+0,032/0,900	+0,049/0,847	+0,053/0,836	-0,094/0,709	-0,069/0,785	-0,044/0,861	+0,128/0,612
MCF tumefactas Rho / p valor	+0,309/0,117	-0,127/0,527	+0,202/0,313	+0,396/0,041*	+0,170/0,398	+0,359/0,066	+0,270/0,173
Edad Rho / p valor	+0,364/0,062	+0,533/0,004*	+0,455/0,017*	+0,225/0,259	+0,460/0,016*	+0,341/0,081	+0,428/0,026*
Duración APs Rho / p value	+0,358/0,067	+0,135/0,503	+0,331/0,091	+0,512/0,006*	+0,316/0,109	+0,478/0,012*	+0,428/0,026*

Tabla 17. Correlaciones entre el índice Sharp van der Heijde modificado para artritis psoriásica y parámetros clínicos y ecográficos. Adaptación de tabla 3 de artículo de Macía-Villa C y colaboradores pendiente de publicación. Rho de Spearman. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos y se marcaron con un asterisco y en negrita. Se marcan con "#" los resultados no publicados en el artículo.

Resumen de la aportación del artículo: la aportación de este artículo a la evidencia actual es la relación entre afectación de entesis y la progresión radiológica axial y periférica, relacionadas fundamentalmente con el índice de cronicidad de entesis o afectación entesopática crónica. El artículo resalta el hecho de que la afectación entésica no refleja solo una afectación local, sino que se correlaciona con la afectación sistémica de la enfermedad, en este caso con el daño radiográfico estructural tanto axial como articular periférico.

5.7. ARTÍCULO 7: REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DEL ÍNDICE MASEI EN LA LITERATURA

5.7.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La selección de estudios se resume en el siguiente diagrama de flujo:

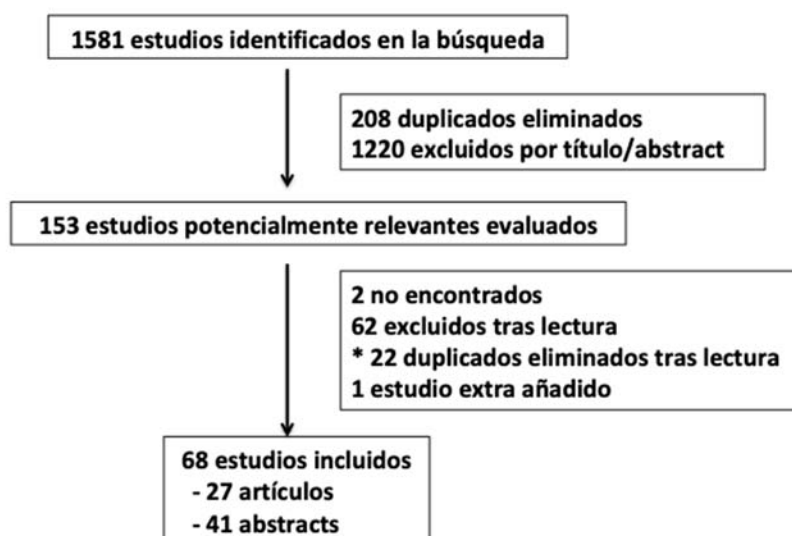


Figura 25. Diagrama de flujo de la selección de estudios. Adaptación de la figura 1 del artículo de Macía y De Miguel(72). "No encontrados" se refiere a estudios no disponibles para su lectura. * Se realizó una segunda ronda de eliminación de estudios duplicados al encontrar tras su lectura publicaciones idénticas con distinto título en distintas revistas.

La búsqueda inicial en las bases de datos identificó 1.581 estudios, a los que se añadió uno más identificado en la bibliografía de los artículos revisados. Tras el cribado señalado en el diagrama, se incluyeron en el análisis final 68 estudios que cumplieron el criterio de inclusión.

5.7.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS

De los estudios seleccionados, 27 (40%) estudios eran artículos y 41 (60%) eran comunicaciones a congresos. Las características generales se describen ampliamente en las tablas publicadas, pero los principales datos

sintetizados respecto a los artículos científicos son:

- Desde su aparición en 2009, el año 2016 fue el año en el que se publicaron mas artículos utilizando el índice MASEI.
- La mayoría de los estudios que utilizaron MASEI tuvieron un diseño transversal 22 (81%), seguidos por estudios prospectivos 4 (15%) y sólo un estudio (4%) retrospectivo.
- El índice MASEI se seleccionó principalmente para estudios de EspAs y enfermedades relacionadas en 12 (44%) publicaciones, seguido de APs y AR ambas en 5 (19%). Pero hay estudios anecdóticos de uso de MASEI en Behçet, fibromialgia, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Sjögren, gota, condrocalcinosis, y esclerosis sistémica(73–78).
- Todos los artículos publicados se centran en población adulta. Sin embargo, se encontraron tres comunicaciones a congresos que utilizaron MASEI en edad pediátrica(79–81).
- Cuatro autores publicaron propuestas de modificaciones del índice original(33,62,64,82).

5.7.3. ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS ENCONTRADOS DE LAS DIFERENTES DIMENSIONES DE VALIDEZ DEL FILTRO OMERACT

Las características de los estudios seleccionados tras analizarlos con el filtro OMERACT se describen ampliamente las tablas publicadas, pero los principales datos sintetizados respecto a los artículos científicos son:

- **Factibilidad:** valorada en 3 (11%) estudios.
- **Fiabilidad:** valorada en 12 (44%) estudios con resultados buenos a excelentes, principalmente con CCI (66%) más que con test de kappa o con porcentaje de acuerdo entre lectores.
- **Validez de constructo:**
 - **Con biomarcadores:**
 - PCR y VSG: valorada en 5 (18%) estudios.
 - HLA B27: valorada en 2 (7%) estudios.
 - **Con exploración clínica:** valorada en 13 (48%) estudios. Principalmente enfocados en edad, género e índices de actividad de enfermedad.

Resultados Globales

- **Con otras técnicas de imagen:** valorada en 2 (7%) estudios, ambos con radiografías simples.
- **Respuesta al tratamiento:** ningún artículo valora este elemento del filtro OMERACT, sin embargo tres comunicaciones a congresos sí lo hacen(83–85) valorando el cambio del índice MASEI en pacientes con EspA en tratamiento con fármacos anti TNF.
- **Validez discriminante:** valorada en 16 (59%) estudios. De ellos, siete aportan puntos de corte del índice MASEI para el diagnóstico de EspA (18 puntos)(54), EspA precoz (18 y 20 puntos)(86,87), APs (20 puntos)(62), Behçet (4.5 puntos)(73), fibromialgia (3.5 puntos)(74) y fiebre mediterránea familiar (3.5 puntos)(75).

Resumen de la aportación del artículo: este trabajo es una revisión sistemática de la evidencia de la utilización del índice MASEI desde su descripción. El índice MASEI es probablemente el más utilizado en la actualidad, y el mejor validado en la literatura reciente.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. ANALIZANDO LA TUMEFACCIÓN DE METACARPOFALÁNGICAS EN ARTRITIS PSORIÁSICA

La tumefacción de MCFs en APs es un hecho frecuente, y hasta ahora siempre asumido por los clínicos como secundario a sinovitis subyacente. Sin embargo, como hemos comentado, la afectación periférica de la APs es mucho más compleja, con numerosas estructuras implicadas que pueden participar (sinovial, tendón, paratenon, entesis, cortical, bursas). Algunos autores incluso han planteado el término "*órgano articular*"(88) similar al histórico "*órgano entesítico*". Con la aparición en escena de la paratenonitis como lesión de potencial relevancia en la enfermedad, y específicamente en una localización como la MCF donde la confluencia con sinovitis era esperable, un estudio de prevalencia y asociación entre ambas, y con la expresión clínica de inflamación local, podía resultar interesante.

En nuestro artículo(68), la exploración ecográfica encontró más MCFs con hallazgos patológicos (35% MCFs) que la exploración clínica (28% MCFs), hallazgo acorde con la ya conocida superior sensibilidad de la ecografía frente a la exploración para la detección de sinovitis en APs(40,41,89). De las MCFs afectas con algún tipo de lesión ecográfica, la más frecuente era sinovitis en EG (con paratenonitis en EG en números absolutos en un cercano segundo lugar, 23 vs. 19), y en un 39% de las MCFs coincidían sinovitis y paratenonitis.

La prevalencia de pacientes con paratenonitis en EG de nuestra muestra (70%) fue muy similar a la encontrada en el estudio de Gutierrez y colaboradores (65.8%)(31), pero superior a la de Zabotti y colaboradores (54.1%)(34). Esta diferencia puede explicarse porque estos últimos autores valoraron un menor número de MCFs (restringiendo la selección a las dos más sintomáticas), lo que puede infraestimar la prevalencia de paratenonitis, ya que en nuestra serie hasta un 27% de MCFs sin tumefacción presentaron paratenonitis. Este es un hallazgo encontrado también en otros estudios(33) en los que la exploración de las MCFs de sólo una mano frente a la de ambas

bajó la sensibilidad de detección de paratenonitis en EG de 95.2% a 57.1%, y de paratenonitis PD de 92.9% a 50%(38).

Respecto a la asociación con tumefacción clínica, la lesión con mayor correlación fue la paratenonitis PD seguida de cerca por la sinovitis PD. Estudios previos(39,40) ya habían señalado la falta de fiabilidad en pacientes con APs entre la exploración clínica de MCFs tumefactas y la predicción de sinovitis subyacente, a diferencia de pacientes con AR(39). Estos autores postulan que en la APs, dada la importante implicación de las estructuras periarticulares en la inflamación de la MCF, la exploración clínica sería insuficiente para valorar la causa de la tumefacción, y las pruebas de imagen serían más precisas. Todos estos hallazgos indican que, cuando un clínico palpa una MCF tumefacta en un paciente con APs, debería pensar no sólo en la existencia de una sinovitis, sino también de una posible paratenonitis o en la combinación de ambas como juicio clínico más probable. Si esto tiene implicaciones pronósticas o terapéuticas es algo que habrá que estudiar en el futuro, pues son hallazgos hasta ahora desconocidos y la etiopatogenia podría tener ciertas peculiaridades.

Algunos estudios señalan una tendencia inversamente proporcional entre la prevalencia de paratenonitis y el tiempo de evolución de APs(31,34), por lo que en nuestra muestra formada por APs evolucionadas la prevalencia de paratenonitis podría estar infraestimada. Sin embargo, como se ha comentado, nuestra prevalencia es similar a la del estudio de Gutierrez y colaboradores a pesar de que su serie la conformaban APs de inicio reciente (13.2 ± 3.67 meses) mientras que la nuestra lo hacían APs de larga evolución (109 ± 101 meses). Además, existe otro estudio que evalúa APs precoces encontrando prevalencias bajas de paratenonitis(90). Por tanto, basándonos en nuestra serie y en la revisión de publicaciones previas, nosotros no confirmaríamos esa tendencia temporal. Nuestra hipótesis es que la presencia de paratenonitis pueda relacionarse con el grado de actividad inflamatoria o con ciertos fenotipos de la APs, pero no con su tiempo de evolución.

La fiabilidad intra e interlector encontrada en nuestro estudio para la definición actual de paratenonitis(31), a falta de que se acuerde una oficial por parte del grupo OMERACT, parece tener buenos resultados (incluso

superiores a los de sinovitis). Este es el primer estudio que explora la fiabilidad ecográfica de paratenonitis en EG y PD en APs, habiéndose además realizado con vídeos que se acercan más a la práctica real.

6.2. PARATENONITIS COMO ENTESIS FUNCIONAL: DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA

El concepto de entesis clásica se restringe a áreas donde tendones, ligamentos, cápsulas articulares o fascias se insertan en huesos, donde más allá de existir una sencilla estructura de anclaje se crea un entorno complejo que es la base fisiopatológica de las EspAs y la APs: el *órgano entesítico*(9). Además, existen las *entesis funcionales*, que sin tener esa exacta configuración anatómica comparten las mismas características biomecánicas e histológicas(11–14) basadas en la existencia de los mismos componentes: hueso subcondral, cavidad sinovial, fibras tendinosas, y especialmente fibrocartilago sesamoideo. Entre estas *entesis funcionales*, como ya se ha comentado, se encuentra el sistema estabilizador de bandas del tendón extensor a su paso por el dorso de la MCF. El entorno creado a este nivel por el sistema de bandas tendinosas(16,17), los sistemas estabilizadores (retináculo), el fibrocartilago sesamoideo de las fibras palmares del tendón extensor a su paso por la MCF(18), y la cercanía de la cortical del metacarpo, describen un ambiente muy similar a una entesis clásica. Sabemos que puede existir inflamación del paratenon del tendón a ese nivel (paratenonitis) y seguramente también del retináculo y bandas adyacentes del sistema de anclaje, por tanto si entendemos el microambiente del extensor a nivel de la MCF como una entesis funcional podríamos pensar que la paratenonitis fuera una lesión relacionada con entesitis en localizaciones clásicas. Este hecho ya había sido considerado por algunos autores(11,21,32,34), pero nunca demostrado.

Basándonos en esta premisa, en nuestro estudio(70) evaluamos la relación de paratenonitis con la afectación de entesis clásicas en APs, utilizando el índice MASEI y un subanálisis exhaustivo de subtipos de PD en entesis. Encontramos que la paratenonitis, tanto en EG como PD, se asocia

con la afectación de las entesis clásicas, predominantemente con lesiones inflamatorias(45,53,62–64) (PD y bursa) y de forma aislada con erosiones. Por tanto, en APs la paratenonitis parece ser una lesión relacionada con entesitis, como se intuía por las teorías fisiopatológicas y anatómicas de las entesis funcionales.

Respecto a la relación de paratenonitis con parámetros de actividad de APs, un único estudio lo ha valorado(38). En él, la paratenonitis en EG no se correlacionó con ningún índice clínico compuesto ni con parámetros clínicos, pero la paratenonitis PD sí se correlacionó de manera significativa (sólo en el contexto del índice ecográfico de entesis PsASon 22, no con PsASon 13) con PASDAS (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*), DAPSA, EVA (*escala visual analógica*) del médico y VSG. En nuestra muestra (*datos no publicados*), sólo disponíamos de PCR, VSG y DAS28 (*Disease Activity Score 28*) como parámetros de actividad inflamatoria general, y en un análisis de asociaciones tanto por T de Student como por Rho de Spearman, ni la paratenonitis en EG ni PD mostraron ninguna relación significativa.

6.3. RELACIÓN ENTRE ENTESIS CLÁSICAS, PARATENONITIS Y SINOVITIS

La entesitis como lesión cardinal de la APs es un concepto muy arraigado en el estudio y comprensión de la enfermedad en los últimos años(91). La duda de algunos expertos es dónde posicionar otra lesión periférica tan importante en esta enfermedad como es la sinovitis, considerada por algunos autores como secundaria a entesitis(9). Y la situación se ha hecho más compleja si intentamos además posicionar otra lesión periférica de reciente aparición pero, como se ha ido exponiendo, gran potencial relevancia, como la paratenonitis. Hasta la fecha, ningún estudio había abordado la inter-relación entre estas tres lesiones (entesitis, sinovitis y paratenonitis) en APs.

De acuerdo con el modelo sinovio-entésico de McGonagle(10), la entesis es la localización inicial de inflamación en APs, pudiendo aparecer de manera secundaria a nivel sinovial. Recientes análisis en modelos animales apoyan esta teoría(92,93), del mismo modo que algunos estudios han

demostrado la existencia de entesitis en pacientes con psoriasis sin clínica articular(94–96). En nuestro estudio(70), la sinovitis a nivel de MCF en APs no se relacionó en el análisis de asociación ni correlación con ninguna lesión de entesis ni ningún subtipo de PD de entesis (excepto el hallazgo aislado de una correlación inversa entre sinovitis PD y bursitis: $Rho -0.405$ con $p 0.036$). Sin embargo, la paratenonitis sí se relacionó con lesiones de entesis (especialmente inflamatorias), y también se encontró asociación entre paratenonitis y sinovitis. Aunque nuestro estudio no explora causalidad, los hallazgos de relación entre paratenonitis con sinovitis y entesitis, y la falta de asociación entre sinovitis y entesitis, podrían reforzar las teorías que postulan que la lesión primaria en APs se produce en la entesis, y de forma secundaria en la sinovial.

6.4. ESTUDIO ECOGRÁFICO DE LA ENTESOPATÍA EN APs

6.4.1. UTILIZACIÓN DEL ÍNDICE MASEI EN LA LITERATURA

La detección clínica de sinovitis en APs ha demostrado tener menos sensibilidad que la valoración ecográfica, y sin embargo esta menor sensibilidad y especificidad no ha supuesto una excesiva inquietud para el clínico en la valoración cotidiana de sus pacientes. Del mismo modo, sigue predominando la valoración clínica de la entesitis a pesar de su baja sensibilidad y fiabilidad en APs y EspA(55), infravalorando la afectación de este dominio de la enfermedad al detectarla sólo en un tercio de los pacientes(97). Además, el dolor a la palpación de una entesis puede tener múltiples orígenes (no siempre inflamatorios), y a su vez las entesis pueden no presentar dolor a la presión y tener afectación por pruebas de imagen, como se demuestra en nuestro estudio(71) donde un 38% de pacientes cuyas entesis por el índice clínico MASES no eran dolorosas sí presentaban entesitis por ecografía Doppler. Esto ha hecho que la entesitis esté infravalorada como un criterio objetivo en la valoración de la actividad en estos pacientes. Por esta razón, de nuevo en este campo la ecografía ha supuesto una mejora en la evaluación respecto a la exploración clínica(44–

50), y han aparecido en los últimos años distintos índices ecográficos de valoración de entesis entre los que está el índice MASEI.

Nuestra intención al realizar una revisión sistemática de la literatura por primera vez sobre el uso del índice MASEI era reforzar la idea de que es el índice ecográfico de entesis más completo (al ser el primero en haber incorporado definiciones OMERACT, entesis de miembros superiores y señal Doppler) de forma objetiva, y facilitar la difusión de la exploración ecográfica de entesis. Tras realizar dicha revisión(72), encontramos que MASEI es un índice ampliamente usado en publicaciones, de distribución universal, con una buena fiabilidad y reproducibilidad, y con validez de constructo y discriminante demostradas. Es en estudios de respuesta a tratamiento donde su utilización no está aún implementada. MASEI, además, demuestra ser un índice ecográfico de entesis adaptable a las necesidades de cada estudio, permitiendo hacer valoraciones a nivel de paciente (haciendo una evaluación general) o a nivel de entesis (haciendo un estudio exhaustivo en cada una de sus localizaciones y de cada una de sus lesiones).

El índice MASEI, además de haber demostrado correlación con ASDAS-PCR (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)(98), reforzó con su aparición en 2009 la valoración diferencial de lesiones inflamatorias y estructurales de entesis que se había iniciado con el índice SEI (*Sonographic Enthesis Index*)(53) dos años antes, con la distinción de que fue el primero en hacerlo utilizando como se ha señalado la definición OMERACT de lesiones ecográficas en entesis(56,57).

Pero al mismo tiempo, MASEI planteó un carácter diferencial respecto a la definición OMERACT de entesopatía. El índice de De Miguel y colaboradores(54) incluyó la valoración de bursas (en la inserción distal del tendón rotuliano y en el tendón de Aquiles) que OMERACT no considera como lesión elemental inflamatoria de entesis, y también añadió una definición distinta de PD en entesis: mientras que OMERACT restringe la existencia de señal PD a los 2 milímetros más cercanos a la cortical ósea, PD MASEI engloba aquella señal presente en todas las estructuras que conforman la entesis siguiendo la teoría del *órgano entesítico* de McGonagle(9): tendón cercano a la entesis incluyendo paratenon, bursa, y cortical adyacente. Como ya se ha argumentado, restringiéndonos a APs, la

definición de PD MASEI podría suponer una pérdida de especificidad en el diagnóstico de entesitis al cubrir una zona anatómica mayor, pero a cambio de ganar una mayor sensibilidad al cambio, y habiendo demostrado una buena fiabilidad, reproducibilidad, y asociación con otros dominios de la enfermedad.

6.4.2. APLICACIÓN DEL ÍNDICE MASEI EN ARTRITIS PSORIÁSICA

El índice MASEI fue inicialmente creado y validado para EspA, y posteriormente ha demostrado tener validez discriminante en distintas enfermedades a través de distintos puntos de corte en su calificación (72), incluyendo la APs(62,82). Sin embargo, hasta ahora no se había realizado un análisis de la fiabilidad del índice MASEI específico en APs, ni de la prevalencia y fiabilidad de cada una de las lesiones de entesis que lo conforman en esta enfermedad. Hacer este estudio se presuponía relevante por dos motivos. En primer lugar, porque la ecografía músculo-esquelética necesita demostrar su fiabilidad y tener definiciones claras para que exista validez y consenso en su utilización. Y en segundo lugar, porque existen escasos trabajos en la literatura centrados en la entesopatía de la APs, con series de pacientes que no mezclen EspA y APs, y cada vez más expertos abogan por hacer una diferenciación y estudiar esta enfermedad por separado(91).

La comparación de prevalencias y fiabilidades de las lesiones entesíticas encontradas en nuestro estudio(69) es compleja, ya que publicaciones previas utilizaron series heterogéneas de pacientes con EspA y APs, y estudios previos han demostrado que su comportamiento es diferencial(45). Sin embargo, de forma global, los hallazgos son similares en prevalencia a publicaciones previas, con las alteraciones en la ecoestructura del tendón de la entesis como principal lesión, y resultados ligeramente superiores en cuanto a fiabilidad en nuestro trabajo, con los mejores valores alcanzados en erosiones, PD y bursas. La fiabilidad y prevalencia encontradas en cuanto a PD MASEI y PD OMERACT en nuestros estudios de APs(69) y de EspA y APs(71) fue prácticamente igual: en Macía y colaboradores PD MASEI presentó PABAK 0.860 y prevalencia 81.5%

pacientes (vs. kappa 0.920 y prevalencia 84.2% en Molina y colaboradores), y PD OMERACT presentó PABAK 0.864 y prevalencia 66.7% pacientes (vs. kappa 0.860 y prevalencia 73.7% en Molina y colaboradores)

Tampoco se había hecho hasta la fecha un análisis de fiabilidad de evaluación de entesis en APs desde la perspectiva de la localización(69). Encontramos que las localizaciones más fiables eran el tendón del tríceps, el tendón rotuliano distal, y el tendón de Aquiles. Un hallazgo llamativo fue la baja prevalencia de erosiones (5.8%) encontrada en la serie tratándose de una muestra de APs periféricas evolucionadas. Este hecho puede explicarse por la osteoformación inherente a las EspA, y sobre todo a la APs, que es capaz de hacer desaparecer erosiones en entesis con el paso del tiempo(99). Existe un estudio centrado en entesis y APs(49), en este caso en pacientes de corta evolución, pero se debe ser muy cauto a la hora de dar como válidas las conclusiones que se puedan sacar a la hora de comparar sus hallazgos con nuestros datos. Perrota y colaboradores(49) encuentran en su serie la aparición precoz de entesofitos y calcificaciones (en nuestra serie de APs tardías fueron las segundas lesiones más prevalentes), y la alteración de la ecoestructura y el engrosamiento del tendón de la entesis (que en nuestra serie fueron la primera y tercera lesiones más prevalentes). Podría ser un hecho a tener en cuenta cómo determinadas lesiones aparecen en etapas precoces de la enfermedad y se mantienen a lo largo del tiempo sin modificarse.

Gracias a este tipo de estudios en profundidad de varias entesis y lesiones ecográficas, como permite hacer el índice MASEI (a nivel de paciente y de entesis), podemos ver la variabilidad de prevalencia de lesiones entre diferentes entesis, y valorar que a la hora de hablar sobre lesiones entesíticas en APs, quizás no sólo debemos saber si manejamos series precoces o tardías, sino también qué entesis vamos a estudiar para saber qué lesiones explorar, qué prevalencias esperar encontrar y con qué fiabilidades ecográficas contar. A día de hoy, contamos con datos preliminares para ello.

6.4.3. LA SEÑAL DOPPLER EN LA ENTESIS DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA

6.4.3.1. CONCEPTOS GENERALES

Las entesis en condiciones normales son estructuras inervadas pero escasamente vascularizadas(100), sin embargo en el contexto de un proceso inflamatorio (entesitis) reciben un aumento de vascularización desde distintas localizaciones(10,101). Una de las fuentes de vascularización de una entesis es el hueso subcondral al que se ancla, desde donde emergen numerosos vasos comunicantes transcorticales (que en resonancia magnética generan imágenes de osteítis) que se acumulan en la unión entre el fibrocartilago calcificado y el no-calcificado(102–104). Esta zona vascular cercana a la cortical es el área ecográfica a la que se restringe la definición de PD de entesis el grupo OMERACT(57). Sin embargo, la entesis también recibe vascularización desde el paratenon y el propio tendón(101), hallazgo que va acorde con el modelo de *órgano entesítico*, en el que se basa la definición del PD MASEI, y es compartida con el grupo GRAPPA(58).

La entesis, como se puede apreciar, a pesar de ser una localización anatómicamente demarcada, tiene importantes diferencias conceptuales entre grupos de expertos. Avanzar en el conocimiento de la entesitis y de su afectación inflamatoria, en la que la señal Doppler es su lesión estandarte(63), es relevante en la valoración del dominio entesis en APs y EspA. Y por tanto, también avanzar en la comprensión de la delimitación de su localización. Estas diferencias de concepto hacían necesario un estudio en profundidad de diferentes tipos de PD: de sus prevalencias, fiabilidades, y sobre todo sus asociaciones con otros dominios de la enfermedad.

6.4.3.2. PREVALENCIA DE LA SEÑAL DOPPLER EN ENTESIS EN ARTRITIS PSORIÁSICA

Analizando algunas series de APs que utilizan el índice clínico SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canadá*), la media de entesitis clínica tiene una prevalencia entre el 27%(105) y el 35%(97), y las 3

entesis con mayor afectación son epicóndilo (no incluido en MASEI), fascia plantar y tendón de Aquiles(97). Sin embargo, en nuestras series(69,71) con valoración ecográfica exhaustiva, todas las entesis tienen un porcentaje acumulado similar de afectación en escala de grises en torno al 30-35% (excepto el tríceps, que era menor)(69), y entre el 81.5%(69) y el 84.2%(71) de pacientes tienen PD en al menos una localización, encontrándose además en este último estudio una baja asociación entre la entesitis ecográfica y la clínica por índice MASES. Wervers y colaboradores encontraron también una prevalencia muy elevada en su subgrupo de APs establecidas con PD MASEI en el 96% de los pacientes(82), en su caso añadiendo la entesis epicondílea al índice MASEI. Estos hechos potencian la ya demostrada disociación clínico-ecográfica de la valoración de entesis, situando aún más los índices clínicos en APs en una posición inespecífica: pueden obviar entesis activas a nivel ecográfico, o encontrar dolor sin implicar entesitis (ya que puede deberse a múltiples causas)(106).

6.4.3.3. SUBTIPOS DE SEÑAL DOPPLER EN ARTRITIS PSORIÁSICA

Otros autores habían explorado previamente diferentes tipos de PD en entesis en EspA(52,102,103,107), pero no de forma específica ni mayoritaria en APs. En nuestro trabajo(69), los subtipos de PD en entesis (PD OMERACT, MASEI, intra-tendón y bursa) en pacientes con APs demostraron tener una buena fiabilidad, pero lo más interesante fue el hallazgo de que, cuando en una entesis existía señal PD, siempre estaba presente en más de una de las cuatro localizaciones mencionadas.

En cuanto a la validez del concepto de entesitis Doppler circunscrito a los 2 mm adyacentes al tendón (definición OMERACT) frente al concepto de órgano entésico (definición MASEI), en el estudio de D'Agostino de 2003(52) se consideraba el PD OMERACT como totalmente específico de EspA y APs, mientras que en trabajos posteriores se redujo esta especificidad (aunque se la seguía considerando muy alta), relegando a la señal Doppler intratendón no yuxtacortical a una posición fundamentalmente mecánica. Por el contrario, en el estudio de Naredo y colaboradores de 2010(102), la señal en el tendón de la entesis no sólo fue un hallazgo frecuente (57.9% pacientes), sino

ligeramente mayor que PD OMERACT (47.2%). En nuestra cohorte de APs con artritis(69), el 81.5% de los pacientes tenían PD tendón en al menos una entesis, y de ellos el 63% también tenían simultáneamente PD OMERACT y PD MASEI, lo que quizás aleja la idea de que este subtipo de PD en entesis tenga un carácter exclusivamente mecánico (siempre y cuando su valoración se restrinja al área tendinosa cercana a la inserción cortical de la entesis).

Es cierto que PD OMERACT es el subtipo de Doppler en entesis más específico, el más localizado o circunscrito (junto con PD bursa), y un hallazgo precoz en APs (95.5% de pacientes con APs precoz con PD OMERACT en al menos una entesis)(49). Sin embargo, a la vista de los datos previamente publicados y a los expuestos en nuestros trabajos, planteamos que PD OMERACT, a pesar de ser uno de los pilares de la entesitis ecográfica(108), al restringirse a los 2 milímetros de entesis más cercanos a la cortical ósea se aleja del concepto de *órgano entesítico* que es la piedra angular de la fisiopatología de la APs, y que el resto de subtipos de PD, especialmente PD MASEI (que integra a todos ellos) tienen una fiabilidad y correlación con otros dominios de la enfermedad igualmente válidos y aporta mayor sensibilidad.

6.4.3.4. DOPPLER EN ENTESIS EN ARTRITIS PSORIÁSICA Y RELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS DE RESPUESTA Y SENSIBILIDAD AL CAMBIO

Hasta el momento, sólo se habían analizado distintos tipos de PD en entesis de EspA como respuesta a la introducción de terapia(102), no se había explorado su comportamiento en relación a variables clínicas de respuesta entre "respondedores" y "no-respondedores" al tratamiento. En el estudio de Naredo y colaboradores de 2010(102), tanto la señal PD en el tendón de la entesis como PD OMERACT demostraron ser lesiones con respuesta a tratamiento con antiTNF (incluso levemente superior PD tendón respecto a PD OMERACT tras 6 meses de tratamiento, 26.9% vs 29.9%).

Estos hechos junto con los altos porcentajes de entesitis PD encontrados en nuestras series (81.5-84.2%)(69,71) y las comentadas (96%)(82), nos llevaron a pensar que este dominio se asociaba con mayor actividad general de la enfermedad. Esto ya había sido propuesto(105) y se

dejaba entrever en nuestra serie de EspAs y APs pendientes de inicio o cambio de tratamiento biológico(71). Debido a esto, realizamos un estudio (artículo de Molina J y colaboradores pendiente de publicación) encontrando asociaciones estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento biológico entre la mejoría de las señales PD MASEI y PD OMERACT y múltiples parámetros de actividad de APs (como BASDAI, EVA global del paciente y DAS28). Esto podría traducir la gran importancia del dominio entesítico en la APs. Además, en nuestro estudio de sensibilidad al cambio (artículo de Molina J y colaboradores pendiente de publicación) encontramos que la inclusión de la entesis del epicóndilo lateral del codo incrementaba el índice de puntuación total, pero no añadía valor discriminativo ni asociación con parámetros de actividad superiores a los del índice MASEI sin esta entesis extra.

Otro territorio escasamente explorado hasta ahora había sido la sensibilidad al cambio del PD en entesis(102,109–111). La sensibilidad al cambio valora la capacidad de un instrumento de medir un efecto significativo que ocurre por encima de un nivel de casualidad. Por el contrario, la respuesta al tratamiento detecta un cambio clínicamente relevante que beneficia a un paciente. Nuestro estudio (artículo de Molina J y colaboradores pendiente de publicación) trató de explorar ambos, y los resultados fueron similares a los previos demostrando que el PD en entesis en EspA y APs es sensible al cambio al utilizar terapia biológica, no sólo con diferencias prospectivas significativas sino también a través del error estándar de estimación (EEE) a los 3 y 6 meses del inicio, con rangos de variabilidad mayores de los atribuibles al azar. Además, a través de un subanálisis encontramos que los pacientes "respondedores-PD" se asociaban con otras medidas de actividad de enfermedad, lo que podría correlacionar la actividad en entesis con el estado general de la patología, y podría ser útil para una valoración holística del paciente.

Teniendo en cuenta lo previo, es interesante conocer que algunos autores han estudiado las lesiones entesíticas en dos subgrupos: agudas o inflamatorias, y crónicas y estructurales. Hasta la fecha, existen 5 publicaciones que traten de forma directa o indirecta este tema(45,53,62–64), pero todos estos autores están de acuerdo en qué lesiones ubicar en cada

grupo. En el primero: la ecoestructura y el grosor del tendón de la entesis, la señal Doppler, y las bursas. En el segundo grupo: las erosiones, y los entesofitos y calcificaciones. De cara a futuros índices ecográficos en EspA y APs, sería importante valorar el propósito del índice (diagnóstico, valoración de actividad...), ya que, como ha sido sugerido por algunos expertos(106), convendría ponderar en ellos de manera distinta estos subgrupos de lesiones entésicas, por ejemplo dando mayor relevancia a las lesiones inflamatorias.

6.5. RELACIÓN ENTRE AFECTACIÓN ECOGRÁFICA PERIFÉRICA Y DAÑO RADIOGRÁFICO EN APs

La afectación radiográfica de la APs, tanto periférica como axial, traduce el daño acumulado de la enfermedad, y por tanto es esperable encontrar asociaciones con limitación funcional y parámetros de calidad e incluso de esperanza de vida(7). También se han descrito factores predictores de daño estructural en APs precoces, como la sinovitis, el PD en entesis y la afectación estructural de entesis (medida por índice GUESS)(112). Sin embargo, la relación entre la afectación radiológica en EspA y los dominios inflamatorios periféricos (entesis, sinovial, paratenon) es un campo poco estudiado, y aún menos de forma específica en APs.

A la hora de valorar la asociación de las lesiones radiográficas, que son crónicas y acumulativas, con la entesopatía en APs, planteamos que era interesante analizar las lesiones entésicas por los dos subgrupos ya comentados: agudas o inflamatorias, y crónicas o estructurales(45,53,62–64). De este modo, hemos podido comprobar (artículo de Macía-Villa C y colaboradores pendiente de publicación) cómo las lesiones crónicas (*MASEI-daño estructural*) se correlacionan mejor que las agudas (*MASEI-actividad*) con el daño óseo acumulado, y dentro de ellas el engrosamiento del tendón de la entesis y los entesofitos. Por el contrario, el PD en entesis, a pesar de ser una lesión con alta prevalencia en nuestra muestra y un estandarte de la entesitis en APs, apenas se asocia con el daño radiológico. Una posible explicación es que la señal Doppler expresa un daño actual, mientras que las erosiones y el pinzamiento articular que se valoran en las radiografías son la

consecuencia de un daño acumulado efecto de múltiples episodios de inflamación, daño cortical y osteoformación típico de la APs.

El estudio más completo publicado hasta la fecha en pacientes con APs que ha valorado la relación de afectación radiográfica con otros dominios de la enfermedad, también encontró asociación entre éste índice ecográfico de entesis y el daño radiológico acumulado a nivel periférico(64). Su serie también estaba formada por APs evolucionadas y utilizaron el índice MASEI, pero a nivel radiológico escogieron el método modificado de Steinbrocker. La diferencia con nuestro estudio (artículo de Macía-Villa C y colaboradores pendiente de publicación) es que Polachek y colaboradores sólo encontraron asociación entre sacroilitis y *MASEI-daño estructural*, mientras que nosotros también la encontramos con *MASEI-actividad*. Una posible explicación de este hecho es que nuestra muestra tenía una mayor afectación periférica que la suya, y ya se ha comentado la relación de artritis clínica con sinovitis y paratenonitis, y de estas con lesiones inflamatorias de entesis(68,70).

Otros autores han estudiado la relación entre las entesis y el daño radiológico, pero en EspA y no específicamente en APs: en EspA precoces no se ha demostrado asociación entre el índice BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) y MASEI(87,113) pero sí una mayor progresión de la puntuación del BASRI al año en pacientes con un MASEI basal ≥ 18 (87), y en espondilitis anquilosante no se ha encontrado asociación entre sacroilitis y lesiones crónicas de entesis(53).

Una de las hipótesis de esta tesis doctoral era que la paratenonitis se relacionara con el daño radiológico axial en APs, una teoría a valorar especialmente en la afectación de articulaciones sacroiliacas tras la demostración de que la paratenonitis es una lesión relacionada con el dominio de la entesis(70). Esta asociación entre paratenonitis y sacroilitis en APs no fue encontrada en nuestra muestra, quizás por la limitación de la escasa prevalencia de sacroilitis en la misma (7 pacientes, 27%). Respecto a la sinovitis, tampoco se encontró asociación con sacroilitis, pero como era esperable al igual que en otras enfermedades inflamatorias erosivas como la AR, se encontró asociación tanto con el pinzamiento articular como con las erosiones periféricas, principalmente sinovitis PD. También encontramos

relación entre paratenonitis en EG y la presencia de erosiones periféricas, tanto articulares(70) como de entesis (*resultados no publicados*)

Unificando los hallazgos previamente publicados con los aportados en nuestro trabajo, se confirma que la APs es una enfermedad potencialmente erosiva y deformante desde sus etapas más tempranas, con factores clásicos implicados que se consolidan y nuevos dominios de enfermedad que también intervienen y que podría ser importante tener en cuenta.

CONCLUSIÓN

CONCLUSIONES

- I. La paratenonitis es una lesión que presenta buena fiabilidad ecográfica. Su prevalencia es similar a la de sinovitis a nivel de metacarpofalángicas de pacientes con artritis psoriásica, pero su correlación con tumefacción clínica local es superior.
- II. En artritis psoriásica, la paratenonitis, a diferencia de la sinovitis, es una lesión relacionada con la afectación entésica global del paciente.
- III. Las lesiones más prevalentes en la ecografía de entesis en APs son las alteraciones de la ecoestructura del tendón en su área de inserción entésica y los entesofitos, y las más fiables las erosiones y la señal power Doppler.
- IV. La entesitis en artritis psoriásica activa, demostrada mediante power Doppler ecográfico es un hallazgo muy frecuente, hasta en el 84.2% de los pacientes en nuestros trabajos. La fiabilidad de distintas definiciones de Doppler de entesis es similar, siendo PD MASEI la más sensible al abarcar un área más cercana al concepto clásico de *órgano entesítico*.
- V. La entesitis es una lesión focal a nivel anatómico, pero en nuestros estudios parece emerger como una manifestación sistémica a nivel fisiopatológico al relacionarse con distintos dominios de la artritis psoriásica.
- VI. La entesopatía en artritis psoriásica se relaciona con daño radiográfico tanto articular como sacroiliaco, con mejor correlación con subíndices ecográficos de daño crónico/estructural de entesis (erosiones y entesofitos) que agudos/inflamatorios (estructura, grosor, bursas, señal Doppler).
- VII. El análisis de la literatura ha demostrado que el índice MASEI se usa frecuentemente y muestra ser fiable, factible, válido, reproducible, con sensibilidad al cambio y respuesta a la terapia biológica no sólo en espondiloartritis sino también en artritis psoriásica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bustabad Reyes MS, Sivera Mascaró F. EPISER2016: estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España. 2018.
2. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):210–2.
3. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017 01;56(8):1251–3.
4. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Dec 19;386(10012):2489–98.
5. Szentpetery A, Healy GM, Brady D, Haroon M, Gallagher P, Redmond CE, et al. Higher Coronary Plaque Burden in Psoriatic Arthritis Is Independent of Metabolic Syndrome and Associated With Underlying Disease Severity. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2018;70(3):396–407.
6. Rose S, Dave J, Millo C, Naik HB, Siegel EL, Mehta NN. Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography: baseline report from the Psoriasis Atherosclerosis and Cardiometabolic Disease Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 30;16(4):R161.
7. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum*. 1998 Jun;41(6):1103–10.
8. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? *J Rheumatol*. 2019 Nov;46(11):1428–30.
9. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Jul;11(4):244–50.
10. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a 'synovio-entheseal complex' and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2482–91.

Bibliografía

11. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat.* 2001 Nov;199(Pt 5):503–26.
12. Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments--an adaptation to compressive load. *J Anat.* 1998 Nov;193 (Pt 4):481–94.
13. Fournié B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL, Zabraniecki L, Jouan A, Vincent V, et al. Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2006 Oct;73(5):527–31.
14. Benjamin M, Moriggi B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The 'enthesis organ' concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct;50(10):3306–13.
15. Zabotti A., Idolazzi L., Batticciotto A., Lucia O.D., Scirè C.A., Tinazzi I., et al. Enthesitis of the hands in psoriatic arthritis: An ultrasonographic perspective. *Med Ultrason.* 2017;19(4):438–43.
16. Macía-Villa CC, Rodríguez-García A. Extensor hood injuries: a rare ultrasound finding in our patient's hands. *Acta Reumatol Port.* 2015 Mar;40(1):95–6.
17. Tubiana R, Thomine JM. Squelette de la main. *Anatomic fonctionnelle et examen clinique.* 1990.
18. Milz S, Putz R, Ralphs JR, Benjamin M. Fibrocartilage in the extensor tendons of the human metacarpophalangeal joints. *Anat Rec.* 1999 Oct 1;256(2):139–45.
19. Gerber LH, Furst G, Yarboro C, el-Gabalawy H. Number of active joints, not diagnosis, is the primary determinant of function and performance in early synovitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Oct;21(5 Suppl 31):S65-70.
20. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):370–6.
21. Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):185–9.
22. Jevtic V, Watt I, Rozman B, Kos-Golja M, Demsar F, Jarh O. Distinctive radiological features of small hand joints in rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis demonstrated by contrast-enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.* 1995 Jul;24(5):351–5.
23. Narvaez J, Narvaez JA, de Albert M, Gomez-Vaquero C, Nolla JM. Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between

- rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Dec;42(3):234–45.
24. Furlan A, Stramare R. The thickening of flexor tendons pulleys: a useful ultrasonographical sign in the diagnosis of psoriatic arthritis. *J Ultrasound*. 2018 Dec;21(4):309–14.
 25. Marzo-Ortega H, Tanner SF, Rhodes LA, Tan AL, Conaghan PG, Hensor EMA, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of metacarpophalangeal joint disease in early psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2009 Apr;38(2):79–83.
 26. Bard H. Tendinopatías: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. EMC - Apar Locomot. 2012 Sep 1;45(3):1–20.
 27. Maffulli N, Khan KM, Puddu G. Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 1998 Dec;14(8):840–3.
 28. Grassi W, Tittarelli E, Pirani O, Avaltroni D, Cervini C. Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1993;22(5):243–7.
 29. 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 Jun;42(6):1232–45.
 30. Wakefield RJ, O'Connor PJ, Conaghan PG, McGonagle D, Hensor EMA, Gibbon WW, et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct 15;57(7):1158–64.
 31. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1111–4.
 32. Filippou G, Di Sabatino V, Adinolfi A, Bertoldi I, Picerno V, Biasi G, et al. No enthesitis should be overlooked when psoriatic arthritis is suspected: enthesitis of the extensor digitorum tendons. *J Rheumatol*. 2013 Mar;40(3):335.
 33. Husic R, Gretler J, Felber A, Graninger WB, Duftner C, Hermann J, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1529–36.
 34. Zabotti A, Salvin S, Quartuccio L, De Vita S. Differentiation between early rheumatoid and early psoriatic arthritis by the ultrasonographic study of the synovio-entheseal complex of the small joints of the hands. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jun;34(3):459–65.

Bibliografía

35. Ramrattan LA, Kaeley GS. Sonographic Characteristics of Extensor Tendon Abnormalities and Relationship With Joint Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2017 May;36(5):985–92.
36. Girolimetto N, Costa L, Mancarella L, Addimanda O, Bottiglieri P, Santelli F, et al. Symptomatic psoriatic dactylitis is associated with ultrasound determined extra-synovial inflammatory features and shorter disease duration. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):903–11.
37. Zuliani F, Zabotti A, Errichetti E, Tinazzi I, Zanetti A, Carrara G, et al. Ultrasonographic detection of subclinical enthesitis and synovitis: a possible stratification of psoriatic patients without clinical musculoskeletal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Aug;37(4):593–9.
38. Ficjan A., Husic R., Gretler J., Lackner A., Duftner C., Graninger W., et al. Ultrasound composite score for the assessment of inflammatory and structural pathologies in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73
39. Stone MA, White LM, Gladman DD, Inman RD, Chaya S, Lax M, et al. Significance of clinical evaluation of the metacarpophalangeal joint in relation to synovial/bone pathology in rheumatoid and psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2751–7.
40. Freeston JE, Coates LC, Helliwell PS, Hensor EM, Wakefield RJ, Emery P, et al. Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with power doppler ultrasound. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2012 Oct;64(10):1617–21.
41. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, 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(6):R119.
42. Uson J, Loza E, Möller I, Acebes C, Andreu JL, Batlle E, et al. Recommendations for the Use of Ultrasound and Magnetic Resonance in Patients With Spondyloarthritis, Including Psoriatic Arthritis, and Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Reumatol Clin*. 2018 Feb;14(1):27–35.
43. Delle Sedie A, Riente L. Psoriatic arthritis: what ultrasound can provide us. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Oct;33(5 Suppl 93):S60-65.
44. Macchioni P, Salvarani C, Possemato N, Gutierrez M, Grassi W, Gasparini S, et al. Ultrasonographic and Clinical Assessment of Peripheral Enthesitis in Patients with Psoriatic Arthritis, Psoriasis, and Fibromyalgia Syndrome: The ULISSE Study. *J Rheumatol*. 2019 Aug;46(8):904–11.

45. Arslan Alhussain F, Kasapoglu Gunal E, Kurum E, Bakirci S, Ozturk AB, McGonagle D, et al. Greater magnitude of enthesal microdamage and repair in psoriatic arthritis compared with ankylosing spondylitis on ultrasound. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019 01;58(2):299–303.
46. Iagnocco A, Spadaro A, Marchesoni A, Cauli A, De Lucia O, Gabba A, et al. Power Doppler ultrasonographic evaluation of enthesitis in psoriatic arthritis. A multi-center study. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):324–5.
47. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):905–10.
48. Michelsen B., Diamantopoulos A.P., Soldal D.M., Hammer H.B., Kavanaugh A., Haugeberg G. Achilles enthesitis defined by ultrasound is not associated with clinical enthesitis in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2).
49. Perrotta FM, Astorri D, Zappia M, Reginelli A, Brunese L, Lubrano E. An ultrasonographic study of enthesitis in early psoriatic arthritis patients naive to traditional and biologic DMARDs treatment. *Rheumatol Int*. 2016 Nov;36(11):1579–83.
50. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R188.
51. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, Van Der Heijde D, D'Agostino MA, et al. Eular recommendations for the use of imaging in spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2014;73.
52. D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur J-L, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):523–33.
53. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1015–9.
54. De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):169–74.
55. Elalouf O, Bakirci S, Touma Z, Anderson MA, Kaeley GS, Aydin SZ, et al. Psoriatic arthritis sonographic enthesitis scores-systematic review of the literature. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69.

Bibliografía

56. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2485–7.
57. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, et al. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46(10):1388–93.
58. Tom S, Zhong Y, Cook RJ, Aydin SZ, Kaeley GS, Eder L. Development of an ultrasonographic enthesitis score for psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69.
59. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.
60. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155–63.
61. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978–91.
62. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the MAadrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol*. 2014 Mar;41(3):466–72.
63. Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, Martire V, Jesus D, Musca A, et al. How normal is the enthesis by ultrasound in healthy subjects? *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep 18;
64. Polachek A., Cook R., Chandran V., Abji F., Gladman D., Eder L. The Association Between HLA Genetic Susceptibility Markers and Sonographic Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;19:189.
65. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 1999 Mar;26(3):743–5.
66. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Oct;33(5 Suppl 93):S55-59.
67. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.

68. Macía-Villa C, Falcao S, Gutierrez M, Medina J, Hammer HB, De Miguel E. What is metacarpophalangeal joint swelling in psoriatic arthritis? Ultrasound findings and reliability assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jun 14;
69. Macía-Villa C, Falcao S, Medina J, De Miguel E. Ultrasonography of entheses in psoriatic arthritis: a descriptive and reliability analysis of elemental lesions and power Doppler subtypes. *Scand J Rheumatol*. 2019 Jun 18;1–6.
70. Macía-Villa C, Falcao S, Gutierrez M, Medina J, Hammer HB, De Miguel E. Peritenon Extensor Tendon Inflammation in Psoriatic Arthritis Is an Enthesitis-related Lesion. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46(10):1295–8.
71. Molina Collada J, Macía-Villa C, Plasencia C, Álvaro-Gracia JM, de Miguel E. Doppler enthesitis: a potential useful outcome in the assessment of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Oct 9.
72. Macía-Villa C, De Miguel E. Updating the use of the Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI): a systematic review of the literature. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019 Sep 17.
73. Ozkan F, Cetin GY, Bakan B, Kalender AM, Yuksel M, Ekerbicer HC, et al. Sonographic evaluation of subclinical enthesal involvement in patients with Behcet disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Dec;199(6):W723-9.
74. Ozkan F, Bakan B, Inci MF, Kocturk F, Cetin GY, Yuksel M, et al. Assessment of enthesopathy in patients with fibromyalgia by using new sonographic enthesitis index. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(4):335–40.
75. Ozkan F, Cetin GY, Inci MF, Bakan B, Yuksel M, Ekerbicer HC, et al. Increased enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: evaluation with a new sonographic enthesitis index. *J Ultrasound Med*. 2013 Feb;32(2):325–32.
76. Sag S, Sag MS, Tekeoglu I, Kamanlı A, Nas K. Presence of enthesopathy in patients with primary Sjogren's syndrome: ultrasonographic study of a local cohort. *J Med Ultrason*. 2018;45(1):121–7.
77. Exposito Molinero MR, de Miguel Mendieta E. Discriminant validity study of Achilles entheses ultrasound. *Reumatol Clin*. 2016 Aug;12(4):206–9.
78. Kilic E, Kilic G, Akgul O, Ozgocmen S. Presence of enthesopathy demonstrated with ultrasonography in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep;25(5):731–6.
79. Dilillo D., Batticciotto A., Nugnes M., Penagini F., Meneghin F., Antivalle M., et al. High prevalence of enthesal involvement in paediatric

- inflammatory bowel disease patients: An ultrasonographic study. *Dig Liver Dis.* 2014;46 e78.
80. Batticciotto A., Dilillo D., Antivalle M., Nugnes M., Varisco V., Ferrari M., et al. Prevalence of subclinical enthesal involvement in patients with paediatric inflammatory bowel disease: An ultrasonographic study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66.
 81. Batticciotto A., Scaramuzza A., Ferrari M., Ditto M.C., Gerardi M.C., Atzeni F., et al. Prevalence of subclinical enthesal involvement in children and adolescents with type 1 diabetes: A case control study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:3150–1.
 82. Wervers K, Vis M, Rasappu N, van der Ven M, Tchetverikov I, Kok M, et al. Modification of a sonographic enthesitis score to differentiate between psoriatic arthritis and young healthy volunteers. *Scand J Rheumatol.* 2018 Jan;1–4.
 83. Kume K, Amano K, Yamada S, Kuwaba N. Early improvement in enthesitis by us predict later favorable response in TNF inhibitors with SPA. *Ann Rheum Dis.* 2013;71.
 84. Kume K., Amano K., Amano K., Ohta H., Kuwaba N. Early improvements in the lower limbs enthesitis by ultrasound predicting later favorable responses in TNF inhibitors-treated patients with spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64((Kume K.; Amano K.) Hiroshima Clinic, Hiroshima, Japan):S578–9.
 85. Lin D.-F., Zhao M.-J., Cao J.-Y., Liao Z.-T., Gu J.-R. Ultrasonic follow up for 24 weeks after remission by biological treatment for spondyloarthropathy induced peripheral enthesitis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:113.
 86. De Miguel E, Muñoz-Fernández S, Castillo C, Cobo-Ibáñez T, Martín-Mola E. Diagnostic accuracy of enthesitis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):434–9.
 87. Cobo-Ibanez T, Munoz-Fernandez S, De Miguel E, Diez Sebastian J, Steiner M, Martin-Mola E. One year clinical and ultrasonographic follow up of the pilot study for the referral of patients with early spondyloarthritis (ESPIDEP). *Reumatol Clin.* 2011 Aug;7(4):230–5.
 88. Tan AL, McGonagle D. Psoriatic arthritis: correlation between imaging and pathology. *Joint Bone Spine.* 2010 May;77(3):206–11.
 89. Weiner SM, Jurenz S, Uhl M, Lange-Nolde A, Warnatz K, Peter HH, et al. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis : a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. *Clin Rheumatol.* 2008 Aug;27(8):983–9.
 90. Bandinelli F, Denaro V, Prignano F, Collaku L, Ciancio G, Matucci-Cerinic M. Ultrasonographic wrist and hand abnormalities in early

- psoriatic arthritis patients: correlation with clinical, dermatological, serological and genetic indices. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jun;33(3):330–5.
91. Helliwell PS. Assessment of Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019 Aug;46(8):869–70.
 92. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ + CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76.
 93. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):437–45.
 94. Aydin SZ, Ash ZR, Tinazzi I, Castillo-Gallego C, Kwok C, Wilson C, et al. The link between enthesitis and arthritis in psoriatic arthritis: a switch to a vascular phenotype at insertions may play a role in arthritis development. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):992–5.
 95. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):50–5.
 96. Tang Y, Yang Y, Xiang X, Wang L, Zhang L, Qiu L. Power Doppler Ultrasound Evaluation of Peripheral Joint, Entheses, Tendon, and Bursa Abnormalities in Psoriatic Patients: A Clinical Study. *J Rheumatol*. 2018 Jun;45(6):811–7.
 97. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res*. 2017 Nov;69(11):1685–91.
 98. Ozsoy-Unubol T, Yagci I. Is ultrasonographic enthesitis evaluation helpful for diagnosis of non-radiographic axial spondyloarthritis? *Rheumatol Int*. 2018;38(11):2053–61.
 99. De Miguel E, Falcao S, Castillo C, Plasencia C, Garcia M, Branco JC, et al. Enthesis erosion in spondyloarthritis is not a persistent structural lesion. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):2008–10.
 100. Eder L, Aydin SZ. Imaging in Psoriatic Arthritis-Insights About Pathogenesis of the Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 29;20(12):77.
 101. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the entheses-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):224–33.

Bibliografía

102. Naredo E, Batlle-Gualda E, García-Vivar ML, García-Aparicio AM, Fernández-Sueiro JL, Fernández-Prada M, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesial abnormalities. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2110–7.
103. D'agostino MA, Aegerter P, Jousse-Joulin S, Chary-Valckenaere I, Lecoq B, Gaudin P, et al. How to evaluate and improve the reliability of power Doppler ultrasonography for assessing enthesitis in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):61–9.
104. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug 3;
105. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1692–9.
106. D'Agostino M-A. Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Oct;36 Suppl 114(5):127–30.
107. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res*. 2014 May;66(5):741–8.
108. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1433–40.
109. Lehtinen A, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Persistence of enthesopathic changes in patients with spondylarthropathy during a 6-month follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Dec;13(6):733–6.
110. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):840–1, author reply 841-843.
111. Hartung W, Nigg A, Strunk J, Wolff B. Clinical assessment and ultrasonography in the follow-up of enthesitis in patients with spondyloarthritis: a multicenter ultrasound study in daily clinical practice. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2018;10:161–9.
112. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Nasr A. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and

ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb;34(2):307–13.

113. Falcao S, Castillo-Gallego C, Peiteado D, Branco J, Martin Mola E, de Miguel E. Can we use enthesis ultrasound as an outcome measure of disease activity in spondyloarthritis? A study at the Achilles level. *Rheumatol Oxf*. 2015 Sep;54(9):1557–62.