



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



La artrosis: guías y consensos para una enfermedad metabólica y sistémica

Comentarios sobre los criterios OARSI en artrosis de rodilla

Ingrid Möller

Directora del Instituto Pooal de Reumatología. Miembro del grupo OMERACT-OARSI

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Artrosis
Criterios OMERACT-OARSI
Criterios OARSI
Imagen
Dolor
Función física

RESUMEN

La necesidad de una evaluación homogénea y estandarizada de la eficacia terapéutica de los fármacos ensayados y/o utilizados para el tratamiento de la artrosis (OA) ha conducido a la creación de unos criterios de respuesta en los que se pueda evaluar de forma sencilla qué pacientes son o no respondedores a una determinada terapéutica. Los criterios de la Osteoarthritis Research Society International (OARSI), y posteriormente los criterios Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI), buscan esta evaluación basándose principalmente en tres dominios esenciales para el paciente: dolor, función física y valoración global del paciente. Su interés, su campo de aplicación y sus carencias son motivo de discusión de este comentario.

© 2012 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Comments on the OARSI criteria in knee osteoarthritis

ABSTRACT

The need for a consistent and standardized assessment of the therapeutic effectiveness of the drugs tested and / or used for treatment of osteoarthritis (OA) led to the creation of a series of response criteria in which it can be easily assessed which patients respond or not to a given therapy. The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) criteria and subsequently the Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) criteria seek this assessment primarily based on three aspects that are essential for the patient: pain, physical function and the patient's global assessment. Its interest, scope and weaknesses are a matter of discussion of this commentary.

© 2012 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Osteoarthritis
Criteria OMERACT-OARSI
Criteria OARSI
Image
Pain
Physical function

Introducción

La artrosis (OA) es una enfermedad osteoarticular muy prevalente¹. Sus múltiples manifestaciones, unidas al desconocimiento de su historia natural, dificultan el conocimiento de qué rasgo de la OA es el más importante para poder "visualizar" el inicio de la enfermedad, monitorizar su progresión y evaluar la respuesta al tratamiento. No existen biomarcadores específicos para su diagnóstico o seguimiento, que se basa principalmente en la interpretación subjetiva del dolor y la función física por parte del paciente y del médico, junto con la recolección de datos físicos y radiológicos cuya aparición es más frecuente en estadios avanzados de la enfermedad. Todo ello se utiliza en los ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia terapéuti-

ca en artrosis y no deja de sorprender que la radiología (RX) sea el único sistema de imagen validado para el seguimiento del enfermo artrósico cuyo órgano diana de la enfermedad, el cartílago, no se ve correctamente mediante RX.

Por otra parte, las alteraciones biomecánicas y bioquímicas que se producen en la artrosis afectan a toda la articulación, que se considera como un "órgano" que incluye no solo cartílago y hueso subcondral, sino también sinovial, capsula/ligamentos, menisco y tejidos periarticulares².

Frente a este complejo escenario, resulta evidente la necesidad de una adecuada selección de las medidas de desenlace en la OA y la estandarización de la evaluación del impacto de las intervenciones que se realizan en la OA, tanto en los ensayos clínicos como en la

Correo electrónico: ingrid.moller@ipooal.com

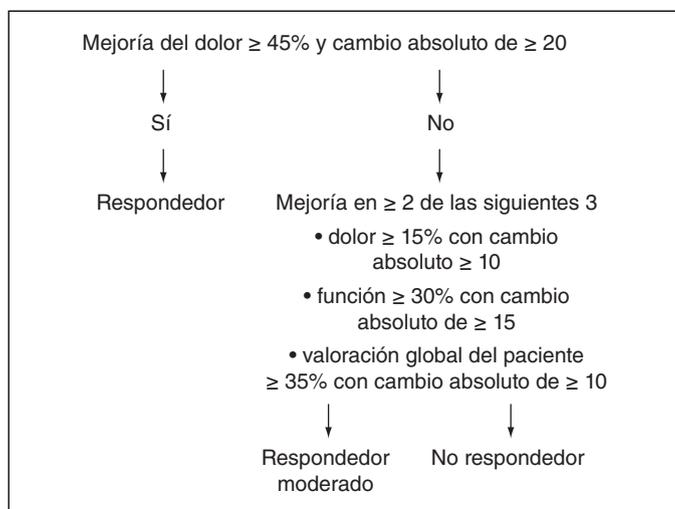


Figura 1. Criterios de respuesta OARS. Propuesta A: tratamiento con AINE orales para mejoría importante y moderada.

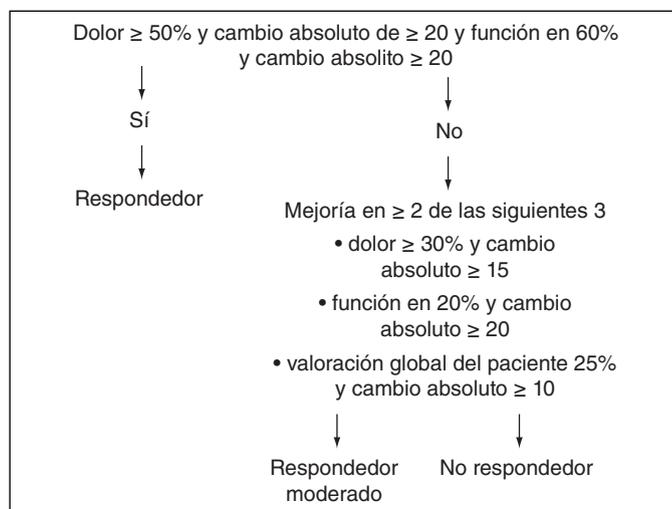


Figura 2. Criterios de respuesta OARS. Propuesta B: tratamiento con AINE orales para mejoría importante y mejoría moderada.

práctica clínica diaria. Finalmente, la selección del tratamiento adecuado dependerá de la efectividad y la seguridad del mismo, junto con la disponibilidad, el coste y la aceptación del paciente.

Criterios OARS y criterios OMERACT-OARS

OARS (Osteoarthritis Research Society International) es una sociedad científica multidisciplinar, cuyo objetivo es el conocimiento y desarrollo de todos los aspectos, desde investigación básica a tratamientos, relacionados con la OA.

El grupo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) lo constituye un conjunto de expertos que evalúa las cualidades métricas de los diferentes instrumentos utilizados en la cuantificación de las medidas de desenlace de una enfermedad para su posterior aplicación en los ensayos clínicos. Los instrumentos de medición deben cumplir con unos criterios: validez, capacidad discriminativa y factibilidad³. Las medidas de desenlace o de resultado de la enfermedad recomendadas por OMERACT, elaboradas para su aplicación en los ensayos clínicos de fármacos de OA, incluyen una serie de dominios primarios: dolor, función física, valoración global de la enfermedad por parte del paciente, y en estudios de al menos un año de duración, la imagen también debe estar incluida. Los estudios de calidad de vida, así como la valoración global de la enfermedad por parte del médico se consideran opcionales, aunque muy recomendables⁴.

Una vez seleccionadas las medidas de desenlace y comprobadas las cualidades métricas de los instrumentos destinados a su medición, el siguiente paso es identificar en un ensayo clínico las diferencias entre el placebo y el fármaco activo, y posteriormente, en la práctica clínica, aplicar estos sistemas de medición para saber qué pacientes son respondedores y cuáles no. Con este propósito se elaboran unos criterios llamados de respuesta, que cuantifican las medidas de desenlace mediante instrumentos que hayan demostrado sensibilidad al cambio, es decir, que repetidas aplicaciones del mismo instrumento sean capaces de mostrar un cambio del estado de salud del individuo⁵. García de Yébenes et al han revisado la complejidad que supone cuantificar la sensibilidad al cambio⁶.

Los criterios OARS (OARS Response Criteria Initiative) fueron pioneros en la definición de la respuesta de un paciente frente a una actuación terapéutica en un ensayo clínico (figs. 1 y 2). Estos criterios se basaron en el análisis de 14 ensayos clínicos en los que los antiinflamatorios no esteroideos vs. placebo eran el tratamiento, bien por vía oral o por vía intraarticular. Los dominios incluidos fueron: dolor, función, valoración global del paciente. Se rea-

lizaron dos propuestas distintas, A y B, con diferentes puntos de corte para definir una mejoría importante o moderada. En la propuesta A se daba más peso al dominio dolor, mientras que en la propuesta B el dolor y la función eran considerados dominios equivalentes⁷.

Como resultado de estos criterios de respuesta de OA de rodilla, un paciente se clasifica como responderdor con mejoría importante o mejoría moderada, dependiendo del punto de corte, de la localización de la artrosis, del tratamiento seleccionado, de la vía de administración del tratamiento y del dominio estudiado. Un estudio realizado con condroitín sulfato, un SYSADOA (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*) ampliamente utilizado en el tratamiento de la OA, muestra que este producto cumple los criterios OARS propuestos para respondedores a los AINE orales⁸.

La validez de constructo de estos criterios en la respuesta a los AINE orales, utilizando como comparador la percepción de mejoría por parte del paciente, fue estudiada por Villanueva et al. Los autores detectaron una sensibilidad alta de los criterios únicamente cuando la mejoría es muy importante⁹.

Los criterios de respuesta OMERACT-OARS se basan igualmente en la cuantificación de los dominios sintomáticos resultado de la OA que son más relevantes para el paciente: dolor, función y, de forma secundaria, opinión global del paciente. Se equiparan los niveles de exigencia de respuesta en el dominio función con los del dominio dolor buscando cifras intermedias en relación a los criterios OARS que permitan evaluar de forma más real la mejoría del paciente. Tienen como ventaja su sencillez, ya que son aplicables en cualquier articulación e independientemente del fármaco o vía utilizada, y soslaya los inconvenientes previos de los criterios propuestos por OARS^{10,11} (fig. 2).

Para cada dominio la respuesta se define como cambio relativo y cambio absoluto. Son respondedores aquellos pacientes con un cambio en el dolor o función igual o superior al 50% y cambio absoluto de al menos 20.

Alternativamente, y cuando no existe la respuesta anterior, se considera responderdor al que cumple dos de los tres criterios siguientes:

- mejoría mayor o igual al 20% en dolor con cambio absoluto mayor o igual a 10.
- mejoría mayor o igual al 20% en función con cambio absoluto mayor o igual a 10.
- mejoría mayor o igual al 20% en valoración global del paciente con cambio absoluto mayor o igual a 10.

La validez de constructo de los criterios de respuesta OMERACT-OARSI, es decir, la confrontación con otras medidas ya validadas en la OA, se ha estudiado utilizando comparadores como el SF36, la mejoría mínima clínicamente significativa equivalente al cambio mínimo de la medida utilizada que supone una mejoría importante en los síntomas del paciente y el nivel de síntomas aceptable por el paciente que es aquel valor a partir del cual el paciente se considera bien.

Cuando se aplican estos criterios en un ensayo clínico de fármaco SYSADOA en OA, se propone un mínimo de tres meses de estudio, aunque es preferible alcanzar los seis meses. Se recomienda también reflejar los efectos del fármaco sobre otras articulaciones que potencialmente pudieran afectarse por OA, aunque no sean motivo del estudio, y, obviamente, dejar constancia de todos los factores de confusión posibles. Podría suceder que un producto fuera de gran interés para la OA de rodilla pero produjera un avance en la OA de mano, o que hubiera sido eficaz porque todos los ensayos clínicos se habían realizado en una estación del año o en un área geográfica de determinadas características. Otro escenario posible sería el de un fármaco que cumpliera los criterios, pero con aspectos relativos a seguridad que lo hagan inviable. El número de abandonos y el porqué de los mismos también se debe explicar, ya que puede tener relación con la eficacia y seguridad del producto en estudio.

Cuando se trata de evaluar fármacos DMOAD (*disease modifying osteoarthritis drug*) los estudios requieren al menos un año, y es recomendable llegar a tres. Los dominios primarios incluyen pinzamiento del espacio articular por RX, dolor y función física¹². Actualmente existe una propuesta OMERACT-OARSI para los estudios de fármacos DMOAD que incluye como medida de desenlace en OA de rodilla y cadera el ser considerado candidato a recambio protésico¹³. Otro objetivo dentro de las medidas de desenlace es encontrar un punto de corte para definir la indicación de prótesis en pacientes con OA de cadera o rodilla sin encontrar de momento resultados concluyentes entre las diferentes combinaciones revisadas en los dominios de dolor, función y cambio estructural, aunque un cambio mantenido de función y dolor de 80 en una escala de 1 al 100 parece apoyar la indicación de prótesis¹⁴. La elección del momento de recambio protésico como medida de desenlace presenta algunas limitaciones, ya que factores como listas de espera, variabilidad en las decisiones del cirujano, condición social, racial o deseos del paciente pueden influir en ella.

La ausencia de mejoría sintomática cuando se realiza un estudio para verificar los efectos estructurales de un fármaco para la OA se considera aceptable en el hipotético caso de una normalización o mejoría de la evaluación RX del espacio articular. En el caso de que la mejoría del daño estructural fuera poco relevante, el producto también debería demostrar una acción sintomática.

Medición del dolor y de la capacidad funcional

Existen numerosas opciones validadas para la evaluación de las medidas de desenlace propuestas. Para la medición del dolor se recomienda la utilización de la escala analógica visual del 0 al 100 mm; la escala numérica visual del 1 al 10 mm, o la escala de Likert, que diferencia al dolor según 5 categorías, que van desde ninguno a muy intenso. Existen otras alternativas, como la escala WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), aplicable en rodilla y cadera¹⁵; el Mc Gill Pain Questionnaire¹⁶, o el AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales)¹⁷.

Para la medición de la función en la artrosis de rodilla, los índices que más se utilizan son la escala WOMAC o el índice de Lequesne¹⁸. La primera tiene 3 subescalas que pueden medir dolor, rigidez y capacidad funcional de forma separada. El índice de Lequesne es un índice algofuncional compuesto que no separa en subescalas los dos dominios.

Respecto a la valoración global de la enfermedad por parte del paciente, se realiza generalmente mediante el EVA —el extremo de-

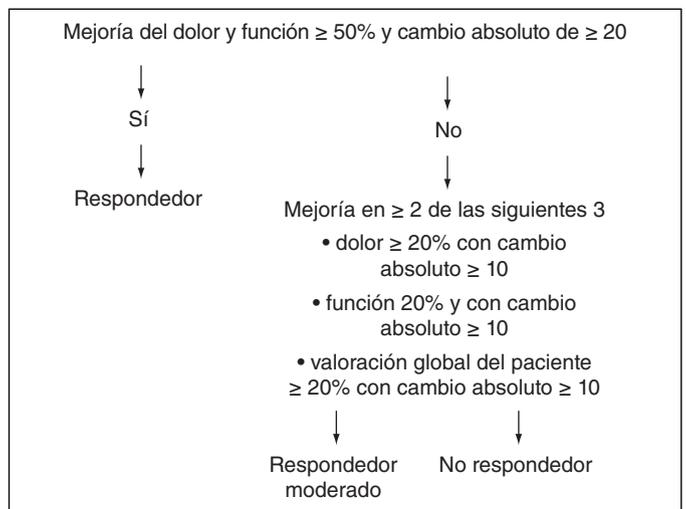


Figura 3. Criterios de respuesta OMERACT-OARSI.

recho de la regla se considera muy bien y el izquierdo, muy mal— o con escalas como la de Likert.

El dolor y la imagen

El dolor es un dominio incluido de forma constante en todos los criterios de evaluación de respuesta de pacientes con OA. Sin embargo, el uso de la imagen solo está validado para la RX y para estudios de fármacos que actúen a nivel estructural. El conocimiento y el “retrato” de la estructura —o estructuras— causante del dolor en la OA de rodilla permitiría pensar en una evaluación más objetiva basada en imagen y, sobre todo, en una actuación terapéutica específica; es por eso que la compleja relación entre expresión clínica-dolor-función-daño estructural ha sido objeto de investigación en la OA de rodilla, y la imagen ha sido un instrumento de investigación fundamental en esta área. Numerosos trabajos intentan mostrar que diferentes sistemas de imagen cumplen con el filtro OMERACT. RX, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y ecografía de alta resolución (US) han sido utilizados como instrumentos de medida en diferentes dominios de la artrosis. Diversos estudios de imagen en OA pretenden establecer una relación entre cambios en el cartílago, hueso subcondral y/o menisco y/o tejidos periarticulares, la presencia de sinovitis y la severidad de los síntomas, fundamentalmente dolor. La ausencia de inervación del cartílago sano lleva a pensar que el daño cartilaginoso no es el origen del dolor en el enfermo artrósico, pero los cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en el cartílago artrósico, como la osificación de la unión, crean una angiogénesis que puede ser la vía de entrada de inervación sensitiva en el cartílago¹⁹.

Resonancia magnética y dolor

La RMN se ha mostrado como una técnica de imagen prometedora para el estudio de la OA. Sus mayores limitaciones residen en su coste, la escasa disponibilidad de equipos de alta gama y la imposibilidad de su utilización a “pie de camilla” para el seguimiento del paciente en la práctica clínica.

La inflamación sinovial ha sido reconocida como un rasgo de la OA, con variación de la apariencia histológica en estadios tempranos o tardíos de la enfermedad²⁰. El derrame articular se detecta en RMN mediante secuencias potenciadas en T2 eco del espín rápido o con densidad protónica en supresión grasa. La sinovitis se puede visualizar con o sin contraste²¹. Se han desarrollado sistemas de medición semicuantitativos de la sinovitis de rodilla en pacientes con OA. Asimismo, se ha publicado que la presencia de sinovitis moderada o grave es más probable en pacientes con grado radiológico de Keel-

gren-Lawrence avanzado y en el 54% de los que presenta dolor de rodilla, frente al 15% de los asintomáticos. Los cambios del dolor medidos con EVA también se han asociado a modificaciones en el grado de sinovitis^{22,23}.

En una reciente revisión de la evidencia entre síntomas y hallazgos por RMN se ha confirmado un moderado nivel de evidencia para la asociación de derrame/sinovitis y lesión de médula ósea con dolor en artrosis de rodilla.

La asociación de sinovitis con dolor fue superior a la asociación de derrame con dolor (OR: 2.6-10)²⁴.

Las lesiones de médula ósea en la artrosis de rodilla son zonas delimitadas de fibrosis, necrosis y remodelación en cuyo interior pueden desarrollarse áreas quísticas. La imagen de RMN STIR, o señal alta en supresión grasa potenciada T2, pone en evidencia estas lesiones, si bien su diagnóstico diferencial no es en ocasiones tan sencillo. Se pueden presentar en sujetos sanos o asintomáticos y en pacientes con artrosis; su evolución es muy variable en ambos casos, y puede aumentar o regresar. Su incidencia es superior en rodillas sintomáticas y con mayor grado radiológico de artrosis²⁵. El tamaño y la evolución de las lesiones medulares puede tener influencia en la presentación de síntomas. Un estudio concluye que los individuos cuyas lesiones sean mayores y más progresivas tienen más posibilidades de presentar sintomatología²⁶. Otro estudio pone de manifiesto que aquellas lesiones que aumentan continuamente de tamaño se asocian con inicio de dolor en rodilla en un estudio longitudinal de 15 meses de duración²⁷.

La RMN muestra los cambios morfológicos del cartílago y su progresión, que en un estudio ha sido también asociada a la presencia de síntomas²⁸.

La presencia de osteofitos o su aumento de señal detectados con RMN es frecuente en población asintomática y su relación con el dolor ha sido demostrada de forma inconstante^{29,30}.

RX y dolor

Tradicionalmente se ha dicho que existe una discordancia entre síntomas e imagen radiológica en el paciente artrósico. Una serie de estudios recientes muestran, sin embargo, que existe relación entre la severidad radiológica y los síntomas experimentados por el paciente. No obstante, gonalgia no significa gonastría, por lo que el número de pacientes que presentan dolor de rodilla y tienen artrosis radiológica es muy variable (15-76%)^{31,32}.

La radiología se ha utilizado en el estudio del cartílago. Al no ser una técnica adecuada para su visualización, los cambios cartilaginosos se evalúan mediante las variaciones en grosor o presencia de defectos focales.

A pesar de que los factores mecánicos juegan un papel relevante en el avance de la artrosis de rodilla, no se conoce el porqué de la pérdida de cartílago en el compartimento (o compartimentos) sobrecargado de la rodilla artrósica, aunque se ha determinado que una progresión anual en pérdida de cartílago supone una mayor posibilidad para recambio protésico^{33,34}.

US y dolor

La US es una técnica de imagen que es capaz de visualizar los tejidos blandos que rodean al cartílago incluyendo cápsula sinovial, retináculo, tendones, ligamentos, fascias, músculos, nervios, fibrocartílago y cortical ósea. Para evaluar estos tejidos, es esencial el correcto conocimiento de la sonoanatomía regional^{35,36}.

Del interés por valorar la actividad de la OA y monitorizar a los pacientes han surgido diversas publicaciones que estudian la sensibilidad y reproducibilidad del US en la medición de estructuras articulares diana en la OA. Esto queda reflejado en la creación del grupo OMERACT-OARSI OA³⁷. El estudio de la relación entre los diferentes hallazgos ecográficos y la presencia de dolor en OA de rodilla ha

mostrado que la presencia de sinovitis es el dato encontrado con mayor frecuencia en rodillas sintomáticas con OA^{38,39}.

El US, constituye una herramienta útil y asequible para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos y el control del paciente con artrosis.

Conclusión

La artrosis es una patología prevalente en la que el uso de criterios de evaluación de la respuesta del paciente, junto con un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, llevará a un desarrollo y uso racional de las modalidades terapéuticas disponibles y en estudio.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener relación financiera que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

Bibliografía

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Gianni EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsh R, Helmick CG, Jordan M, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):635-46.
3. Boers M, Brooks P, Strand V, Tudwell P. The OMERACT filter for outcome measures in Rheumatology. *J Rheumatol.* 1998;25:198-9.
4. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Turgwell P, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol.* 1997;24:799-802.
5. De Vet HC, Bouter LM, Bezemer PD, Beurskens AJ. Reproducibility and responsiveness of evaluative outcome measures. Theoretical considerations illustrated by an empirical example. *Int J Technol Assess Health Care.* 2001;17:479-87.
6. García de Yébenes MJ, Rodríguez Salvanés F, Carmona L. Sensibilidad al cambio de las medidas de desenlace *Reumatol Clin.* 2008;4(6):240-7.
7. Dougados M, Leclaire P, Van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8:395-403.
8. Verges J, Montell E, Coronas C, Tomas E, Herrero M, Martínez G. Actualidad en farmacología y terapéutica. 2004;2(2):99-103.
9. Villanueva I, Guzman MM, Toyos FJ, Ariza R, Navarro F. Sensibilidad y especificidad de los criterios OARSI de mejoría para artrosis: el efecto de la utilización de tres diferentes medidas de dolor. *Rev Esp Reumatol.* 2003;30(3):105-9.
10. Pham T, Van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(5):389-99.
11. Pham T, Van der Heijde D, Laserre M, Altman RD, Anderson J, Bellamy M, et al. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1648-54.
12. Abadie E, Ethgen D, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, et al. Group for respect of excellence and Ethics in Science. Recommendation for use of new methods to assess the efficacy of disease modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:263-8.
13. Dougados M, Hawker G, Lohmander S, Davis A, Dieppe P, Maillefert JF, et al. OARSI/OMERACT Criteria of Being Considered a Candidate for Total Joint Replacement in Knee/Hip Osteoarthritis as an Endpoint in Clinical Trials Evaluating Potential Disease Modifying Osteoarthritic Drugs. *J Rheumatol.* 2009;36(9):2097-9.
14. Gossec L, Paternotte S, Bingham CO, Clegg D, Coste P, Conaghan P, et al. OARSI/OMERACT Initiative to Define States of Severity and Indication for Joint Replacement in Hip and Knee Osteoarthritis. An OMERACT 10 Special Interest Group. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1765-9.
15. Bellamy N, Buchanan WW. A preliminary evaluation of the dimensional and clinical importance of pain and disability in osteoarthritis of the hip and knee. *Clin Rheumatol.* 1986;5:231-41.
16. Burckhardt CS. The use of the McGill Pain Questionnaire in assessing arthritis Pain. *Pain.* 1984;19(3):305-14.
17. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis: the Arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum.* 1980;23:146-52.
18. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997;18 Suppl 27:16-8.
19. Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):573-80.
20. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, Van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1263-7.

21. Pelletier JP, Raynaud JP, Abram F, Haraoui B, Choquette D, Martel-Pelletier J. A new non invasive method to assess synovitis severity in relation to symptoms and cartilage volume loss in knee osteoarthritis patients using MRI. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(3):S8-13.
22. Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, et al. Knee effusions, popliteal cysts and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(6):1330-7.
23. Hill CL, Hunter DJ, Niu J, Clancy M, Guermazzi A, Genanat H, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1599-603.
24. Yusuf E, Kortekaas C, Watt I, Huizinga T, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualized on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:60-7.
25. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2001;134(7):541-9.
26. Sowers MF, Hayes C, Jamadar D, Capul D, Lachance L, Jannausch M, et al. Magnetic resonance detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X ray defined knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(6):387-93.
27. Felson DT, Niu J, Guermazzi A, Roemer F, Aliabadi P, Clancy M, et al. Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2986-92.
28. Wluka AE, Ding C, Jones G, Ciccutini FM. The clinical correlates of articular cartilage defects in symptomatic knee osteoarthritis: a prospective study. *Rheumatology.* 2005;44(10):1311-6.
29. Beattie KA, Boulos P, Pui MO'Neill J, Inglis D, Webber CE, et al. Abnormalities identified in knees of asymptomatic volunteers using peripheral magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(3):181-6.
30. Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemas RY, Riyazi N, Rosendaal FR, Nelissen RG, et al. Osteoarthritis of the knee: Association between Clinical Features and MR imaging findings. *Radiology.* 2006;239(3):811-7.
31. Neogi T, Nelson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CF, Aliabadi P, et al. Association between radiographic features of the knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ.* 2009;339:b2844.
32. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2008;9:116.
33. Andriacchi TP, Mundermann A. The role of ambulatory mechanics in the initiation and progression of knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;8(5):514-8.
34. Cicuttini FM, Jones G, Forbes A, Wulka AE. Rate loss at two years predicts subsequent total knee arthroplasty: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1124-7.
35. Möller I, Bong D, Naredo E, Filippucci E, Carrasco I, Iagnocco A. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2008;16(S3):4-7.
36. Saenz I, Möller I, Bong D. *Musculoskeletal Sonoanatomy: A Photographic Atlas.* Ergon, Barcelona. 2009.
37. Naredo E, Acebes C, Möller I, Canillas F, De Agustin J, De Miguel E, et al. Ultrasound validity in the measurement of knee cartilage thickness. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1322-7.
38. Naredo E, Cabero F, Palop MJ, Collado P, Cruz A, Crespo M. Ultrasonographic findings in knee osteoarthritis: A comparative study with clinical and radiographic assessment. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2005;13(7):568-74.
39. Baker K, Grainger A, Niu J, Clancy M, Germazi A, Crema M, et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1779-83.