



## **Artralgia sospechosa definición y posibles estrategias terapéuticas**

**Gloria Vásquez**

Docente ad Honorem, Universidad de Antioquia  
Miembro Sala de Fundadores, Universidad CES

### Introducción

Con una prevalencia de 1-3 % la artritis reumatoide (AR) se convierte en una de las enfermedades inflamatorias con impacto no solo humano sino social y económico. En la actualidad se conoce que la artritis reumatoide se caracteriza por una fase preclínica en la que factores de predisposición genética interactúan con factores ambientales y generan la presencia de anticuerpos en ausencia de manifestaciones clínicas o un estado con manifestaciones larvadas que no permiten clasificar al paciente como un paciente con AR (1). La posibilidad de que los pacientes en este estado preclínico sean intervenidos y se mejoren sus desenlaces nos obliga a aprender de él y ese es el objetivo de esta revisión (2).

### Viñeta clínica

Paciente femenina de 42 años quien ha consultado en los últimos seis meses por dolor articular en manos, refiere que este dolor se asocia a una gran incapacidad en la mañana para sus actividades, no refiere edema, pero se le dificultan las actividades de agarre. Ha recibido analgésicos, pero los síntomas persisten. Tiene una hermana que tiene artritis reumatoide.

Refiere que todos en su familia, incluida ella, son fumadores, además que hace poco ejercicio y que por estos síntomas se ha incapacitado laboralmente en dos ocasiones.

Al examen físico no se observa ni edema ni deformidad en ningún grupo articular, no limitaciones, pero la maniobra de compresión de metacarpofalángicas es positiva.

### Desarrollo

Una evaluación y valoración adecuada de los síntomas que precede a la artritis clínica nos da la oportunidad para reconocer a los pacientes con riesgo de progresión a AR. A diferencia de otras fases que se han estudiado ampliamente, esta fase ha sido menos estudiada. Si bien algunos estudios informaron sobre los síntomas que experimentan los pacientes en esta fase y su impacto en la vida diaria, cuales características clínicas específicas de esta fase realmente se asocian al riesgo de progresión ha sido todo un reto (2).

Pacientes quienes consultan por artralgias sin presencia de artritis se han considerado como un grupo especial

de riesgo y se han clasificado bajo el nombre de artralgia clínicamente sospechosa, ¿pero son todos los pacientes bajo esta clasificación los que tienen este riesgo, que otras características acompañan a estos pacientes que validan estos síntomas como riesgosos para el desarrollo de AR? Estas preguntas llevaron a un grupo de trabajo (expertos reumatólogos europeos, otros profesionales de la salud y pacientes) el cual se propuso identificar la combinación de características clínicas que mejor discriminan a los pacientes con artralgia en riesgo de AR. El grupo de trabajo pretendía derivar un conjunto de parámetros clínicos para permitir la inclusión de grupos homogéneos de pacientes en estudios posteriores (2).

Ya que es poco probable que una característica clínica por sí sola sea lo suficientemente precisa para identificar a los pacientes con AR en una fase sintomática de pre-artritis, y dado que la artralgia clínicamente sospechosa no es una enfermedad, sino un fenotipo, se decidió que el resultado de este grupo de trabajo no debería denominarse «criterios de clasificación», sino «definición» de lo que se denominó «artralgia sospechosa» (2).

En esta definición se incluye entonces una combinación de factores clínicos y que pueden o no acompañarse de otros factores (p. ej., autoanticuerpos, resultados de imágenes) los cuales permitan identificar a los pacientes con riesgo de una AR inminente.

**Tabla 1. Características definidas por EULAR que describen artralgia con riesgo de AR (2)**

| Categoría     | Criterio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anamnesis     | Síntomas articulares de inicio reciente (duración < 1 año).<br>Síntomas localizados en las articulaciones MCP.<br>Duración de la rigidez matutina $\geq 60$ minutos.<br>Los síntomas más severos están presentes en las primeras horas de la mañana.<br>Presencia de un familiar de primer grado con AR.<br>Dificultad para cerrar el puño.<br>Prueba de compresión ( <i>squeeze test</i> ) positiva de las articulaciones MCP. |
| Examen físico |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Estos parámetros deben utilizarse en pacientes con **artralgia sin artritis clínica y sin otro diagnóstico u otra explicación** para la artralgia.

**EULAR:** Liga Europea Contra el Reumatismo.

El grupo de trabajo trato de establecer el rendimiento de esta definición en su capacidad de predecir la AR, se pudo establecer mediante una cohorte de 322 pacientes con artralgia que la presencia de  $\geq 3$  parámetros tenían una sensibilidad  $>90\%$  y  $\geq 4$  parámetros una especificidad  $>90\%$  (2,3).

Estudios posteriores han tratado de establecer el peso de cada uno de estos hallazgos clínicos incluidos en la definición de artralgia sospechosa, y adicionaron criterios imagenológicos o serológicos en el establecimiento de riesgo. Los hallazgos y criterios incluidos se muestran en las **Tabla 2, 3 y 4 (4)**.

**Tabla 2. Definición de artralgia sospechosa clínica y serológica**

| Factor - Serológicos y clínicos -               | Categoría / Descripción | Puntaje |
|-------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| Rigidez matutina                                | 30–60 minutos           | 2       |
|                                                 | $\geq 60$ minutos       | 4       |
| Inflamación articular reportada por el paciente | Presente                | 4       |
| Dificultad para cerrar el puño                  | Presente                | 5       |
| PCR elevada                                     | Presente                | 1       |

Continúa en la siguiente página.

## Artralgia sospechosa definición y posibles estrategias terapéuticas

**Tabla 2. Definición de artralgia sospechosa clínica y serológica** (Continuación)

|                                                       |                  |   |
|-------------------------------------------------------|------------------|---|
| Factor reumatoide (FR)                                | Positividad baja | 2 |
|                                                       | Positividad alta | 4 |
| Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) | Positividad baja | 4 |
|                                                       | Positividad alta | 8 |

**Tabla 3. Definición de artralgia sospechosa clínica, serológica y ultrasonido**

| Si se realiza ecografía                           | Descripción          | Puntaje |
|---------------------------------------------------|----------------------|---------|
| Puntaje de factores clínicos y serológicos        | Según <b>Tabla 2</b> | ...     |
| Sinovitis con Doppler de poder (PD) en IFP (PIPs) | Presente             | 5       |
| Tenosinovitis con Doppler de poder (PD)           | Presente             | 3       |
| Sinovitis con Doppler de poder (PD) en MTF (MTPs) | Presente             | 2       |
| Sinovitis en escala de grises (GS) en muñeca      | Presente             | 1       |
| Tenosinovitis en escala de grises (GS)            | Presente             | 1       |

**Tabla 4. Definición de artralgia sospechosa clínica, serológica y resonancia**

| Hallazgos en Resonancia                    | Condición                | Puntaje |
|--------------------------------------------|--------------------------|---------|
| Puntaje de factores clínicos y serológicos | Según <b>Tabla 2 y 3</b> | ...     |
| Tenosinovitis de flexores en muñeca        | Presente                 | 6       |

Continúa en la siguiente página.

**Tabla 4. Definición de artralgia sospechosa clínica, serológica y resonancia** (Continuación)

|                                                                              |          |   |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|---|
| Tenosinovitis de extensores en articulaciones metacarpofalángicas (MCF/MCPs) | Presente | 5 |
| Tenosinovitis de extensores en articulaciones metatarsofalángicas (MTF/MTPs) | Presente | 3 |
| Tenosinovitis de extensores en muñeca                                        | Presente | 1 |
| Sinovitis en articulaciones metacarpofalángicas (MCF/MCPs)                   | Presente | 1 |
| Osteítis en muñeca                                                           | Presente | 1 |

En todos ellos se puede observar que con 16 puntos la sensibilidad va desde 28, 41 y 67 % y la especificidad va de 93, 90 y 90 % respectivamente. Este nuevo trabajo concluye que seis variables clínicas y serológicas (rigidez matutina, inflamación articular informada por el paciente, dificultad para cerrar el puño, proteína C reactiva, factor reumatoide y anticuerpos antipéptido citrulinado), generan un área bajo la curva (AUC) de 0,80 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,77-0,83) para predecir el desarrollo de AR. La inclusión de variables ecográficas no aumentó la capacidad de discriminación. Al incluir variables de inflamación subclínica detectadas por resonancia magnética, el AUC fue de 0,87 (IC del 95 %: 0,82-0,90). En presencia de variables clínicas, serológicas y de resonancia magnética, se alcanzó una sensibilidad y especificidad >75 % en la capacidad de predecir AR (4).

Pero porque es importante medir el riesgo de desarrollar AR, resultados de recientes ensayos aleatorizados controlados con placebo sugieren que las intervenciones terapéuticas en el estado de artralgia clínicamente sospechosa o artralgia con autoanticuerpos positivos pueden modificar el curso de la enfermedad (4).

Uno de estos estudios se llevó a cabo en el Centro Médico Universitario de Leiden, Leiden, Países Bajos e incluyó adultos mayores de 18 años con artralgia con sospecha clínica de progresión a artritis reumatoide e inflamación articular sub-

clínica detectada por resonancia magnética. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a una única inyección intramuscular de glucocorticoides (120 mg) y un ciclo de un año de metotrexato oral (hasta 25 mg/semana), o placebo (una única inyección y comprimidos durante un año). Fue un estudio doble ciego con seguimiento durante un año tras la finalización del tratamiento. El criterio de valoración principal fue el desarrollo de artritis clínica (que cumpliera los criterios de clasificación de la artritis reumatoide de 2010 o afectara dos o más articulaciones) que persistiera durante al menos dos semanas. Un total de 236 individuos fueron incluidos y asignados aleatoriamente a tratamiento activo (n = 119) o placebo (n = 117). A los 2 años, la frecuencia de artritis clínica evidente o que cumpliera criterios de AR de 2010, fue similar entre los grupos (23 [19 %] de 119 participantes en el grupo de tratamiento frente a 21 [18 %] de 117 en el grupo placebo). De igual forma, el dolor (en una escala de 0 a 100, diferencia media intergrupar: -8; IC del 95 %: -12 a -4; p < 0,0001), la rigidez articular matutina (-12; IC del 95 %: -16 a -8; p < 0,0001), el presentismo (-8 %, -13 a -3; p = 0,0007) y la inflamación articular detectada por resonancia magnética (-1,4 puntos; IC del 95 %: -2,0 a -0,9; p < 0,0001) mostraron una mejoría sostenida en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo. Podemos concluir entonces que el metotrexato, iniciado en la etapa previa a la artritis con síntomas e inflamación subclínica, no previno el desarrollo de artritis clínica, pero modificó la

## Artralgia sospechosa definición y posibles estrategias terapéuticas

evolución de la enfermedad, como lo demuestra la mejoría sostenida de la inflamación detectada por resonancia magnética, los síntomas relacionados y las limitaciones físicas, en comparación con el placebo (5).

Otro estudio adicional, el AIPPPRA, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo y controlado con placebo, se realizó en Reino Unido y tres de los Países Bajos reclutó participantes ( $\geq 18$  años) con riesgo de artritis reumatoide, con anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA) positivo y FR, y dolor articular inflamatorio. El tratamiento recibido fue 125 mg de abatacept semanales o placebo durante 12 meses. El desenlace fue el desarrollo de sinovitis clínica en tres o más articulaciones o artritis reumatoide según los criterios de 2010 del ACR/EULAR. A los 24 meses, 27 (25 %) de los 110 participantes del grupo de abatacept habían progresado a artritis reumatoide, en comparación con 38 (37 %) de los 103 del grupo placebo. El grupo de pacientes bajo tratamiento activo presentó mejores puntuaciones en la escala de dolor, bienestar funcional y calidad de vida, así como puntuaciones bajas de sinovitis subclínica por ecografía, en comparación con placebo. Sin embargo, los efectos no se mantuvieron a los 24 meses. Se produjeron siete eventos adversos graves en el grupo de abatacept y 11 en el grupo placebo (6,7).

Aunque se ha tratado de refinar la definición de artralgia sospechosa como un estado real de riesgo y así decidir dar tratamiento a estos pacientes, un artículo recientemente publicado presenta una cohorte clasificada como artralgia sospechosa sin cumplir la definición de EULAR, en los cuales se observa una resolución de los síntomas y de los hallazgos en resonancia; llamó la atención que solo un porcentaje bajo de estos pacientes fueron positivos para FR o ACPA unos de los parámetros que en la definición clínico serológica tiene un buen peso (8,9).

### Mensajes indispensables

Con el fin de hacer una detección más temprana y tomar decisiones más impactantes, el establecer la presencia de este estado preclínico de artralgia sospechosa con mayor certeza será prioritario, la definición del grupo de trabajo de EULAR requiere una experticia clínica, en el cuidado primario en muchas ocasiones no se está seguro del hallazgo de artralgia o artritis, por eso esta definición fue diseñada para ser corroborada por un especialista y permitirá seleccionar aquel grupo de pacientes en quienes iniciar estrategias terapéuticas

puedan lograr remisión o cura y mejorar el futuro de los pacientes (10).

### Viñeta clínica (desenlace)

Después de evaluada, la paciente se le realizan exámenes y se observa una PCR elevada, FR 50 U y los ACPA fueron negativos. Con la estrategia de decisión compartida, se le presentan a la paciente los datos de los estudios de tratamiento temprano. La paciente decide no recibir tratamiento, entonces ante un riesgo eminente de desarrollar AR, se le dan recomendaciones de una muy buena higiene oral, dejar de fumar y de exponerse al humo del cigarrillo y una vigilancia estrecha para detectar la progresión de los síntomas

### Bibliografía

1. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2023 Nov 25;402(10416):2019-2033. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8.
2. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, Fonseca JE, Hetland ML, Humby F, Kvien TK, Niedermann K, Nuño L, Oliver S, Rantapää-Dahlqvist S, Raza K, van Schaardenburg D, Schett G, De Smet L, Szűcs G, Vencovský J, Wiland P, de Wit M, Landewé RL, van der Helm-van Mil AH. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):491-496. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846.
3. Khidir SJH, de Jong PHP, Willemze A, van der Helm-van Mil AHM, van Mulligen E. Clinically suspect arthralgia and rheumatoid arthritis: patients' perceptions of illness. *Joint Bone Spine*. 2024 Dec;91(6):105751. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105751.
4. van Steenbergen HW, Doornkamp F, Alivernini S, Backlund J, Codreanu C, Cohen SB, Combe B, Cope AP, Deane KD, England BR, Falahee M, de Jong PHP, Kleyer A, Lacaille D, Maat B, Mankia K, van Mulligen E, Nagy G, O'Neil LJ, Rodamaker L, Sahbudin I, van Schaardenburg D, Sepriano A, da Silva JAP, De Smet L, Sparks JA, Steyerberg EW, Studenic P, Wethington E, Landewé RL, Raza K, van der Helm-van Mil AHM. EULAR/ACR risk stratification criteria for development of rheumatoid arthritis in the risk stage of arthralgia. *Ann Rheum Dis*. 2025 Sep;84(9):1445-1457. doi: 10.1016/j.ard.2025.01.021.
5. Dumoulin QA, Krijbolder DI, Visser K, Lard LR, van der Helm-van Mil AHM. Development of rheumatoid arthritis

after methotrexate in anticitrullinated protein antibody-negative people with clinically suspect arthralgia at risk of rheumatoid arthritis: 4-year data from the TREAT EARLIER trial. *Lancet Rheumatol.* 2024 Dec;6(12):e827-e836. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00196-6.

6. Cope AP, Jasenecova M, Vasconcelos JC, Filer A, Raza K, Qureshi S, D'Agostino MA, McInnes IB, Isaacs JD, Pratt AG, Fisher BA, Buckley CD, Emery P, Ho P, Buch MH, Ciurtin C, van Schaardenburg D, Huizinga T, Toes R, Georgiou E, Kelly J, Murphy C, Prevost AT; APIPPRA study investigators. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. *Lancet.* 2024 Mar 2;403(10429):838-849. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02649-1.
7. Van der Helm-van Mil AHM. Preventive interventions in individuals at risk for Rheumatoid Arthritis: State of the art and perspectives. *Joint Bone Spine.* 2023 Jul;90(4):105543. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105543. Epub 2023 Feb 15.
8. Khidir SJH, van Mulligen E, van der Helm-van Mil AHM. Identifying Resolution of Clinically Suspect Arthralgia: A Step Toward Understanding Spontaneous Reversal of an At-Risk Stage of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2026 Jan 1;53(1):17-24. doi: 10.3899/jrheum.2025-0052.
9. Deane KD. Understanding the Resolution of Clinically Suspect Arthralgia: Moving Forward, but Challenges Remain. *J Rheumatol.* 2026 Jan 1;53(1):1-3. doi: 10.3899/jrheum.2025-1159.
10. van der Helm-van Mil A, Landewé R. Appropriate use of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):e15. doi: 10.1136/annrheum-dis-2016-210859.