

# Artritis reactivas

V. Vila Fayos

Unidad de Reumatología. Hospital de Vinaròs. Castellón.

## CONCEPTO

Las artritis reactivas (ARe) consisten en una inflamación aséptica de la membrana sinovial, tendones y/o fascias, desencadenadas por una infección a distancia, generalmente de localización gastrointestinal o genital, aunque otros orígenes como las vías respiratorias, vías urinarias, meninges y piel, también son posibles.

Las ARe secundarias a una infección urogenital son conocidas como artritis reactivas adquiridas sexualmente (ARAS). Dentro de este concepto se incluye el síndrome de Reiter, que fue descrito inicialmente como la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis. Además, puede acompañarse de lesiones mucocutáneas (queratodermia blenorragica, vulvitis, balanitis o úlceras orales), uveítis, afectación cardíaca y/o neurológica.

La mayoría de las ocasiones las ARe ocurren en sujetos genéticamente predispuestos. El antígeno leucocitario humano HLA-B27 está presente entre el 50% y 85% de los casos. Los pacientes suelen presentar manifestaciones clínicas compartidas con las espondiloartropatías por lo que se incluyen genéricamente dentro de este grupo de enfermedades.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las ARe aparecen en el 0.8%-4% de los casos de uretritis o cervicitis no gonocócicas y en el 1%-15% de los brotes epidémicos de infecciones intestinales por Salmonella u otras enterobacterias. Su frecuencia en el seno de otras infecciones del tracto genital bajo como la prostatitis o la salpingitis es desconocida.

La incidencia de ARe en nuestro medio es desconocida. En Noruega es de 10 casos anuales por 100,000 habitantes y en Finlandia de 30-40 casos anuales por 100,000 habitantes. En cualquier caso, se ha constatado una franca disminución de su frecuencia en las últimas décadas, probablemente por el mejor control de los desencadenantes infecciosos (uretritis no gonocócicas y gastroenteritis) y por la profilaxis efectiva de las enfermedades de transmisión sexual, entre ellas el SIDA.

Típicamente, afecta a adultos jóvenes entre 20 y 40 años de edad. Las ARe de origen entérico afectan por igual a sujetos de ambos sexos, sin embargo, las ARAS son más frecuentes en hombres que en mujeres y la presencia del HLA-B27 aumenta hasta 50 veces la susceptibilidad a las mismas.

## ETIOPATOGENIA

Los microorganismos productores de ARe son numerosos. Los que habitualmente se han relacionado con las ARAS y con la presencia de HLA B27 son los siguientes:

- Chlamydia trachomatis: Es la causa más común de uretritis no gonocócica y el microorganismo más fuertemente vinculado con las ARAS, siendo identificado en el 35-69% de los casos.
- Ureaplasma urealyticum: Se ha relacionado con una minoría de casos de ARAS. Coloniza con frecuencia la mucosa uretral y vaginal de personas sanas, sexualmente activas. Su aislamiento, por tanto, no significa que necesariamente sea el responsable de la infección. Su asociación definitiva con ARe no se ha confirmado.
- El papel de otros comensales y patógenos del tracto genital es posible, pero no existe suficiente evidencia en la actualidad.

Los microorganismos que desencadenan artritis reactivas de origen intestinal, relacionadas con la presencia de HLA B27 son los siguientes:

- Salmonella enteritidis, S. typhimurium, S. choleraesuis, S. abony, S. blocley, S. schwarzengrund, S. heidelberg, S. haifa, S. manila, S. newport, S. bovis-morbificans, S. braenderup.
- Shigella flexnerii (2a y 1b) y S. sonnei.
- Yersinia enterocolitica (serotipos 03, 08 y 09) y pseudotuberculosis.
- Campylobacter fetus sp. jejuni, C. coli y C. lari.
- Clostridium difficile.

Por otra parte, se ha descrito un número creciente de microorganismos que pueden desencadenar ARe, generalmente no relacionadas con la presencia de HLA B27 y, por tanto, sin las características propias de las espondiloartropatías. En estos casos, para evitar confusiones, se recomienda utilizar la denominación de artritis no piógenas asociadas a infección o artritis postinfecciosas (Tabla 1).

Tabla 1: **Microorganismos asociados a artritis postinfecciosas**

- Brucella abortus / mellitensis
- Legionella pneumophila
- Coxiella burnetii
- Chlamydia pneumoniae
- Mycoplasma hominis, genitalium y fermentans
- Estreptococo β-hemolítico del grupo A
- Propionibacterium acnes
- Escherichia coli
- Tropheryma whippelii
- Neisseria gonorrhoeae
- Neisseria meningitidis
- Gardnerella vaginalis
- Bartonella
- Ascaris
- Giardia Lamblia
- Cryptosporidium
- Cyclospora cayentanensis
- Filaria worms
- Taenia saginata
- Entamoeba histolytica
- Schistosoma
- Strongyloides stercoralis
- Mycobacterium tuberculosis
- Mycobacterium avium complex (SIDA)
- Bacilo Calmette-Guérin intravesical
- Borrelia burgdorferi
- Leptospira
- Virus de la hepatitis B y C
- HIV
- Virus de la rubéola (postinmunización)
- Parvovirus B 1
- Virus RA-1
- Citomegalovirus
- Adenovirus
- Virus Sindbis (Pogosta)
- Vacuna oral para la fiebre tifoidea (Ty21a)

Los mecanismos patogénicos en las ARe son complejos y mal conocidos. Además del desencadenante infeccioso, son importantes los factores genéticos, determinados por la asociación con el HLA B27. Hipotéticamente, debido a la similitud existente entre ciertos péptidos microbianos y de la molécula del antígeno HLA B27, podría desencadenarse un daño sistémico de base autoinmune (teoría del mimetismo molecular) o un fenómeno de tolerancia del huésped respecto al microorganismo. Además, el HLA B27 podría modular algunas de las respuestas del sistema inmune, como la activación del factor nuclear Kappa β y del TNF alfa, la invasión de las

células epiteliales intestinales por Salmonella u otras enterobacterias y la supervivencia de las mismas en las células monocíticas. Como ocurre en otras enfermedades reumáticas, también se han descrito elevaciones de citocinas, sobre todo de IL-17, IL-6, TGF-beta e IFN-gamma.

Se han detectado antígenos bacterianos, lipopolisacáridos, DNA de origen bacteriano (Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Salmonella typhimurium y enteritidis, Shigella flexneri y sonnei, Yersinia y de otros gérmenes) e incluso RNA (Chlamydia trachomatis y C. pneumoniae), en el líquido y membrana sinovial de estos pacientes (1-4). Es posible que la persistencia de microorganismos intracelulares viables o no, dentro de la articulación, en el sistema reticuloendotelial o en el torrente sanguíneo (formando parte de complejos inmunes o fagocitados por células monocíticas del huésped), sea un factor importante en el inicio y persistencia de la artritis<sup>(5)</sup>. Los mecanismos íntimos de estos hechos y los límites existentes entre las ARe y las artritis sépticas aun no están bien establecidos.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones principales se detallan a continuación:

##### Antecedentes familiares

Puede existir historia familiar de espondiloartropatía, psoriasis, artritis psoriásica, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal.

##### Antecedentes personales

En las ARAS es frecuente el haber mantenido relaciones sexuales, generalmente con una pareja nueva, en los tres meses previos al inicio de la artritis. La artritis se presenta en un plazo aproximado de 7 a 21 días (media de 14 días) desde el contacto sexual en la mayoría de los pacientes. El intervalo entre la uretritis, cervicitis o diarrea y el cuadro articular puede oscilar entre pocos días y seis semanas.

##### Alteraciones urogenitales

En las infecciones urogenitales masculinas provocadas por Chlamydia trachomatis puede aparecer uretritis, orquiepididimitis, prostatitis aguda o crónica, proctitis aguda, proctocolitis, infertilidad masculina, estenosis uretral y cistitis hemorrágica. Las mujeres suelen permanecer asintomáticas, pero pueden sufrir cervicitis con secreción mucopurulenta del cérvix y ectopia cervical

hipertrófica, síndrome uretral, uretritis, sangrado postcoital, spotting intermenstrual, menorragia, bartolinitis, infección del tracto genital superior (endometritis, salpingo-ooforitis o enfermedad pélvica inflamatoria), perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), dolor pélvico crónico, infertilidad y embarazo ectópico. Cuando la infección por *C. trachomatis* ocurre durante el embarazo puede asociarse con parto prematuro, rotura prematura de la bolsa de las aguas, bajo peso fetal, muerte neonatal y endometritis postparto. Los niños nacidos de madres infectadas pueden presentar conjuntivitis, infección nasofaríngea o neumonía<sup>(6)</sup>.

### Alteraciones intestinales

La diarrea propia de las ARE de origen intestinal puede ser simultánea o preceder al cuadro articular en 3 ó 4 semanas. A veces, sólo aparece dolor cólico abdominal, sin diarrea. Se han descrito lesiones mucosas ileocolónicas, asintomáticas y de significación incierta, que semejan a las de las enfermedades inflamatorias intestinales. También se han descrito casos aislados de colitis colágena, así como colitis pseudomembranosa debida a *Clostridium difficile*.

#### *Infección por Salmonella*

El reservorio lo constituyen numerosas especies animales y se transmite al hombre a través de alimentos o bebidas contaminadas. Puede originar, además de la gastroenteritis y artritis reactiva, colitis, estado de portador intestinal asintomático, bacteriemia, sepsis, colecistitis, artritis séptica, osteomielitis, infección del tracto urinario, meningitis, neumonía, empiema e infección endovascular (endocarditis e infección de un aneurisma arteriosclerótico de la aorta abdominal)<sup>(7, 8)</sup>.

#### *Infección por Shigella*

El único reservorio es el hombre y se transmite por vía oral-fecal. Puede cursar como enterocolitis, proctitis, disentería, perforación intestinal, obstrucción intestinal, dilatación tóxica del colon, prolapso rectal, encefalopatía, convulsiones, hiponatremia, hipoglucemia o síndrome hemolítico-urémico, originado por la toxina Shiga.

#### *Infección por Yersinia*

Es una zoonosis en la que el hombre sólo es un huésped accidental. Se transmite al hombre a partir del cerdo (*Y. enterocolítica*), aves y roedores (*Y. pseudotuberculosis*). El agua y los alimentos contaminados también son fuentes de infección. Puede oca-

sionar enterocolitis, linfadenitis mesentérica (pseudopendicitis), nefritis, eritema nodoso, rash cutáneo, amigdalitis pultácea, alteraciones de las pruebas de función hepática, bacteriemia, sepsis, meningitis, abscesos viscerales y endocarditis<sup>(9)</sup>.

#### *Infección por Campylobacter*

Sus reservorios principales son el cerdo, las aves, sobre todo el pollo y el pavo, el ganado vacuno y ovino. Se transmite directamente o a través del agua y alimentos contaminados. Puede cursar con enterocolitis, adenitis mesentérica y megacolon tóxico. Asimismo, puede producir complicaciones locales como colecistitis, pancreatitis, hepatitis, peritonitis y hemorragia gastrointestinal masiva. Las manifestaciones infecciosas extraintestinales son raras e incluyen, bacteriemia, sepsis, artritis séptica, osteomielitis, meningitis, absceso cerebral, infección del tracto urinario, enfermedad inflamatoria pélvica, infección fetal intrauterina, aborto séptico, muerte fetal y problemas neonatales, como enteritis, bacteriemia y meningitis. *Campylobacter fetus* también puede producir infecciones endovasculares (tromboflebitis, aneurisma micótico y endocarditis bacteriana). Entre las complicaciones postinfecciosas se han descrito las ARE, síndrome de Guillain-Barré, uveítis, anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urémico, carditis, nefritis intersticial y encefalopatía<sup>(10)</sup>.

#### *Infección por Clostridium difficile*

Suele aparecer en personas que han sido tratadas previamente con antibióticos, sobre todo con penicilina, ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina, lincomicina, eritromicina, vancomicina, metronidazol, quinolonas y trimetoprim. Puede cursar de forma asintomática, con diarrea pseudomembranosa más o menos grave o incluso con megacolon tóxico. La hemorragia, sepsis, pneumatosis coli y la ARE son complicaciones raras<sup>(11)</sup>.

### Alteraciones articulares

Es característica la mono u oligoartritis subaguda o crónica, de localización asimétrica, de predominio en miembros inferiores, especialmente en rodillas, pies, tobillos y caderas, aunque también puede afectar a los miembros superiores. Puede ser erosiva e invalidante, aproximadamente en el 15% de los pacientes. La poliartritis también puede ser una forma de presentación, sobre todo en infecciones por *Yersinia* y *Campylobacter*. Las artritis esternoclaviculares, costocondrales y condroesternales se observan rara vez.

### **Alteraciones del esqueleto axial**

En los episodios agudos es frecuente la lumbalgia de características inflamatorias, acompañada de rigidez lumbar. En casos de larga evolución puede desarrollarse espondilitis anquilosante o sacroilitis, generalmente, de carácter asimétrico. Las espondilodiscitis asépticas se observan en una minoría de casos.

### **Entesopatía**

Entesitis y/o fascitis aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes. Las talagias y la tendinitis aquilea son características, a veces crónicas e incapacitantes. Las tenosinovitis aparecen en el 30% de los pacientes y dactilitis de manos o pies en el 16%.

### **Alteraciones oftalmológicas**

La irritabilidad y enrojecimiento ocular, la fotofobia, el dolor y la disminución de agudeza visual son las quejas más frecuentes. La conjuntivitis aparece en un 20-50% de los casos, sin embargo la iritis es más característica, pero menos común y se observa en el 2-11%. Otras lesiones oculares más raras son el hipopion, las úlceras corneales, epiescleritis, queratitis, hemorragia intraocular, cataratas, neuritis óptica, uveítis posterior, sinequias posteriores, edema macular cistoide, vitritis, glaucoma, lesiones retinianas y la ceguera permanente.

### **Alteraciones mucocutáneas**

Pueden manifestarse en forma de psoriasis típica, psoriasis guttata, psoriasis pustular palmoplantar, distrofia ungueal, queratoderma blenorragica, balanitis circinada, vulvitis, lengua geográfica, estomatitis, úlceras orales, generalmente, poco dolorosas, eritema nodoso, púrpura y livedo reticularis.

### **Alteraciones cardíacas**

En raras ocasiones puede aparecer pericarditis, miocarditis, aortitis, insuficiencia aórtica y bloqueo cardíaco de tercer grado.

### **Alteraciones renales**

Proteinuria, microhematuria y piuria aséptica se observan aproximadamente en un 50% de pacientes y suelen ser asintomáticas. La glomerulonefritis IgA y la amiloidosis son asociaciones raras, pero posibles.

### **Otras manifestaciones**

Fiebre, pérdida de peso, astenia intensa, tromboflebitis de miembros inferiores, polineuritis, alteración de pares craneales y meningoencefalitis son manifestaciones relativamente raras y menos características.

### ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dado que las ARe representan una sinovitis estéril asociada a una infección reciente en un lugar distante, los estudios de laboratorio irán encaminados a detectar infecciones genitales o digestivas que hayan podido desencadenarla.

Durante la fase activa, la VSG y otros reactantes de fase aguda como la PCR suelen estar elevados. El hemograma puede detectar anemia de proceso inflamatorio crónico. Tampoco son infrecuentes las alteraciones de la función hepática, particularmente la elevación de la fosfatasa alcalina y la gamma-glutamiltanspeptidasa.

Cuando se ha desarrollado la artropatía, infrecuentemente se detecta evidencia microbiológica de acuerdo con los procedimientos diagnósticos habituales y especialmente mediante cultivos de exudado uretral o coprocultivo.

El estudio microbiológico se debe centrar en las causas infecciosas precipitantes más comunes:

#### *a) Infección genital*

*Chlamydia trachomatis* (mediante cultivo, detección de antígeno o ampliación genética del exudado uretral o endocervical).

#### *b) Infección intestinal*

*Salmonella spp*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri* y *Yersinia spp* (mediante coprocultivo).

Las determinaciones serológicas pueden aportar datos de infecciones pasadas.

Si se sospecha enfermedad de transmisión sexual, es importante buscar evidencia de sífilis, gonococia o infección por el VIH.

### EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Hemograma, VSG, PCR, bioquímica, inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas y sedimento urinario.
- Factor reumatoide.
- HLA B27.
- Estudio del líquido sinovial.
- Examen en fresco de la secreción uretral, endocervical y/o del sedimento de los primeros 10-15 mm<sup>3</sup> de orina y de otros 10-15 mm<sup>3</sup> del chorro medio de la micción.
- Estudio ginecológico y cultivo de exudado vaginal y cervical (*Gonococo*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Gardnerella*, *Cándida* y *Trichomona*).
- Tinción de Gram, cultivo inmediato en medio de

Thayer-Martin (gonococo), cultivo en medios celulares de McCoy (*Chlamydia trachomatis*), de frotis uretral, endocervical, rectal y faringeo, si existe sospecha fundada de infección en estas localizaciones o antecedentes recientes de la misma. El cultivo para *C. trachomatis* es difícil de realizar y con menos sensibilidad que las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

- Pruebas de detección de antígenos (IFD o enzimo-inmunoanálisis) para *Chlamydia trachomatis*. Tienen buena especificidad, pero son muy poco sensibles, en torno al 50%-60%.
- Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR - polymerase chain reaction.-; LCR -ligase chain reaction; SDA -strand displacement amplification;- TMA-transcription mediated amplification-) para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Estas pruebas se realizarán en muestras de secreción uretral o en el primer chorro de orina matinal, en el cérvix uterino y/o en el líquido sinovial (son procedimientos sofisticados no disponibles en todos los centros, pero es muy recomendable poder realizarlos). También existen kits comerciales de PCR para la detección simultánea de ambos microorganismos. La sensibilidad de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, en muestras de secreciones uretrales o cervicales, está próxima al 90%-95% y la especificidad cercana al 100%; por lo tanto son las técnicas de elección en la actualidad.
- Si se precisan medios de transporte para *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* son adecuados los medios de 2-sacarosa-fosfato (2-SP).
- Coprocultivos, si existen síntomas gastrointestinales actuales o recientes: *Salmonella* spp, *Shigella flexneri*, *Yersinia* spp, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* y otros. Tienen baja sensibilidad, en torno al 10% en casos de ARe, ya que cuando aparece la artritis la enterocolitis suele haber curado.
- Urocultivo.
- Serología de los posibles microorganismos causales: Detección de anticuerpos Ig A e Ig G contra *Yersinia* (enzimo-inmunoensayo, inmunoblots o IFI, mejor que las seroaglutinaciones de Widal), contra *Salmonella* y *Campylobacter* (enzimo-inmunoensayo) y contra *Chlamydia trachomatis* (microinmunofluorescencia o enzimo-inmunoanálisis específico). Sus resultados son menos fiables que los de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Para la *Shigella* no existen pruebas serológicas útiles.
- Serología de *Brucella*, *Treponema pallidum*, virus de la hepatitis B, C y HIV.

- Electrocardiograma.
- Estudio oftalmológico.
- Radiografía de pelvis AP y de columna lumbar AP y lateral.
- Radiografía de articulaciones afectas.
- Radiografía de tórax.

#### *EXPLORACIONES ORIENTADAS, A REALIZAR EN CASOS CONCRETOS*

- Proteinuria de 24 horas si se sospecha amiloidosis.
- Hemocultivos, si existe síndrome febril.
- Serología para *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, parvovirus B19 y virus de la rubéola, cuando se sospechen dichas patologías.
- Cultivos en medios U9B y A7B para aislamiento de *Ureaplasma urealyticum*. Hay que tener en cuenta que este microorganismo coloniza frecuentemente la mucosa uretral y vaginal de personas sanas, sexualmente activas. Su aislamiento no significa que necesariamente sea responsable de la infección.
- Ensayos de citotoxicidad y ELISA para toxinas A y B de *Clostridium difficile* en heces.
- PCR para *Mycoplasma genitalium*<sup>(12)</sup>.
- Detección de antígenos y ADN bacteriano, por técnicas de PCR, en el líquido articular (se emplean en investigación, pero no en la asistencia clínica habitual). Tiene el problema de que también se detectan antígenos microbianos en líquido sinovial de articulaciones artrósicas e incluso en personas sanas.
- Radiografía de raquis dorsal y cervical.
- Ecografía de las zonas entesíticas dolorosas (tendón de aquiles, fascia plantar, calcáneo, rodilla y cadera).
- Ecocardiografía, si se sospecha afectación cardíaca.
- Ecografía renal, si se sospecha glomerulonefritis o amiloidosis.
- TAC, RM y/o gammagrafía ósea, en casos de sacroilitis incipiente con radiografía normal.
- Estudio por parte de un dermatólogo, cuando esté indicado.
- Estudio por parte de un urólogo, cuando esté indicado.
- Estudio neurológico, excepcionalmente.

#### *DIAGNÓSTICO*

Es fundamentalmente clínico y se basa en tres pilares fundamentales:

- La presencia de manifestaciones características.
- Los datos de laboratorio serológicos y microbiológicos.

gicos relacionados con el germen causal, que son positivos aproximadamente en el 50%-60% de los casos.

- La positividad del HLA B27, presente entre el 65% y el 85% de los pacientes

### TRATAMIENTO

---

El tratamiento debe ser individualizado según las características del paciente y de la propia enfermedad, ya que la intensidad de las manifestaciones puede ser muy variable de unos individuos a otros. En gran parte es empírico, puesto que no existen grandes estudios randomizados, controlados con placebo y a doble ciego, con cada uno de los fármacos.

#### Fiebre y síntomas constitucionales

- Reposo.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Ocasionalmente son necesarios los corticoides.

#### Infección genital

Existen fuertes indicios, aunque no datos definitivos, de que el uso precoz de antibióticos en las infecciones genitales o gastrointestinales podría evitar o disminuir el desarrollo de ARe<sup>(13, 14, 15)</sup>.

Tampoco existe evidencia absoluta de que el tratamiento antibiótico, a corto o a largo plazo, administrado tras la aparición del cuadro articular, sea beneficioso para la evolución de la ARe, pero no puede descartarse su eficacia dados los resultados controvertidos de los estudios existentes.

La uretritis y la cervicitis deben tratarse empíricamente con fármacos eficaces frente a *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, por ejemplo con doxiciclina (100 mg/ 12 horas, durante 7 días) o azitromicina (1 gramo oral en dosis única para la uretritis y 2 gr en dosis única para la cervicitis), asociados con una sola dosis de Ceftriaxona de 250 mg intramusculares. Otra alternativa es el empleo de levofloxacino, 500 mg/día, vía oral, durante 7 días.

El tratamiento de la *Chlamydia trachomatis* durante el embarazo se hace con eritromicina, 500 mg / 6 horas, por vía oral, durante 7 días o con amoxicilina, 500 mg / 8 horas, por vía oral, durante 7 días o con azitromicina, 1 gramo oral en dosis única.

En casos de uretritis persistente o recurrente o de *Ureaplasma urealyticum* resistente a tetraciclinas, se empleará metronidazol (2 gramos, vía oral, en dosis única un sólo día), asociado a un macrólido (eritromicina 500 mg / 6 horas) o a levofloxacino (500 mg / día, vía oral, en dosis única), administrados durante 7 a 10 días.

La epididimitis u orquitis de transmisión sexual se tratan empíricamente con Ceftriaxona, 1 gr intramuscular o intravenoso, en dosis única diaria, asociada con doxiciclina, 100 mg / 12 horas, por vía oral, que se mantendrán durante 10 días.

La enfermedad inflamatoria pélvica que requiere ingreso hospitalario se trata con cefoxitina (2 gr / 6 horas, intravenosa) junto con doxiciclina (100 mg / 12 horas, por vía oral o intravenosa), al menos 4 días y durante al menos 2 días después de la defervescencia y mejoría clínica. Continuar con doxiciclina, 100 mg / 12 horas, vía oral, hasta completar 14 días. Otra pauta útil es levofloxacino (500 mg / día, intravenosos), con o sin metronidazol (500 mg / 8 horas, intravenosos); pasar después a vía oral tras la defervescencia y mantenerlo durante 14 días. Existe otra pauta alternativa que incluye clindamicina, aminoglucósido y doxiciclina.

El tratamiento precoz de la uretritis en pacientes que han sufrido previamente ARe puede evitar la recidiva de la enfermedad articular. Es necesario tratar a los compañeros sexuales del último mes y evitar el coito sin preservativo hasta que el paciente y sus contactos hayan sido tratados. Las personas tratadas deben ser evaluadas de nuevo clínica y bacteriológicamente a las 4 y 8 semanas, dada la posibilidad de infección persistente o recurrente.

#### Tratamiento de la infección intestinal

El tratamiento de los diferentes tipos de enteritis escapa de los objetivos de este tema y debe ser consultado en una guía actualizada de enfermedades infecciosas. También es aconsejable consultar periódicamente las pautas antibióticas referidas anteriormente dada su efímera vigencia debido a las posibles resistencias de los gérmenes.

#### Tratamiento antibiótico a largo plazo

Este quizá sea el punto más controvertido del tratamiento de las ARe. Si se decide realizar un tratamiento antibiótico prolongado, con la intención de mejorar el pronóstico de la enfermedad a largo plazo, debemos conocer que ello no está demostrado de un modo convincente. Existen varios estudios con resultados contradictorios, los cuales han incluido doxiciclina, doxiciclina asociada a rifampicina, azitromicina, sinovectomía de rodilla y 3 meses de tratamiento con azitromicina, amoxicilina sola, amoxicilina+clavulánico y ciprofloxacino.

Teniendo en cuenta todos los datos existentes, el médico deberá de tomar su propia decisión, de forma empírica e individualizada en cada caso ya que la revisión de la literatura no nos da una respuesta definitiva.

Un primer estudio finlandés sugirió que 3 meses de tratamiento con linciciclina disminuía significativamente la duración de la enfermedad aguda en pacientes con ARE desencadenada por *Chlamydia trachomatis*<sup>(16)</sup>. Sin embargo, el mismo grupo de investigadores, al realizar un seguimiento a largo plazo de estos enfermos, observan que el tratamiento antibiótico no cambió el curso natural de la artritis<sup>(17)</sup>.

Un estudio alemán reciente sugiere que 4 meses de tratamiento con doxiciclina no es más eficaz que el empleo del mismo fármaco durante 10 días, en pacientes con ARE por *Chlamydia trachomatis*<sup>(18)</sup>. En un estudio canadiense (Universidad de McMaster), 3 meses de tratamiento con doxiciclina tampoco logró mejorar el dolor, ni el estado funcional en pacientes con ARE crónica<sup>(19)</sup>. Un gran ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado contra placebo, no demostró ninguna eficacia de azitromicina utilizada durante 13 semanas en ARE<sup>(20)</sup>, lo cual supone un resultado decepcionante.

Sin embargo, en otro estudio prospectivo, randomizado, realizado en la Universidad de Florida, el tratamiento con doxiciclina + rifampicina, administradas durante 9 meses, parece que resultó efectivo en ARE probablemente secundarias a *Chlamydia*<sup>(21)</sup>. Por otra parte, en un estudio abierto procedente de Serbia, se obtuvo buena eficacia en ARE postvenéreas con un tratamiento que incluía sinovectomía y 3 meses de tratamiento con azitromicina<sup>(22)</sup>. Amoxicilina o amoxicilina + clavulánico, administrados durante 10 a 14 días, también se han mostrado eficaces frente a placebo en un estudio que incluyó 138 niños con ARE de menos de 3 meses de evolución, en las que el microorganismo desencadenante no pudo ser identificado<sup>(23)</sup>.

En casos de ARE de origen intestinal los datos son igualmente contradictorios. El antibiótico que más se ha empleado en los diferentes estudios es ciprofloxacino (500 mg / 12 horas, durante tres meses).

Un estudio sueco, de 1990, no encontró eficacia del tratamiento antibiótico precoz, administrado durante 10-14 días, en artritis reactiva asociada a infecciones entéricas<sup>(24)</sup>. En un estudio alemán, realizado en Berlín y publicado en 1993, ciprofloxacino administrado durante 3 meses tampoco resultó eficaz en ARE de origen intestinal<sup>(25)</sup>. Asimismo, un estudio australiano, realizado en la Universidad de Nueva Gales del Sur, tampoco mostró eficacia de ciprofloxacino, utilizado durante 12 meses, en casos de ARE y/o uveítis anterior<sup>(26)</sup>. Un estudio finlandés, inicialmente, tampoco mostró ventaja de ciprofloxacino, administrado durante 3 meses,

sobre placebo<sup>(27)</sup>. Sin embargo, cuando los mismos autores evaluaron a estos pacientes pasados varios años, obtuvieron importantes indicios de que el uso de ciprofloxacino en la fase aguda de las ARE, resultó beneficioso a largo plazo, evitando o disminuyendo la incidencia de artritis o entesopatía crónica, de espondilitis anquilosante, sacroilitis y uveítis<sup>(28)</sup>. Por otra parte, un estudio holandés, realizado con pocos pacientes, arrojó datos muy interesantes del efecto de ciprofloxacino sobre la *Yersinia enterocolitica*. Demostró una tendencia más rápida en la mejoría del dolor articular y el microorganismo fue eliminado del tejido linfático intestinal en 6 de 7 pacientes recibiendo ciprofloxacino, comparado con ninguno de 9 pacientes recibiendo placebo. Asimismo, los pacientes tratados de forma activa, tenían menos anticuerpos circulantes de tipo Ig A contra la *Yersinia* al final del tratamiento<sup>(29)</sup>.

### Tratamiento de la artritis

#### a) Tratamiento de primera línea

- Reposo relativo, con disminución de la actividad física, especialmente de las actividades pesadas que impliquen una sobrecarga de las articulaciones de los miembros inferiores. Se alternará con el uso juicioso de fisioterapia para prevenir la rigidez articular y la atrofia muscular (IV, C).
- Los AINEs han demostrado su eficacia en la mayoría de los casos de artritis y forman parte del tratamiento inicial de la enfermedad. Es importante que sean usados regularmente y a dosis plenas para obtener el máximo efecto antiinflamatorio. No está definido el AINE de elección (IIb, B), pero los más empleados son indometacina, fenilbutazona, naproxeno, piroxicam, diclofenac, aceclofenac, flurbiprofeno y otros. En pacientes con riesgo de toxicidad gastrointestinal pueden usarse los inhibidores selectivos de COX 2.
- Inyecciones de corticoides intraarticulares o intralesionales, sobre todo en casos de monoartritis o entesopatía. Pueden emplearse en las articulaciones sacroiliacas inflamadas, bajo guía radiológica. No existen estudios randomizados, controlados con placebo, en ARE (IV, C).

#### b) Tratamiento de segunda línea

- Corticoides sistémicos. Los corticoides son útiles generalmente en cursos cortos y al principio de la enfermedad, en dosis variables entre 10 y 40 mg/día de prednisona, sobre todo si existe poliartrosis invalidante o enfermedad grave con manifestaciones generales. Se debe disminuir la dosis en cuanto sea posible y tratar de no mantenerlos más allá de uno o dos meses. En la artritis reumatoide

han sido bien estudiados y se sabe que suprimen la inflamación y disminuyen la aparición de erosiones, sin embargo, en las ARE no existen estudios randomizados, controlados con placebo (IV, C).

- Sulfasalacina. Indicada cuando la sintomatología persiste a pesar del tratamiento de primera línea. Se ha mostrado más eficaz sobre la artritis periférica que sobre la afección axial<sup>(30-33)</sup>. Reduce la duración de la sinovitis activa pero probablemente no influya sobre los daños estructurales ya producidos. Las dosis altas (3 - 4 gramos diarios) se asocian con toxicidad importante, sobre todo intestinal, y muchas veces obligan a suspender o reducir el tratamiento; sin embargo 2 gramos diarios tienen una eficacia similar y son mejor tolerados (Ib, A). Es el tratamiento de elección en casos de SIDA.
- Metotrexato. Tiene las mismas indicaciones que sulfasalacina. Las dosis oscilan entre 7,5 y 25 mg a la semana, administrado por vía oral, subcutánea o intramuscular. Se suele asociar con ácido fólico, generalmente 5 a 10 mg, en una o dos dosis semanales, administradas 24 y 48 horas tras el metotrexato. Es imprescindible excluir el diagnóstico de SIDA previamente al uso de metotrexato ya que la inmunosupresión podría empeorar el curso de dicha enfermedad. Son escasos los casos publicados del empleo de dicho fármaco en ARE<sup>(34)</sup> (IV, C).
- Azatioprina. Tiene las mismas indicaciones que los dos fármacos anteriores. Se emplea en dosis de 2 mg / kg / día, por vía oral, repartida en dos o tres dosis<sup>(35)</sup> (III, B). También es preciso excluir la presencia de SIDA antes de proceder a su uso.
- Ciclosporina A. Se ha empleado con éxito en algunos casos anecdóticos de ARE crónicas, resistentes a otros tratamientos<sup>(36)</sup>.
- Infliximab y etanercept. Han demostrado su eficacia en pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, espondiloartropatía indiferenciada, espondiloartropatía asociada a enfermedad de Crohn y en cuadros de uveítis HLA B27 positivos, resistentes a los tratamientos habituales. También han sido empleados con éxito en casos aislados de pacientes con ARE graves, resistentes al tratamiento con AINEs, sulfasalacina o metotrexato. Su efecto a largo plazo en la evolución de esta enfermedad y sobre el microorganismo desencadenante es desconocido. Quizá pueda existir una indicación en casos graves, crónicos y refractarios a otros tratamientos, pero no existen datos suficientes en la literatura médica que nos permitan hacer recomendaciones. En principio, en las formas agudas de la enfermedad, es poco probable que deban ser utilizados, salvo en situaciones excepcionales.

- Pamidronato. Administrado en dosis de 60 mg los días 1, 2, 14, 28 y 56, diluido en 500 ml de dextrosa al 5%, en infusión intravenosa, durante 4 horas, se ha mostrado eficaz en un pequeño estudio abierto que incluía 9 pacientes con espondiloartropatías, con afección periférica, resistentes a otros tratamientos<sup>(37)</sup>.
- Etretnato. Administrado en dosis de 50 mg/día, se ha mostrado de utilidad en pacientes con artritis psoriásica y en casos aislados de ARE asociada a SIDA.
- Sinovectomía médica con Itrio-90, ácido ósmico o Samario-153. Todos han demostrado su efectividad en sinovitis monoarticular crónica. No se han demostrado ventajas respecto a los corticoides intraarticulares (hexacetonido de triamcinolona) (Ib, A).
- Cirugía. Raramente se precisa recurrir a la sinovectomía quirúrgica o artroplastia de sustitución.

### Tratamiento de la Entesitis

- Reposo (IV, C)
- Fisioterapia y ultrasonidos (IV, C)
- AINEs (IV, C)
- Inyección local de corticoides (IV, C)
- Cirugía, excepcionalmente (IV, C).

### Tratamiento de las lesiones de piel y mucosas

- Las lesiones leves no precisan tratamiento.
- Agentes queratinolíticos, como salicilato o preparados de corticoides tópicos, en casos leves-moderados (IV, C).
- Calcipotriol en crema/ungüento en casos leves-moderados (IV, C).
- Metotrexato, en lesiones graves (IV, C)
- Retinoides, en lesiones graves (IV, C)

### Alteraciones oculares

- Deben ser tratadas por un oftalmólogo. Es esencial el examen con lámpara de hendidura para diagnosticar la uveítis, ya que si no se trata podría causar pérdida de visión irreversible.
- El tratamiento de la uveítis consiste en colirios de corticoides y midriáticos, asociados en ocasiones con corticoides sistémicos, inmunosupresores, infliximab o etanercept, en los casos resistentes al tratamiento local (IV, C).

### PROFILAXIS

---

- Consejos para evitar relaciones sexuales sin protección adecuada.
- Tratamiento antibiótico precoz de cualquier infección genital o gastrointestinal.



### EMBARAZO Y LACTANCIA

- A ser posible se deben evitar todas las medicaciones durante el embarazo y la lactancia.
- Los AINEs pueden producir disminución de la fertilidad. Por otra parte, cuando se usan durante el embarazo pueden producir cierre prematuro del ductus arteriosus fetal, oligoamnios, retardo en el inicio del parto y prolongación del tiempo del parto. Los consejos sobre lactancia dependen del tipo de AINE usado.
- Los corticoides tienen bajo riesgo durante el embarazo, pero el uso diario de 10 mg o más de prednisona puede producir supresión adrenal en el niño/feto.
- La sulfasalacina tiene teóricamente bajo riesgo, pero debe ser usada con precaución durante el embarazo y la lactancia. Puede producir oligospermia en el varón.
- La azatioprina no debería iniciarse durante el embarazo, a ser posible, aunque la contraindicación no es absoluta.
- El metotrexato y los retinoides son teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Ambos, el hombre y la mujer, deberían evitar la concepción mientras toman estos medicamentos y al menos hasta 6 meses después de dejarlos.

### SEGUIMIENTO Y MEDIDAS DE DESENLACE

Se utilizarán las medidas habituales que se emplean en otras espondiloartropatías: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, los índices de Bath para la espondilitis anquilosante (BASDAI, BASFI, BASGI, BASMI y BASRI), HAQ, SF-36, índice ACR para artritis periféricas, DAS 28, PCR, VSG y estudios radiológicos evolutivos.

### PRONÓSTICO

La enfermedad evoluciona en forma monocíclica (un sólo brote, autolimitado aproximadamente en 6 meses) en el 35% de los pacientes; en forma de brotes policíclicos en el 35%; de forma crónica y progresiva en el 25% y de forma mutilante y grave en un 5%. En algunas series ha ocasionado incapacidad laboral en el 15% de los pacientes.

Son datos de mal pronóstico evolutivo los siguientes: sexo masculino, edad de inicio antes de los 16 años, artritis de cadera, rigidez lumbar, dedos en salchicha, oligoartritis, lesiones extraarti-

culares, ineficacia de los AINEs, positividad del HLA B27, VSG >30 mm/h y los casos secundarios a *Chlamydia trachomatis* y *Salmonella*.

### AGRADECIMENTOS

Agradezco al Dr Juan Antonio Castellano Cuesta y al Dr Juan Flores Cid, ambos del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia y al Dr Antonio Guerrero, del Hospital de la Ribera (Alzira), su inestimable ayuda en la corrección crítica de este manuscrito.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian PV et al. Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome: immunocytochemical identification of chlamydial antigen in patients with early disease. *Arthr Rheum* 1988;31:937-946.
2. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat ACS. Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 1992;340:81-82.
3. Branigan PJ, Gérard HC, Hudson AP, Schumacher HR Jr. Comparison of synovial tissue and synovial fluid as the source of nucleic acids for detection of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction. *Arthr Rheum* 1996;39:1740-1746.
4. Nikkari S, Puolakkainen M, Yli-Kerttula U et al. Ligase chain reaction in detection of chlamydia DNA in synovial fluid cells. *Br J Rheumatol* 1997;36:763-765.
5. Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR, et al. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. *J Rheumatol* 1998; 25: 734-742.
6. Peipert JF. Genital Chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003; 349: 2424-30.
7. Hohmann EL. Nontyphoidal Salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32: 263-269.
8. Cheng-Hsun Chiu, Lin-Hui Su, Chishih Chu. *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis: Epidemiology, pathogenesis, clinical disease, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 17: 311-322.
9. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: The charisma continues. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 257-276.
10. Mishu Allos B. *Campylobacter jejuni* infections: Update on emerging issues and trends. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32: 1201-1206.
11. Fadi-Yassin S, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 725-730.
12. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH.

- Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 1167-73.
13. Bardin T, Enel C, Cornelis F et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 190-194.
  14. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella typhimurium phage type 193 infection. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 264-6.
  15. Zhang Y, Toivanen A, Toivanen P. Experimental yersinia-triggered reactive arthritis: effect of a 3-week course of ciprofloxacin. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 541-546.
  16. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 6-14.
  17. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 655-8.
  18. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1521-4.
  19. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, Schmuck ML, Goldsmith CH, Buchanan W, Hart LE, Mahony JB. Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 1088-94.
  20. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinckel P, Plan PA, Vischer T; EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1113-9.
  21. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1973-80.
  22. Pavlica L, Nikolic D, Magic Z, Brajuskovic G, Strelac N, Milicic B, Jovelic A. Successful treatment of postvenereal reactive arthritis with synovectomy and 3 months' azithromycin. *J Clin Rheumatol*. 2005; 11: 257-63.
  23. Astrauskiene D. Efficacy of empirically prescribed amoxicillin and amoxicillin + clavulanic acid in children's reactive arthritis: a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: 515-21.
  24. Frydén A, Bengtsson A, Foberg U, Svenungsson B, Castor B, Kärnell A, Schvarcz R, Lindblom B, Kihlström E. Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *BMJ*. 1990; 301: 1299-302.
  25. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripengberg-Lerche C, Hiepe F, Alten R, Keitel W, Groh A, Uksila J, Eggens U, Granfors K, Braun J. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1386-96.
  26. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, Aziz K, Gatus B, Carr G. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1894-7.
  27. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, Sanila M, Parviainen J, Uksila J, Vainionpää R, Toivanen A. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul; 59: 565-70.
  28. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 880-884.
  29. Hoogkamp-Korstanje JA, Moesker H, Bruyn GA. Ciprofloxacin v placebo for treatment of Yersinia enterocolitica triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 914-7.
  30. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-627.
  31. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome): a Department of Veterans Affairs Cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2021-2027.
  32. Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 32-36.
  33. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-2329.
  34. Owen ET, Cohen ML. Methotrexate in Reiter's disease. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 48-50.
  35. Calin A. A placebo controlled, crossover study of azathioprine in Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 653-655.
  36. Carroll GJ, Ma DT. Effective control of incomplete reactive arthritis with cyclosporin. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 945-947.
  37. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 144.