

# Artritis reactivas

V. Vila Fayos V.<sup>(1)</sup>, J.M. Senabre<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup>Sección Reumatología, Hospital de Vinaròs (Castellón).

<sup>(2)</sup>Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante).

## CONCEPTO

La artritis reactiva (ARe) consiste en la 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).

El síndrome de Reiter fue descrito inicialmente como la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis. Puede acompañarse de lesiones mucocutáneas (queratodermia blenorragica, vulvitis, balanitis o

úlceras orales), uveítis, afectación cardíaca y/o neurológica (Figuras 1 y 2). En la mayoría de las ocasiones, la ARe ocurre en sujetos genéticamente predispuestos: el antígeno leucocitario humano (HLA) B27 está presente entre el 50% y el 85% de los casos. Los pacientes suelen presentar manifestaciones clínicas compartidas con las espondiloartropatías y por tanto, se incluyen genéricamente dentro de este grupo de enfermedades.

## HISTORIA DE LA ARTRITIS REACTIVA

Aunque muchos atribuyen la descripción inicial de la enfermedad a Hans Reiter en 1916, quien



Figura 1. *Queratodermia de aspecto pustulótico en plantas de los pies. Cortesía del Fondo de imagen de la SER (Autor: Dr. M. Belmonte. H. Gral de Castellón)*



Figura 2. **Balanitis circinata.** Se observan varias úlceras superficiales hiperémicas con centro más llano y bordes circinados, serpiginosos y escamosos, situadas en el glande. Cortesía del Fondo de imagen de la SER (Autores: Dr. J.J. García Borrás y Dra. M<sup>a</sup>.L. Muñoz. H. La Fe)

identificó la tríada clínica de artritis, uretritis no gonocócica y conjuntivitis en un soldado alemán tras un episodio de diarrea sanguinolenta, el síndrome había sido ya descrito por dos médicos franceses (Fiessinger y Leroy) ese mismo año.

Por otra parte, existen múltiples descripciones anteriores que se pueden identificar con el mismo síndrome. Se cree que Cristóbal Colón padeció un cuadro de ARE en 1494, ya que presentó fiebre y artritis en las extremidades inferiores después de un cuadro diarreico; posteriormente, en 1498 Colón presentó un brote de artritis acompañado de "hemorragia y dolor ocular". Pierre van Forest describió en 1507, un cuadro de artritis secundaria a uretritis y Thomas Sydenham en 1686 y Stoll en 1776, describieron artritis asociadas con diarrea. Posteriormente Yvan describió el caso de un

capitán francés que presentó "oftalmía" y artritis inflamatoria sobre todo de los miembros inferiores 15 días después de una infección venérea. Ya en el siglo XIX encontramos dos descripciones claras de la tríada clásica de ARE, la primera la realizó Brodie en 1818 cuando documentó cinco pacientes con uretritis, artritis y conjuntivitis, y la segunda la realizó Laurois en 1897 al distinguir la artritis séptica de la aséptica, ésta última acompañada ocasionalmente de lesiones cutáneas en la superficie plantar de los pies (queratodermia blenorragica). En esta misma época, en 1824, Cooper propuso el concepto de la relación entre infección venérea y artritis sobre todo en las extremidades inferiores.

En la actualidad, no se recomienda la utilización del epónimo "síndrome de Reiter" por varios motivos<sup>(1)</sup>. Reiter no fue el primero en describir el síndrome y la tríada de síntomas no está presente en la mayoría de los casos. Además, Reiter fue condenado por autorizar experimentos con prisioneros en un campo de concentración alemán durante la segunda guerra mundial<sup>(2)</sup>. Dado que artritis reactiva es un término más descriptivo se considera más adecuado para denominar esta enfermedad, independientemente de si los síntomas aparecen en los tres órganos clásicos o no.

#### EPIDEMIOLOGÍA

La ARE aparece 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. De entre todas las espondiloartritis las ARE representan una minoría. En el estudio REGISPONSER, sólo el 1,2 % de 1379 pacientes con espondiloartritis eran ARE.

Típicamente, afecta a adultos jóvenes entre 20 y 40 años de edad. Las ARE de origen disintérico

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 muy numerosos (Tabla 1). 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 urealiticum*: 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 (Figura 3):

- *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. abony*, *S. blocley*, *S. schwarzengrund*, *S. heidelberg*, *S. haifa*, *S. manila*, *S. newport*, *S. bovismorbificans*, *S. braenderup*.
- *Shigella flexnerii* (2a y 1b) y *S. sonnei*.
- *Yersinia enterocolitica* (serotipos 03, 08 y 09) y *Y. pseudotuberculosis*.
- *Campylobacter fetus*, *C. 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 I).

Los mecanismos patogénicos en la 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

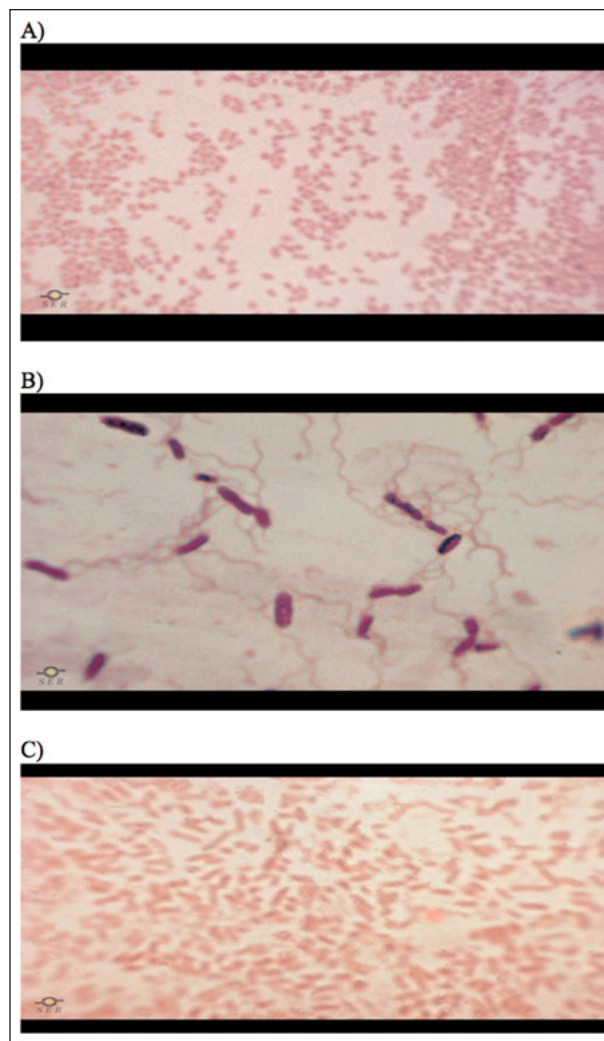


Figura 3. **Microorganismos intestinales que pueden provocar artritis reactiva: A) Yersinia. B) Salmonella. C) Shigella. Cortesía del Fondo de imagen de la SER. (Autor: Dr. R. Moleres. Valencia)**

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  $\beta$  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.

Se han detectado antígenos bacterianos, lipopolisacáridos, DNA de origen bacteriano (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *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<sup>(3,4,5 y 6)</sup>. 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>(7)</sup>. Los mecanismos íntimos de estos hechos y los límites existentes entre las ARE y las artritis sépticas aun no están bien establecidos.

### MANIFESTACIONES CLINICAS

---

#### Antecedentes familiares

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

#### Antecedentes personales

En la 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>(8,9)</sup>.

#### Alteraciones intestinales

La diarrea propia de la 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>(10,11)</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 ocasionar enterocolitis, linfadenitis mesentérica (pseudoapendicitis), nefritis, eritema nodoso, rash cutáneo, amigdalitis pultácea, alteraciones de las pruebas de función hepática, bacteriemia, sepsis, meningitis, abscesos viscerales y endocarditis<sup>(12)</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 la ARe, síndrome de Guillain-Barré, uveítis, anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urémico, carditis, nefritis intersticial y encefalopatía<sup>(13)</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, la sepsis, la pneumatosis coli y la ARe son complicaciones raras<sup>(14)</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, en el 15% de los pacientes. La poliartritis también puede ser 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 (Figura 4). Las espondilodiscitis asépticas se observan en una minoría de casos.

#### **Entesopatía**

Entesitis y/o fascitis aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes. Las talalgias y la

tendinitis aquilea son características, a veces crónicas e incapacitantes (Figura 5). Las tenosinovitis aparecen en el 30% de los pacientes y dactilitis 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 (Figura 6).

#### **Alteraciones mucocutáneas**

Pueden manifestarse en forma de psoriasis típica, psoriasis guttata, psoriasis pustular palmoplantar, distrofia ungueal, queratodermia blenorragica, balanitis circinada, vulvitis, lengua geográfica, estomatitis, úlceras orales, generalmente, poco dolorosas, eritema nodoso, púrpura y livedo reticularis (Figuras 1 y 2).

#### **Alteraciones cardíacas**

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

#### **Alteraciones renales**

Proteinuria, microhematuria y piuria aséptica se observan 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, meningoencefalitis, etc, son manifestaciones relativamente raras y menos características.

#### **EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS SISTEMÁTICAS**

- Hemograma, VSG, PCR, bioquímica, inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas y sedimento urinario.
- Factor reumatoide.

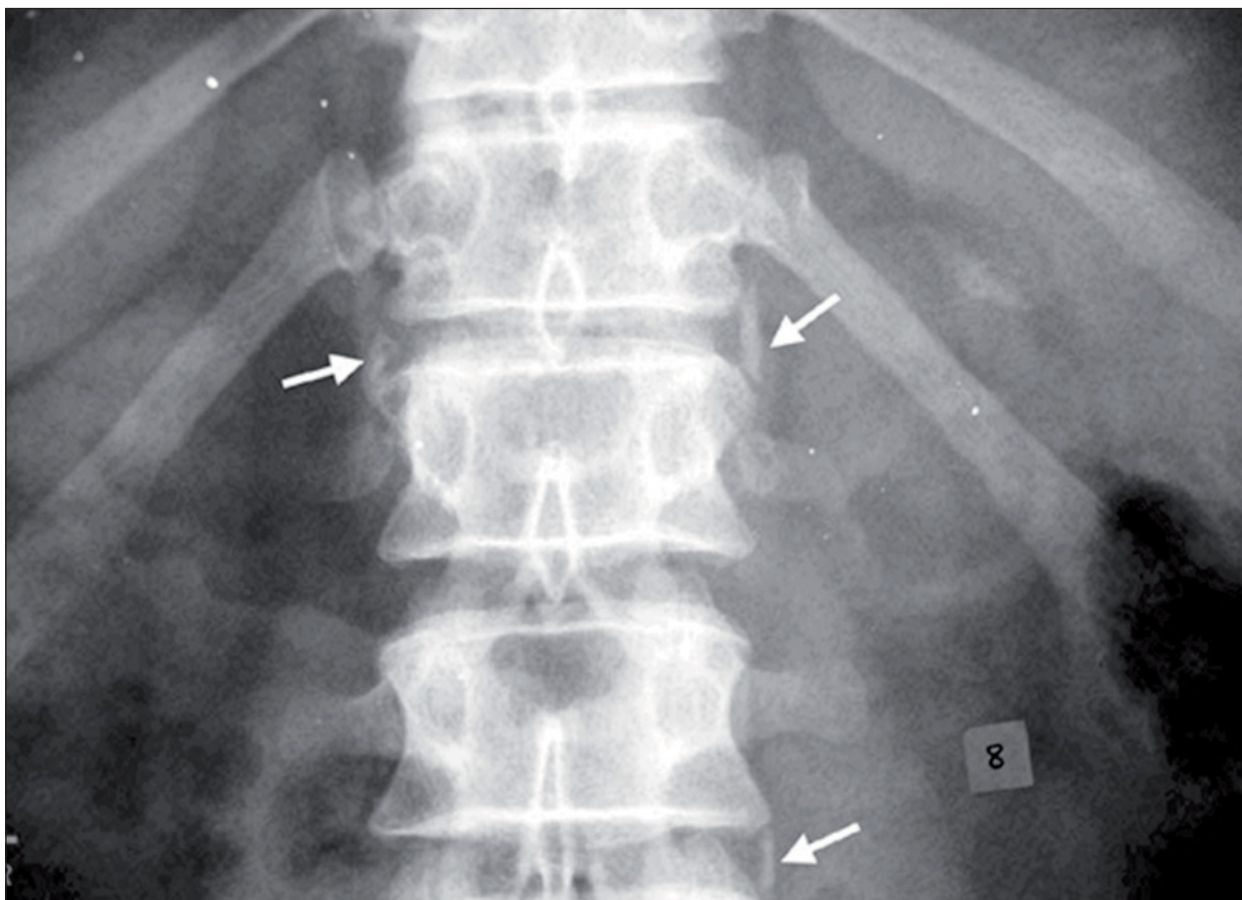


Figura 4. **Osificaciones paravertebrales en D12-L1 y L2-L3. Nótese su aspecto distinto a los sindesmofitos de la espondilitis anquilosante. Estas calcificaciones suelen aparecer en las tres últimas vértebras dorsales y en las tres primeras lumbares. Cortesía del Fondo de imagen de la SER. (Autor: Dr. E. de Miguel. Hospital La Paz. Madrid)**

- 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.
- 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 faríngeo, 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 o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Estas pruebas se realizarán en muestras de secreción uretral o en el primer chorro de orina mati-

nal, 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 (Amplicor CT/NG®; Roche Diagnostic Systems). 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. Las pruebas de detección de antígenos tienen buena especificidad, pero son muy poco sensibles, en torno al 50%-60%.

- 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*, *Shigella*,

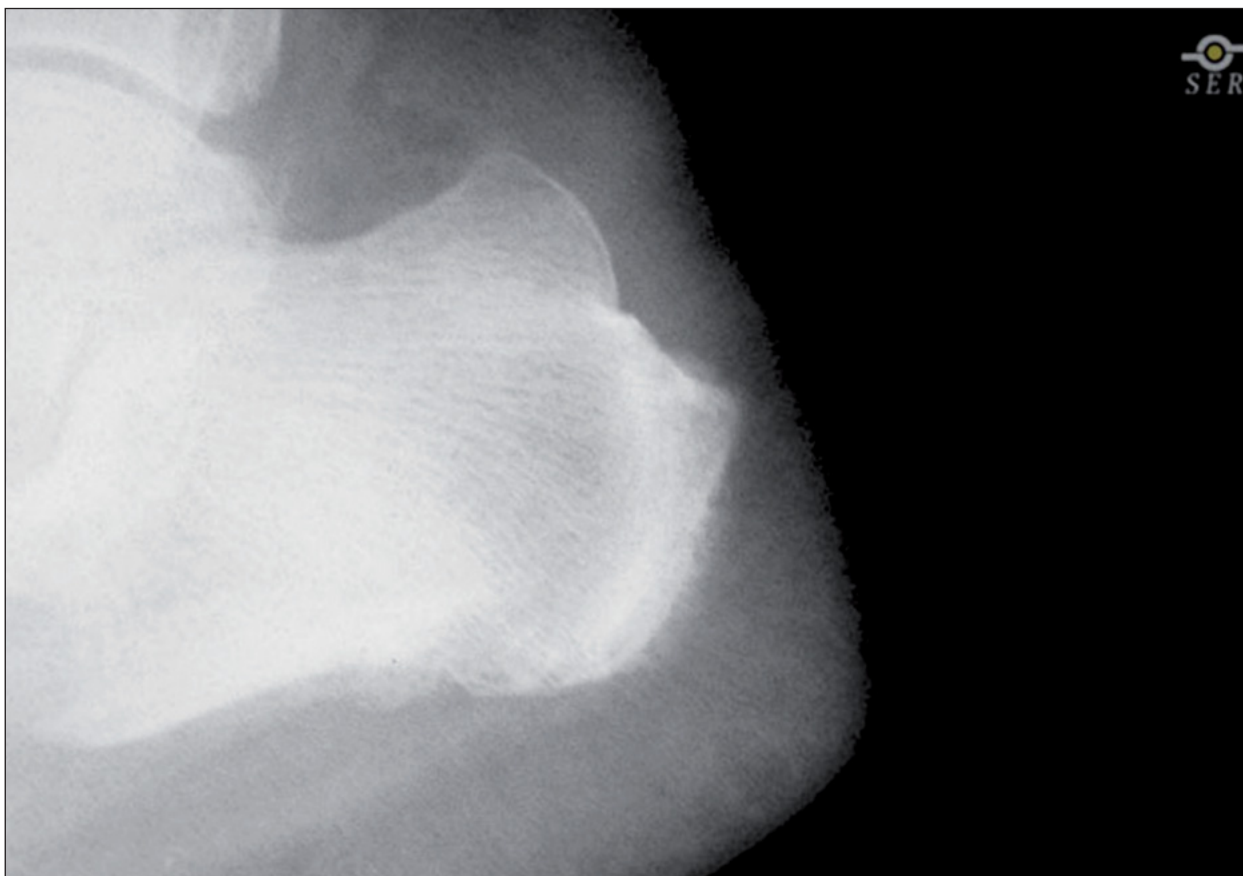


Figura 5. **Entesitis. Irregularidad del borde inferior del calcáneo con erosiones y proliferación perióstica en borde posterior.** Cortesía del Fondo de imagen de la SER. (Autor: S Reumatología. Hospital Ntra Sra Aránzazu. San Sebastián)

Yersinia, Campylobacter, 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 (enzimoinmunoensayo, inmuno-blots o IFI, mejor que las seroaglutinaciones de Widal), contra Salmonella y Campylobacter (enzimoinmunoensayo) y contra Chlamydia trachomatis (microinmunofluorescencia o enzimoimmunoanálisis específico). Sus resultados son menos fiables que los de las técnicas de ampliación de ácidos nucleicos. Para la Shigella no existen pruebas serológicas útiles.
- Serología de Brucella, Treponema pallidum, virus de la hepatitis B, C y HIV.
- Estudio ginecológico y cultivo de exudado vaginal y cervical (Gonococo, Mycoplasma, Chlamydia, Gardnerella, Cándida y Trichomona).

- 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 urealiticum. Hay que tener en cuenta que este microorganismo coloniza frecuentemente la mucosa uretral y vaginal de personas sanas, sexualmente activas. Su aislamien-



Figura 6. **Elritis en paciente con artritis reactiva.** Cortesía del Fondo de imagen de la SER. (Autor: S Reumatología. Hospital de La Paz. Madrid)

to 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>(15)</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).
- 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

No existe ninguna prueba específica ni criterios diagnósticos validados para las artritis reactivas, por lo que el diagnóstico es fundamentalmente clínico basado en tres pilares fundamentales:

**1)** La presencia de manifestaciones características que deben incluir oligoartritis, generalmente asimétrica y de miembros inferiores, entesitis, dactilitis o dolor lumbar inflamatorio.

**2)** Evidencia de una infección extraarticular previa, documentada mediante cultivos bacterianos, PCR o síntomas característicos (como disuria o diarrea). La imposibilidad de identificar el patógeno responsable no excluye el diagnóstico, y la detección del patógeno en orina tampoco lo confirma de forma definitiva, especialmente si el paciente no presenta síntomas. En los estudios controlados la identificación del patógeno se logra en el 50%-60% de los pacientes.

**3)** Descartar otras causas de artritis, como artritis séptica, microcristalina, espondiloartritis o enfermedad de Lyme.



El HLA B27, presente entre el 65% y el 85% de los pacientes, se ha relacionado con la etiopatogenia, pero su ausencia no descarta la enfermedad.

### 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) y ocasionalmente corticoides.

#### Infección genital y gastrointestinal

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>(16-18)</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 dada la ausencia de estudios adecuados.

#### Uretritis

La uretritis y la cervicitis deben tratarse con doxiciclina (100 mg/12 horas, durante 7 días) o azitromicina (1 gramo oral en dosis única).

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), 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 por *Chlamydia trachomatis* se trata con Ceftriaxona, 250 mg intramuscular, en dosis única, asociada con doxiciclina, 100 mg/12 horas, por vía oral, durante 10 días.

La enfermedad inflamatoria pélvica, que requiere ingreso hospitalario, se trata con cefoxitina (2gr/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, hasta completar 14 días. Otra pauta útil es levofloxacino (500 mg/día, intravenosos), con o sin metronidazol (500 mg/8horas, 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.

#### Enteritis

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.

Si el médico decide realizar un tratamiento antibiótico prolongado, con la intención de mejorar el pronóstico de la enfermedad a largo plazo, aunque ello no esté demostrado de un modo convincente, en casos de ARAS, el tratamiento más aconsejable sería doxiciclina (100 mg/12 horas, durante 3 meses)<sup>(19)</sup>.

En caso de ARE de origen intestinal se emplea ciprofloxacino (500 mg/12 horas, durante tres meses). Existen importantes indicios de que el uso de este fármaco en la fase aguda de las ARE, sobre todo en las de origen intestinal, empleado durante tres meses, puede ser beneficioso a largo plazo, evitando o disminuyendo la incidencia de artritis, de entesopatía crónica, de espondilitis, sacroilitis y uveítis<sup>(20)</sup>.

#### Artritis

##### 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.

- 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, pero los más empleados son indometacina, fenilbutazona, naproxeno, piroxicam, diclofenaco, aceclofenaco, 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.

### *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 poliartritis 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.
- 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>(21,22)</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. Es el tratamiento de elección en casos de SIDA.
- Metotrexate. 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, 5 a 10 mg, en una o dos dosis semanales, administradas 24 y 48 horas tras el metotrexate. Es imprescindible excluir el diagnóstico de SIDA previamente al uso de metotrexate ya que la inmunosupresión podría empeorar el curso de dicha enfermedad. Son escasos los casos publicados del empleo de dicho fármaco en ARE<sup>(23)</sup>.
- 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>(24)</sup>. 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>(25)</sup>.
- Infliximab y etanercept. En la ARE se ha demostrado la presencia de concentraciones bajas de TNF- $\alpha$  en comparación con otros tipos de artritis inflamatorias y se cree que la ARE es producida más por la citocina Th2; los pacientes con ARE muestran concentraciones séricas más altas de TNF- $\alpha$  en comparación con los controles sanos, lo que sugiere que estos pacientes pueden beneficiarse de los antagonistas del TNF- $\alpha$  (1A). Los antiTNF- $\alpha$  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 metotrexate. Su efecto a largo plazo en la evolución de esta enfermedad y sobre el microorganismo desencadenante es desconocido.
- 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>(26)</sup>.
- Etreinato. 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 (hexacetónido de triamcinolona).

- Cirugía. Raramente se precisa recurrir a la sinovectomía quirúrgica o artroplastia de sustitución.

### Entesitis

- Reposo.
- Fisioterapia y ultrasonidos.
- AINEs.
- Inyección local de corticoides.
- Radioterapia para el dolor de talón, excepcionalmente.
- Cirugía, excepcionalmente.

### Lesiones de piel y mucosas

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

### Lesiones 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.

### PROFILAXIS

Se basa en consejos para evitar relaciones sexuales sin protección adecuada y en 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 metotrexate 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 para la espondilitis anquilosante (ASDAS, BASDAI, BASFI, BASGI, BASMI y BASRI), HAQ, SF-36, índice ACR para artritis periféricas, CDAI, SDAI, DAS28, 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 extraarticulares, ineficacia de los AINEs, positividad del HLA B27, VSG >30 mm/h y los casos secundarios a *Chlamydia trachomatis* y *Salmonella*.

*Reconocimiento: este trabajo ha sido patrocinado por la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB), 2012.*

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, Engleman EP. Retraction of the suggestion to use the term "Reiter's syndrome" sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum* 2007;56:693-4.
2. Pasero G, Marson P. Le guerre nella storia della reumatología. *Reumatismo*, 2007;59:332-337.
3. Carter JD, Hudson AP. Arthritis Reactiva: aspectos clínicos y tratamiento médico. *Reum Dis Clin N Am* 2009;35:21-44.
4. Schumacher HR, Magge S, Cherian PV et al. Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome: immunocytochemical identification of chlamyccial antigen in patients with early disease. *Arthr Rheum* 1988;31:937-946.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Peipert JF. Genital Chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003;349:2424-2430.
10. Hohmann EL. Nontyphoidal Salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:263-269.
11. 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.
12. Bottone EJ. Yersinia enterocolitica: The charisma continues. *Clinical Microbiology Reviews* 1997;10:257-276.
13. Mishu Allos B. Campylobacter jejuni infections: Update on emerging issues and trends. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:1201-1206.
14. Fadi-Yassin S, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. Clostridium difficile associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:725-730.
15. 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;35:1167-1173.
16. 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.
17. 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;61:264-266.
18. 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.
19. 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* 199;34:6-14.
20. 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.
21. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-627.
22. 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.
23. Owen ET, Cohen ML. Methotrexate in Reiter's disease. *Ann Rheum Dis* 1979;38:48-50.
24. Calin A. A placebo controlled, crossover study of azathioprine in Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986;45:653-655.
25. Carroll GJ, Ma DT. Effective control of incomplete reactive arthritis with cyclosporin. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:945-947.
26. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001;28:144-155.