

Artritis reactiva

P. Zarco Montejo, F.J. Quirós Donate,
R. Mazzucchelli Esteban y R. Almodóvar González

Unidad de Reumatología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid.

Concepto

En 1916 Reiter describió la tríada de artritis, uretritis no gonocócica y conjuntivitis. La *American Rheumatism Association* definió el síndrome de Reiter (SR) en 1981, como una artritis periférica de más de un mes de duración asociada a uretritis, cervicitis o diarrea¹. En 1969 Ahvonen introdujo el término de artritis reactiva (ARe) en pacientes que presentaban una artritis aguda siguiendo a una infección en cualquier parte del cuerpo, pero sin que los gérmenes entraran en la articulación². Aunque la ARe se considera una artritis estéril, se han encontrado productos de degradación y ADN bacteriano en las membranas sinoviales de estos pacientes³, por lo que es más adecuado, al definir las ARe, decir que los agentes infecciosos no pueden ser cultivados de muestras de líquido o membrana sinovial. La demostración de la persistencia de antígenos bacterianos en las articulaciones ha reforzado la evidencia de su papel patogénico. Actualmente no existe una definición de consenso general ni unos criterios diagnósticos precisos de ARe, aunque en el IV Taller Internacional de Artritis Reactivas (Berlín 1999)⁴ se alcanzaron acuerdos conceptuales sobre la definición y diagnóstico de las ARe (tablas 1 y 2).

La ARe se caracteriza por una afectación inflamatoria articular aséptica que aparece en pacientes predispuestos genéticamente y que padecen una infección bacteriana en un órgano distante⁵. Se considera una espondiloartropatía por su fuerte asociación con el HLA-B27. La ARe puede acompañarse de una variedad de síntomas extraarticulares como uveítis, carditis, inflamación intestinal, síntomas mucocutáneos, por lo que el SR es en realidad una manifestación clínica de la ARe. Actualmente, el diagnóstico de SR debe restringirse a los pacientes que presentan la tríada clásica de artritis, uretritis y conjuntivitis.

Patogenia

Papel de las bacterias

Los agentes patógenos implicados en las ARe se caracterizan por ser bacterias gramnegativas con capacidad de invasión

PUNTOS CLAVE

Epidemiología. En grandes series hospitalarias de pacientes con ARe se ha encontrado una asociación alta con el HLA-B27 (80%-90%). En estudios comunitarios la ARe es leve y tiene buen pronóstico, estimándose una incidencia anual de 27-28 casos por cada 100.000 habitantes.

Clínica. La gravedad del cuadro clínico es muy variable y oscila desde una monoartritis aislada, hasta una afectación multisistémica con poliartritis grave. El cuadro típico es de una oligoartritis asimétrica en extremidades inferiores acompañada de entesitis. Pueden aparecer otras manifestaciones como dactilitis, uretritis inespecífica, conjuntivitis, uveítis, queratodermia blenorragica y balanitis circinada; estas dos últimas son lesiones muy sugestivas para el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial debe inicialmente hacerse con artritis séptica y artritis microcristalinas. El seguimiento de su evolución nos aportará datos para diferenciarla de otros reumatismos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, artritis psoriásica y otras espondiloartritis.

Diagnóstico. Se debe intentar aislar los gérmenes causales en las heces, faringe o tracto genitourinario. En los pacientes con uretritis o cervicitis deben realizarse pruebas para la detección de *Chlamydia* en orina, exudado uretral o de cérvix, y en los pacientes con diarrea pruebas para detección de enterobacterias en heces y suero.

Pronóstico. El pronóstico a largo plazo parece ser mejor en la enfermedad adquirida tras infecciones intestinales que tras infecciones sexuales.

Tratamiento. Se emplean AINE e inyecciones locales de corticosteroides. En las formas crónicas pueden ser efectivos la sulfasalazina, el metotrexato o la azatioprina. Las ARe post-*Chlamydia* pueden beneficiarse de un tratamiento antibiótico prolongado (3 meses).

intracelular. Dentro de este grupo las especies mejor estudiadas han sido la *Chlamydia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*. Las bacterias gramnegativas comparten una serie de antígenos que se han implicado en los mecanismos patogénicos de la inflamación articular en las ARe como los

TABLA 1

Acuerdos conceptuales sobre la definición de las artritis reactivas. IV Taller Internacional de Artritis Reactivas⁴

Terminología

Artritis Reactiva: sólo si el cuadro clínico y los gérmenes implicados están asociados con espondiloartritis y HLA-B27

Artritis asociada a infección: todas las artritis asociadas a infección, excepto las sépticas

Manifestaciones clínicas

Patrón articular asimétrico de predominio en MMII

Otros síntomas asociados a espondiloartritis

Evolución

ARe aguda: menos de 6 meses

ARe crónica: más de 6 meses

Duración del intervalo previo con la infección desencadenante

Mínimo: 1-7 días

Máximo: 4-6 semanas

ARe: artritis reactiva; MMII: miembros inferiores.

TABLA 2

Criterios preliminares de clasificación de artritis reactivas. IV Taller Internacional de Artritis Reactivas⁴

Criterios diagnósticos ARe

Criterios mayores

Artritis (2 de los 3 siguientes)

Asimétrica

Mono u oligoartritis

En miembros inferiores

Clínica de infección previa (1 de los 2 siguientes):

Enteritis

Uretritis

Criterios menores (1 de los 2 siguientes)

Evidencia de infección desencadenante

Coprocultivos positivos para enterobacterias relacionadas con ARe

Detección de *Chlamydia* en orina de la mañana o exudado urogenital

Evidencia de infección sinovial persistente

PCR positiva para *Chlamydia*

Estudio inmunohistológico positivo

ARe probable

1.º + 2.º criterio mayor

1.º criterio mayor + un criterio menor

ARe definida:

1.º + 2.º criterio mayor + un criterio menor

Criterios de exclusión:

Se deben excluir otras enfermedades reumáticas definidas mediante historia clínica y exámenes complementarios

ARe: artritis reactivas; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

lipopolisacáridos (LPS) o las *heat shock protein* (HSP60). Los LPS forman parte de la membrana externa de estas bacterias y se han detectado en la articulación inflamada de enfermos con ARe. Este antígeno, una vez procesado a nivel intracelular, actúa estimulando los linfocitos y la producción de citocinas proinflamatorias. Las HSP60 se han detectado en células del líquido sinovial y además se han podido detectar en células mononucleares de sangre periférica, incluso varios años después del desarrollo de la ARe⁶.

En las ARe la puerta de entrada de la infección se produce a nivel de la mucosa intestinal o genital. Las bacterias im-

plicadas, debido a su capacidad de sobrevivir en el interior de las células, son capaces de evitar los mecanismos de defensa del huésped y diseminarse en el organismo hasta alcanzar la articulación, adaptándose al medio articular. La existencia de una respuesta inmune ineficaz parece contribuir de forma importante en las manifestaciones y el curso de la enfermedad. La persistencia bacteriana en el interior del organismo parece ser diferente según el tipo de bacteria implicada. En el caso de la infección por *Chlamydia* la bacteria alcanza la articulación y permanece viva en su interior, mientras que en la infección por *Yersinia* o *Salmonella* la bacteria no es capaz de sobrevivir en el ámbito intraarticular o si lo hace es por un corto espacio de tiempo⁷. Los nódulos linfáticos y la mucosa intestinal parecen ser los reservorios más probables en la infección por *Yersinia* y *Salmonella*, desde allí serían transportadas en el interior de los monocitos por el torrente sanguíneo hasta la articulación, donde actuarían presentando los antígenos bacterianos en el ámbito de la membrana sinovial.

En la infección por *Chlamydia* se ha demostrado la presencia de ADN y ARN bacteriano en el ámbito articular, lo que indica que existen bacterias vivas y metabólicamente activas en el interior de la articulación, aunque en una forma no cultivable⁸. Este ADN bacteriano actúa como un potente inductor de la inflamación articular por un proceso dependiente del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se han implicado diferentes mecanismos para justificar la persistencia de *Chlamydia* en la articulación en la ARe, se ha visto que existe una disminución en la síntesis de antígenos de membrana de la bacteria (MOMP) que explicaría su morfología altamente aberrante encontrada en la articulación y la atenuación de su poder inmunogénico. Por otro lado, la *Chlamydia* es capaz de disminuir la apoptosis de los monocitos infectados, interfiriendo con la liberación de citocromo C de la mitocondria de la célula, atenúa la expresión de las moléculas presentadoras de antígeno de clase I y II (CMH-I y II) e induce la apoptosis de linfocitos T por TNF- α , dificultando una respuesta inmune eficaz⁹.

Papel del HLA-B27

El papel del HLA-B27 en la patogenia de la ARe parece fundamental, tanto en el desarrollo como en la duración o la intensidad de los síntomas articulares, sin embargo, el mecanismo concreto por el que está implicado permanece sin aclarar. Las teorías patogénicas más admitidas actualmente son las siguientes:

Teoría del péptido artritogénico

Según este modelo clásico, sustentado por un mayor número de evidencias científicas, explicaría la patogenia de la ARe basándose en las propiedades del HLA-B27 como presentador de antígeno, el concepto de la similitud molecular y la idea de que la activación de células T por un antígeno externo podría producir un fenómeno de autoinmunidad¹⁰. El HLA-B27 es una molécula de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-I) cuya función fundamental es la de actuar como molécula presentadora de antígeno a los linfocitos CD8. En una infección por patógenos bacterianos

ENFERMEDADES DEL SISTEMA INMUNE (II)

intracelulares esta molécula actuaría presentando los péptidos bacterianos a través de las células infectadas a los linfocitos CD8, induciendo una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL) (fig. 1). La destrucción de las células diana produciría la liberación de citocinas y atracción de otras células inflamatorias como linfocitos CD4. Según la teoría de la similitud molecular, la homología existente entre las secuencias peptídicas de las bacterias artritrógenas y la molécula de HLA-B27 desencadenaría una respuesta autoinmune CTL contra la propia molécula de B27.

Presentación anómala de antígenos por HLA-B27

La aparición de los modelos transgénicos de HLA-B27 en ausencia de β 2-microglobulina en ratones ha planteado la posibilidad de que se presenten péptidos por homodímeros de cadenas pesadas en vez de heterodímeros de HLA-B27 (forma clásica de presentación), aunque la similitud de este modelo experimental con las espondiloartropatías en seres humanos no está todavía demostrada. Se han identificado células CD4 con especificidad para HLA-B27 en sujetos HLA-B27 positivos, aunque la forma por la que estas células reconocen al HLA-B27 es poco clara.

Es posible que en la ARE exista una interacción anormal entre la bacteria artritrógena y el huésped HLA-B27 positivos. En estudios *in vitro* se ha comprobado que el HLA-B27 confiere un defecto a la eliminación intracelular de la bacteria desencadenante de la ARE, pero el mecanismo molecular implicado no ha sido aclarado. La respuesta mantenida por la persistencia de los péptidos de origen bacteriano localizados en el líquido sinovial determinaría la persistencia de la inflamación articular.

Modificación de la señal celular por HLA-B27

Según una teoría reciente, el HLA-B27 podría producir inflamación articular por una modificación en la señal celular. Se ha comprobado que el HLA-B27, cuando madura en el interior del retículo endoplásmico de la célula, la proteína se pliega de forma significativamente más lenta que otros alelos de HLA. Si el plegamiento de la cadena pesada de HLA-B27 no se produce de forma completa, la proteína no es transportada al aparato de Golgi, provocando una acumulación de proteínas en el retículo endoplásmico¹¹. Esta situación determinaría la activación de una señal intracelular que se ha denominado “respuesta por sobrecarga proteica del retículo endoplásmico”. Las moléculas de HLA de clase I que sufren este plegamiento anómalo se podrían expresar en la superficie celular como cadenas pesadas libres. Esto podría explicar por qué podrían desarrollar artritis los modelos transgénicos en ratones para HLA-B27 que no expresan cadenas ligeras.

Se ha visto que la secreción de TNF- α e interleucina-1 (IL-1) inducida por LPS es mayor en estirpes celulares que expresan HLA-B27 que en las que no, y aunque la razón no es conocida, podría estar relacionada con la alteración del plegamiento de las cadenas pesadas de HLA-B27.

Papel de las células y citocinas

En las ARE se han detectado células CD4 y CD8 con especificidad contra antígenos de las bacterias artritrógenas, tanto en el líquido como en la membrana sinovial. En los modelos transgénicos de HLA-B27 en ratas, la aparición de la enfermedad está condicionada a la presencia de células CD4. Una evidencia clínica directa de la implicación patogénica de las células CD8 en las ARE proviene de los casos descritos en enfermos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos enfermos la función de los linfocitos CD8 es normal, mientras que existe un defecto marcado en el número y las funciones de los linfocitos CD4. Al contrario de lo que ocurre en la artritis reumatoide, en la que se ha descrito una remisión de la sinovitis durante la infección por el VIH, las ARE en estos enfermos siguen un curso extremadamente agresivo, aunque no se ha encontrado un aumento en la incidencia de la enfermedad. En esta situación, los linfocitos CD4 actuarían como protectores en el desarrollo de la inflamación articular¹². La existencia de un sistema inmune ineficaz parece contribuir en las manifestaciones y el curso clínico de las ARE¹³. Se ha comprobado que la duración y la intensidad de los síntomas articulares están directamente relacionados con la positividad del HLA-B27.

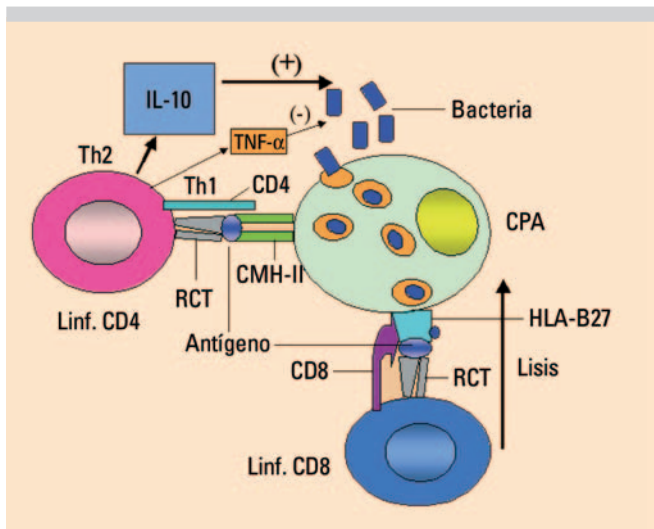


Fig. 1. Mecanismos de interacción celular en la presentación de antígenos bacterianos. Presentación de antígenos bacterianos por la CPA a células CD8 a través de HLA-B27 y a células CD4 a través de CMH-II. Diferenciación funcional de células CD4 con predominio de respuesta Th2 (mayor producción de IL-10 que inhibe la eliminación bacteriana) y menor respuesta Th1 (menor producción de TNF- α que favorece la eliminación bacteriana). CPA: célula presentadora de antígeno; RCT: receptor de células T; CD8: molécula del receptor de linfocitos T CD8; CD4: molécula del receptor de linfocitos T CD4; CMH-II: complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II; Th1, Th2: diferenciación funcional de linfocitos CD4; IL-10: interleucina 10; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Epidemiología

La incidencia de ARE no es bien conocida, debido a factores como la falta de criterios diagnósticos y de marcadores específicos, diferente terminología usada en las últimas décadas (SR, SR incompleto, ARE), o la frecuencia variable de su presentación. En el ejército griego la reducción del número de pacientes con SR se correlacionó con una disminución similar de uretritis no gonocócicas debido a las campañas de pre-

vención del sida. En Francia y Canadá la disminución del número de pacientes con SR se observó antes de la aparición del sida. No hemos encontrado datos de estudios epidemiológicos españoles. Nuestra impresión es que existe una incidencia baja de la enfermedad, quizás condicionada por la falta de sistematización en la investigación de los agentes etiológicos, ya que hasta la fecha sus resultados no modificaban, de forma sustancial, el planteamiento terapéutico del enfermo.

En grandes series hospitalarias de pacientes con ARE por *Yersinia* y SR se encuentra una asociación alta con el HLA-B27 (80%-90%). La evolución crónica de la artritis y las recidivas de artritis agudas se asociaron a la presencia de HLA-B27¹⁴. En las consultas de artritis de reciente comienzo las ARE suponen el 10% de los pacientes tratados¹⁵. En estudios comunitarios realizados en Finlandia, Noruega y Suecia se ha estimado una incidencia anual de ARE de 27-28 casos por 100.000 habitantes^{16,17}. Estos estudios muestran que en el ámbito comunitario la ARE es leve¹⁷ y tiene buen pronóstico¹⁸. Hannu et al estudian la incidencia, síntomas y asociación con HLA-B27 de la ARE en pacientes que tuvieron infección con cultivos positivos por *Campylobacter*. La frecuencia de ARE fue del 7% y un 1% presentó inflamación reactiva en inserciones, tendones o bursas. La ARE fue oligo o poliarticular, generalmente leve. El HLA-B27 fue positivo en el 14% de los pacientes con ARE¹⁹.

La ARE posdisentérica afecta con igual frecuencia a hombres y mujeres y la post-*Chlamydia* ocurre más en hombres²⁰.

Clínica

Las ARE, tras una infección intestinal o genital, pueden presentar manifestaciones clínicas similares en la tabla 3. Los pacientes con artritis posdisentérica pueden presentar una uretritis estéril una o dos semanas después del inicio de la diarrea²¹. La gravedad del cuadro clínico es muy variable y oscila desde una monoartritis aislada, hasta una afectación multisistémica con poliartritis intensa. Los síntomas constitucionales suelen ser leves, muy ocasionalmente puede haber fiebre elevada, malestar general y pérdida de peso.

Síntomas articulares

Los síntomas del aparato locomotor suelen ser los que predominan. El cuadro típico es de una oligoartritis asimétrica en extremidades inferiores. Las articulaciones pueden estar calientes y enrojecidas y no es rara la dactilitis (hinchazón difusa de un dedo entero), que tiene una baja sensibilidad (26%) pero muy alta especificidad (99%) para diagnóstico de espondiloartropatía²². La entesitis se presenta en el

42% de los pacientes y frecuentemente se manifiesta como talalgia. En fases tardías los pacientes pueden presentar dolor inflamatorio en región sacroilíaca.

Uretritis

La uretritis inespecífica es habitualmente leve y transitoria, precede a la artritis entre una y tres semanas, incluso en pacientes con ARE posdisentérica. Puede causar aumento de frecuencia urinaria y sensación de quemazón uretral en la micción. Hay eritema y edema en el meato urinario y secreción mucosida al exprimir la uretra. Es frecuente la prostatitis.

Manifestaciones cutáneas

La lesión cutánea más habitual en la ARE es la queratodermia blenorragica (fig. 2), que aparece en el 12%-14% de los pacientes²³ (pustulosis palmoplantar) que es clínica e histológicamente indistinguible de la psoriasis. Comienza como vesículas claras con base eritematosa que progresan a máculas, pápulas y nódulos. Se suele localizar en plantas, pero puede afectar a dedos, escroto, pene, palmas, tronco y cuero cabelludo. Las lesiones no se correlacionan con el curso de la enfermedad. La balanitis circinada, pequeñas úlceras superficiales en glande (fig. 3), suele preceder a la artritis²⁴. Las lesiones son húmedas e indoloras en pacientes no circuncidados, y pueden formar costras y ser dolorosas en los circuncidados. En la boca pueden aparecer vesículas que evolucionan a úlceras superficiales, transitorias e indoloras, que suelen pasar desapercibidas para el paciente. La queratodermia blenorragica y la balanitis circinada son lesiones muy sugestivas para el diagnóstico. La balanitis circinada se ha descrito en las ARE post-*Chlamydia* y post-*Shigella*. El eritema nodoso aparece a menudo tras una infección por *Yersinia* pero es infrecuente en el curso de la ARE, y se ha sugerido que no forma parte de



Fig. 2. Queratodermia blenorragica en la planta de los pies.

ENFERMEDADES DEL SISTEMA INMUNE (II)

ésta, sino que es el resultado de la acción del agente infeccioso sobre un fondo genético diferente²⁵.

Síntomas intestinales

La diarrea aguda puede preceder en 2-3 semanas a la artritis, pero en ocasiones los síntomas intestinales son leves e incluso pueden no aparecer en una minoría de pacientes. También pueden faltar los síntomas intestinales en los episodios de recidiva. En un estudio con ileocolonoscopia y biopsia de íleon se han encontrado lesiones inflamatorias macroscópicas en el 45% de los pacientes e inflamación microscópica en el 94%. La mayoría de los pacientes no presentaba síntomas intestinales, y la inflamación se encontró tanto en pacientes positivos al HLA-B27 como negativos²⁶. La magnitud de las lesiones inflamatorias intestinales guarda una fuerte relación con la actividad de la artritis²⁷. Los microorganismos desencadenantes suelen haber desaparecido del intestino cuando se manifiestan los síntomas articulares, por lo que su aislamiento en las heces de pacientes con artritis es raro, salvo en el caso de la *Salmonella*.

Síntomas oculares

La conjuntivitis es la manifestación ocular más frecuente y aparece antes o en el inicio de la artritis. Produce una secreción estéril y suele desaparecer entre 1 y 4 semanas. La uveítis aguda es menos frecuente en el inicio de la enfermedad, pero afecta al 15% de los pacientes con enfermedad recurrente. Ocurre de forma independiente de la artritis y guarda relación con la susceptibilidad genética por la presencia del HLA-B27²⁸. El episodio inicial es agudo y unilateral. La inflamación es anterior (iritis), respetando habitualmente la coroides y la retina. Como complicaciones pueden producirse sinequias posteriores, edema macular e hipopión²⁹.

La afectación visceral es similar a la que se presenta en otras espondiloartropatías y aparece raramente (1%).

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos y de clasificación de la ARE están actualmente en debate³⁰. Los criterios de clasificación deben ser muy específicos, ya que se usan para estudios en los que se requiere que los grupos diagnósticos sean homogéneos. Su alta especificidad es a costa de reducir su sensibilidad. Los criterios diagnósticos requieren alta sensibilidad, para que no se pierdan pacientes del diagnóstico, esto reduce necesariamente su especificidad. No existen criterios diagnósticos para la ARE. Se puede llegar al diagnóstico de espondiloartropatía siguiendo los criterios de clasificación de Amor³¹ o del Grupo Europeo de Estudio de Espondiloartropatías³². Más recientemente, se han propuesto unos criterios para la clasificación de ARE⁴ (IV Taller Internacional de Artritis Reactivas, Berlín 1999) (tabla 2). El dato más relevante para el diagnóstico de ARE es el antecedente de una infección sintomática. El intervalo mínimo entre la sintomatología precedente y la artritis es de 1 a 7 días



Fig. 3. Balanitis circinata.

y el máximo 4-6 semanas. El patrón articular es de oligoartritis asimétrica de predominio en miembros inferiores. La ARE se considera crónica a partir de los seis meses de duración.

Laboratorio

En las fases iniciales de la enfermedad suele producirse leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y otros reactantes de fase aguda. En fases más tardías puede apreciarse anemia normocítica leve. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares (ANA) son habitualmente negativos. Deben realizarse determinaciones de función renal y hepática. Si existe uretritis se objetivará una piuria aséptica en el análisis de orina. Cuando sea posible, se debe realizar artrocentesis y estudio de líquido sinovial (LS) con tinción de gram y cultivos para descartar artritis sépticas. El LS debe ser observado en microscopio de luz polarizada para descartar artritis microcristalinas. Los recuentos celulares de los LS en fases tempranas suelen ser altos y con predominio de polinucleares. Las tinciones y cultivos de los LS de las ARE son negativos, aunque pueden demostrarse componentes bacterianos en la membrana y líquido sinovial, mediante técnicas especiales como inmunofluorescencia, inmunoelectromicroscopía, inmunobloting y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Puede tener valor diagnóstico la determinación de anticuerpos específicos en el LS o de células sinoviales mononucleares con respuesta específica a un agente infeccioso, pero son técnicas elaboradas que no se realizan en la mayoría de los hospitales. Los estudios serológicos y microbiológicos son importantes para el diagnóstico. Se debe intentar aislar los gérmenes causales en las heces, faringe o tracto genitourinario. En los pacientes con uretritis o cervicitis deben realizarse pruebas para la detección de *Chlamydia* en orina, exudado uretral o de cérvix, y en los pacientes con diarrea pruebas para detección de enterobacterias en heces y suero⁴. Para detectar la *Chlamydia* puede usarse la PCR en una muestra de primera orina emi-

tida, o muestra genital con torunda para cultivo. La *Yersinia* se pierde fácilmente en los cultivos de heces, lo que aumenta la importancia de las serologías. Debe realizarse determinación de anticuerpos contra *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Borrelia burgdorferi*, y *Streptococo* β -hemolítico. El aumento y persistencia de anticuerpos IgA son especialmente característicos y no son detectables por métodos de aglutinación. Las serologías negativas no descartan el diagnóstico de ARe. El número de microorganismos conocidos como desencadenantes de ARe es cada vez más amplio y en ocasiones las serologías tardan varias semanas en hacerse positivas.

La determinación del HLA-B27 apoya el diagnóstico, pero también puede ocurrir la enfermedad en pacientes B27 negativos, incluso con formas crónicas.

Técnicas de imagen

En las ARe se suelen encontrar pocos hallazgos radiológicos como aumento de partes blandas y osteopenia yuxtaarticular. En los cuadros crónicos o recurrentes pueden aparecer erosiones, reacción perióstica y proliferación ósea en las entesis, sacroiliitis y espondilitis. En la espondilitis del SR es característica la osificación paravertebral, asimétrica en forma de coma, a diferencia de los sindesmoftos finos y simétricos de la espondilitis anquilosante. La resonancia magnética (RM) mejora la detección de la inflamación y derrame sinovial, inflamación de entesis y tendones y de sacroiliitis, aunque no hay un acuerdo para el diagnóstico de sacroiliitis definida mediante RM. También es más sensible para la detección de discitis y más específica su evaluación como inflamatoria o infecciosa³³. La gammagrafía ósea es más sensible que las radiografías para la detección de entesitis, periostitis y sacroiliitis, pero no debería ser usada para diagnóstico de sacroiliitis ya que se ha cuestionado su fiabilidad²¹. La ecografía es la técnica adecuada para evaluar entesitis, bursitis y tenosinovitis, por ser una prueba sensible y no invasiva. La tomografía axial computarizada (TAC) es útil para demostrar erosiones precoces y esclerosis en sacroiliitis dudosas en radiología simple.

Otras pruebas complementarias

Los pacientes con sintomatología ocular deben remitirse a oftalmología para evitar retrasos en el diagnóstico y tratamiento de una uveítis, que podrían producir secuelas en la visión. Debe realizarse un electrocardiograma para descartar posibles alteraciones de la conducción cardíaca. En pacientes con sintomatología digestiva puede ser necesario realizar colonoscopia para descartar enfermedad inflamatoria intestinal. La gammagrafía con leucocitos marcados con indio-111 ayuda a localizar zonas inflamadas del intestino, sobre todo en el íleon terminal³⁴. La biopsia sinovial puede ayudar en el diagnóstico diferencial con sinovitis nodular o artritis tuberculosa, o para la búsqueda de componentes bacterianos (PCR, inmunofluorescencia, inmunoelectromicroscopía, inmunobloting).

Diagnóstico diferencial

La artritis séptica y la ARe pueden ser inicialmente difíciles de diferenciar. Cuando la sospecha de artritis séptica es alta debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico, hasta disponer del resultado de los cultivos del LS. Las artritis microcristalinas también suelen presentar síntomas intensos de flogosis, como las ARe, y se pueden descartar con los datos de una adecuada anamnesis y el estudio de cristales en el LS. Para el diagnóstico diferencial con otros reumatismos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, artritis psoriásica y otras espondiloartritis, suele ser necesario un seguimiento más prolongado.

Pronóstico

El primer episodio oligoarticular puede durar desde pocas semanas hasta 6 meses. Hay pacientes que sólo presentan un episodio único, y entre el 15%-50% pueden tener recidivas de artritis²³. El pronóstico a largo plazo parece ser mejor en la enfermedad adquirida tras infecciones intestinales que tras infecciones sexuales²⁰.

En el seguimiento de pacientes con diagnóstico hospitalario de ARe por *Salmonella*, tras una media de 11 años, se encontró recuperación completa en el 40%, persistencia de síntomas articulares leves en el 20%, artritis recurrente en el 22%, iritis aguda en el 10% y espondiloartropatía crónica en el 16%. La artritis crónica o recurrente, iritis o sacroiliitis se presentaron solamente en pacientes HLA-B27 positivos³⁵. Sin embargo, en la población general la mayor parte de los pacientes con ARe pueden tener buen pronóstico. En un estudio realizado con pacientes atendidos por médicos generales se ha encontrado una evolución favorable a los 2 años, independientemente del agente desencadenante y del HLA-B27. Presentaron recuperación completa el 100% de los casos de artritis post-*Chlamydia* y el 95% de artritis posdisentérica, y ninguno desarrolló sacroiliitis bilateral¹⁸. En el seguimiento a largo plazo, las recidivas pueden comenzar tras 3-4 años del episodio inicial, produciendo artritis periférica, dolor en entesis, síntomas axiales, u otros síntomas extraarticulares, que pueden aparecer aislados o combinados. Las erosiones y disminución del espacio articular son poco frecuentes y afectan más a pequeñas articulaciones y sacroilíacas. La frecuencia de sacroiliitis aumenta con el tiempo y puede apreciarse en el 37% de pacientes seguidos más de 15 años y se asocia con lesiones axiales de espondilitis anquilosante en el 15% de los casos.

Para mejorar el seguimiento y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas de los pacientes se ha propuesto un índice de actividad elaborado con el número de articulaciones hinchadas, número de articulaciones dolorosas, valoración del paciente del dolor y situación global y la PCR.

Tratamiento

Los AINE, a dosis plenas, son efectivos para la inflamación articular, aunque pueden tardar unas pocas semanas en al-

ENFERMEDADES DEL SISTEMA INMUNE (II)

canzar su máximo efecto. También es útil la inyección local de corticosteroides en articulaciones periféricas y en sacroilíacas. Los corticoides sistémicos son poco efectivos para los síntomas axiales, pero pueden ser de ayuda en pacientes con poliartritis aguda con una respuesta insuficiente a los AINE.

Los pacientes con una evolución crónica pueden presentar erosiones articulares y a menudo necesitan fármacos modificadores de enfermedad (FAME). La sulfasalazina ha demostrado un efecto beneficioso en los síntomas articulares de las espondiloartropatías, incluyendo la ARE, y también parece reducir la frecuencia de los brotes de uveítis aguda anterior³⁶. En otro estudio doble ciego, controlado con placebo, sólo mostró mejoría a corto plazo³⁷. El metotrexate y la azatioprina pueden ser efectivos, aunque han sido poco estudiados.

Recientemente se ha sugerido que el tratamiento biológico con infliximab y etanercept puede ser útil en pacientes con artritis refractaria axial y periférica³⁸.

El papel patogénico de los microorganismos en las ARE, la presencia de componentes microbianos en los lugares de inflamación y la persistencia de los microorganismos desencadenantes hace necesario conocer cuál es la utilidad de los antibióticos en el tratamiento de la ARE, pero la evidencia clínica actual es insuficiente y su posible efecto beneficioso permanece en controversia. Cuando la infección está todavía presente y puede comenzarse el tratamiento muy precozmente, está indicada una pauta corta de antibióticos. Erradicar la infección desencadenante puede prevenir el desarrollo de la ARE y mejora el pronóstico³⁹. Sin embargo, cuando ya están presentes los síntomas articulares, que es cuando habitualmente el paciente acude al médico, una pauta corta de antibiótico no es efectiva, y el resultado de las pautas largas parece ser también pobre⁴⁰. En un estudio para evaluar el efecto a largo plazo de una pauta larga (3 meses) de antibiótico (limeciclina) en pacientes con ARE, se encontró que el tratamiento con limeciclina disminuyó la duración de la artritis en pacientes infectados con *Chlamydia trachomatis*, pero no fue efectivo en otro tipo de pacientes con ARE⁴¹. Otros estudios tampoco han encontrado un efecto beneficioso del tratamiento largo con ciprofloxacino⁴⁰ ni con doxiciclina en pacientes con ARE tras infección entérica. En un estudio reciente⁴² que comparó el desenlace tras 4-7 años de pacientes con ARE que fueron tratados durante la fase aguda con ciprofloxacino o placebo durante 3 meses, se encontró un efecto beneficioso del tratamiento antibiótico. Los pacientes desarrollaron reumatismo crónico: 11/27 (41%) del grupo placebo y 2/26 (8%) de los tratados con ciprofloxacino; espondilitis anquilosante: 2 del grupo placebo y ninguno de ciprofloxacino; y uveítis anterior recurrente: 3 del grupo placebo y ninguno de ciprofloxacino.

En resumen, si la infección está todavía presente y puede comenzarse el tratamiento muy precozmente, estaría indicada una pauta corta de antibióticos. Las ARE post-*Chlamydia* pueden beneficiarse de un tratamiento antibiótico prolongado (3 meses). Para las ARE postentéricas no se dispone de suficientes datos para indicar un tratamiento antibiótico prolongado.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis
 ✓ Ensayo clínico controlado
 ✓ Epidemiología

- Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, Calin A, Fisher L, Ford DK, et al. Reiter's syndrome. Evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum.* 1981;24:844-9.
- Ahvonon P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand.* 1969;15:232-53.
- Granfors K, Jalkanen S, Lindberg AA, Maki-Ikola O, von Essen R, Lahesmaa-Rantala R, et al. *Salmonella lipopolysaccharide* in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet.* 1990;335: 685-8.
- Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th international workshop on reactive arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol.* 2000;27: 2185-92.
- Dougados M. The concept of reactive arthritis. *Presse Med.* 1997;26: 204-6.
- Granfors K, Merilahti-Palo R, Luukkainen R, Mottonen T, Lahesmaa R, Probst P, et al. Persistence of *Yersinia* antigens in peripheral blood cells from patients with *Yersinia enterocolitica* O:3 infection with or without reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:855-62.
- Yu D, Kuipers JG. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:21-36.
- Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR Jr, Hudson AP. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. *J Rheumatol.* 1998;25: 734-42.
- Kuipers JG, Zeidler H, Kohler L. How does chlamydia cause arthritis? *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:613-29.
- Ramos M, López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens.* 2002;60:191-205.
- Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Ramnensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1999;163:6665-70.
- El-Gabalawy HS, Lipsky P. Reactive arthritis: etiology and pathogenesis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology.* 3th ed. London: Mosby; 2003. p. 1225-32.
- Sieper J. Pathogenesis of reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3:412-8.
- Leirisalo M, Skyly G, Kousa M, Voipio-Pulkki LM, Suoranta H, Nissila M, et al. Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:249-59.
- Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:37-43.
- Kvien TK, Glennas A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol.* 1994;21:115-22.
- Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:911-5.
- Glennas A, Kvien TK, Melby K, Overbo A, Andrup O, Karstensen B, et al. Reactive arthritis: a favorable 2 year course and outcome, independent of triggering agent and HLA-B27. *J Rheumatol.* 1994;21:2274-80.
- Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A, et al. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:312-8.
- Csonka G. The course of the Reiter's syndrome. *Br Med J.* 1958;1:1088-90.
- Yu DTY, Fan PT. Síndrome de Reiter y espondiloartropatía indiferenciada. En: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS, editores. *Reumatología.* 6.ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. Madrid: Marbán SL; 2003. p. 1055-69.
- Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1481-4.
- Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *N Engl J Med.* 1983;309:1606-15.
- Fox R, Calin A, Gerber RC, Gibson D. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome. An analysis of 131 consecutive patients. *Ann Intern Med.* 1979;91:190-3.
- Amor B. Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:677-95.

26. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M, Botelberghe L. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. *J Rheumatol*. 1985;12:294-8.
27. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, de Vos M. Repeat ileocolonoscopy in reactive arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14:456-8.
28. Arnett FC. Seronegative spondylarthropathies. *Bull Rheum Dis*. 1987;37:1-12.
29. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 1989;16:792-6.
30. Hutchinson D, Moots RJ. Diagnostic evaluation of classification criteria for RA and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:396-7.
31. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum*. 1990;57:85-9.
32. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
33. Bollow M, Brandt J, Haberle H. Use of magnetic resonance imaging to detect spinal inflammation in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum*. 1998;41 Supl:S358.
34. Beier J, Andersen L, Hansen T. Gastrointestinal accumulation of indium-111 labelled granulocytes in reactive arthritis. *Br J Rheumatol*. 1992;31:543-5.
35. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, Lehtinen A, Kreula J, Taavitsainen M, et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:516-20.
36. Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21:117-28.
37. ● Egsdase C, Hansen TM, Andersen LS, Beier JM, Christensen L, Ejstrup L, et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:32-6.
38. ● Braun J, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J. Biologic therapies in the spondyloarthritis: new opportunities, new challenges. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:394-407.
39. ● Zhang Y, Toivanen A, Toivanen P. Experimental *Yersinia*-triggered reactive arthritis: effect of a 3-week course of ciprofloxacin. *Br J Rheumatol*. 1997;36:541-6.
40. ● Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, et al. 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.
41. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:655-8.
42. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:880-4.