



Introducción

El término artritis reactiva (ARE) fue introducido en 1969 para definir a una enfermedad articular inflamatoria, que se desarrolla a partir de una infección distante, generalmente de origen urogenital o gastrointestinal.

Epidemiología

La ARE es una enfermedad poco común, con una prevalencia mundial de cerca del 0,1% y una incidencia que varía entre 30 a 200 casos cada 100 mil habitantes;¹ entre el 1% y el 4% de los pacientes infectados con un agente artritogénico evolucionan con ARE.²

Asimismo, en América Latina la frecuencia de ARE, dentro del grupo de las espondiloartropatías seronegativas (EASN) varía considerablemente. Según el registro RESPONDIA, la frecuencia oscila entre un 0% y un 6%,³ mientras que otros registros demostraron una frecuencia de 18% en Colombia⁴ y de hasta un 47% en promedio en países como Guatemala, El Salvador y Costa Rica.⁵ En un estudio español, sólo el 1.2% de las EASN fueron diagnosticados como ARE.⁶

Estas diferencias pueden deberse a variaciones genéticas y/o ambientales, pero también podrían atribuirse a la ausencia de un acuerdo universal en la definición de caso y de criterios de clasificación validados. Muchos casos pueden ser esporádicos; sin embargo, en caso de brotes infecciosos, el porcentaje de pacientes que evolucionan con ARE varía de 0% a 21%.⁷

Patogénesis

La ARE está definitivamente relacionada a una enfermedad infecciosa y son múltiples los factores que contribuyen a su desarrollo: la presencia de bacterias o productos bacterianos en la articulación, la interacción huésped-bacteria y la respuesta inmunitaria local dirigida contra estas bacterias. El hecho que gérmenes tan diferentes puedan inducir artritis, provee evidencia de que la antigenicidad por sí sola no determina la aparición de la artritis. Parecería más bien que podría ser consecuencia de la habilidad de la bacteria de llegar a la articulación o ganar acceso a ciertos tipos de células y, así, evadir las defensas del huésped. La interacción entre el medio ambiente (bacteria), el sistema inmunogenético del huésped (linfocitos T y B, células dendríticas y presentadoras de antígenos, sistema de histocompatibilidad) eventualmente va a llevar a la ARE.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	29/10	13/11

Agentes Etiológicos

- Definidos

- *Campylobacter jejuni*.
- *Chlamydia trachomatis*.
- *Salmonella enterica* serovars,
- *Typhimurium enteritidis*,
- *Salmonella paratyphi* B y C, y otros.
- *Shigella flexneri*, *S. sonnei* y *S. dysenteriae*.
- *Ureaplasma urealyticum*.
- *Yersinia enterocolitica* O3, O8 y O9, *Y. pseudotuberculosis*.

- Posibles

- Amebas
- VIH
- *Leptospira interrogans*
- Parvovirus B-19
- Gonococo
- *Mycoplasma* spp.
- *Bacillus cereus*
- Meningococo
- *Propionebacterium acnes*
- *Bartonella henselae*
- *Pseudomonas* spp.
- *Rickettsia rickettsii*
- *Brucella abortus*
- *Staphylococcus aureus* S. *epidermidis*
- *C. difficile*
- *Streptococcus* spp.
- *Strongyloides stercoralis*
- *Cryptosporidium parvum*
- *Tropheryma whippelii*
- *Helicobacter pylori*

Clasificación

La ARE se clasifica dentro de las EASN. Se ha propuesto una clasificación basada en la presencia o ausencia del antígeno HLA-B-27; la artritis post-estreptocócica, las artritis virales y la asociada con enfermedad de Lyme no están asociadas con el antígeno HLA-B-27 y deben ser consideradas entidades distintas, bajo el título de artritis relacionadas con infección.



Criterios de Clasificación

Existen múltiples criterios de clasificación, como los de Calin, Amor, ESSG, 3º Congreso Internacional de ARE, ACR (Colegio Americano de Reumatología) y el recientemente desarrollado de ASAS periférico. En Argentina se valoró el desempeño de dichos criterios, mostrando que los de Calin presentan excelente especificidad (100%), buena sensibilidad (81%), altos valores predictivos positivos (100%) y negativos (84%) y excelente razón de probabilidad (tendiendo a infinito).⁸

Características Clínicas

La ARE se observa más frecuentemente en la segunda a cuarta década de la vida y ocurre de 1 a 4 semanas después de una infección genitourinaria o gastrointestinal. La relación hombre-mujer es de 9:1 para la infección genitourinaria y de 1:1 para la infección gastrointestinal. La ARE no sólo afecta las articulaciones, sino que es una enfermedad sistémica que puede asociarse con grave compromiso visceral (cardíaco, renal o neurológico).

Para la ARE se describe compromiso:

1. Entésico
2. Compromiso periférico (oligoartritis aguda o subaguda asimétrica de miembros inferiores)
3. Compromiso axial (compromiso espinal y sacroileítis)
4. Manifestaciones extraarticulares

Los síntomas sistémicos, como fiebre y pérdida de peso pueden observarse al inicio de la enfermedad, no teniendo relación con el proceso infeccioso desencadenante.

Características Clínicas en Argentina

En un estudio argentino,⁸ se incluyeron 36 pacientes con ARE. La mayoría eran varones (76%), con una media de edad de 34 meses, un promedio de tiempo de evolución de 32 meses y una prevalencia de antecedentes familiares de 19.5%. En otro estudio nacional,⁹ se demostró que el foco infeccioso más frecuente fue el urogenital (presente en un 48%), seguido por el gastrointestinal (33%), respiratorio (14%) u otros (5%). Sólo en el 38% de los pacientes se pudo aislar el germen causante, siendo los más comunes *C. trachomatis* (37.5%); el resto de los gérmenes, con una frecuencia de 12.5% cada uno, fueron *U. urealyticum*, *Mycoplasma*, VIH, estreptococo beta hemolítico y *Giardia lamblia*. El 45% y el 40% presentaron fiebre y pérdida de peso, respectivamente, y sólo 1 enfermo presentó la triada de Reiter completa.

Dentro de las variables serológicas, el 90% fueron negativos para FR. En sólo 6 pacientes se midieron anticuerpos anticitrulina (CCP), que fue negativo en todos ellos. El antígeno HLA B27 se valoró en 8 pacientes, siendo positivo en un 62%. Los reactantes de fase aguda estuvieron elevados en la gran mayoría de los enfermos. En cuanto al compromiso radiológico, la sacroileitis se presentó en un 24%; a nivel periférico las articulaciones más frecuentemente comprometida fueron las rodillas, seguida por tobillos y pies. En total hubo 14 aéreas articulares comprometidas; el hallazgo más frecuente fue el pinzamiento.

De 16 pacientes de los que se obtuvo el dato, el 62% recibieron antibióticos, pero ninguno de ellos lo hizo en forma prolongada. Todos los enfermos fueron tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINE), mientras que el 70% y el 36% utilizaron corticoides por vía oral e intraarticular, respectivamente. En relación con las drogas modificadoras de enfermedad (DMAR), la gran mayoría empleó sulfasalazina, seguida de metotrexato.

Tratamiento

- **Antibióticos**
 - Los cursos cortos están indicados para el proceso infeccioso fundamentalmente genitourinario; éste puede reducir el riesgo de artritis recurrente en individuos con antecedentes de ARE. Si bien la evidencia es escasa, se ha mencionado ciertas ventajas sobre la duración, gravedad o evolución del compromiso articular.¹⁰
 - El tratamiento antibiótico prolongado mostró resultados contradictorios, ya que diversos estudios a doble ciego con ciprofloxacina (1 g/día por 3 meses) mostraron beneficios clínicos,¹¹ pero esto no fue demostrado en estudios controlados, con ciprofloxacina o doxiciclina contra placebo,¹²⁻¹⁴ ni en estudios controlados y aleatorizados con azitromicina.¹⁵
 - En cuanto al pronóstico, un estudio comparó ciprofloxacina contra placebo, demostrando que un 8% contra un 41%, en ese orden, evolucionaron con ARE entre los 4 a 7 años de inicio del tratamiento.¹⁶ Sin embargo, éste no fue demostrado por otros ensayos.
 - Al combinar el tratamiento antibiótico también existe controversia. Al asociar doxiciclina y rifampicina contra la monoterapia con doxiciclina, se demostró mejoría significativa tanto a nivel axial como periférico,¹⁷ no así en el caso de ofloxacina más roxitromicina contra placebo.¹⁸ Por lo tanto, la indicación del tratamiento antibiótico prolongado combinado no está establecida aún.
- **AINE**: son los fármacos de 1ra línea. Es importante que sean utilizados en forma regular para alcanzar el máximo efecto antiinflamatorio. No existen diferencias en la eficacia. Siempre se tendrán en cuenta los efectos adversos y, en caso de compromiso gastrointestinal, se añaden gastroprotectores (como los inhibidores de la bomba de protones) que deberán indicarse durante el menor tiempo posible.

- Esteroides
 - Los glucocorticoides intraarticulares están indicados principalmente cuando el compromiso es monoarticular. También pueden ser usados para articulaciones sacroiliacas, aunque las recomendaciones derivan de estudios realizados en otras artropatías inflamatorias (en ARE no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados).
 - Los corticoides sistémicos generalmente no están indicados, excepto cuando el compromiso es poliarticular y grave. Se puede indicar un curso corto de prednisona (10 a 30 mg por vía oral) o dosis elevadas de metilprednisolona intramuscular por única vez.
- DMAR:
 - La terapia de 2da línea con DMAR debe ser considerada cuando los síntomas persistan por más de 3 meses, exista daño articular erosivo y no haya respuesta a AINE, lo cual se observa en un 25%.
 - La sulfasalazina, ampliamente utilizada, demostró reducir la gravedad y duración del compromiso articular periférico. La dosis sugerida es de 2 g/día, ya que presentó igual eficacia que 3 g/día con mejor tolerabilidad.
 - La azatioprina puede ser administrada a una dosis promedio de 2.5 mg, mostrando efectos significativos en estudios contra placebo.
 - El metotrexato presenta las ventajas en cuanto a la forma de administración semanal y la evidencia de respuesta favorable en artritis reumatoidea y artritis psoriásica. No obstante, no existen estudios controlados y aleatorizados que hayan demostrado su eficacia en ARE, al igual que las sales de oro y la D-penicilamina.
- Agentes biológicos: en cuanto al empleo de agentes biológicos, aún se desconocen sus beneficios, ya que sólo se cuenta con escasa experiencia en la literatura (casos clínicos, pequeñas casuísticas). Además se informó la posibilidad de reactivar la infección con el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), ya que se ha mencionado en múltiples estudios el papel de esta citoquina sobre la erradicación bacteriana.

Tratamientos de Otras Manifestaciones

- **Entesitis**: cuando el compromiso es a nivel de las entesis, las indicaciones del tratamiento incluye medidas locales (reposo, ultrasonografía y fisioterapia) o AINE (vía oral o de uso tópico) e infiltración con esteroides. La cirugía es excepcional. En el caso de los anti-TNF que demostraron beneficios en otras espondiloartropatías, no existen evidencias actuales en ARE.
- **Compromiso oftalmológico**: se evalúa en conjunto con el oftalmólogo, utilizando corticoides que pueden administrarse en forma tópica o intravítrea. En aquellos enfermos que no responden, pueden utilizarse esteroides sistémicos.
- **Compromiso cutáneo**: pueden tratarse con agentes queratolíticos, análogos de la vitamina D₃ y esteroides tópicos para lesiones leves a moderadas; estos últimos también son útiles para lesiones en mucosas y balanitis circinada. En presencia de lesiones graves, estarían indicados el metotrexato y los retinoides. No existe evidencia para el uso de anti-TNF.

Bibliografía

1. Aho K. Bowel infection predisposing to reactive arthritis in perspective. Rooney PJ CD, Baillers, Clin Rheumatol 1983;3:303-19.
2. Kwiatkowska B, Filipowicz A; Reactive arthritis. Polskie archiwum medycyny wewnetrznej 2009;119:60-5.
3. Lopes A, Ventura C, Sampaio Barros PD, Gonçalves C. Spondyloarthritis: Analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). Bras J Rheumatol 2010;50(5):581-89.
4. García-Kutzbach A, Montenegro A, Iraheta I, Bara C, Saenz R. Epidemiology of Spondyloarthropathies in Central America. The American Journal of the Medical Sciences 2011;341(4):295-97.
5. Valle OR, Candia L, Romero SC, Iglesias A, Caballero C et al. Epidemiology of Spondyloarthritis in Colombia. The American Journal of the Medical Sciences 2011;341(4):293-4.
6. Collantes E, Zarco P; Muñoz E, Juanola X, Mulero J, et al. Disease Pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. Rheumatology 2007; 46:1309.
7. Stolwijk C, Boonen A, Van Tubergen A. Reveille. Epidemiology of spondyloarthritis. J D Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(3):441-76.
8. Benegas M, Chaparro del Moral, RE, Rillo OL, Casalla L, Schneeberger E et al. Evaluación y comparación del desempeño de diferentes criterios de clasificación para artritis reactiva. 45to Congreso Argentino de Reumatología, pag 20, 2012.



Artritis Reactiva

Revisión: 0 – Año 2012

Dra. M. Benegas

Página 7 de 7

9. Benegas M, Rillo OL, Ceccato F, Paira S, Barreira JC, et al. Características de la artritis reactiva en nuestra población: datos preliminares. 44to Congreso Argentino de Reumatología, 2011
10. Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum.* 1992 ;35(2):190-4.
11. Toivanen A, Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Merilahti-Palo R, Granfors K, et al. Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11(3):301-7
12. Hoogkamp-Korstanje JA, Moesker H, Bruyn GA. Ciprofloxacin vs placebo for treatment of *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):914-7.
13. Sieper J et al *Arthr Rheum* 1999;42:1386-96
14. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, Schmuck ML, Goldsmith CH, et al. Randomized, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(12):1088-94.
15. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, et al Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2004 ;63(9):1113-9.
16. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):880-4.
17. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1973-80
18. Leirisalo Repo M . *Arthritis Rheum* 2001;44:S91