

Artritis reactiva

Luis R. Espinosa

El término artritis reactiva fue propuesto por primera vez por Ahvonen y define un proceso inflamatorio estéril que ocurre a nivel de cualquier articulación como resultado de una infección en un sitio distante, por lo general a nivel intestinal o genitourinario. Las entidades clínicas incluidas dentro de este grupo se caracterizan por afectar también fascias, tendones y entesis (sitios de inserción de tendones y fascias sobre los huesos), lo cual le concede ciertos rasgos clínicos singulares (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de las artritis reactivas.

1. Ausencia de factor reumatoide y de otros anticuerpos. El primero puede estar presente hasta en 15% de los casos de artritis psoriásica.
2. Compromiso espinal y sacroilíaco.
3. Artropatía inflamatoria periférica.
4. Inflamación a nivel de los sitios de inserción de tendones y fascias (entesopatía), que ocurre en sitios tanto axiales como periféricos.
5. Compromiso extraarticular: ocular (uveítis anterior), corazón (válvula aórtica y sistema de excitación y conducción), parénquima pulmonar (fibrosis pulmonar periapical) y una diversidad de lesiones cutáneas y mucosas.
6. Agregación familiar.
7. Antecedente de infección, habitualmente genitourinaria o gastrointestinal. A veces la infección es mínima, de tal forma que se dificulta el reconocimiento de la cadena de eventos.
8. Como grupo, el pronóstico parece ser mejor que para la artritis reumatoide, pero 15% de los pacientes puede llegar a estar significativamente incapacitado a los cinco años.

En los últimos años, el desarrollo de importantes conceptos como fruto de la investigación en inmunología, microbiología, biología molecular, genética y epidemiología, aparte de un mejor reconocimiento de los cuadros clínicos, ha permitido el auge de este importante campo en la reumatología. Varias entidades nosológicas ameritan ser incluidas bajo el término antes señalado. Hasta la fecha, la mejor conocida es la fiebre reumática, en la que se demuestra evidencia de infección previa por estreptococo 13 hemolítico del grupo A en prácticamente todos los casos.

Las artritis reactivas corresponden a toda una gama de manifestaciones clínicas cuya expresión depende tanto de factores genéticos como ambientales. A principios de siglo, Hans Reiter comunicó la presentación de conjuntivitis, uretritis y poliartritis en un joven soldado recientemente afectado por un cuadro diarreico. A pesar de que Reiter erróneamente atribuyó el cuadro clínico de su paciente a una infección por espiroqueta, su observación tuvo el mérito de atraer la atención sobre estas asociaciones clínicas que ya habían sido señaladas por otros autores. Hay datos que sugieren que Cristóbal Colón y parte de su tripulación sufrían un cuadro semejante al descrito por Reiter cuando volvían de su segundo viaje al Caribe. De hecho, la existencia de artritis reactiva parece ser de bastante antigüedad. Se atribuye a Hipócrates haber establecido que "un joven no sufre de ataques de gota sino después de experiencia sexual", una apreciación que concuerda ampliamente con una de las más frecuentes modalidades de artritis reactiva, tal como se observa en la práctica clínica hoy en día. En 1942, Bauer y Engleman presentaron sus observaciones de varios casos clínicos de síndrome de Reiter de origen entérico. Ellos hicieron énfasis en la falta de prue-

Dr. Luis R. Espinosa: Profesor y Jefe Sección de Reumatología. Escuela de Medicina, Louisiana State University. EUA.

ba de enfermedad venérea en sus casos, pero destacaron el papel potencial jugado por agentes infecciosos en el desarrollo de estas condiciones.

Posteriormente, el desarrollo de una epidemia de disentería por *Shigella flexneri* en Finlandia durante la Segunda Guerra Mundial permitió afianzar el vínculo entre infecciones y artritis reactivas, ya que 0,2% de las víctimas presentó tal complicación. Más interesante aún, en el seguimiento de 100 de estos casos un alto porcentaje presentó alteraciones radiológicas, semejantes a las observadas en la espondilitis anquilosante, fortaleciendo la visión de que todos estos cuadros clínicos parecen no ser sino variantes de un mismo proceso básico.

El reconocimiento reciente de antígenos microbianos en la sinovial o en las células del líquido articular de algunos pacientes, ha consolidado más estos conceptos. Asimismo, el creciente consenso de que el cuadro descrito por Reiter no es sino un extremo de una gama, ha permitido una mejor visión de este problema.

Agentes infecciosos involucrados en artritis reactivas

Gran número de agentes infecciosos poseen capacidad artrítogénica de acuerdo con observaciones clínicas y epidemiológicas (Tabla 2).

Clasificación

No existen criterios adecuados para la clasificación de las artritis reactivas. El denominador común de varias de las alteraciones definidas como artritis reactivas es la predisposición genética asociada con el antígeno de clase I de histocompatibilidad principal - B27. Sin embargo, esto no se puede usar como la base de una clasificación por el hecho de que existen pacientes que sin poseer este marcador genético presentan un cuadro clínico idéntico o muy similar al de quienes lo poseen. Esta es la principal razón por la cual creemos que el criterio más importante a usar como base para la clasificación debería ser el tipo de infección precedente. La identificación del agente infeccioso responsable permitiría el empleo de tratamiento específico con antibióticos.

Tabla 2. Microorganismos relacionados con el desarrollo de artritis reactivas

Agentes bacterianos	
Agentes entéricos	<i>Shigella flexneri</i> lby 2a* <i>sonnei</i> (?) <i>Salmonella enteritidis</i> * <i>typhimurium</i> * heidelberg <i>cholerasuis</i> Yersinia enterocolitica, serotipos 3 y 9 <i>Helicobacter jejuni</i> * <i>Clostridium difficile</i> *
Agentes gínitourinarios	<i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (??) <i>Ureaplasma urealyticum</i> (??)
Infecciones de las vías respiratorias	<i>Streptococcus beta hemolyticus</i> grupo A * <i>Chlamydia psitacci</i> (??)
Infección cutánea	<i>Propionibacterium acnes</i> (?) <i>Borrelia burgdorderi</i> (?)
Otras bacterias	<i>Brucella</i> (varias especies) <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Agentes parasitarios	
	<i>Entamoeba histolytica</i> (?) <i>Giardia lamblia</i> (?) <i>Filaria</i> sp.: Loa-loa <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Taenia saginata</i>
Agentes virales	
	Parovovirus B19 y RA-1 Rubeola natural y postinmunización Virus de Epstein-Barr Citomegalovirus Adenovirus Virus de la Hepatitis B Arto virus Virus de la inmunodeficiencia humana
(*) Indica aquellos gérmenes para los cuales la evidencia es definitiva. (?) Indica agentes cuya relación con artritis reactiva no está bien demostrada.	

En apoyo de esto último están los excelentes resultados del tratamiento y la prevención de la fiebre reumática con el uso de penicilina (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de las artritis reactivas

<p>A. Agente etiológico definido</p> <p>1. Secundarias a bacterias</p> <p>a) Organismos Gram positivos Fiebre reumática Artropatía postestreptocócica Artropatía postestafilocócica (?)</p> <p>b) Organismos Gram negativos</p> <p>i) Postentéricos: <i>Shigella sp.</i>, <i>Salmonella sp.</i>, <i>Yersinia sp.</i>, <i>Helibacter sp.</i></p> <p>ii) Postgenitourinario: <i>Chlamydia sp.</i>, <i>Neisseria sp.</i>, <i>Ureaplasma urealyticum.</i></p> <p>c) Otras Artritis brucelósica <i>Acne fulminans</i> e hidroadenitis supurada (<i>Propionibacterium acnes</i>) Enfermedad de Lyme</p> <p>2. Secundarias a parásitos</p> <p>ie. <i>Giardia lamblia</i>, <i>Filaria sp.</i>, <i>Taenia saginata</i>, <i>Strongyloides stercoralis</i></p> <p>3. Secundarias a virus</p> <p>ie. Hepatitis B, artrovirus, parvovirus, rubéola, virus de la inmunodeficiencia humana.</p>
<p>B. Agente etiológico por definir</p> <p>Espondilitis anquilosante Síndrome de Reiter Artritis psoriásica Enfermedad de Behçet Enfermedad de Whipple Enfermedad inflamatoria intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Crohn - Colitis ulcerosa

Patogenia

En forma esquemática, puede considerarse la participación de cinco alternativas, probablemente complementarias: a) diseminación de antígenos que se localizan finalmente en las articulaciones; b) formación de anticuerpos citotóxicos; c) generación de complejos inmunes que se depositan en la sinovial; d) el ataque directo de células inmunes sensibilizadas a nivel de los sitios de las infecciones precedentes (intestino, aparato genital, piel) y/o e) liberación de citocinas y factores de crecimiento.

Las artritis reactivas son el producto de la interacción de factores genéticos y ambientales. Entre éstas, la espondilitis anquilosante es la que

se presta más para comparaciones, dada la alta frecuencia de HLA-B27 en estos pacientes.

Manifestaciones clínicas

Está claro que las artritis reactivas provienen de múltiples etiologías, causando un síndrome relativamente único. Afectan personas jóvenes habitualmente menores de 30 años, hombres y mujeres en igual proporción, salvo una notable excepción, como es la que sigue a la infección venérea causada por *C. trachomatis*, en la cual los varones presentan un riesgo por lo menos tres veces mayor. Con frecuencia la enfermedad tiene un comienzo extraarticular, llevando al paciente a diferentes especialistas antes de ser evaluado por el internista o reumatólogo. Cuando la infección precedente es nítida la artritis suele aparecer unas cuatro semanas más tarde. Ocurre a veces que el evento inicial es efímero y pasa inadvertido. Gran peso debe otorgarse a la información de un nuevo contacto sexual en los últimos tres meses, ya que es lo habitual en la artritis reactiva ligada a *C. trachomatis*.

La gravedad clínica de la artritis reactiva es diversa. Los portadores del HLA B27 siguen la peor evolución, así como quienes cursan con infecciones persistentes o recurrentes. Son fenómenos relativamente frecuentes la fiebre, habitualmente no más de 38,5°C y sin calofríos, la pérdida de peso y el malestar general. A menudo el paciente tiene gran dificultad para movilizar el tronco, especialmente en las primeras horas del día o después de permanecer en reposo. El dolor lumbar sordo, irradiado vagamente hacia los glúteos, refleja el compromiso sacroilíaco uni o bilateral. La sinovitis es generalmente oligoarticular y afecta preferentemente las extremidades inferiores, pero puede haber una poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones. Un hecho clínico de gran ayuda puede ser la presencia de dedos o artejos con aspecto de "salchichón", fenómeno que obedece a una dactilitis (periostitis) subyacente.

El compromiso de las articulaciones interfalángicas distales, aunque es poco frecuente, es propio de la artritis psoriásica. La sinovitis puede ser lo suficientemente intensa como para ser con-

fundida con una verdadera infección articular. En tal caso, la artrocentesis es obligatoria para practicar cultivos. El compromiso axial incluye dolor torácico, debido a la presencia de artritis en las costovertebrales y/o en las uniones condrocostales. Muchos pacientes describen una sensación vaga de opresión sobre la caja torácica que, al paso del tiempo, puede conducir a un grado importante de restricción de su movilidad.

Compromiso ocular. Puede haber uveítis y/o conjuntivitis uni o bilateral. La primera puede llevar a ceguera; es habitualmente aguda, más frecuentemente unilateral, y respeta la coroides y la retina. La sensación de ardor y la epífora, junto con el ojo rojo, son las molestias clínicas más comunes.

Compromiso cutáneo. Las manifestaciones dérmicas que ocurren en pacientes con el síndrome de Reiter son muy parecidas a las de la psoriasis e incluyen la distrofia de las uñas. La distinción entre estas alteraciones es muy difícil de establecer, tanto desde un punto de vista clínico como histológico.

La queratoderma blenorragica es la lesión dérmica más conspicua en pacientes con artritis reactiva. Este tipo de lesión compromete las palmas y plantas, y se encuentra exclusivamente en pacientes con artritis reactiva debida a una infección venérea previa. El eritema nodoso se ve solamente en aquellos pacientes con artritis debida a infección por *Yersinia*.

El compromiso mucocutáneo, incluyendo la boca y los genitales, es bastante común. En artritis reactivas tipo Reiter la afección cutánea es indolora y, a menudo, no se descubre a menos que se haga un examen físico completo. La lesión más característica es la *balantitis circinata* que, por lo general, ocurre en pacientes con infección precedente por *Shigella* o venérea. Los pacientes con Behget también presentan lesiones semejantes pero por lo general son dolorosas.

Manifestaciones genitourinarias. La uretritis, junto con la artritis, es una de las manifestaciones más frecuentes, presente hasta en 80% de los casos en el brote inicial. Son comunes el aumento en la frecuencia de la micción o la disuria dolorosa o, en forma más definida, la presencia de secreción uretral. Notablemente, en la mujer no ocurren es-

tos síntomas. En su caso la infección compromete al cuello uterino, muchas veces en forma crónica, o determina patología inflamatoria intrapélvica.

Manifestaciones radiológicas

En gran medida el compromiso axial depende de bases genéticas (HLA-B27). Los B27 positivos tienden a presentar un compromiso más predecible que, habitualmente, comprende las articulaciones sacroilíacas. Tienden además a presentar un compromiso ascendente y todas las zonas espinales se afectan. Los B27 negativos también desarrollan lesiones del tipo de los sindesmofitos pero éstos son más irregulares, dispersos y de aspecto menos definido que en la espondilitis. La presencia de osteopenia yuxtaarticular puede ser el único hallazgo revelador de la artritis. No obstante, la gravedad de esta última puede llegar a causar destrucción completa (*artritis mutilans*). La evidencia radiológica de sacroiliítis es tardía. Las formas tempranas de lesión de estas articulaciones pueden evidenciarse por tomografía computada.

Laboratorio

Los resultados de laboratorio habituales son de poca ayuda en el reconocimiento de estos cuadros. En la mayoría de los casos hay una anemia de grado moderado, leucocitosis por lo general menor de 18.000/mm³, elevación de la VSG y proteína C reactiva. Asimismo, pueden encontrarse complejos inmunes circulantes que suelen desaparecer conforme remite la artritis.

El líquido sinovial es moderada a severamente inflamatorio, con un aspecto que bien puede sugerir infección piógena. Habitualmente, el recuento está entre 10.000 y 50.000 células/mm³, principalmente polimorfonucleares. La llamada célula de Reiter es un hallazgo inespecífico. Al examen directo no se encuentran cristales ni gérmenes. Los cultivos deben ser necesariamente negativos. Aunque no es específica de infestación parasitaria fuera de la articulación, la presencia de eosinófilos en el líquido articular puede sugerirla, más todavía si se asocia con eosinofilia periférica.

Aproximadamente 10 a 15% de los individuos con síndrome de Reiter o psoriasis tiene niveles

moderadamente aumentados de ácido úrico en el suero. La secreción uretral contiene abundantes polimorfonucleares bajo la forma de piuria; la hematuria microscópica ocurre también. En ausencia de secreción uretral evidente, el examen de la primera orina emitida revelará más de 15 células por campo de 400 X. La mitad de los casos de artritis reactiva de origen no intestinal resulta positiva para la detección directa de *Chlamydia trachomatis*.

Evolución

El curso de estas afecciones es difícil de precisar. La influencia de factores genéticos vuelve a ser patente en este aspecto. Alrededor de 50% de los pacientes presenta un solo brote artrítico a lo largo de su vida. Una cuarta parte adolece de brotes repetidos, a veces claramente relacionados con nuevos episodios infecciosos, intercalados con períodos asintomáticos. En una mitad de los casos la sinovitis persiste por lo menos seis meses y uno de cada siete enfermos continúa con el problema después de un año. Una proporción semejante cursa con incapacidad significativa a lo largo de cinco o más años de evolución.

Tratamiento

El manejo médico del paciente con artritis reactiva incluye supresión de la inflamación articular, mantenimiento y mejoría de la función articular y apoyo en la adaptación emocional a la presencia de artritis. El reposo y las modalidades físicas como el calor seco y húmedo, hielo y cera, en combinación con ejercicios para conservar los arcos de movilidad articular y la fuerza muscular, así como dispositivos de soporte, tales como férulas para la muñeca, bastones y muletas, son útiles en pacientes seleccionados. Los ejercicios como la natación y la marcha son bastante útiles para conservar la movilidad articular y la fuerza muscular. Durante las horas de reposo el paciente debe yacer en posiciones funcionales, evitando especialmente la flexión del cuello o de las rodillas con el uso de almohadillas.

El manejo inicial incluye el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), particularmente indometacina, diclofenac y otros. Los

salicilatos no son de mucha utilidad. La gran mayoría de los pacientes con artritis reactivas (75-85%) responde al tratamiento con AINE. El tratamiento se debe administrar a dosis completas y por tiempo prolongado. Para aquellos pacientes (15-25%) con artritis grave, progresiva y deformante, es necesaria una terapia más intensa.

El metotrexate es el medicamento de elección para muchas formas de artritis reactiva, especialmente la psoriásica. Es eficaz tanto sobre la artritis como sobre las manifestaciones dérmicas. A dosis entre 5 y 20 mg a la semana ha sido de gran utilidad de acuerdo con nuestra propia experiencia y la de otros. Es bien tolerado por la mayor parte de los enfermos, es sencillo y seguro de usar.

Otros agentes, incluyendo la azatioprina, compuestos de oro, penicilamina, hidroxycloquina, ciclofosfamida y ciclosporina A, son efectivos en un grupo selecto de pacientes. La colchicina y la sulfasalazina son dos medicamentos prometedoros para el manejo de pacientes con artritis reactiva. Además, son bastante útiles para el control del compromiso dérmico del paciente psoriásico. Es útil el uso de esteroides intraarticulares con moderación. La intervención quirúrgica, incluyendo sinovectomía, artrodesis y reemplazo articular, es ocasionalmente útil para el paciente gravemente afectado. El uso de antibióticos en el tratamiento de las artritis reactivas es un tópico bastante confuso y controvertido. Gran parte del problema es la falta de estudios controlados y prospectivos al respecto. Sin embargo, la evidencia obtenida en un estudio reciente y en vías de publicarse apoya el uso de antibióticos en ciertas formas de artritis reactivas. Un grupo de autores finlandeses encontró que el uso de tetraciclina por vía oral por un período de tres meses fue efectivo para el control de artritis reactiva inducida por *Chlamydia trachomatis*. Nuestras propias observaciones indican que la persistencia de infecciones por este germen es prevalente en individuos con formas persistentes de artritis.

En resumen, las artritis reactivas conforman un extenso capítulo de la reumatología. Si bien su etiopatogenia aún requiere de importante aclaración, el conocimiento hasta ahora alcanzado sigue abriendo nuevas perspectivas en la relación infección-artritis.

BIBLIOGRAFIA

1. **Aho K.** Yersinia infections and Yersinia arthritis in Europe. In: Espinosa LR, Goldenberg D, Arnett F, Alarcón GS, eds. Infections in the rheumatic diseases. Orlando: Grune & Stratton 1988: 221-225.
 2. **Ahvonnen P, Sievers K, Aho K.** Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. *Acta Rheum Scand* 1969; **15**: 323-353.
 3. **Bocanegra T, Espinosa LR, Bridgeford P, Vasey FB, Germain BF.** Reactive arthritis induced by parasitic infestation. *Ann Intern Med* 1981; **94**: 207-209.
 4. **Espinosa LR, Gaylord S, Bocanegra T, Vasey FB, Germain BF.** Circulating immune complexes in the seronegative spondyloarthropathies. *Clin Immunol & Immunopathol* 1982; **22**: 384-393.
 5. **Granfors K, Jalkanen S, von Essen R.** Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis. *NEngl J Med* 1989; **320**: 216-221.
 6. **Gutiérrez F, Espinosa LR, Vasey FB, Germain BF.** Chlamydia trachomatis infection in patients with reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: R19.
 7. Paronen I. Reiter's disease: a study of 344 cases observed in Finland. *Acta Med Scand* 1948;131 (Suppl212): 111-114.
-