



Artritis reactiva

C. Bohórquez Heras^{a,*}, A. Movasat Hadjkan^a, A. Turrión Nieves^b y A. Pérez^a

^aServicio de Enfermedades del Sistema Inmune-Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bServicio de Enfermedades Autoinmunes-Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Palabras Clave:

- Artritis reactiva
- *Chlamydia trachomatis*
- Infección entérica

Keywords:

- Reactive arthritis
- *Chlamydia trachomatis*
- Gastrointestinal infections

Resumen

Introducción. La artritis reactiva es una inflamación sinovial que se produce unos días o semanas después de una infección gastrointestinal o genitourinaria por unos gérmenes determinados, presentando una fuerte asociación con el HLA-B27. Se trata de una enfermedad poco frecuente, englobada actualmente dentro de las espondiloartropatías, aunque no se dispone de unos criterios diagnósticos aceptados de forma universal.

Patogenia. Su patogenia todavía no se conoce del todo, aunque diversos trabajos han mostrado recientemente la implicación de las células T, con la activación del eje IL-17/IL-23 y diversas citoquinas como el TNF-alfa y la IL-1.

Manifestaciones clínicas. La clínica articular debe manifestarse entre 7 días y varias semanas tras la infección, y suele presentarse como una oligoartritis en los miembros inferiores. Además, son características ciertas manifestaciones extraarticulares como la balanitis circinada y el queratoderma blenorragico.

Diagnóstico. El diagnóstico debe hacerse intentando identificar el germen causal mediante cultivos cuando sea posible, serología o pruebas moleculares como la PCR.

Tratamiento. Se debe instaurar antibiótico en caso de infección activa. Para la clínica articular, se deben emplear los AINE como primera línea, seguidos de corticoides intraarticulares/orales. Si la artritis persiste más de seis meses, se considera crónica y, en este caso, estarían indicados según su severidad fármacos modificadores de la enfermedad y/o anti-TNF-alfa. En caso de artritis por *C. trachomatis* se ha demostrado la eficacia del tratamiento combinado con antibióticos.

Abstract

Reactive arthritis

Introduction. Reactive arthritis is a synovial inflammation that occur days or weeks after a gastrointestinal or genitourinary infection by specific germs. It has a strong association with the HLAB27. It is a rare disease, included within the Spondyloarthropathies, although some universally accepted criteria is not available.

Pathogenesis. Its pathogenesis is not yet known, although several studies have shown the involvement of T-cells, with activation of IL-17/IL-23 axis and various cytokines such as IL-1 and TNF-alpha.

Clinical manifestations. Clinical manifestations must occur within seven days and several weeks after infection, and usually occurs as a oligoarthritis in the lower limbs. Extraarticular involvement as circinate balanitis and the keratoderma blennorrhagicum may be present during the acute or chronic phase of illness.

Diagnosis. The diagnosis of reactive arthritis should be trying to identify the causative germ by crops wherever possible, serology or PCR molecular test.

Treatment. The antibiotic in case of active infection should be set up. For the clinical joint, use NSAIDS as first line, followed by corticosteroids intraarticular/oral. If the arthritis persists more than six months, it is considered chronic. Anti-TNF-alpha and/or disease-modifying drugs may be used according to their severity. In case of arthritis by *C. trachomatis* has demonstrated the efficacy of combined treatment with antibiotics.

*Correspondencia

Correo electrónico: cristina.bohorquez@salud.madrid.org

Introducción

El término artritis reactiva (ARE) se introdujo en 1969. Se definió como una artritis que se desarrolla de forma precoz después o durante una infección en cualquier lugar de la anatomía, pero en la que no se es capaz de identificar el patógeno causante en las articulaciones¹. En 1999 un panel de expertos² determinó los principales microorganismos que podrían causar esta enfermedad: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. Posteriormente se añadieron a esta lista *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* y *Chlamydia pneumoniae*.

Es importante distinguir entre las ARE y la artritis asociada a infección. En el primer caso, debe existir un cuadro clínico compatible, ya sea de carácter genitourinario o gastrointestinal, donde los gérmenes implicados sean los anteriormente descritos y donde exista una asociación con el HLA-B27. Por el contrario, la artritis asociada a infección es toda aquella que aparece después de cualquier proceso infeccioso, excluyendo las artritis sépticas.

Existe un pequeño subgrupo de pacientes en el que se asocia la tríada clásica: artritis posinfecciosa, uretritis y conjuntivitis y se conoce como síndrome de Reiter. Este médico alemán fue el que describió esta asociación en 1916, aunque algunos autores ya habían establecido esta relación previamente. Sin embargo, este término ha quedado en desuso, ya que en el año 2007 se propuso que, debido a que Reiter fue un criminal de guerra, lo correcto era catalogar a estos pacientes dentro del grupo de ARE y eliminar este epónimo³. Por tanto, a partir de esta fecha, el síndrome de Reiter quedó englobado dentro de las ARE con el consenso de la comunidad internacional. Dentro de los nuevos criterios desarrollados por el grupo de trabajo ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) descritos en otra actualización, la ARE se considera una forma de espondiloartropatía periférica.

En definitiva, la ARE es una sinovitis inmunomediada que aparece como resultado de una infección bacteriana previa, en la que persisten bacterias no cultivables de forma intraarticular y/o antígenos bacterianos sintetizados por bacterias metabólicamente activas que pueden residir en la articulación o en cualquier lugar del organismo. En ella puede existir además afectación extraarticular.

Epidemiología

Suele aparecer en adultos jóvenes. Mientras que la forma posentérica aparece de igual manera en hombres y en mujeres, la forma genitourinaria presenta una relación hombre-mujer de 9:1.

Su incidencia y prevalencia varían mucho de unos trabajos a otros, ya que tanto los criterios de inclusión de los pacientes, el tamaño muestral y la identificación de los patógenos son muy heterogéneos. Además, la variabilidad en la presencia del HLA-B27 y los factores locales de cada población influyen también en estos aspectos.

Globalmente, su incidencia anual parece encontrarse entre el 0,6 y el 27 por 100.000, y su prevalencia se estima entre

un 30-40 por 100.000 adultos⁴. En España se han publicado dos estudios basados en registros nacionales, en los que del 1,2 al 1,4% de los pacientes diagnosticados de espondiloartritis fueron catalogados de ARE^{5,6}. Aunque la ARE suele ser una entidad autolimitada que en la mayoría de los casos se resuelve en los primeros seis meses, se ha estimado que alrededor del 63% de los pacientes afectados puede desarrollar una forma crónica.

Entre los gérmenes implicados, *C. trachomatis* es la causa más frecuente de ARE en Estados Unidos. Algunos estudios estiman que tras una infección genital por *Chlamydia*, entre el 4,1 y el 8,1% de los pacientes desarrollarán una ARE. Debido a que la infección suele ser asintomática, estos pacientes son diagnosticados con frecuencia de espondiloartritis indiferenciada u oligoartritis seronegativas. En algunos trabajos se encuentra que hasta en el 20% de los pacientes clasificados como artritis indiferenciada se identificaba *C. trachomatis*⁷ como germen causal.

Chlamydia pneumoniae produce manifestaciones respiratorias, fundamentalmente neumonía atípica, aunque la mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos o presentan síntomas leves. Tiene una alta prevalencia en la población general, que llega hasta un 80% en personas de 60-70 años. La ARE causada por ella es mucho menos frecuente que la producida por *C. trachomatis*.

En los últimos años se ha observado una disminución de los casos debidos a infección por *Chlamydia* y un aumento de los debidos a infecciones entéricas⁸.

En 2013 se publicó una revisión de los principales trabajos sobre ARE asociada a infección entérica⁹. En él se concluyó que la incidencia de ARE era de 9, 12 y 12 casos por 1.000 casos de *Campylobacter*, *Salmonella enteritidis* y *Shigella* respectivamente. Además, parece que los adultos son más susceptibles que los niños a desarrollar una ARE tras una infección entérica.

Por tanto, en resumen, la ARE es una enfermedad poco frecuente, aunque hay que tener presente que la mayor parte de las infecciones que preceden a las manifestaciones articulares son asintomáticas o paucisintomáticas, por lo que probablemente esta entidad esté infradiagnosticada. Las infecciones entéricas suelen presentar síntomas de forma más evidente que las genitourinarias.

Por otra parte, la susceptibilidad genética también influye a la hora de desarrollar una ARE. En algunos trabajos se ha descrito que hasta el 20% de los pacientes HLA-B27 positivos desarrollarán una ARE tras una infección, por lo que el papel de este gen parece ser importante en la aparición de la enfermedad. Entre los pacientes con ARE, la presencia de HLA-B27 llega hasta el 30-50%⁸. Sin embargo, en otros estudios no encuentran esta asociación. Por este motivo, el HLA-B27 no debe emplearse para el diagnóstico de esta entidad, sino únicamente considerarse un factor a tener en cuenta.

Etiopatogenia

La relación entre los microbios y la artritis es conocida desde hace mucho tiempo. En los seres humanos, pequeños cam-

bios en la flora intestinal pueden inclinar la balanza entre una respuesta pro o antiinflamatoria, a favor de la autoinmunidad. En los casos más sencillos, el germen infecta directamente la articulación, produciendo una artritis séptica, ya sea bacteriana, por micobacterias o incluso por hongos. Aquí el germen se identifica mediante el cultivo o el análisis del tejido o del líquido sinovial.

Sin embargo, en otras ocasiones más complejas, el microorganismo afecta a las articulaciones, pero sin infectarlas directamente, mediante mecanismos que todavía no son del todo bien conocidos. El germen se comportaría como un desencadenante de las manifestaciones articulares y extraarticulares posteriores, existiendo una relación temporal entre ambos procesos^{10,11}.

En el caso de la ARE, la infección por patógenos entéricos o genitourinarios en individuos susceptibles genéticamente parece desencadenar una respuesta inmune que provoca una artritis aséptica a distancia. Esto debe ocurrir en un periodo de tiempo comprendido entre 1-7 días tras la infección, con un máximo de tiempo de 4-6 semanas.

Hay que tener en cuenta que el tracto gastrointestinal no forma una barrera impenetrable, sino que en determinadas situaciones como puede ser el estrés, la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la ingesta excesiva de alcohol y la presencia de microorganismos patógenos aumenta su permeabilidad. Algunos trabajos ya han demostrado que existe una circulación de antígenos bacterianos desde el intestino hasta los ganglios linfáticos mesentéricos, y desde estos a las articulaciones/entesis a través de los macrófagos y de las células dendríticas¹².

Esto es lo que parece ocurrir en el caso de la infección por *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. La detección de ADN y ARN bacteriano en las articulaciones de pacientes con ARE sugiere que existe una migración de los patógenos hasta la sinovial. Sin embargo, la imposibilidad de cultivarlos apoya la hipótesis de que es la persistencia de microorganismos no viables en tejido o en líquido sinovial la responsable de la respuesta inflamatoria persistente. En el caso de *Yersinia* y *Salmonella*, la detección de DNA en el tejido sinovial es muy dificultosa, lo que podría indicar que los ganglios linfáticos serían el reservorio de estos gérmenes¹³.

Una hipótesis que se está barajando actualmente por algunos autores es que también existe un desplazamiento de células dendríticas y de bacterias o sus antígenos desde el intestino hasta las articulaciones sacroilíacas y columna vertebral a través de los ganglios linfáticos mesentéricos y del conducto torácico¹⁴, lo que podría explicar la clínica axial que presentan estos pacientes.

Se ha observado un nivel elevado de anticuerpos contra estas bacterias entéricas en pacientes diagnosticados de espondiloartritis indiferenciada. Sin embargo, las células TCD4 y TCD8 también tienen un papel importante en la inflamación articular, ya que ambas se encuentran en el líquido sinovial. El contacto de *Salmonella* con las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas del intestino de los pacientes afectados provoca un cambio en la expresión de los genes de la mucosa intestinal durante la infección¹⁵, aumentando de forma marcada los niveles de m-RNA que codifican para la IL-17 y la IL-23. Los monocitos del líquido sinovial

de los pacientes con ARE proliferan como respuesta a fragmentos de bajo peso molecular de proteínas de membrana (Omp) de *Salmonella typhimurium*. En un estudio publicado¹⁶ muy recientemente se ha observado que las Omp de *S. typhimurium* son una diana para los linfocitos TCD8 y provocan que los monocitos del líquido sinovial aumenten la producción de citoquinas proinflamatorias, activando el eje IL-17/IL-23.

Uno de los patógenos más estudiados ha sido *Chlamydia trachomatis*. Se trata de una bacteria intracelular que afecta a células endoteliales, epiteliales, macrófagos y monocitos en el lugar de la primoinfección, ya sea el tracto urogenital, el tracto respiratorio o la conjuntiva ocular. Desde allí pasa al torrente sanguíneo en el interior de los monocitos/macrófagos hasta llegar a la articulación. Así, puede permanecer en la articulación durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, esta bacteria no puede detectarse mediante el cultivo de líquido o de tejido sinovial, ya que se encuentra en una forma aberrante, aunque metabólicamente activa. Adopta una forma denominada persistente, con unas características genéticas y metabólicas diferentes a la de la bacteria en su forma habitual. Esta transición ocurre en el interior de los monocitos o de las células epiteliales afectadas, en presencia de interferón gamma y otras citoquinas. Así, la expresión de algunos de sus genes, como el omp1 (*outer membrane protein gen*) está claramente disminuida¹⁷. La bacteria ya llega en esta forma persistente al tejido y líquido sinovial desde el aparato respiratorio o genital.

Los monocitos infectados por *Chlamydia* desencadenan una respuesta inmune tipo Th1, activando a los linfocitos T mediante mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la IL-1 y el interferón gamma, lo que en parte justificaría la clínica que presentan estos pacientes. Por tanto, *C. trachomatis* permanece en el tejido y líquido sinovial en una forma aberrante no cultivable durante su fase crónica. Esto plantea dificultades a la hora de realizar el diagnóstico. Además, hay incluso autores que defienden que la artritis por *Chlamydia* sería una artritis séptica crónica en la que no se puede cultivar el germen causal, pero en la que persiste en la articulación.

Un dato curioso que se ha descubierto recientemente es que al realizar el estudio molecular en muestras de tejido sinovial de pacientes con ARE, se han detectado con más frecuencia serovars de *C. trachomatis* de origen ocular (trachoma)¹⁸ que de origen genital. Esto sugiere que esta variante podría ser más artritogénica que la genital, y podría justificar el hecho de que muchos pacientes desarrollen conjuntivitis, iritis o uveítis.

En el caso de *Chlamydia pneumoniae* se dispone de menos datos respecto a la patogenia, pero todo parece indicar que los hallazgos que se describen respecto a *C. trachomatis* se podrían aplicar a ella.

Los principales microorganismos relacionados con el desarrollo de ARE se resumen en la tabla 1.

La susceptibilidad genética también desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad en estos pacientes. La presencia del HLA-B27 predispone al desarrollo de una ARE tras una infección por los gérmenes descritos anteriormente, causando la aparición de artritis, entesitis,

TABLA 1
Principales microorganismos causantes de artritis reactiva

Bacterias entéricas
<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>S. enteritidis</i>
<i>Shigella</i>
<i>S. flexneri</i>
<i>S. dysenteriae</i>
<i>S. sonnei</i>
<i>Yersinia</i>
<i>Y. enterocolitica</i>
<i>Y. pseudotuberculosis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Bacterias genitourinarias
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
Otras bacterias
<i>Clamidia pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Helicobacter pylori</i>

uretritis y lesiones cutáneas comunes a las espondiloartropatías. En un estudio sobre ratas transgénicas portadoras del gen HLA-B27, se observó que presentaban muchas de las características clínicas compatibles con el diagnóstico de ARE en seres humanos¹⁹. En otro trabajo, Taurog²⁰ et al. describieron que ratas portadoras del HLA-B27 criadas en un entorno estéril no desarrollaban enfermedad inflamatoria intestinal ni enfermedad articular, mientras que la piel y las lesiones genitales no se veían afectadas por este entorno estéril.

Manifestaciones clínicas

La ARE presenta clínicamente dos fases: aguda y crónica.

Fase aguda

En la que se manifiestan los síntomas gastrointestinales o genitourinarios propios de la infección causante del proceso. Unos días o semanas después, se desarrollan los síntomas musculoesqueléticos y extraarticulares (tabla 2). En ocasiones la infección puede pasar de forma casi inadvertida, en especial en el caso de *Chlamydia*, por lo que a veces es difícil establecer una relación causal entre ambos eventos. Si se sospecha, es importante interrogar sobre síntomas sugestivos de uretritis o cervicitis a la pareja sexual del paciente.

Fase crónica

Aproximadamente entre el 30 y el 50% de los pacientes con ARE progresa a una fase crónica. Por consenso, se admite que si los síntomas persisten durante más de seis meses se puede considerar que la enfermedad se ha cronificado. En esta eta-

TABLA 2
Manifestaciones clínicas agudas de la artritis reactiva

Infecciosa	Genitourinaria	Síndrome miccional, uretritis
	Digestiva	Diarrea, dolor abdominal
Articular	Axial	Lumbalgia inflamatoria, cervicodorsalgia inflamatoria
	Periférica	Oligoartritis en MMII, mono/poliartritis menos frecuentemente; dactilitis, entesitis, afectación cartilago costosternal y esternoclavicular
Extraarticular	Ocular	Conjuntivitis, uveítis anterior recurrente, pars planitis, escleritis, iridociclitis
	Cutánea	Queratoderma blenorragico, onicosis, eritema nodoso, aftas
	Cardíaca	Pericarditis (infrecuente)
	Genital	Balanitis circunada, disuria, dolor pélvico, cervicitis, prostatitis, salpingooforitis

MMII: miembros inferiores.

pa aparecen de forma tardía entesofitos, sindesmofitos, periostitis y sacroileítis. También puede desarrollarse patología valvular cardíaca, como insuficiencia aórtica.

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse además en tres grupos: clínica infecciosa, clínica musculoesquelética y clínica extraarticular.

Clínica infecciosa

Los pacientes presentan síntomas de diarrea y/o uretritis según el patógeno causal unos días o semanas previas a la aparición de los síntomas articulares. Pueden aparecer síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y malestar general, aunque en ocasiones esta fase pasa de forma completamente desapercibida, lo que dificulta el diagnóstico.

Clínica musculoesquelética

Lo más frecuente es que se desarrolle una mono-oligoartritis en miembros inferiores, aunque aproximadamente la mitad de los pacientes presenta también afectación de las extremidades superiores. Se han descrito asimismo casos de poliartrosis. Además de la afectación periférica, pueden aparecer síntomas axiales como lumbalgia inflamatoria y sacroileítis. Es muy importante considerar la afectación de las entesis, ya que en un trabajo se describió que el hallazgo más relevante en los pacientes que posteriormente desarrollaban una ARE tras una infección gastrointestinal era la presencia de entesitis de forma precoz. La frecuencia de entesitis en estos pacientes varía del 20 al 90%, siendo las más frecuentes la aquilea y la fascitis plantar. La frecuencia de la dactilitis en pacientes con ARE causada por *Chlamydia* es hasta del 40% en algunos trabajos. También pueden afectarse los cartílagos articulares, como el condrocostal o el esternocostal, produciendo dolor torácico y una costocondritis.

Clínica extraarticular

Las manifestaciones extraarticulares pueden aparecer tanto en la fase aguda como en la crónica, aunque su frecuencia no

está bien estudiada. Pueden existir las siguientes manifestaciones.

Afectación ocular

Sobre todo conjuntivitis, aunque también uveítis, epiescleritis y queratitis. La conjuntivitis puede ser infecciosa, pero también estéril²¹.

Síntomas genitourinarios

Los más frecuentes son disuria, dolor pélvico, uretritis, cervicitis, prostatitis, salpingooforitis o cistitis, que puede ser estéril. Incluso en el caso de infección entérica puede aparecer una uretritis estéril. La balanitis circinada también es característica de la ARe tras una infección genitourinaria. Se trata de la aparición de placas hiperqueratósicas en el cuerpo del pene y en el glande que se resuelven de forma espontánea.

Síntomas cutáneos

El queratoderma blenorragico es característico en pacientes con ARe. Consiste en una pustulosis generalmente en las plantas de los pies, en ocasiones indistinguible de la psoriasis. El eritema nodoso y las aftas orales son otros procesos que pueden aparecer en estos pacientes.

Cardíaca

La pericarditis es infrecuente, pero hay que considerarla en caso de dolor torácico. La afectación valvular, sobre todo la insuficiencia aórtica, puede aparecer en las formas crónicas²².

Pruebas diagnósticas

Hay que tener claro que el diagnóstico debe hacerse basándose en la clínica fundamentalmente, en pacientes con antecedentes de infección genitourinaria o gastrointestinal previa que presenten afectación articular unos días o semanas después del proceso. En los casos sospechosos se deben realizar las pruebas complementarias que sean necesarias, ya que no hay una única prueba diagnóstica ni existen criterios validados para llegar al diagnóstico en el momento actual. Las pruebas analíticas sin clínica sugestiva no están indicadas.

Ante un paciente con sospecha de ARe se deben realizar las siguientes pruebas diagnósticas.

Determinación de reactantes de fase aguda

Durante la fase aguda los pacientes pueden presentar un aumento de los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva, así como leucocitosis y/o trombocitosis. En la crónica, sin embargo, estos parámetros pueden estar dentro de la normalidad.

Cultivos

Son útiles en la fase aguda. Si existe clínica gastrointestinal se deben realizar coprocultivos para los gérmenes implicados

con más frecuencia, como son *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Yersinia* y *Campilobacter*. Si hay clínica genitourinaria como uretritis se deben realizar cultivos de exudado uretral/cervical y de orina para *Chlamydia trachomatis*.

Diagnóstico de infección por *Chlamydia*

No existen en la actualidad criterios validados de forma universal ni recomendaciones internacionales sobre las pruebas a realizar ante la sospecha de ARe por *Chlamydia*. Como se ha explicado anteriormente, esta bacteria una vez que llega a la articulación no puede cultivarse, ya que se encuentra en una forma persistente. Solo pueden tomarse muestras si existe clínica infecciosa para realizar el cultivo.

Se ha propuesto la realización de pruebas serológicas en pacientes con infección crónica. Sin embargo, las disponibles en la actualidad presentan muchas limitaciones, ya que la prevalencia de anticuerpos contra *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* se incrementa con la edad, y además están presentes en población sana. La especificidad y sensibilidad para los anticuerpos IgG e IgA para *Chlamydia* son del 78 y el 73% respectivamente. Sin embargo, la detección simultánea de ambos anticuerpos es característica de infección reciente o persistente y nos orienta al diagnóstico de ARe por *Chlamydia* en pacientes con historia clínica sugestiva. La mayor sensibilidad y especificidad se consigue cuando se detecta positividad para IgG y/o IgA contra dos antígenos diferentes (76 y 85%, respectivamente)²³. Existen ya test disponibles de forma comercial para detectar estos anticuerpos. Por otro lado, hay que tener presente que el diagnóstico únicamente mediante serología siempre es controvertido. Se necesitaría además la demostración de la bacteria en muestras urogenitales o respiratorias para realizar un diagnóstico de certeza.

La identificación de esta bacteria intracelular o de sus componentes en la articulación y/o en sangre periférica usando pruebas moleculares se presenta como la opción de diagnóstico más específica hasta la fecha²⁴. Existen varias pruebas moleculares en la actualidad para la detección del ADN bacteriano, como la de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la DFA (*direct fluorescence assay*). En caso de uretritis o cervicitis, deben tomarse muestras de orina, exudado uretral o de cérvix para realizar la PCR para esta bacteria, ya que es una prueba validada, sensible y específica para la detección de su ADN.

Kumar²⁵ et al. publicaron un trabajo en el que incluyeron a 76 pacientes con los diagnósticos de ARe, artritis reumatoide y espondiloartritis indiferenciada. Se realizó la técnica de PCR para dos genes diferentes de *C. trachomatis* en líquido sinovial. No hubo correlación entre la PCR y la presencia en líquido sinovial o en sangre periférica de IgG e IgA determinados mediante un kit comercial. Posteriormente, realizaron otro estudio en pacientes con ARe, espondiloartritis indiferenciada, artrosis y artritis reumatoide en el que determinaron la presencia de antígenos bacterianos en el líquido sinovial mediante DFA disponible en un kit comercial. Encontraron que con esta prueba se detectaba *C. trachomatis* en el 33% de los pacientes con ARe y en el 25% de los pacientes con espondiloartritis indiferenciada. Con estos resultados llegan a

la conclusión de que la ARE es una entidad infradiagnóstica, y que la DFA puede ser una técnica de diagnóstico inicial, de detección, para después realizar una PCR. La mayor limitación del estudio fue que contaron con una pequeña muestra de pacientes. Hay que considerar además que la DFA es más costo-eficaz pero menos sensible que la PCR para la detección de *Chlamydia*, aunque sus resultados coinciden con otros estudios previos.

Se debe realizar la PCR en el líquido o tejido sinovial afectados. Se ha comprobado en varios estudios que la presencia de ADN bacteriano en estas localizaciones es más rentable que su determinación en los polimorfonucleares de sangre periférica²⁶. Sin embargo, es una técnica poco accesible para los clínicos en muchas ocasiones.

Serología

Los estudios serológicos para las bacterias entéricas no están indicados en este momento, debido a su limitada especificidad y la alta prevalencia en regiones endémicas para estas infecciones.

Pruebas de imagen

Radiología simple

Las radiografías son útiles sobre todo en la fase crónica. Se puede encontrar sacroileítis, sindesmofitos, entesofitos, periostitis, pinzamiento del espacio articular y erosiones óseas. Hay que tener presente que la afectación axial es más frecuente en pacientes que presentan ARE tras una infección genitourinaria²⁷.

Resonancia magnética

Es útil tanto para valorar la afectación axial como la periférica. Puede detectar sinovitis, entesitis, erosiones, entesofitos, etc. La presencia de edema de médula ósea indica inflamación activa y predice progresión radiológica. Ayuda a visualizar sacroileítis en fases precoces, como se ha explicado en la actualización de las espondiloartritis.

Ecografía musculoesquelética

Permite realizar una exploración dinámica del paciente en el momento de la consulta. Identifica sinovitis, entesitis, hipertrofia sinovial y alteraciones estructurales como erosiones y entesofitos. El desarrollo técnico de la señal *power* Doppler, que identifica la neovascularización producida por la inflamación, ayuda a detectar actividad de la enfermedad. Además, la ecografía permite realizar punciones guiadas para la obten-

ción de líquido sinovial que luego se procesará para su análisis, y tiene una aplicación terapéutica, ya que mediante esta técnica se pueden infiltrar las estructuras afectadas de una forma dirigida.

Determinación de HLA-B27

La determinación de HLA-B27 no está incluida en ninguno de los criterios diagnósticos de ARE, salvo en el caso de los criterios ASAS para espondiloartritis periférica. Su relación con el desarrollo de una ARE no está clara. En la literatura se encuentran estudios contradictorios, aunque la prevalencia de HLA-B27 en pacientes con ARE se estima en el 30-50%.

Criterios diagnósticos

En la actualidad no existen unos criterios diagnósticos aceptados de forma unánime. El Colegio Americano de Reumatología publicó en 1981 unos criterios que requerían la presencia de artritis periférica asociada a una uretritis o cervicitis²⁸. En 1995, el Grupo de Trabajo de la Artritis Reactiva propuso unos criterios clasificatorios que precisaban de afectación sacroilíaca y artritis, después de una infección genitourinaria o gastrointestinal²⁹. En la ESPOGUIA³⁰ (Guía de Práctica Clínica para el manejo de las espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología) publicada en 2009 se recomendaba seguir los criterios de Berlín 2 de 1999 para el diagnóstico de la ARE (tabla 3). Posteriormente se publicaron los criterios de clasificación para la espondiloartritis periférica³¹ desarrollados por el grupo de trabajo ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*), desarrollados en otra actualización de este trabajo. En ellos, la pre-

TABLA 3
Criterios diagnósticos de la artritis reactiva de Berlín 1999

a) Criterios mayores		
1. Artritis (2 de 3)	Asimétrica	
	Mono u oligoarticular	
	Miembros inferiores	
2. Clínica de infección previa (1 de 2)	Enteritis: diarrea de al menos 1 día de duración	De 3 a 6 semanas antes de la artritis
	Uretritis: disuria/secreción de al menos un día de duración	De 3 a 6 semanas antes de la artritis
b) Criterios menores		
1. Evidencia de infección desencadenante (1 de 3)	a) Coprocultivos positivos para enterobacterias relacionadas con las ARE	<i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>
	b) Detección de <i>Chlamydia trachomatis</i>	En orina de la mañana, en líquido cefalorraquídeo o en exudado uretral
	c) Antecedentes de infección por patógenos relacionados	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Clostridium difficile</i>
2. Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistoquímica)	Detección de PCR para <i>Chlamydia trachomatis</i>	
ARE probable		
2 criterios mayores o 1 criterio mayor más 1 menor		
ARE definida		
2 criterios mayores más 1 criterio menor		
Criterios de exclusión		
Presencia de otras enfermedades reumatológicas que justifiquen los síntomas		

sencia de una infección previa es uno de los criterios clínicos que junto con la presencia de artritis/entesitis/dactilitis permiten la clasificación de esta entidad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras artritis infecciosas/inflamatorias que causen una oligoartritis sobre todo en miembros inferiores. Las principales entidades a tener en cuenta son las siguientes.

Artritis séptica gonocócica

Es uno de los principales diagnósticos diferenciales en la ARE. El microorganismo responsable es *Neisseria gonorrhoeae*. Aparece en jóvenes sexualmente activos y cursa con uretritis y cervicitis al igual que la ARE. La enfermedad gonocócica diseminada consiste en Petequias, *rash* cutáneo, artralgias y/o artritis séptica y tenosinovitis asimétricas. En los casos más graves puede producir además perihepatitis, meningitis y endocarditis. Para su diagnóstico es necesario realizar dos hemocultivos seriados, además de los cultivos de muestras locales. Por tanto, ante todo paciente con uretritis se debe realizar un cultivo del líquido articular, exudado uretral y/o cervical en medio de Thayer-Martin. En caso de sospecha se puede realizar la prueba de detección de antígenos de gonococo (EIA) y la técnica de PCR para *N. gonorrhoeae* cuando sea posible. El tratamiento consiste en ceftriaxona intramuscular en dosis única, aunque en la forma diseminada es preciso la vía parenteral y una duración de al menos 10 días.

Gastroenteritis vírica

Pueden presentarse con mialgias, *rash* evanescente, fiebre y afectación articular de pequeñas y grandes articulaciones que generalmente desaparecen de forma autolimitada.

Enfermedad de Lyme

Es producida por la *Borrelia* sp., y se transmite mediante la picadura de una garrapata. Sus síntomas iniciales son similares a un cuadro catarral, pudiendo producir conjuntivitis y un eritema crónico migratorio característico de la enfermedad y necesario para el diagnóstico. Posteriormente puede aparecer una oligoartritis sobre todo en miembros inferiores. El diagnóstico se realiza mediante la tríada de picadura de garrapata en un área endémica, aparición de eritema crónico migrans y serología positiva. El tratamiento se realiza con doxiciclina oral en la mayor parte de los casos.

Artritis postestreptocócica

Se debe sospechar en pacientes jóvenes con una poliartrosis de inicio brusco, tras una faringitis estreptocócica. Es neces-

rio realizar un cultivo de exudado faríngeo para detectar *Streptococcus*. Los criterios de Jones para la fiebre reumática presentados en el año 2002 son los más aceptados en la actualidad, aunque la enfermedad puede estar presente sin que se cumplan todos ellos. El tratamiento se realiza con penicilina/amoxicilina junto con AINE.

Otras espondiloartritis: espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal

Cursan con oligoartritis asimétrica de miembros inferiores predominantemente, aunque cada una de ellas tiene características especiales. La presencia de psoriasis cutánea orienta el diagnóstico, en el caso de la artritis psoriásica. El diagnóstico se hará según la clínica que presente el paciente.

Artritis gotosa

Puede producir una afectación mono/oligoarticular en miembros inferiores. Sin embargo, no existen antecedentes de infección gastrointestinal o genitourinaria previa, aunque en algunas ocasiones pueden pasar inadvertidas, como se ha comentado anteriormente.

Artritis reumatoide

Suele iniciarse como una poliartrosis de pequeñas articulaciones, aunque en ocasiones puede aparecer una oligoartritis como forma de comienzo. Además, puede existir afectación ocular como la queratoconjuntivitis seca o la escleritis. La presencia de factor reumatoide y antipéptido cíclico citrulinado (CCP) prácticamente excluye la ARE.

Infecciones víricas

Suele existir una afectación poliarticular. Los más frecuentes son el parvovirus B19, el virus de la hepatitis B y C y el VIH.

Tratamiento

El tratamiento de la ARE incluye varios aspectos, según el momento de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. Por un lado, en caso de infección activa, se debe pautar tratamiento antibiótico, dependiendo de si existe clínica genitourinaria o gastrointestinal. Además, se debe tratar la afectación articular y las manifestaciones a otros niveles. En la mayor parte de los casos la artritis es autolimitada y no produce daño articular, pero si persiste más de 6 meses ya debe considerarse como una artritis crónica y se tiene que ajustar el tratamiento para conseguir la remisión de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento debe abarcar los tres aspectos

tos clínicos: infección activa, afectación articular aguda y/o crónica y las posibles manifestaciones extraarticulares.

Tratamiento de la infección

Gastrointestinal

En general los antibióticos no están indicados en este caso, a no ser que se trate de pacientes pluripatológicos o inmunodeprimidos. En caso de la artritis crónica tras una infección entérica, el uso de antibióticos no está justificado. En un estudio¹³ sobre un modelo animal de ARE asociado a infección por *Yersinia* se demostró que únicamente el tratamiento precoz con antibióticos prevenía el desarrollo de ARE, mientras que si este se iniciaba una vez que la afectación articular estaba ya presente, no se obtenía ningún beneficio. Respecto a la infección por *Salmonella*, se ha publicado un trabajo³² sobre un modelo murino en el que se demuestra que el consumo de *Lactobacillus casei* previene el desarrollo de artritis al alterar el medio intestinal necesario para la diferenciación de las células implicadas en la producción de la inflamación articular, modulando la expresión de IL-23/IL-17. Desde hace unos años se conoce el papel de los probióticos como protectores de la inflamación intestinal, ya que mejoran la barrera intestinal y pueden modular la respuesta inmune tanto sistémica como local³³. Por supuesto hacen falta más estudios y resultados en seres humanos que confirmen esto, pero se abre una puerta a nuevos tratamientos en la ARE.

Genitourinaria

En el caso de infección aguda por *C. trachomatis* se debe instaurar un tratamiento convencional tanto en el paciente como en su pareja. Se debe pautar doxiciclina 100 mg cada 12 horas por vía oral durante 10-14 días o azitromicina 1 g por vía oral en dosis única.

Respiratoria

El tratamiento convencional para la infección respiratoria por *Chlamydia pneumoniae* suelen ser las tetraciclinas y eritromicina, aunque las quinolonas y los macrólidos también pueden ser eficaces.

Tratamiento de la afectación articular

Antiinflamatorios no esteroideos

Sería la primera línea de tratamiento, como ocurre en la mayor parte de las artritis, ya que en este caso la mayoría se resolverá de forma precoz antes de los seis meses de evolución. Deben utilizarse en dosis plenas. Suele emplearse naproxeno 500 mg dos veces al día, diclofenaco 50 mg cada 8 horas o indometacina 50 mg cada 8 horas. No han demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad, por lo que su uso está limitado al alivio sintomático. En caso de molestias gástricas deben usarse de forma conjunta con inhibidores de la bomba de protones.

Corticosteroides

Se pueden emplear en forma de inyecciones intra o periarticulares en el caso de artritis o tenosinovitis para reducir la

inflamación articular. Los utilizados con más frecuencia son acetato de triamcinolona y betametasona. En algunos casos puede ser necesario el uso de corticoides por vía oral en dosis moderadas-bajas, para el control de la inflamación articular. Se suele comenzar con prednisona 20 mg al día, y luego realizar pauta descendente. Siempre se añaden suplementos de calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis.

Fármacos modificadores de la enfermedad

Se utilizan en aquellos casos que persisten más de seis meses y en aquellos en los que el tratamiento con AINE y corticoides orales no son suficientes para el control de la artritis. Los más utilizados son salazopirina (SSZ) y metotrexate.

Salazopirina. Se emplea la dosis utilizada en otras espondiloartritis: 500 mg una vez al día, aumentando progresivamente hasta llegar a un máximo de 3 g al día. Los efectos secundarios más importantes son los gastrointestinales. Existen pocos estudios que avalen el uso de SSZ en la ARE. Hay un estudio³⁴ en el que se compara el tratamiento con placebo durante 36 semanas en 134 pacientes con ARE. En él se sugiere que este fármaco podría ser eficaz, aunque no consigue significación estadística.

Metotrexate. No hay ningún estudio que avale su uso en esta enfermedad. Se emplea debido a la experiencia que se tiene en otras espondiloartritis con afectación periférica sobre todo, ya que su efectividad a nivel axial no está demostrada. Se usa en pauta similar a la de la AR o espondiloartritis, de 15-25 mg semanales por vía oral o subcutánea seguido de ácido fólico 5 mg semanales.

No existen estudios que determinen durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) en caso de que se consiga la remisión de la enfermedad, aunque algunos autores proponen suspenderlos de 3 a 6 meses después del control de la artritis. En caso de reactivación de la enfermedad, parece que la respuesta es buena con el retratamiento.

Fármacos biológicos

Los fármacos anti-TNF-alfa se utilizan en caso de fallo de respuesta a FAME. Las dosis utilizadas son las que se emplean en las espondiloartritis. Se ha demostrado que el TNF está presente en altas concentraciones en la sangre y en el líquido sinovial de pacientes con ARE³⁵. Su empleo está basado únicamente en publicaciones de casos aislados o pequeñas series de pacientes, ya que no existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia. Por otro lado, tampoco se ha determinado el tiempo que debe mantenerse el anti-TNF una vez conseguida la remisión, ni el número de recidivas que se producen tras la suspensión del fármaco³⁶. Se han publicado casos con etanercept en su dosis habitual de 50 mg semanales vía subcutánea, infliximab, dosis de 3-5 mg/kg por vía intravenosa en la semana 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas y adalimumab 40 mg quincenales por vía subcutánea. Hay algunos autores³⁷ que proponen en empleo precoz de anti-TNF en pacientes con ARE grave refractaria a FAME. No hay suficiente evidencia para el uso de otros fármacos biológicos en la ARE.

Antibióticos

En una revisión sistemática publicada en el año 2013, Barber³⁸ et al. encontraron que el tratamiento con antibióticos en pacientes con ARE no conseguía la remisión de la enfermedad, y tampoco influía en el dolor o en la valoración global de la actividad del paciente. Por el contrario, el número de efectos secundarios gastrointestinales era del 97% en los pacientes que recibían antibióticos. Una situación especial es la ARE secundaria a *Chlamydia*. Varios trabajos sugieren que el tratamiento con antibióticos en pacientes con infección aguda podría reducir el riesgo de desarrollar una ARE y, además, disminuir el número de brotes articulares. Actualmente, el tratamiento con antibióticos en monoterapia en pacientes que ya tengan síntomas articulares está en desuso, ya que en todos los estudios realizados este no fue eficaz. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento de forma combinada con varios antibióticos obtiene mejores resultados. Carter³⁹ et al. publicaron un estudio prospectivo, doble ciego, placebo-control en pacientes diagnosticados de ARE por *Chlamydia* mediante PCR positiva en sangre o líquido sinovial. En él realizaban un ciclo de 6 meses de tratamiento con rifampicina 300 mg al día más doxiciclina 200 mg al día o más azitromicina. Se observó una respuesta del 63% de los pacientes en el grupo tratado con antibióticos frente al 20% de los tratados con placebo. El 22% de los pacientes consiguieron la remisión completa, y el 70% de ellos negativizaron la PCR para *Chlamydia*. A pesar de estos buenos resultados, hacen falta más trabajos con un mayor número de pacientes que confirmen esta pauta de tratamiento, especialmente en pacientes diagnosticados mediante serología y clínica sugestiva y no por PCR. A pesar de todo, parece que los antibióticos en pacientes con ARE por *Chlamydia* podrían ser una buena opción terapéutica que incluso podría llegar a conseguir la curación de la enfermedad⁴⁰.

Tratamiento de las manifestaciones extraarticulares

Además de tratar la infección activa y de pautar el tratamiento adecuado para la afectación articular, se deben evaluar y tratar aquellas manifestaciones extraarticulares que revistan gravedad. No hay ensayos clínicos sobre este aspecto en pacientes con ARE, por lo que el tratamiento es similar al de las secundarias a otras causas. Se deben tratar las siguientes complicaciones.

Oculares

Puede aparecer conjuntivitis y uveítis anterior. La uveítis anterior debe tratarse de forma convencional, primero de forma tópica con corticosteroides y posteriormente, si no responde, se puede pautar FAME como metotrexato o azatioprina en dosis habituales. En caso de no respuesta se podría plantear anti-TNF.

Cutáneas

Las aftas orales son frecuentes, aunque generalmente no precisan tratamiento, ya que desaparecen de forma autolimitada. El queratoderma blenorragico puede precisar corticoides o

salicilatos tópicos, y su tratamiento es similar al de la pustulosis palmoplantar secundaria a otras causas. Si no responde, puede ser necesario emplear FAME como metotrexato o incluso anti-TNF alfa. La balanitis circinada se trata con hidrocortisona tópica, aunque generalmente desaparece en varios meses. Realmente, el tratamiento de estas complicaciones cutáneas es muy similar al que se emplea en la psoriasis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand.* 1969;15:232.
2. 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.
3. 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. ●● Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):347.
5. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1309.
6. Casals-Sánchez JL, García de Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C; Grupo de Estudio emAR. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. emAR II study. *Reumatol Clin.* 2012;8:107.
7. Wollenhaupt J, Kolbus F, Weissbrodt H, Schneider C, Krech T, Zeider H, et al. Manifestations of Chlamydia induced arthritis in patients with silent versus symptomatic urogenital chlamydial infection. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:453-8.
8. Carter J, Hudson A. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):21-44.
9. ● Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella* associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr.* 2013; 31(3):299-307.

10. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1689-96.
11. Gupta R, Misra R. Microbe-triggered arthropathies: reactive arthritis and beyond. *International J Rheumatic Dis*. 2016;19:437-9.
12. Zhao C, Wood MW, Gaylov EE, Höpken UE, Lipp M, Bodmer HC, et al. *Salmonella typhimurium* infection triggers dendritic cells and macrophages to adopt distinct migration patterns in vivo. *Eur J Immunol*. 2006;36:2939-50.
13. Zhang Y, Gripenberg-Lerche C, Söderström KO, Toivanen A, Toivanen P. Antibiotic prophylaxis and treatment of reactive arthritis. Lessons from an animal model. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1238.
14. Berthelot JM, Claudepierre P. Review: trafficking of antigens from gut to sacroiliac joints and spine in reactive arthritis and spondyloarthropathies: mainly through lymphatics? *Joint Bone Spine*. En prensa 2016.
15. Godínez I, Raffatellu M, Chu H, Paixão TA, Haneda T, Santos RL, et al. Interleukin-23 orchestrates mucosal responses to *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* in the intestine. *Infect Immun*. 2009;1:387-98.
16. Chaurasia S, Shasany AK, Aggarwal A, Misra R. Recombinant *Salmonella typhimurium* outer membrane protein A is recognized by synovial fluid CD8 cells and stimulates synovial fluid mononuclear cells to produce interleukin (IL)-17/IL-23 in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(2):210-8.
17. Gérard HC, Whittum-Hudson JA, Carter JD, Hudson AP. The pathogenic role of *Chlamydia* in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:363-7.
18. Gérard HC, Stanich JA, Whittum-Hudson JA, Schumacher HR, Carter JD, Hudson AP. Patients with *Chlamydia*-associated arthritis have ocular (trachoma), not genital, serovars of *C. trachomatis* in synovial tissue. *Microb Pathog*. 2010;48:62-8.
19. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63:1099.
20. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180:2359.
21. Kovalev IuN, Il'in II. Ophthalmological aspects of Reiter's disease. *Vestn Oftalmol* 1990;106:65.
22. Brown LE, Forfia P, Flynn JA. Aortic insufficiency in a patient with reactive arthritis: case report and review of the literature. *HSS J*. 2011;7:187.
23. Bas S, Genevay S, Schenkel MC, Vischer TL. Importance of species-specific antigens in the serodiagnosis of *Chlamydia trachomatis* reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1017-20.
24. ●● Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(5):390-4.
25. Kumar P, Bhakuni DS, Rastogi S. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(5):648-54.
26. Gendro MC, Raum E, Schnarr S, Köhler L, Zeidler H, Kuipers JG, et al. Cytokine profile in serum and synovial fluid of arthritis patients with *Chlamydia trachomatis* infection. *Rheumatol Int*. 2005;25(1):37-4.
27. Mannoja A, Pekkola J, Hamalainen M, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, Kivisaari L. Lumbosacral radiographic signs in patients with previous enteroarthritis or uroarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):936-9.
28. 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.
29. Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:564-84.
30. ●● Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPO-GUIA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis. [Monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2009.
31. ● Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
32. Noto Llana M, Sarnacki SH, Aya Castañeda MdR, Bernal MI, Giacomodonato MN, Cerquetti MC. Consumption of *Lactobacillus casei* fermented milk prevents salmonella reactive arthritis by modulating IL-23/IL-17 expression. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82588.
33. Reiff C, Delday M, Rucklidge G, Reid M, Duncan G, Wohlgemuth S, et al. Balancing inflammatory, lipid, and xenobiotic signaling pathways by VSL#3, a biotherapeutic agent, in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1721-36.
34. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. 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(12):2021-7..
35. Butrimiene I. Different cytokine profiles in patients with chronic and acute reactive arthritis. *Rheumatology*. 2004;43:1300-4.
36. Courcoul A, Muis Pistor O, Tebib JG, Coury F. Early treatment of reactive arthritis with etanercept and 2 years follow-up. *Joint Bone Spine*. En prensa 2016.
37. Thomas-Pohl M, Tissot A, Banal F, Lechevalier D. Spectacular evolution of reactive arthritis after early treatment with infliximab. *Joint Bone Spine*. 2012;79:524.
38. ●● Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile JM, James MT. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):916-28.
39. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1298-307.
40. Zeidler H, Hudson AP. Causality of *Chlamydiae* in arthritis and spondyloarthritis: a plea for increased translational. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(2):9.