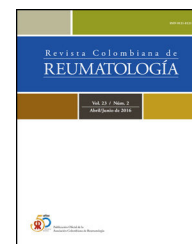




# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Artículo de revisión

# Relación clínica entre la artritis reactiva y la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria

Eduardo Tuta-Quintero<sup>a,\*</sup>, Juan C. Santacruz<sup>a</sup>, Julián Camacho<sup>a</sup>, Juan Olivella<sup>a</sup>, Estefanía Collazos<sup>a</sup>, Juan C. Gómez<sup>a</sup>, Damián A. Ochoa<sup>b</sup>, Jilmar Salazar Villa<sup>b</sup>, José E. Rodríguez<sup>c</sup>, Daniela F. Pérez<sup>d</sup>, Julia Gutiérrez<sup>d</sup>, Rodrigo Sanabria-Sarmiento<sup>e</sup> y Camilo E. Herrera<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla, Atlántico, Colombia

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Bolívar, Colombia

<sup>d</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Cundinamarca, Colombia

<sup>e</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia

<sup>f</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Cundinamarca, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 6 de enero de 2023

Aceptado el 27 de abril de 2023

On-line el 2 de junio de 2023

### Palabras clave:

COVID-19

Artritis reactiva

Manifestaciones clínicas

Revisión sistemática

## R E S U M E N

**Introducción:** La artritis reactiva (ReA) es una monoartritis u oligoartritis que compromete principalmente las extremidades, y se puede relacionar con infecciones bacterianas o virales. En la actualidad, la COVID-19 se ha relacionado con el desarrollo de artropatías debido a su componente inflamatorio.

**Objetivo:** Llevar a cabo una revisión exploratoria de la literatura que describa las características clínicas de la ReA en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2.

**Materiales y métodos:** Revisión sistemática exploratoria basada en las guías para comunicar revisiones sistemáticas adaptadas para las revisiones exploratorias Prisma-P y pasos propuestos por Arksey y ajustados por Levan. Se incluyeron estudios de tipo experimental y observacional publicados en PubMed y Scopus, en inglés y español, que respondieran las preguntas de investigación planteadas.

**Resultados:** Se incluyeron 25 documentos que describen las principales manifestaciones clínicas de la ReA en 27 pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2. El tiempo desde el inicio de los síntomas o diagnóstico microbiológico de la COVID-19 hasta el desarrollo de manifestaciones articulares o extraarticulares compatibles con ReA osciló entre 7 y 120 días. Las manifestaciones articulares clínicas descritas fueron las artralgias y el edema de predominio en articulaciones de las rodillas, los tobillos, los codos, las interfalángicas, las metatarsofalángicas y las metacarpofalángicas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eduardotuqa@unisabana.edu.co](mailto:eduardotuqa@unisabana.edu.co) (E. Tuta-Quintero).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.04.001>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusiones:** Las artralgias en las extremidades son el principal síntoma de la ReA en pacientes con antecedente de COVID-19. Sus síntomas se pueden presentar en un periodo de días a semanas, desde el inicio de los síntomas clínicos o el diagnóstico microbiológico de la infección por SARS-CoV-2.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Todos los derechos reservados.

## Clinical relationship between reactive arthritis and SARS-CoV-2 infection: A scoping review

### A B S T R A C T

**Keywords:**  
COVID-19  
Reactive arthritis  
Clinical manifestations  
Systematic review

**Introduction:** Reactive arthritis (ReA) is a monoarthritis or oligoarthritis that mainly affects the extremities, it can be related to bacterial or viral infections. Currently, COVID-19 has been linked to the development of arthropathies due to its inflammatory component.

**Objective:** A scoping review of the literature that describes the clinical characteristics of ReA in survivors of SARS-CoV-2 infection.

**Materials and methods:** A systematic review based on the guidelines for reporting systematic reviews adapted for Prisma-P exploratory reviews and steps proposed by Arksey and adjusted by Levan. Experimental and observational studies published in PubMed and Scopus, English and Spanish, which answered the research questions posed, were included.

**Results:** Twenty-five documents were included describing the main clinical manifestations of ReA in 27 patients with a history of SARS-CoV-2 infection. The time from the onset of symptoms or microbiological diagnosis of COVID-19 to the development of articular and/or extra-articular manifestations compatible with ReA ranged from 7 days to 120 days. The clinical joint manifestations described were arthralgia and oedema, predominantly in knee, ankle, elbow, interphalangeal, metatarsophalangeal, and metacarpophalangeal joints.

**Conclusions:** Arthralgias in the extremities are the main symptom of ReA in patients with a history of COVID-19, whose symptoms can present in a period of days to weeks from the onset of clinical symptoms or microbiological diagnosis of SARS-CoV-2 infection.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.  
All rights reserved.

## Introducción

La infección por el nuevo coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), es responsable de la pandemia por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>1,2</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 se relacionan con procesos inmunomediados y daño tisular que generan desde síntomas leves hasta casos graves de la enfermedad, debido a complicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda o la falla multiorgánica, entre otras<sup>2,3</sup>. La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar un amplio número de secuelas físicas o mentales (disnea, fatiga, cefalea, mialgias, artralgias, ansiedad), cuyo tiempo de inicio varía de días a semanas después del diagnóstico, y perdura incluso por más de 12 semanas<sup>4,5</sup>. Los síntomas osteomusculares en pacientes sobrevivientes a la COVID-19 son un tema de interés médico, debido al número creciente de casos y a la ausencia de criterios o guías de práctica clínica que faciliten un enfoque diagnóstico y terapéutico<sup>4,6</sup>.

Las espondiloartritis (SpA) son un grupo de enfermedades que comprometen el esqueleto axial (sacroileítis) o el

esqueleto periférico (artritis, tenosinovitis y entesitis)<sup>7–9</sup>. La artritis reactiva (ReA) es un tipo de SpA que se puede presentar como monoartritis u oligoartritis (principalmente en las extremidades), positiva a HLA-B27 en el 50 al 70% de los casos, entesitis, dactilitis y manifestaciones extraarticulares (uretritis, psoriasis y conjuntivitis)<sup>6,8,9</sup>. La ReA se puede relacionar con infecciones bacterianas (*Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) o virales<sup>8,9</sup>. En la actualidad, la infección por SARS-CoV-2 es un importante detonante de esta enfermedad reumatológica<sup>10</sup>.

Los procesos fisiopatológicos de la ReA en pacientes sobrevivientes podrían estar relacionados con la COVID-19 debido a la sobreactivación del sistema inmune innato y un mimetismo molecular generado por los epítomos presentes a nivel tisular<sup>11</sup>, cuyas manifestaciones clínicas osteomusculares son similares a las descritas antes de la actual pandemia<sup>5,12,13</sup>. Sin embargo, no existe total claridad con respecto a las principales características y temporalidad de los síntomas<sup>14–16</sup>. El objetivo del manuscrito es realizar una revisión exploratoria de la literatura que describa las características clínicas de la ReA en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2.

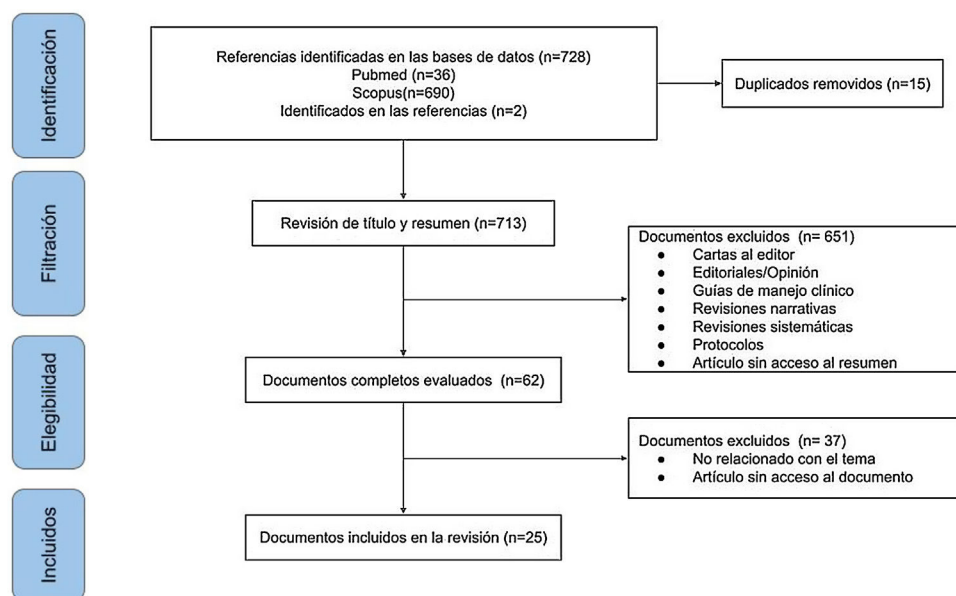


Figura 1 – Flujograma Prisma.

## Métodos

Revisión sistemática exploratoria con base en los pasos propuestos por Arksey<sup>17</sup> y ajustados por Levan<sup>18</sup>: 1) definir la pregunta de investigación; 2) búsqueda de los estudios relevantes; 3) selección de los estudios; 4) extracción de los datos, y 5) resumir el informe de los resultados. La revisión se adhirió a los aspectos recomendados en las guías para comunicar revisiones sistemáticas adaptadas para las revisiones exploratorias Prisma-P<sup>19</sup> (anexo 1).

Las preguntas de investigación fueron: ¿cómo se puede describir la evidencia médica disponible acerca de la relación existente entre la ReA secundaria a la COVID-19?, y ¿cómo se pueden describir las principales manifestaciones clínicas osteomusculares en pacientes con ReA sobrevivientes a la COVID-19?

Se describe la pregunta Picot para identificar en la literatura pacientes diagnosticados con ReA durante o posteriormente a la infección por SARS-CoV-2, con diagnóstico por reacción en cadena de la polimerasa, prueba ELISA o alta sospecha clínica. Esto, con el fin de describir el curso de la enfermedad e identificar diferencias entre pacientes con ReA con COVID-19 (anexo 2).

### Criterios de elegibilidad

Esta revisión incluye estudios de tipo experimental y observacional publicados en inglés y en español que respondieron la pregunta de investigación planteada. En la totalidad de las publicaciones potencialmente elegibles, los autores deben tener acceso a los títulos, los resúmenes y los documentos completos. Se excluyen publicaciones teóricas como revisiones de la literatura, revisiones sistemáticas, artículos de posición, guías de manejo clínico y cartas al editor. Además, no se tuvieron en cuenta artículos de pacientes con síntomas

osteomusculares relacionados con la vacunación contra la infección por SARS-CoV-2.

### Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Como bases de datos se utilizaron PubMed y Scopus, en tanto que las estrategias de búsqueda se estructuraron con operadores booleanos, y las palabras clave apropiadas de cada plataforma fueron guiadas por un bibliotecólogo (anexo 3). Los documentos que se obtuvieron como resultado de las estrategias de búsqueda fueron evaluados por 3 de los autores (ETQ, JO, JCG). Las referencias citadas en los documentos incluidos, si cumplían con los criterios de inclusión y no se habían identificado previamente, también se incluyeron en la revisión exploratoria.

### Extracción y síntesis de los datos

La revisión de los títulos y los resúmenes de las publicaciones encontradas en las bases de datos fue realizada por los autores (ETQ, JO, JCG), de acuerdo con los criterios de elegibilidad en la aplicación web de acceso gratuito para la gestión de revisiones sistemáticas Rayyan<sup>20</sup>. En las publicaciones en las que existía alguna duda acerca de su inclusión, los autores restantes se reunieron para decidir su utilidad en la revisión. Los artículos incluidos fueron revisados a texto completo por todos los autores, y se extrajo la siguiente información: autores, características de la población, objetivo, duración de inicio de los síntomas desde el diagnóstico clínico o microbiológico de la infección y manifestaciones clínicas principales. Se llevaron a cabo reuniones regulares para discutir y ajustar dichos formatos de síntesis.

Los resultados se presentan siguiendo las categorías propuestas por Grudniewicz et al.<sup>21</sup>: a) un resumen de las características y la distribución de las publicaciones incluidas, y b) una síntesis narrativa de los resultados.

## Resultados

De 148 documentos identificados por la búsqueda, se incluyeron 25 que describen las principales manifestaciones clínicas de la ReA relacionada con la COVID-19 (fig. 1).

En la totalidad de los documentos incluidos se describen 27 pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas relacionados con la infección activa o el diagnóstico microbiológico de la COVID-19 y el desarrollo de manifestaciones articulares o extraarticulares compatibles con ReA oscila en general entre 7 y 120 días. Las manifestaciones articulares clínicas descritas fueron las artralgias y el edema de predominio en articulaciones de las rodillas, los tobillos, los codos, las interfalángicas, las metatarsofalángicas y las metacarpofalángicas. Las características generales de las publicaciones incluidas se describen en la tabla 1.

Ouedraogo et al.<sup>13</sup> reportaron el caso de un paciente masculino de 45 años con antecedentes de hipertensión arterial, cáncer de próstata y lumbalgia crónica, quien fue hospitalizado durante 45 días debido a la COVID-19, con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, oxigenación por membrana extracorpórea y terapia de reemplazo renal. Se describió que 7 días después del egreso hospitalario, el paciente fue readmitido por dolor severo, eritema y edema en rodilla izquierda, asociado a fiebre y taquicardia. A pesar de presentar marcadores inflamatorios elevados, la artrocentesis de rodilla izquierda no mostró evidencia de cristales o microorganismos en el líquido sinovial compatible con artritis séptica, en tanto que las pruebas antigénicas y serológicas contra los patógenos más comunes fueron negativas. Debido al contexto de artritis aséptica posterior a la infección viral en este paciente, el equipo multidisciplinario hizo el diagnóstico de ReA e inició tratamiento con dosis reducidas de corticoides orales, lo cual disminuyó significativamente el dolor articular y controló la fiebre.

Shimoyama et al.<sup>23</sup> reportaron el caso de un hombre de 37 años con antecedente de fractura de tobillo derecho e hiperruricemia, quien 6 días luego del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 desarrolló dolor en el tobillo derecho, sin mejoría tras la administración de antiinflamatorios no esteroideos. El aspirado de líquido sinovial reveló células inflamatorias, mientras que la resonancia magnética de la articulación afectada reveló sinovitis sin desgaste cartilaginoso. Al paciente se le realizó sinovectomía por artroscopia, donde se encontró daño óseo en el maléolo medial; días después de la intervención quirúrgica se observó una resolución de los síntomas clínicos. Debido a la relación con el reciente diagnóstico de COVID-19, se consideró el primer reporte de ReA con erosión ósea luego de la infección viral.

Kuschner et al.<sup>28</sup> presentaron el caso de un hombre de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial sistémica y dolor crónico intermitente de la articulación de la metacarpofalángica derecha, quien consultó por agudización del dolor de la articulación, asociado a deposiciones diarreicas sin moco ni sangre, tos seca y fiebre de 15 días de evolución. Se inició tratamiento del dolor con antiinflamatorios no esteroideos y se decidió realizar artrocentesis diagnóstica para descartar artritis séptica, cuyo líquido sinovial se mostró turbio, sin cristales,

tinción de Gram sin microorganismos y cultivos negativos a las 48 h. Se decidió, asimismo, realizar reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa para COVID-19 del líquido sinovial y prueba de antígenos para COVID-19, las cuales fueron positivas. Los autores concluyeron que este era el primer caso que demostraba la presencia de COVID-19 diseminado en una articulación y su posible correlación como un desencadenante de ReA.

Santacruz et al.<sup>43</sup> describieron el caso clínico de una mujer de 30 años con antecedente de infección por SARS-CoV-2 4 meses antes, sin requerimiento de soporte ventilatorio, quien consultó por cuadro clínico dado por odinofagia asociada a anosmia, disgeusia, inyección conjuntival bilateral, fiebre y disnea de 6 días de evolución. Durante el examen físico se documentaron úlceras dolorosas en los labios mayores, lesiones cutáneas de características psoriasiformes en las plantas de los pies, hiperqueratosis subungueal y dactilitis del cuarto dedo del pie izquierdo. La paciente presentó informe de una prueba de antígeno positiva para COVID-19, y recibió tratamiento según el protocolo Recovery, sin progresión de la enfermedad a compromiso pulmonar, por lo cual recibió egreso hospitalario.

Santacruz et al.<sup>44</sup> describieron el caso clínico de un hombre de 27 años que ingresó por cuadro clínico de 5 días de evolución consistente en dolor poliarticular aditivo, simétrico, localizado en las articulaciones metacarpofalángicas, las rodillas y el hombro izquierdo, lo cual ocasionó limitación del movimiento. El paciente refirió infección por SARS-CoV-2, confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa un mes antes, al inicio de los síntomas. En los hallazgos descritos en la resonancia magnética se muestra bursitis del ligamento colateral lateral del miembro inferior izquierdo y un proceso inflamatorio peritendinoso del fibrocartílago triangular en la muñeca derecha. Entre los diagnósticos diferenciales, se realizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas del virus de la inmunodeficiencia humana de cuarta generación, el cual fue positivo con un recuento posterior de CD4 de 98 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral de 459.000 copias/mL. Se inició tratamiento con prednisolona y sulfasalazina, sin mejoría significativa de los síntomas articulares, y, simultáneamente, la terapia antirretroviral (abacavir, dolutegravir/lamivudina) logró una mejoría gradual de los síntomas.

## Discusión

En las características clínicas de la ReA en pacientes sobrevivientes a la COVID-19 se describe principalmente dolor y edema en las articulaciones de las extremidades, incluyendo rodilla y tobillo, después de un periodo de días a semanas desde el inicio de los síntomas clínicos o del diagnóstico microbiológico de la infección por SARS-CoV-2<sup>13,22-45</sup>; las manifestaciones extraarticulares sin compromiso articular son poco frecuentes en pacientes con antecedente de la COVID-19<sup>35,43</sup>. En un alto porcentaje de los pacientes se describen tratamientos con glucocorticoides y mejoría significativa en los síntomas asociados<sup>22,23,29,31,34,41,44,45</sup>; en menor proporción se utilizó tratamiento farmacológico con antiinflamatorios no glucocorticoides<sup>13,24,26,32,35-37,40</sup>.

Tabla 1 – Características de las publicaciones incluidas

Autores	Características de la población	Objetivo	Temporalidad del inicio de síntomas (días) <sup>a</sup>	Hallazgo principal/contribución
Quaytman et al. <sup>22</sup>	Hombre de 42 años con antecedente de adenocarcinoma de pulmón en remisión	Descripción de un caso de ReA y tiroiditis silente posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	21	Paciente con oligoartritis asimétrica de predominio en rodilla y hallazgos imagenológicos compatibles con entesitis. Presentó mejoría de la sintomatología con la administración de glucocorticoides
Ouedraogo et al. <sup>13</sup>	Hombre de 45 años con antecedente de dolor lumbar crónico	Presentación de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2 con síntomas graves	48	Paciente con dolor y edema en articulación de la rodilla izquierda. Presentó mejoría de la sintomatología con la administración de glucocorticoides
Shimoyama et al. <sup>23</sup>	Hombre de 37 años con antecedente de fractura de tobillo derecho e hiperuricemia	Presentación de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	31	Paciente con oligoartritis asimétrica de predominio en tobillo derecho. Mejoría total de los síntomas después de sinovectomía por artroscopia del tobillo derecho, realizada después del fracaso de tratamiento médico
Ono et al. <sup>24</sup>	Hombre de 50 años con antecedente de esteatohepatitis	Presentación de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	21	Paciente con artritis bilateral secundaria en tobillos. Mejoría parcial de la sintomatología con aplicación intraarticular de antiinflamatorio no esteroideo
Kocyigit y Akyol <sup>25</sup>	Mujer de 53 años con antecedente de hipertensión arterial	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	41	Paciente con dolor y edema en articulación de la rodilla izquierda, rigidez matinal y limitación del movimiento articular
Saricaoglu et al. <sup>26</sup>	Hombre de 73 años con antecedente de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad coronaria	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	14	Paciente que presentó oligoartritis en articulaciones metatarsófalangicas e interfalangicas proximales y distales izquierdas. Mejoría de la sintomatología con la administración de antiinflamatorios no esteroideos
Schenker et al. <sup>27</sup>	Mujer de 65 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA y vasculitis cutánea posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	10	Paciente con poliartritis de predominio en tobillos, rodillas y articulaciones metacarpofalangicas. Por otro lado, características clínicas compatibles con vasculitis cutánea
Kuschner et al. <sup>28</sup>	Hombre de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	16	Paciente con monoartritis en la articulación metacarpofalangica derecha
Dutta et al. <sup>29</sup>	Hombre de 14 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	21	Paciente con poliartritis en codo, rodilla y tobillo derechos. Recibió tratamiento con glucocorticoides
Hønge et al. <sup>30</sup>	Hombre de 53 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	16	Paciente con poliartralgias en rodilla y tobillo derechos y en articulaciones metatarsófalangicas izquierdas
Liew et al. <sup>31</sup>	Hombre de 47 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	7	Paciente con gonalgia derecha y balanitis. Presentó mejoría de la sintomatología con la administración de glucocorticoides
Coath et al. <sup>32</sup>	Hombre de 53 años con antecedente de hernia discal a nivel lumbar	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	No se describe	Paciente con dolor cervical y dorsal a nivel torácico y lumbar. Imágenes diagnósticas con evidencia de edema en articulaciones sacroilíacas y articulaciones costovertebrales
Jali <sup>33</sup>	Mujer de 39 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	21	Paciente con dolor en las articulaciones interfalangicas distales y proximales de ambas manos. Mejoría de la sintomatología con la administración de antiinflamatorios no esteroideos



– Tabla 1 (continuación)

Autores	Características de la población	Objetivo	Temporalidad del inicio de síntomas (días) <sup>a</sup>	Hallazgo principal/contribución
Fragata y Mourão <sup>34</sup>	Mujer de 41 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	30	Paciente con dolor y edema en las articulaciones interfalángicas distales y proximales de ambas manos. Mejoría parcial de la sintomatología con la administración de glucocorticoides
De Stefano et al. <sup>35</sup>	Hombre de 30 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	10	Paciente con monoartritis del codo y psoriasis. Mejoría de la sintomatología con la administración de antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides tópicos
Danssaert et al. <sup>36</sup>	Mujer de 37 años con antecedente de insuficiencia cardíaca, asma y obesidad mórbida	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	12	Paciente con monoartritis en articulación metacarpofalángica derecha. Mejoría de la sintomatología con la administración de antiinflamatorios no esteroideos y opioides
Gasparotto et al. <sup>37</sup>	Mujer de 60 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	32	Paciente con oligoartritis de tobillo y rodilla derecha. Mejoría de la sintomatología con la administración de antiinflamatorios no esteroideos
Parisi et al. <sup>38</sup>	Mujer de 58 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	25	Paciente con monoartritis de tobillo. Mejoría parcial de la sintomatología con la administración de antiinflamatorios no esteroideos
Yokogawa et al. <sup>39</sup>	Hombre de 57 años con antecedentes de hipertensión e hiperlipidemia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	15	Paciente con oligoartritis de hombro, rodilla y articulación metacarpofalángica
López-González et al. <sup>40</sup>	Cuatro hombres, de los cuales 3 tenían antecedente de artritis gotosa	Reporte de casos de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	8, 19, 8 y 27	Pacientes con monoartritis y oligoartritis de rodilla, tobillo y articulación metacarpofalángica
Di Carlo et al. <sup>41</sup>	Hombre de 55 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	37	Paciente con monoartritis de tobillo derecho. Presentó mejoría de la sintomatología con la administración de glucocorticoides
Sureja y Nandamuri <sup>42</sup>	Mujer de 27 años sin antecedentes de importancia	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	14	Paciente con oligoartritis de rodilla, tobillo y articulación metacarpofalángica. Mejoría parcial de la sintomatología con la administración de antiinflamatorios no esteroideos
Santacruz et al. <sup>43</sup>	Mujer de 30 años con antecedentes de COVID-19 4 meses antes	Reporte de un caso de ReA con manifestaciones extraarticulares posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	120	Paciente sin compromiso articular. Se documentan úlceras dolorosas en labios mayores, lesiones cutáneas de características psoriasiformes en las plantas de los pies, hiperqueratosis subungueal y dactilitis del cuarto dedo del pie izquierdo
Santacruz et al. <sup>44</sup>	Hombre de 30 años con antecedentes de COVID-19 un mes antes	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2 y VIH	30	Paciente con dolor poliarticular aditivo y simétrico, localizado en muñecas, rodillas y hombro izquierdo. Presentó mejoría de la sintomatología con la administración de glucocorticoides
Ruiz-del-Valle et al. <sup>45</sup>	Hombre de 19 años con antecedentes de alopecia areata y pitiriasis versicolor	Reporte de un caso de ReA posteriormente a la infección por SARS-CoV-2	No se describe	Paciente con poliartritis simétrica en la articulación metacarpofalángica, codo y tobillo derecho. Presentó mejoría de la sintomatología con la administración de glucocorticoides

COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; ReA: artritis reactiva; SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Duración desde el diagnóstico clínico o microbiológico de COVID-19 hasta el inicio de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas articulares en la ReA son eritema, edema y dolor inflamatorio, los cuales se pueden presentar o no junto con síntomas extraarticulares<sup>23,38,39</sup>, siendo las afectaciones oligoarticular y monoarticular las formas de presentación más frecuentes de la enfermedad<sup>46-48</sup>. Pese a que existe variedad y poco rendimiento en los criterios establecidos para el diagnóstico de la ReA asociada a la COVID-19, se propone usar el término de cuadros clínicos con síntomas y signos osteomusculares relacionados con la infección viral y exámenes de laboratorio<sup>6-8,43,46</sup>. Las manifestaciones extraarticulares más frecuentes en pacientes con ReA son la uretritis, la cervicitis, la salpingooforitis, la cistitis, la prostatitis, la conjuntivitis y las úlceras aftosas, entre otras<sup>48</sup>. Si bien los casos descritos de ReA tras la COVID-19 se caracterizan en su mayoría por artritis y dactilitis, en esta revisión exploratoria se reportan 2 casos con compromiso a nivel cutáneo y genitourinario<sup>35,43</sup>.

El diagnóstico de ReA relacionada con COVID-19 es limitado, debido a la variedad de síntomas osteomusculares presentes en el periodo de convalecencia o síndrome post-COVID, el pobre rendimiento de los criterios de clasificación actuales y el antecedente de enfermedades reumatológicas con compromiso articular<sup>49,50</sup>. Por otro lado, el uso de medicamentos como los corticosteroides o antiinflamatorios no esteroideos durante la infección moderada o grave activa podría disminuir potencialmente la aparición de síntomas osteomusculares y las manifestaciones extraarticulares<sup>7,8,23,35,45</sup>. Ante el elevado número de pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2, se necesitan estudios que permitan comprender la patogenia de la COVID-19 en los diferentes fenotipos clínicos de compromiso articular, la incidencia y evolución de las manifestaciones inflamatorias, con impacto favorable en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad<sup>46,50</sup>.

El tratamiento de la ReA tiene como objetivo reducir los síntomas clínicos y el proceso inflamatorio articular y extraarticular; los antiinflamatorios no glucocorticoides son la primera línea, en tanto que los glucocorticoides sistémicos constituyen una opción en enfermedad refractaria<sup>5,6,13,22</sup>. Un tratamiento quirúrgico como la sinovectomía es útil para mejorar el dolor y prevenir la erosión ósea en pacientes con artritis reumatoidea o síndrome de Reiter, debido a que se elimina la membrana sinovial hipertrófica con agentes infecciosos, utilizada en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico<sup>23,48,49</sup>; sin embargo, se desconoce el impacto que pueda tener este procedimiento en pacientes con ReA<sup>50</sup>. El tratamiento para manifestaciones extraarticulares se ha indicado únicamente enfocado en el control de los síntomas, o glucocorticoides tópicos, debido a la baja evidencia disponible y a que en la mayoría de los casos son autolimitados<sup>43,50</sup>.

El sistema inmunológico en pacientes con ReA se caracteriza por eventos de mimetismo molecular, como consecuencia de la alta carga de antígenos de microorganismos, lo cual genera una reacción cruzada autoinmune con proteínas humanas específicas y una respuesta inflamatoria por células B, células T CD4+ e interleucinas a nivel intraarticular<sup>5,7,13</sup>. Los pacientes que cursan con COVID-19 presentan una respuesta inflamatoria con marcada elevación de células Th17, factor de necrosis tumoral, interferón- $\gamma$  e interleucina-17, esta última relacionada con la fisiopatología de la ReA<sup>43,51</sup>. Si bien

el desarrollo de la ReA en pacientes con diagnóstico de COVID-19 se relaciona con un proceso de respuesta inflamatoria y lesión tisular desencadenada por la exposición al virus, el desarrollo de esta artropatía se puede presentar en casos leves, moderados y graves de la enfermedad<sup>13,22-45</sup>.

La presentación y las secuelas osteomusculares del SARS-CoV-2 se relacionan principalmente con un síndrome inflamatorio multisistémico postinfeccioso y reacciones inflamatorias después de que el virus ha sido eliminado<sup>5,9,13,45,52</sup>. Los síntomas clínicos descritos en el síndrome pos-COVID también se observaron en enfermedades infectocontagiosas anteriores, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio y el síndrome respiratorio agudo severo, debido al extenso daño tisular en órganos y sistemas<sup>4,5,53,54</sup>. Por lo general, el dolor articular puede durar desde 6 semanas hasta 3 a 6 meses luego de la infección por SARS-CoV-2, cuya duración puede estar relacionada con el tratamiento médico antiinflamatorio instaurado y la gravedad de la enfermedad<sup>6,48</sup>.

Los agentes virales con capacidad de generar una lesión articular con mayor frecuencia son, por lo general, el parvovirus, el alfavirus, la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el Epstein-Barr, el zika y el chikungunya, los cuales desencadenan síntomas como fiebre, erupción cutánea y linfadenopatía<sup>52,53,55,56</sup>. La definición diagnóstica de los síntomas osteomusculares relacionados con la ReA en pacientes sobrevivientes a la COVID-19 es similar a la artritis mediada por virus, la cual se caracteriza por ser autolimitada, como también por la presencia de líquido sinovial positivo para el agente infeccioso y pacientes respondedores al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, es preciso establecer criterios y definiciones para un oportuno diagnóstico clínico de estas 2 enfermedades con alta incidencia en la actualidad<sup>4,13,53,54</sup>.

### Limitaciones

En la gran mayoría de los estudios incluidos en esta revisión se evidenció una carencia en la definición de los síntomas osteomusculares característicos de la ReA, así como sus diferencias con otras enfermedades reumatológicas o infecciosas que comprometían articulaciones<sup>21,43,45</sup>. Por otro lado, la totalidad de los estudios incluidos fueron observacionales de tipo netamente descriptivo, sin tener en cuenta la edad y otras variables que empeoraron los síntomas, como los hábitos de sueño, el empleo y la actividad física.

La evidencia fue extraída únicamente de PubMed y Scopus, en idioma español e inglés; no obstante, las personas del equipo de investigación tienen experiencia en la extracción y la síntesis adecuada de este tipo de datos. Al ser una revisión exploratoria, no se evaluó la calidad de la evidencia, de acuerdo con las recomendaciones hechas por la guía Prisma-ScR<sup>17-19</sup>.

### Conclusión

La literatura médica describe el dolor en las articulaciones de las extremidades como una de los principales manifestaciones clínicas de la ReA en pacientes con antecedente de COVID-19,

cuyos síntomas se pueden presentar en un periodo de días a semanas, desde el inicio de los síntomas clínicos o el diagnóstico microbiológico de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, para un oportuno diagnóstico y un enfoque terapéutico, es necesario establecer criterios y definiciones de la ReA en pacientes sobrevivientes a la COVID-19.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcreu.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.04.001).

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [sin fecha; consultado 2 Nov 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. 2021;93:275-99, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26254>.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141-54, <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:737-54, <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021>.
- Tuta E, Hernández E, Toro SM, Bahamon EC, Vigles KO, Acuña DA, et al. Posttraumatic stress disorder after COVID-19: A scoping review. *Gac Med Caracas*. 2022;130:404-20, <http://dx.doi.org/10.47307/GMC.2022.130.2.18>.
- Bekarysova D, Yessirkepov M, Zimba O, Gasparyan AY, Ahmed S. Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol*. 2022;41:1641-52, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-022-06120-3>.
- Taniguchi Y, Nishikawa H, Yoshida T, Terada Y, Tada K, Tamura N, et al. Expanding the spectrum of reactive arthritis (ReA): Classic ReA and infection-related arthritis including poststreptococcal ReA, Poncet's disease, and iBCG-induced ReA. *Rheumatol Int*. 2021;41:1387-98, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04879-3>.
- Walsh JA, Magrey M. Clinical manifestations and diagnosis of axial spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:e547-60, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001575>.
- Lucchino B, Spinelli FR, Perricone C, Valesini G, di Franco M. Reactive arthritis: Current treatment challenges and future perspectives. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:1065-76.
- Bănicioiu-Covei S, Vreju AF, Rosu A, Ciurea PL. The importance of HLA-B27 in the evolution of reactive arthritis. *Curr Health Sci J*. 2019;45:345-52, <http://dx.doi.org/10.12865/CHSJ.45.04.01>.
- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2021;40:2611-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05691-x>.
- Zeidler H, Hudson AP. Reactive arthritis update: Spotlight on new and rare infectious agents implicated as pathogens. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:53, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-021-01018-6>.
- Ouedraogo F, Navara R, Thapa R, Patel KG. Reactive arthritis post-SARS-CoV-2. *Cureus*. 2021;13:e18139, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.18139>.
- Gustine JN, Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021;191:4-17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>.
- Wendling D, Verhoeven F, Chouk M, Prati C. Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine*. 2021;88:105086, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105086>.
- An QJ, Qin DA, Pei JX. Reactive arthritis after COVID-19 vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:2954-6, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1920274>.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:19-32, <http://dx.doi.org/10.1080/1364557032000119616>.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: Advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5:69, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. Prisma extension for scoping reviews (Prisma-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467-73, <http://dx.doi.org/10.7326/M18-0850>.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-A web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210, <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
- Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, Lui V, Cunningham HV, Nie JX, et al. Treatment goal setting for complex patients: Protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2016;6:e011869, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011869>.
- Quaytman J, Gollamudi U, Bass N, Suresh S. Reactive arthritis and silent thyroiditis following SARS-CoV-2 infection: Case report and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2022;10:e05430, <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.5430>.
- Shimoyama K, Teramoto A, Murahashi Y, Takahashi K, Watanabe K, Iba K, et al. Surgically treated reactive arthritis of the ankle after COVID-19 infection: A case report. *J Infect Chemother*. 2022;28:587-90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2021.12.028>.
- Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020;6:e001350, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>.
- Kocyigit BF, Akyol A. Reactive arthritis after COVID-19: A case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41:2031-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04998-x>.
- Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:192-3, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26296>.
- Schenker HM, Hagen M, Simon D, Schett G, Manger B. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:479-80, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa689>.
- Kuschner Z, Ortega A, Mukherji P. A case of SARS-CoV-2-associated arthritis with detection of viral RNA in synovial fluid. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2:e12452, <http://dx.doi.org/10.1002/emp2.12452>.
- Dutta S, Dey S, Poddar A, Pal P. Post-COVID reactive arthritis. *Indian J Pediatr*. 2022;89:103, <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-021-03992-2>.



30. Hønge BL, Hermansen MF, Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e241375, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-241375>.
31. Liew IY, Mak TM, Cui L, Vasoo S, Lim XR. A case of reactive arthritis secondary to Coronavirus Disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol.* 2020;26:233, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001560>.
32. Coath FL, Mackay J, Gaffney JK. Axial presentation of reactive arthritis secondary to COVID-19 infection. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:e232-3, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab009>.
33. Jali I. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *Cureus.* 2020;12:e11761, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.11761>.
34. Fragata I, Mourão AF. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with post-viral arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2020;45:278-80.
35. De Stefano L, Rossi S, Montecucco C, Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis.* En prensa 2020, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218520>
36. Danssaert Z, Raum G, Hemtasilpa S. Reactive arthritis in a 37-year-old female with SARS-CoV2 infection. *Cureus.* 2020;12:e9698, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.9698>.
37. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2021;40:3357-62, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05550-1>.
38. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e655-7, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30348-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30348-9).
39. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* 2020;80:e101, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218281>.
40. López-González MD, Peral-Garrido ML, Calabuig I, Jovani V, Bernabeu P, García-Sevila R, et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis.* 2020;80:e58, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217914>.
41. Di Carlo M, Tardella M, Salaffi F. Can SARS-CoV-2 induce reactive arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 128:25-6.
42. Sureja NP, Nandamuri D. Reactive arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5:rkab001, <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkab001>.
43. Santacruz JC, Londoño J, Santos AM, Arzuaga A, Mantilla MJ. Extra-articular manifestations in reactive arthritis due to COVID-19. *Cureus.* 2021;13:e18620, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.18620>.
44. Santacruz JC, Mantilla MJ, Pulido S, Arzuaga A, Bello JM, Londoño J. HIV and COVID-19 coinfection: A synergism that results in more severe forms of reactive arthritis. *Cureus.* 2021;13:e19396.
45. Ruiz-del-Valle V, Sarabia de Ardanaz L, Navidad-Fuentes M, Martín-Martín I, Lobato-Cano R. Reactive arthritis with SARS-CoV-2 as a trigger. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18:490-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2021.11.002>.
46. Baimukhamedov C, Dossybayeva G, Makhmudov S, Botabekova A. Arthritis after SARS-CoV-2 infection: Reactive arthritis or virally mediated arthritis? *Infection.* 2023;51:787-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-022-01936-2>.
47. Kobayashi S, Taniguchi Y, Kida I, Tamura N. SARS-CoV2-triggered acute arthritis: Viral arthritis rather than reactive arthritis. *J Med Virol.* 2021;93:6458-9, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27229>.
48. Bojović J, Strelčić N, Pavlica L. Reiter's syndrome-Disease of young men-Analysis of 312 patients. *Med Pregl.* 2014;67:222-30, <http://dx.doi.org/10.2298/mpns1408222b>.
49. Lipina M, Makarov M, Mukhanov V, Karpashevich A, Maglevaniy S, Amirdjanova V, et al. Arthroscopic synovectomy of the knee joint for rheumatoid arthritis. *Int Orthop.* 2019;43:1859-63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-018-4160-z>.
50. Bentalab I, Abdelghani KB, Rostom S, Amine B, Laatar A, Bahiri R. Reactive arthritis: Update. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020;7:124-32, <http://dx.doi.org/10.1007/s40588-020-00152-6>.
51. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>.
52. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022;165:386-401, <http://dx.doi.org/10.1111/imm.13443>.
53. Beretta A, Cranage M, Zipeto D. Is cross-reactive immunity triggering COVID-19 immunopathogenesis? *Front Immunol.* 2020;11:567710, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.567710>.
54. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100051, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100051>.
55. Tiwari V, Bergman MJ. Viral arthritis. *Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.*
56. Toussiot É, Bereau M. Vaccination and induction of autoimmune diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2015;14:94-8, <http://dx.doi.org/10.2174/1871528114666160105113046>.