

Original

COMPARACIÓN DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE ORIGEN MESTIZO SUDAMERICANO Y CAUCÁSICO EUROPEO

César Cefferino Hidalgo¹, Raimon Sanmartí², Virginia Ruíz-Esquide²

¹ Policlínico Peruano Japonés, Lima, Perú

² Unitat de Reumatologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

RESUMEN

Fecha de envío

29/03/2015

Fecha de aprobación

15/04/2015

Palabras claves

Artritis Reumatoide;
mestizos; caucásicos;
actividad; discapacidad

Introducción: Se ha descrito la existencia de diferencias en las características clínico biológicas de los pacientes con artritis reumatoide (AR) según su origen étnico. Actualmente no existen estudios que comparen a pacientes con AR mestizos y caucásicos en sus respectivas realidades sanitarias.

Objetivos: Comparar las principales características clínico-epidemiológicas y las relacionadas con la actividad de la enfermedad y el grado de discapacidad entre pacientes con AR mestizos sudamericanos y caucásicos europeos.

Métodos: Estudio descriptivo, comparativo, transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR mestizos de Lima, Perú y caucásicos de Barcelona, España. Se evaluaron las diferencias de las variables entre las dos poblaciones mediante el uso de t-test para variables continuas y ji-cuadrado para variables categóricas. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 19.0.

Resultados: Se incluyó a 201 pacientes, 101 de origen caucásico europeo y 100 de origen mestizo. Se objetivó que los mestizos presentaban un mayor tiempo de demora del diagnóstico, FR positivo, limitaciones para uso de terapia biológica, con menor edad y debut más temprano. Al comparar el valor de la media del DAS28 se objetivó que el grupo de pacientes de origen mestizo presentaba un valor significativamente mayor en comparación al grupo de origen caucásico ($3,26 \pm 1,33$ vs $3,86 \pm 1,42$, $p = 0,003$). No hubo diferencias significativas en el mHAQ entre ambos grupos ($0,41 \pm 0,39$ vs $0,41 \pm 0,54$, $p = 0,886$).

Conclusiones: La actividad de la enfermedad es mayor en pacientes mestizos sudamericanos, relacionado con la demora del diagnóstico, con la presencia del FR y con las limitaciones para el uso de terapia biológica

COMPARISON OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS OF MESTIZO SOUTH AMERICAN AND CAUCASIAN EUROPEAN DESCENT

ABSTRACT

Keywords

Rheumatoid arthritis;
mestizo; caucasian;
activity; disability

Introduction: There are differences in features of RA between different ethnic groups. There are no studies comparing RA patients of mestizo and Caucasian ethnicity in their health realities.

Objectives: To compare disease activity and degree of disability among patients with RA, of South American mestizo (Lima, Peru) and European caucasian ethnicity (Barcelona, Esapaña). Furthermore, to compare clinical and epidemiological characteristics, cardiovascular risk and treatments.

Methods: Descriptive, comparative, cross sectional study. We included patients with diagnosis of RA, mestizo in Lima and caucasian in Barcelona. We evaluated the differences of variables between the two populations by using t-test for continuous variables and chi-square test for categorical variables. Statistical analyzes were performed using SPSS Statistics 19.0.

Results: 201 patients were admitted, 101 in Barcelona and 100 in Lima. DAS28 was higher in mestizo patients (3.26 ± 1.33 vs 3.86 ± 1.42 , $p = 0.003$). There was no difference in HAQ (0.41 ± 0.39 vs 0.41 ± 0.54 , $p = 0.886$). Mestizo patients had a superior delay of diagnosis, positive RF, less access to use of biological therapy, younger age at diagnosis and earlier debut. When comparing the DAS 28 media it was shown that the patients of mestizo origin presented a significantly superior value in comparison with the Caucasian patients ($3,26 \pm 1,33$ vs $3,86 \pm 1,42$, $p = 0,003$). There were no significant differences in the mHAQ between both groups ($0,41 \pm 0,39$ vs $0,41 \pm 0,54$, $p = 0,886$).

Conclusions: Disease activity is higher in South American mestizo patients, associated with delayed diagnosis, FR+, and limitations for using biological drugs.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
c_cefferino@yahoo.com
(C. Cefferino Hidalgo)

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune y sistémica caracterizada por la presencia de una sinovitis crónica y erosiva de las articulaciones. Afecta aproximadamente al 0,5 al 1% de la población mundial¹ y en Latinoamérica se ha descrito una prevalencia global del 0,4%², en Perú y en España la prevalencia es similar alcanzando 0,5%^{3,4}. Diferentes estudios han evaluado las características clínicas, actividad, grados de discapacidad y tratamientos para la AR. La gran mayoría de estos estudios fueron realizados en poblaciones de Norteamérica y Europa, poblaciones predominantemente caucásicas. Las características étnicas de estas poblaciones están variando en los últimos años. En Norteamérica, el número de residentes originarios de países de habla hispana se ha visto incrementado hasta llegar al 11,7% de la población, haciéndola más heterogénea⁵. En Europa la población es más homogénea y en la mayoría de los estudios clínicos no se reporta la composición étnica de los grupos analizados⁶. Además, el término "hispano" es utilizado en todos estos estudios para clasificar a las personas con ancestros originarios de alguno de los países de habla hispana⁵. El problema de clasificar a una población como "hispana" es que no se hacen diferencias entre las características étnicas y culturales de los integrantes de la misma.

Existen diferencias en las características clínicas de la AR entre diferentes grupos étnicos. Se ha reportado que en hispanos el estatus socioeconómico y cultural están relacionados con una mayor discapacidad, con la no adherencia al tratamiento y el abandono de la terapia con el consiguiente efecto negativo sobre la actividad y severidad de la enfermedad^{7,8,9,10}. El nivel

educativo influye en la obtención, procesamiento y comprensión de la información sobre la enfermedad y podría influir en la desconfianza al médico y a los servicios de salud^{11,12}. La mayoría de estos estudios, que han sido realizados en Norteamérica, han demostrado que la AR produce un gran impacto en poblaciones minoritarias (i.e. afroamericanos, hispanos y asiáticos) debido a la interacción de factores genéticos, sociales, culturales, educativos, económicos y sanitarios.

Los factores socioeconómicos derivan en la falta de cobertura médica, lo que determinaría el retraso en el inicio del tratamiento de la enfermedad y la pobre respuesta a la misma, independientemente de los factores genéticos¹³. Algunos estudios han encontrado que la mala evolución de la enfermedad en mestizos estaría relacionada con el inicio tardío del tratamiento¹⁴. En Norteamérica se evaluó la puntuación de la actividad de la AR en diferentes grupos étnicos, se observó que esta puntuación dependía del entorno clínico, donde las minorías étnicas tienen dificultad de acceso a la especialidad o al inicio de la terapia, pobre adherencia al tratamiento por barreras idiomáticas o entendimiento de la enfermedad¹⁵. En Latinoamérica se ha observado en pacientes con AR temprana que el bajo nivel socioeconómico y la ausencia parcial o total de seguro médico están relacionados con puntuaciones elevadas de DAS28 y HAQ. La falta de cobertura médica explicaría la mala evolución de la enfermedad independientemente de la etnia en Latinoamérica¹⁶.

Actualmente, no existen estudios que comparen las características de la AR entre poblaciones de mestizos sudamericanos y caucásicos europeos. Además

no existen estudios que comparen a estos mismos grupos étnicos desde sus países de origen, y en sus propias realidades sanitarias. Debido a esto, el objetivo de este trabajo fue el comparar la actividad y grado de discapacidad de la AR en pacientes mestizos atendidos en una zona urbana sudamericana (Lima, Perú) y caucásicos atendidos en una zona urbana europea (Barcelona, España) evaluados por reumatólogos locales. Además, las características clínico-epidemiológicas, riesgo cardiovascular y tratamientos que reciben los dos grupos de pacientes.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, comparativo, transversal. Se incluyeron pacientes, con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación de ARA 1987 y EULAR/ACR 2010^{17,18} mayores de 18 años. Se excluyeron pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad mayor de 10 años y pacientes con otra enfermedad autoinmune sistémica. Se realizó la recolección de datos de las historias clínicas y exploración física durante una única visita médica en los consultorios de Reumatología del Policlínico Peruano Japonés de Lima, Perú y del Hospital Clínic de Barcelona, España, por un reumatólogo en cada hospital entre Diciembre de 2011 y Agosto de 2012. Se incluyeron resultados de laboratorio realizados el último mes previo a la visita médica.

Se realizó un análisis comparativo de las principales características de ambos grupos de pacientes. Se comparó las características epidemiológicas, clínicas, el riesgo cardiovascular y los tratamientos recibidos entre ambos grupos de pacientes. En cuanto a las características epidemiológicas, se compararon el sexo, la presencia de menopausia y menopausia temprana, si aplicaba, y se categorizaron con escalas dicotómicas. La edad de los pacientes y la edad de menopausia, si aplicaba, se categorizaron con escalas continuas.

Las características clínicas que se compararon fueron la edad de diagnóstico, que representa la edad en la cual se realizó el diagnóstico de la enfermedad por un reumatólogo; el tiempo demora del diagnóstico, tiempo que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad por un reumatólogo, medida en meses; tiempo de evolución de la enfermedad en tratamiento, tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la visita médica, medida en meses; la positividad al factor reumatoide (FR), la positividad a los anticuerpos anti péptidos/proteínas citrulinadas (anti-PCC); y la presencia o no de artritis erosiva de manos o pie evaluado mediante radiología convencional.

En una segunda fase, se comparó la actividad de la enfermedad y el grado de discapacidad de los pacientes analizados. La actividad de la enfermedad fue valorada mediante el índice DAS28 (*disease activity score*)¹⁹. Este índice fue calculado a partir de los valores del número de articulaciones dolorosas (0-28, NAD), número de articulaciones tumefactas (0-28, NAT), la valoración global del paciente de su enfermedad (0-100 mm, VGP) y el valor de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h. También se evaluaron como variables de actividad la percepción del dolor y fatiga por parte del pacientes mediante escala análoga visual (0-100 mm, EVA dolor y EVA fatiga, respectivamente), y la proteína C reactiva (PCR), escala continua cuyo valor se mide en mg/L. La evaluación del grado de discapacidad se realizó mediante el mHAQ (*modified health assessment questionnaire*) (0-3, mHAQ), cuestionario simplificado específico previamente validado²⁰.

El riesgo cardiovascular se evaluó mediante el índice de masa corporal (IMC), la presencia o no de obesidad abdominal, siendo positiva si es ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 en mujeres; la presencia o no de tabaquismo, categorizado como no expuestos (no haber fumado nunca) y expuestos (ex fumadores y fumadores activos); el diagnóstico de diabetes/hiperglicemia en los últimos 3 meses, haya iniciado tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes o tenga resultados de glucosa en ayunas $>$ o igual a 100 mg/dl; y diagnóstico de dislipemias e hipertensión arterial en los últimos 3 meses, haya iniciado tratamiento farmacológico o no.

En cuanto al tratamiento utilizado, se determinó si los pacientes recibían tratamiento concomitante con corticoides, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) o terapia biológica.

Análisis estadístico

Se realizaron las tabulaciones descriptivas de las características clínicas de los pacientes y de la enfermedad, variables relacionadas a la actividad de la enfermedad, grado de discapacidad, riesgo cardiovascular y tratamientos utilizado entre los pacientes con AR de Barcelona y de Lima. Para evaluar la diferencia entre los grupos, se realizaron comparaciones de las variables mediante la prueba t-student para las variables cuantitativas y mediante la prueba de ji-cuadrado para las variables categóricas. Todas las evaluaciones estadísticas se realizaron a un nivel de significancia de $p = 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics 19.0.

RESULTADOS

Se obtuvo información de 201 pacientes con AR en total, 101 pacientes caucásicos en Barcelona y 100 pacientes mestizos en Lima.

Características de los pacientes

La edad media de los pacientes fue de 58,3 ± 16 años en Barcelona y 53,3 ± 14,7 años en Lima ($p = 0,023$). En Barcelona, 87 (86,1%) pacientes fueron mujeres y 14 (13,9%) fueron varones y en Lima 87 (87%) mujeres y 13 (13%) fueron varones ($p = 0,858$). De las pacientes mujeres, en Barcelona, 59 (67,8%) pacientes eran posmenopáusicas y en Lima 59 (67,8%) ($p = 1$). La edad media del inicio de la menopausia en Barcelona fue de 48,1 ± 5,7 años y en Lima 46,3 ± 5 años ($p = 0,071$). En Barcelona 17 (28,8%) pacientes tuvieron menopausia temprana y en Lima 21 (35,6%) pacientes ($p = 0,431$) (tabla 1).

Tabla 1 Características de los pacientes

	Barcelona	Lima	<i>p</i>
Número de pacientes	101	100	
Edad			
(Media ±DE) años	58,3 ± 16	53,3 ± 14,7	0,023
Género			
Mujeres, n (%)	87 (86,1)	87 (87)	
Varones, n (%)	14 (13,9)	13 (13)	0,858
Menopausia			
No, n (%)	28 (32,2)	28 (32,2)	1
Sí, n (%)	59 (67,8)	59 (67,8)	
No aplica, n	14 (-)	13 (-)	
Edad menopausia			
(Media ±DE) años	48,1 ± 5,7	46,3 ± 5	0,071
Menopausia temprana			
No, n (%)	42 (71,2)	38 (64,4)	
Sí, n (%)	17 (28,8)	21 (35,6)	0,431

Características clínicas de la enfermedad

La edad media del diagnóstico de la enfermedad en Barcelona fue de 54,3 ± 16,1 años y en Lima fue de 50,4 ± 14,6 años ($p = 0,045$). El tiempo de demora del diagnóstico sólo fue medido en Lima, encontrándose una demora de 13,2 ± 13,5 meses. El tiempo prome-

dio de evolución de la enfermedad en tratamiento en Barcelona fue de 50,5 ± 30,6 meses y en Lima 36,8 ± 33,1 meses ($p = 0,001$). Todos los pacientes tenían resultados de FR, siendo positivo en Barcelona en 66 (65,3%) pacientes y en Lima en 93 (93%) ($p < 0,001$). En Barcelona todos los pacientes tuvieron resultados de anticuerpos anti-PCC, donde 74 (73,3%) pacientes tenían resultados positivos; en Lima la prueba sólo se realizó en 46 pacientes, de ellos 39 (84,8%) pacientes tenían un resultado positivo. Se encontró artritis erosiva en 41 (40,6%) pacientes en Barcelona y en 34 (34%) en Lima ($p = 0,334$) (tabla2).

Tabla 2 Características clínicas de la enfermedad

	Barcelona	Lima	<i>p</i>
Edad del paciente al diagnóstico			
(Media ±DE) años	54,3 ± 16,1	50,4 ± 14,6	0,045
Tiempo de demora del diagnóstico			
(Media ± DE) meses	-	13,2 ± 13,5	
Tiempo de evolución en tratamiento			
(Media ± DE) meses	50,5 ± 30,6	36 ± 33,1	0,001
Factor Reumatoide			
Negativo, n (%)	35 (34,7)	7 (7)	
Positivo, n (%)	66 (65,3)	93 (93)	<0,001
Anticuerpos anti-PCC			
Negativo, n (%)	27 (26,7)	7 (15,2)	
Positivo, n (%)	74 (73,3)	39 (84,8)	0,125
Sin resultados, n	-	54 (-)	
Artritis Erosiva			
No	60 (59,4)	66 (66)	
Sí	41 (40,6)	34 (34)	0,334

Actividad de la enfermedad y grado de discapacidad

La media del DAS28 en Lima fue mayor que en Barcelona (3,86 ± 1,42 vs 3,26 ± 1,33, $p = 0,003$). En los pacientes originarios de Lima, también se encontraron resultados elevados de la VSG (29,2 ± 21,4 mm/h vs 23,1 ± 23,1, $p = 0,001$) y de la PCR (1,8 ± 2,1 vs 0,9 ± 1,5 mg/dl, $p < 0,001$) al ser comparados con los pacientes originarios de Barcelona (tabla 3).

El valor de la media del HAQ fue similar en ambas

cohortes de pacientes, no observándose diferencias significativas entre los pacientes europeos y sudamericanos ($0,41 \pm 0,39$ vs $0,41 \pm 0,54$, $p = 0,886$) (tabla 4).

Tabla 3 Variables relacionadas a la actividad de la enfermedad

	Barcelona	Lima	<i>p</i>
DAS28			
(Media \pm DE)	3,26 \pm 1,33	3,86 \pm 1,42	0,003
NAD			
(Media \pm DE)	2,6 \pm 3,8	3,5 \pm 3,7	0,114
NAT			
(Media \pm DE)	1,9 \pm 3	3,7 \pm 4,7	0,002
VGP			
(Media \pm DE) mm	36,1 \pm 16,4	33,1 \pm 22,6	0,300
VSG			
(Media \pm DE) mm/h	23,1 \pm 23,1	29,2 \pm 21,4	0,001
EVA dolor			
(Media \pm DE) mm	34,7 \pm 23,5	33,9 \pm 27,8	0,832
EVA fatiga			
(Media \pm DE) mm	36,3 \pm 27,3	31,9 \pm 25,7	0,243
PCR			
(Media \pm DE) mg/dl	0,9 \pm 1,5	1,8 \pm 2,1	<0,001
Hemoglobina			
(Media \pm DE) g/dl	12,9 \pm 1,1	12,7 \pm 1,5	0,325

Riesgo cardiovascular

La media del IMC en Barcelona fue de $26,3 \pm 4,2$ y en Lima fue $26,6 \pm 4,2$ ($p = 0,558$). Se encontró obesidad abdominal en 47 (46,5%) pacientes en Barcelona y en 53 (53%) pacientes en Lima ($p = 0,359$). Sólo en Barcelona se encontraron 18 pacientes fumadores activos, en Lima ninguno. En Barcelona se encontró exposición al tabaco (fumadores activos y ex fumadores) en 50 (49,5%) pacientes, y en Lima en 20 (20%) pacientes expuestos, que correspondieron sólo a ex fumadores ($p < 0,001$).

Tabla 4 Grado de discapacidad de la enfermedad (HAQ)

	Barcelona	Lima	<i>p</i>
mHAQ			
(Media \pm DE)	0,41 \pm 0,39	0,41 \pm 0,54	0,886

En Barcelona 21 (20,8%) pacientes eran diabéticos o tenían hiperglicemia en ayunas y 13 (13%) pacientes en Lima ($p = 0,141$). Ambos grupos mostraron similar

Tabla 5 Variables relacionadas al riesgo cardiovascular

	Barcelona	Lima	<i>p</i>
IMC			
(Media \pm DE)	26,3 \pm 4,2	26,6 \pm 4,2	0,558
Obesidad abdominal			
No, n (%)	54 (53,3)	47 (47)	
Si, n (%)	47 (46,5)	53 (53)	0,359
Tabaquismo			
No expuestos, n (%)	51 (50,5)	80 (80)	
Expuestos, n (%)	50 (49,5)	20 (20)	<0,001
Fumadores activos, n (%)	18 (-)	-	
Diabetes / Hiperglicemia			
No, n (%)	80 (79,2)	87 (87)	
Si, n (%)	21 (20,8)	13 (13)	0,141
Dislipidemias			
No, n (%)	85 (84,2)	84 (84)	
Si, n (%)	16 (15,8)	16 (16)	0,976
Hipertensión arterial			
No, n (%)	69 (68,3)	90 (90)	
Si, n (%)	32 (31,7)	10 (10)	<0,001

Tabla 6 Tratamiento utilizado por los pacientes

	Barcelona	Lima	<i>p</i>
Corticoides			
No, n (%)	36 (35,6)	20 (20)	
Si, n (%)	65 (64,4)	80 (80)	0,013
FAME			
No, n (%)	20 (19,8)	10 (10)	
Si, n (%)	81 (80,2)	90 (90)	0,051
Biológicos			
No, n (%)	74 (73,3)	95 (95)	
Si, n (%)	27 (26,7)	5 (5)	<0,001

prevalencia de dislipemia. La prevalencia de HTA fue significativamente superior en la cohorte de Barcelona, 32 (31,7%) vs 10 (10%) pacientes en Lima ($p < 0,001$) (tabla 5).

Tratamiento

Los pacientes de Lima utilizaron de tratamiento concomitante, dosis bajas de glucocorticoides con mayor frecuencia que los pacientes de Barcelona 80% vs 64,4% ($p = 0,013$). Los FAMEs se utilizaron en 81 (80,2%) pacientes en Barcelona y en 90 (90%) pacientes en Lima ($p = 0,051$). Sólo 5 pacientes en Lima usaron biológicos (tabla 6).

DISCUSIÓN

El presente trabajo comparó por primera vez a pacientes con AR mestizos y caucásicos en sus propios países y realidades sanitarias. Las diferencias de los sistemas de salud de cada población en estudio se harían evidentes debido a los resultados obtenidos. Se encontró que existen diferencias en la actividad de la enfermedad medida por el DAS28, encontrándose valores más elevados en mestizos que en caucásicos. Varios factores podrían contribuir a estos resultados, por lo que a continuación se explican los principales.

En primer lugar, al evaluar el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico, se encontró que los pacientes mestizos tienen un mayor tiempo de evolución de enfermedad posterior al diagnóstico, lo que reflejaría una demora del diagnóstico mayor. En Lima, el tiempo promedio de demora en el diagnóstico fue de $13,3 \pm 13,5$ meses, mayor en comparación con el tiempo de demora del diagnóstico en Cataluña, donde se encontró un promedio de 9 ± 10 meses (datos preliminares aún no publicados). Se ha demostrado que el tratamiento precoz con FAMEs modifica el curso de la enfermedad mejorando el pronóstico^{21,22}. Se considera que la ventana de oportunidad para el inicio del tratamiento es de 3 meses desde el inicio de los síntomas²³. Este hallazgo sería un reflejo de las limitaciones del sistema de salud de la región (sistemas de referencia) aunque también podría estar relacionado con la propia demora de los pacientes en acudir a ser evaluados por un especialista por diversas razones que deberían ser evaluadas, para modificarlas^{24,25,26}.

En segundo lugar, se observó un alto porcentaje de seropositividad del FR en mestizos. No se encontraron diferencias entre los porcentajes de positividad de anticuerpos anti-PCC, pero en Lima, sólo a 46 pacientes se solicitó esta prueba al momento del diagnóstico. Esto se debe al alto costo de la prueba, por lo que afectaría a la validez externa del resultado estadístico. Los anticuerpos anti-PCC y FR de todos los isotipos pueden aparecer antes de la aparición de la AR por varios años y se encuentran asociados a la severidad de la enfermedad^{27,28}.

En tercer lugar, no se encontraron diferencias en los porcentajes de pacientes que usan FAMEs, pero sí una marcada diferencia con el uso de corticoides y biológicos. El inicio temprano y agresivo del tratamiento en pacientes con artritis temprana con FAMEs podría retrasar la aparición de erosiones, reducirían la actividad e, incluso, podrían remitir la enfermedad^{22,29}. El diagnóstico tardío de la enfermedad en mestizos contribuiría a la poca respuesta a FAMEs, además al encontrarse limitado el uso de biológicos por carecer de seguro médico, se recurriría al uso crónico de corticoides como antiinflamatorios más que como modificadores de la enfermedad.

Se evaluó la discapacidad de los pacientes por el mHAQ y al comparar ambos grupos de pacientes, no se encontraron diferencias en los valores promedios entre ellos. Comparando con estudios previos en España (media $1,6 \pm 0,4$)³⁰ y en Latinoamérica (mediana $1,25 [0,63 - 2,0]$)¹⁶, el promedio los resultados del mHAQ tanto en caucásicos como en mestizos fueron menores comparando con esos estudios.

No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con artritis erosiva. Las erosiones se producen rápidamente y se asocian con la inflamación prolongada³¹. Se ha encontrado un componente genético asociado al daño articular debido al polimorfismo del RANKL en los inicios de la enfermedad³². Un estudio peruano asoció el polimorfismo del gen $TNF\alpha$ con la susceptibilidad a desarrollar AR en población no caucásica de Lima, donde los genes del $TNF\alpha$ ⁶ y del HLA DRB1*1402 conferirían en forma independiente un riesgo a desarrollar AR³³.

El promedio de la edad de los pacientes sudamericanos en comparación con los europeos fue levemente menor, al igual que la edad del paciente al diagnóstico, siendo también mayor en el grupo de pacientes caucásicos. En relación al sexo, se observó un porcentaje similar de mujeres en ambos grupos. Algunos trabajos indican que la edad y el sexo de los pacientes no influirían en los resultados del DAS28³⁴, pero sí influirían la edad al diagnóstico de la enfermedad, ya que pacientes que debutan tardíamente tendrían un peor pronóstico y una mayor actividad de la enfermedad³⁵, quizás relacionado con el estado de activación de linfocitos en sangre periférica³⁶, y la menopausia³⁷. La positividad al FR y la presencia del DR4, así como la presencia de marcadores de inflamación elevados al diagnóstico se relacionarían más al mal pronóstico y evolución de la enfermedad independientemente de la edad del diagnóstico³⁸. En este trabajo la actividad de la enfermedad ha sido mayor en los pacientes mestizos quienes fueron más jóvenes con una edad de di-

agnóstico menor en comparación con los caucásicos. De forma asociada presentaron un alto porcentaje de positividad a FR, lo que explicaría la peor evolución de la enfermedad en este grupo de pacientes.

Los valores de PCR eran elevados en mestizos en comparación con los caucásicos. Los niveles elevados de PCR se han relacionado con un peor pronóstico articular, por su relación con la aparición de erosiones óseas, asociado a la presencia del FR positivo³⁹. Pero este hallazgo no podría explicar la elevada actividad de la enfermedad en mestizos debido a que el PCR, por su baja especificidad, es considerado un marcador de subrogado de inflamación.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con AR. Se ha reportado una elevada prevalencia de enfermedad coronaria y altos índices de mortalidad cardiovascular en comparación con pacientes sin AR^{40,41} y cerca del 40% de muertes se han asociado a enfermedad cardiovascular^{42,43}. Se considera que el riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular en los pacientes con AR es consecuencia de una aterosclerosis acelerada. Los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales para la enfermedad cardiovascular exacerbarían el proceso inflamatorio sistémico que ya existe en AR^{44,45,46}. Se observó un mayor porcentaje de exposición al tabaco en los pacientes europeos en comparación con los pacientes sudamericanos. El tabaquismo es un factor de riesgo para desarrollar AR FR positivo. La mayoría de los estudios coinciden en que los fumadores tienen niveles más altos de discapacidad funcional e influye en la severidad⁴⁷, y en la progresión radiográfica de la enfermedad⁴⁸ aunque en este caso este resultado no estaría relacionado con la mayor actividad en mestizos.

En cuanto a los resultados del IMC, no hubo diferencias entre los resultados, encontrándose valores similares de pacientes con sobrepeso en los dos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en los porcentajes de obesidad abdominal entre los grupos aunque estaba presente en porcentajes elevados. La obesidad está vinculada a altas concentraciones de PCR, IL-6, y TNF α , lo que sugiere que existe un estado pro-inflamatorio en pacientes obesos^{49,50}. Además, el tejido adiposo sería una fuente de adipoquinas, cuya función biológica aún no está bien entendida pero representarían un vínculo adicional entre el tejido adiposo y la inflamación, y por lo tanto, entre la AR, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares⁵¹. La presencia de obesidad abdominal confiere mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en pacientes con AR, asociado a la seropositividad del FR y

la exposición acumulativa de prednisona⁵².

No se encontraron diferencias en los porcentajes de pacientes con diabetes/hiperglicemia y dislipidemias entre ambos grupos. Sí se encontraron diferencias en los porcentajes de pacientes hipertensos entre los grupos, siendo mayor en caucásicos. Recientemente se ha encontrado que la hipertensión es más prevalente en pacientes con AR que en controles⁵³. La diabetes, obesidad abdominal, dislipidemias e hipertensión arterial forman parte de los componentes del síndrome metabólico, el cual se encuentra asociado a una mayor actividad de la enfermedad en pacientes con AR en diferentes regiones del mundo^{54,55} y en el Perú^{56,57}.

Se evaluó la presencia de menopausia en las pacientes en los dos grupos. La edad de menopausia era similar y en la mayoría la edad de menopausia era normal. En relación a las pacientes que sufrieron una menopausia temprana (<45 años) no se objetivó diferencias significativas entre ambos grupos. Se ha descrito que la presencia de menopausia estaría relacionada a una mayor actividad de la enfermedad así como a un mayor daño estructural³⁷ y la menopausia temprana sería un predictor del posterior desarrollo de AR⁵⁸. Esto puede sugerir que existiría una relación entre los cambios hormonales e inflamación crónica. Este tema deberá evaluarse en futuros trabajos para evaluar si menopausia temprana estaría asociada a mal pronóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La actividad de la enfermedad es mayor en pacientes con AR mestizos en Sudamérica en comparación con pacientes caucásicos en Europa. Este resultado estaría relacionado con la demora del diagnóstico de la enfermedad, la seropositividad del FR, y la limitación en el uso de terapia biológica en estos pacientes.

Los pacientes mestizos son más jóvenes y la edad del diagnóstico es menor, pero esto no influenciaría en la actividad de la enfermedad. No se encontraron diferencias en el grado de discapacidad, ni en la edad de presentación de la enfermedad ni la edad de menopausia. Ambas poblaciones presentaban similares porcentajes de sobrepeso, obesidad abdominal, diabetes/hiperglicemia y dislipidemias pero la presencia de tabaquismo e hipertensión son más frecuentes en europeos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990 Aug;16(3):513-537.
2. Cardiel MH, Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR), Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Jun;45 Suppl 2:ii7-ii22.
3. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Jan;41(1):88-95.
4. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutierrez C, et al. Prevalence of rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American population: A community based study using the COPCORD model approaches. *Arthritis Rheum* 2007;56 (Supplement):344.
5. Escalante A, del Rincon I. Epidemiology and impact of rheumatic disorders in the United States Hispanic population. *Curr Opin Rheumatol* 2001 Mar;13(2):104-110.
6. Lee SJ, Kavanaugh A. A need for greater reporting of socioeconomic status and race in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2004 Dec;63(12):1700-1701.
7. Margaretten M, Yelin E, Imboden J, Graf J, Barton J, Katz P, et al. Predictors of depression in a multiethnic cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Nov 15;61(11):1586-1591.
8. Margaretten M, Barton J, Julian L, Katz P, Trupin L, Tonner C, et al. Socioeconomic determinants of disability and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Feb;63(2):240-246.
9. Bruce B, Fries JF, Murtagh KN. Health status disparities in ethnic minority patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2007 Jul;34(7):1475-1479.
10. Garcia-Gonzalez A, Richardson M, Garcia Popa-Lisseanu M, Cox V, Kallen MA, Janssen N, et al. Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008 Jul;27(7):883-889.
11. Berríos-Rivera JP, Street RL, Jr, Garcia Popa-Lisseanu MG, Kallen MA, Richardson MN, Janssen NM, et al. Trust in physicians and elements of the medical interaction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006 Jun 15;55(3):385-393.
12. Hirsh JM, Boyle DJ, Collier DH, Oxenfeldt AJ, Nash A, Quinzanos I, et al. Limited health literacy is a common finding in a public health hospital's rheumatology clinic and is predictive of disease severity. *J Clin Rheumatol* 2011 Aug;17(5):236-241.
13. Ang DC, Paulus HE, Louie JS. Patient's ethnicity does not influence utilization of effective therapies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006 May;33(5):870-878.
14. Yazici Y, Kautiainen H, Sokka T. Differences in clinical status measures in different ethnic/racial groups with early rheumatoid arthritis: implications for interpretation of clinical trial data. *J Rheumatol* 2007 Feb;34(2):311-315.
15. Barton JL, Trupin L, Schillinger D, Gansky SA, Tonner C, Margaretten M, et al. Racial and ethnic disparities in disease activity and function among persons with rheumatoid arthritis from university-affiliated clinics. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Sep;63(9):1238-1246.
16. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza Maldonado CM, Sacnun MP, et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America. Low socioeconomic status relates to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 Apr 13.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 Mar;31(3):315-324.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2569-2581.
19. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009 Nov;35(4):745-57, vii-viii.
20. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003 Jan;30(1):167-178.
21. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 Apr;46(4):894-898.
22. Resman-Targoff BH, Cicero MP. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals. *Am J Manag Care* 2010 Nov;16(9 Suppl):S249-58.
23. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H, et al. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis* 2011 Oct;70(10):1822-1825.
24. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, Situnayake D, Gordon C, Grindulis K, et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Sep;46(9):1438-1440.
25. Feldman DE, Bernatsky S, Haggerty J, Leffondre K, Tousignant P, Roy Y, et al. Delay in consultation with specialists for persons with suspected new-onset rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2007 Dec 15;57(8):1419-1425.
26. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM, et al. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Apr 24.
27. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Oct;48(10):2741-2749.
28. Aho K, Heliövaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med* 2004;36(4):242-251.
29. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruijze

- AA, Hofman DM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000 Jun;59(6):468-477.
30. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003 Sep;62(9):897-900.
 31. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995 Nov;34 Suppl 2:74-78.
 32. Tan W, Wu H, Zhao J, Derber LA, Lee DM, Shadick NA, et al. A functional RANKL polymorphism associated with younger age at onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 Oct;62(10):2864-2875.
 33. Castro F, Acevedo E, Ciusani E, Angulo JA, Wollheim FA, Sandberg-Wollheim M. Tumour necrosis factor microsatellites and HLA-DRB1*, HLA-DQA1*, and HLA-DQB1* alleles in Peruvian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 Aug;60(8):791-795.
 34. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 Aug;67(8):1127-1131.
 35. Tamas MM, Felea I, Rednic S. How much difference does the age at onset make in early arthritis patients? Comparison between the ACR 1987 and the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 2012 Sep 7.
 36. Pawlowska J, Smolenska Z, Daca A, Witkowski JM, Bryl E. Older age of rheumatoid arthritis onset is associated with higher activation status of peripheral blood CD4(+) T cells and disease activity. *Clin Exp Immunol* 2011 Feb;163(2):157-164.
 37. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001 Aug;28(8):1809-1816.
 38. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 1999 Mar;38(3):228-234.
 39. Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004 Mar;69:55-65.
 40. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003 Mar 11;107(9):1303-1307.
 41. Mikuls TR, Saag KG. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001 May;27(2):283-303.
 42. Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2005;14(9):679-682.
 43. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005 Mar;52(3):722-732.
 44. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 Mar;32(3):435-442.
 45. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Aug;35(1):8-17.
 46. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med* 2005 May 6;7(7):1-24.
 47. Harrison BJ. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002 Mar;14(2):93-97.
 48. Ruiz-Esquide V, Gomez-Puerta JA, Canete JD, Graell E, Vazquez I, Ercilla MG, et al. Effects of smoking on disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011 Dec;38(12):2536-2539.
 49. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2131-2135.
 50. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistran BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2004 Nov-Dec;28(6):410-415.
 51. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev* 2011 Aug;10(10):582-589.
 52. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010 Nov;62(11):3173-3182.
 53. Chung CP, Giles JT, Petri M, Szklo M, Post W, Blumenthal RS, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2012 Feb;41(4):535-544.
 54. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IM, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2012 May;41(3):186-191.
 55. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertias GK, Kritikos HD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007 Jan;66(1):28-33.
 56. Cefferino C, Maldonado M, Hidalgo A, Arbañil H. Frecuencia del síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoide que acuden a un servicio de reumatología de un hospital nacional. *Rev Peru Reumatol* 2008;14:16-22.
 57. Vega O. Síndrome metabólico en habitantes de la altura que padecen artritis reumatoide. *Rev Peru Reumatol* 2010;16:7-12.
 58. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):378-381.
 59. AA, Hofman DM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000 Jun;59(6):468-477.