

# Prevalencia y severidad de la artritis reumatoidea en la población afrocolombiana de Quibdó

Juan Manuel Anaya, Paula Correa, Rubén D. Mantilla, Fabio Jiménez, Támara Kuffner, Janet M. McNicholl

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de la artritis reumatoidea (AR) en la población afrocolombiana de Quibdó (-110.000 habitantes) y estudiar sus características clínicas, radiológicas e inmunogenéticas. **Métodos.** Un estudio de incidencia hospitalaria (IH) durante 1995 y de prevalencia de período (PP) durante 1996 fue realizado en el Hospital Regional de Quibdó. Las características clínicas y radiológicas (método de Sharp) de los pacientes de Quibdó fueron comparadas con las de pacientes mestizos de Medellín. Los anticuerpos antiqueratina (AKA) se determinaron por inmunofluorescencia indirecta en esófago de rata, el factor reumatoideo total e IgA (FRIGa) se determinaron por turbidimetría y ELISA respectivamente. La tipificación de los genes HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5 y -DQB1, en pacientes y controles de Quibdó, se realizó mediante la técnica de

reacción en cadena de la polimerasa con cebadores de secuencia específica (PCR-SSP). **Resultados:** La IH fue de 0.065 casos por 1.000 personas año. En dieciocho pacientes se diagnosticó la AR (PP: 0.01%, IC 95%: 0.008-0.02). No se observaron diferencias significativas en las características clínicas ni en la presencia de AKA y FRIGa entre pacientes de Quibdó y de Medellín (N=56). Los pacientes de Quibdó presentaron una enfermedad significativamente menos erosiva que los de Medellín (erosiones en pies 0% vs 72%,  $p < 0.001$ , índice de erosiones en manos:  $7.7 \pm 2$  vs  $22 \pm 3.5$ ,  $p = 0.03$ ). No se observaron correlaciones entre AKA o factor reumatoideo (total e IgA) y la progresión de la AR en los pacientes de Quibdó, ni tampoco una asociación con los alelos evaluados. **Conclusión:** La AR en la población afrocolombiana de Quibdó es rara y cuando se presenta es menos severa que en pacientes mestizos. No se asocia a genes HLA-DRB ni DQB1, ni su gravedad a la presencia del factor reumatoideo o de los AKA.

## Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones diartrodiales, caracterizada por hipertrofia de la membrana sinovial, destrucción osteocartilaginosa y deformación articular. Además de las articulaciones, puede comprometer cualquier otro órgano, siendo una enfermedad extraarticular en cerca de 30% de los pacientes (1). A pesar de los avances logrados en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, su etiología es aún desconocida. La AR afecta aproximadamente a 1% de la población caucásica, y en particular a pacientes del sexo femenino (tres veces más que a los hombres) entre la tercera y cuarta décadas de la vida (2,3). Dado el compromiso articular y extraarticular, así como el riesgo de complicaciones tales como infecciones y osteoporosis (4), la AR disminuye considerablemente la calidad de vida

Dr. Juan Manuel Anaya; Lic. Paula Correa; Dr. Rubén D. Mantilla: Unidad de Reumatología; Fabio Jiménez: Estudiante de Microbiología. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Medellín. Dra. Támara Kuffner: Departamento de Inmunología. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC); Dra. Janet M. McNicholl: Departamento de Inmunología. CDC. y División de Reumatología. Facultad de Medicina de la Universidad de Emory. Atlanta, USA.

de los pacientes y tiene en ellos una importante repercusión sobre el estado físico, psicológico y social (5).

Los factores asociados con la expresión clínica de la AR pueden ser divididos en epidemiológicos e inmunopatológicos. Entre los factores epidemiológicos que influyen el curso de la enfermedad en el caso de los pacientes caucásicos, están el sexo masculino, las posibilidades de acceso a los servicios de salud (diagnóstico temprano, tratamiento adecuado), la presencia de enfermedades asociadas (comorbilidad) y el nivel de educación (6, 7). Entre los factores inmunopatológicos sobresalen la asociación al sistema de histocompatibilidad (HLA), la producción de mediadores de la inflamación y de autoanticuerpos (8). En poblaciones caucásicas, la susceptibilidad a la enfermedad está asociada con la presencia de los alelos de histocompatibilidad HLA-DR1 y DR4 que comparten residuos de aminoácidos similares en las posiciones 70-74 de la cadena DRB1 (9,10). Estos alelos son denominados DRB1. Los alelos DRB1 \*0101, \*0404, \*0405, \*0408 y \*0410 están caracterizados por la presencia de la secuencia QRRAA (Q: glutamina, R: arginina, A: alanina) en las posiciones 70-74, mientras que en el alelo DRB1\*0401 estos residuos están conformados por QKRAA (K: lisina) y en el DRB1\*1001 por RRRRAA (11,12). Cada una de estas secuencias QRRAA/QKRAA/RRRAA se denomina "epitope reumatoideo". Se ha postulado que la presencia del epitope reumatoideo influye no sólo la susceptibilidad a la AR, sino también la producción

de factor reumatoideo y la severidad de la enfermedad manifestada por mayor grado de destrucción articular evaluado radiológicamente y por la presencia de manifestaciones extraarticulares tales como nodulosis y vasculitis (10, 12-16).

Sin embargo, la asociación de la AR con antígenos del sistema HLA puede variar con la raza. Así, en pacientes hispanos de Nueva York, como en la mayoría de pacientes afroamericanos de la ciudad de Birmingham (E.U.), la asociación con genes DRB1 no se demostró (11, 17). De la misma manera, en pacientes chilenos de Santiago se informó una leve asociación con DR4; a pesar de que los subtipos más frecuentes fueron DRB1\*0404 y \*0408, en 46% de los casos la susceptibilidad a la enfermedad y la severidad de la misma fueron independientes del epitope reumatoideo (18). Por lo tanto, la raza puede ser otro factor epidemiológico asociado con la expresión clínica de la AR (19, 20).

Los antígenos del HLA-DQ podrían también estar incriminados en la susceptibilidad y el curso de la enfermedad (21). Sin embargo, los pocos trabajos realizados al respecto hasta ahora no han permitido obtener conclusiones definitivas (12).

El factor reumatoideo (FR) es el autoanticuerpo más frecuentemente encontrado en los pacientes con AR (70 a 90%). Corresponde a la presencia de anticuerpos que reaccionan contra la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina G. El isotipo más frecuente de FR es el IgM; sin embargo, es posible observar todos los isotipos (22). El FR isotipo IgA se ha observado

en cerca de 70% de los pacientes con AR (23). El FR IgA en pacientes caucásicos con AR ha sido asociado con la presencia de manifestaciones extraarticulares (24-26) y con mayor grado de erosiones óseas (26-28).

Se han estudiado también otros autoanticuerpos en pacientes con AR, entre los cuales los anticuerpos antiqueratina (AKA) han demostrado ser altamente específicos de la enfermedad (95%). Estos anticuerpos reconocen proteínas de la filagrina de la epidermis humana y proteínas relacionadas con la filagrina de las células epiteliales de la mucosa bucal (29). Los mecanismos que inducen la presencia de estos autoanticuerpos así como la patogenia de los mismos, son desconocidos. Además de su especificidad, los AKA han sido asociados en pacientes caucásicos con la actividad de la enfermedad y con la presencia de manifestaciones extraarticulares (30).

El estudio de los factores que influyen el curso de la AR en distintas poblaciones permite una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, con consecuencias en el campo terapéutico y de la salud pública. Quibdó, la capital del departamento del Chocó, está habitada en su gran mayoría por afrocolombianos cuyos ancestros provinieron de la costa oeste del África, en particular de Guinea, Senegal y Malí (31). Por considerar que Quibdó es un núcleo interesante para el estudio de las características clínicas e inmunogenéticas de la AR en individuos afrocolombianos, y dados los pocos trabajos que sobre la enfermedad han sido realizados en poblaciones

afroamericanas (11, 19, 32-34), llevamos a cabo un trabajo epidemiológico, clínico, radiológico e inmunogenético de la AR en su población.

### Material y métodos

#### *Pacientes*

Entre enero y diciembre de 1996 se realizó un estudio de prevalencia de período (35) en la ciudad de Quibdó, cuya población aproximada para ese año era de 110.000 habitantes, en su gran mayoría afrocolombianos (36). Para tal fin se creó una consulta de reumatología en el Hospital Regional San Francisco de Asís (Quibdó), centro de atención primaria, secundaria y terciaria. Se realizaron cuatro sesiones de consulta, cada tres meses, de tres días de duración cada una. Los individuos afrocolombianos mayores de 18 años que presentaban o habían presentado artralgia después de los 16 años, fueron invitados a participar gratuitamente. A cada individuo con artralgia se le pidió que asistiera a la consulta acompañado de una persona del mismo sexo y edad similar ( $\pm 5$  años), sin historia de artralgia, que no fuese familiar hasta el tercer grado de consanguinidad ni trabajador del área de la salud (controles). La información de esta consulta se hizo a través de los médicos del hospital, del Seguro Social, de las cajas de compensación, y por intermedio de afiches y mensajes radiales. A todas las personas que acudieron a la consulta por artralgia se les practicaron radiografías de manos y pies en anteroposterior (AP). La confirmación del estado de salud de cada individuo control fue establecida por interrogatorio y examen físico. El presente estudio

contó con la aprobación de la dirección del Hospital San Francisco de Asís, en Quibdó, y del Comité de Ética de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), en Medellín.

Para establecer la incidencia hospitalaria durante el año de 1995 (36), se revisaron todos los registros e historias clínicas de la consulta externa del Hospital San Francisco de Asís de ese año, teniendo como criterios de selección la presencia de artralgia o artritis. Los pacientes identificados fueron vistos en consulta médica y se estableció su diagnóstico. Todos los pacientes se clasificaron de acuerdo con los criterios para AR del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (37), sin exclusión de sexo, ni estado socioeconómico. A los pacientes y controles se les solicitó autorización oral para tomar una muestra de sangre, con el fin de obtener suero y ácido desoxirribonucleico (ADN).

#### *Estudio clínico*

Cada paciente fue evaluado en función de su edad, sexo, nivel de educación, estado civil, empleo, antecedente familiar de enfermedad autoinmune y comorbilidad. Además, el estado de la enfermedad fue evaluado en cada uno de acuerdo con los criterios del ACR (38): índice articular, número de articulaciones dolorosas, escala de dolor, estado de salud y presencia o ausencia de manifestaciones extraarticulares.

#### *Estudio radiológico*

Las radiografías de manos y pies fueron numeradas y leídas por pares de acuerdo con criterios previamente establecidos (39). En resumen, las articulaciones

examinadas fueron evaluadas de acuerdo con el grado de erosión y de pinzamiento. El grado de erosión se calificó de cero a cinco, dividiendo cada articulación en un cuadrante. Se asigna un punto a cada paite comprometida del cuadrante. El valor de cinco equivale a la destrucción completa. El grado de pinzamiento es calificado de cero a cuatro, así: 1 = pinzamiento focal o dudoso, 2 = pinzamiento <50%, 3 = pinzamiento >50%, 4 = anquilosis. La suma total de las erosiones y del pinzamiento corresponde al índice de erosión y de pinzamiento respectivamente; la suma de los dos equivale al índice radiológico (llamado "Índice de Sharp").

#### *Estudio comparativo de los pacientes afrocolombianos de Quibdó con pacientes mestizos de Medellín*

Las características clínicas, las radiológicas y la presencia y títulos de anticuerpos en los pacientes de Quibdó fueron comparados con los de un grupo de pacientes mestizos de Medellín, evaluados de la misma manera. Se consideró como mestizo al mismo grupo que se denomina mixto. Para fines prácticos, se definió como mixto aquel individuo que siendo nativo colombiano y de padres colombianos, no fuera afrocolombiano, ni caucásico (padre y madre europeos o norteamericanos), ni indígena (perteneciente a una tribu).

#### *Muestras Biológicas*

Prevía información a cada paciente y cada control sobre el carácter del presente estudio y una vez obtenido el consentimiento verbal, se tomaron 21 cc de sangre que fueron repartidos así: 14 cc

en dos tubos de 10 cc tratados con ácido etilén-diamino-tetracético (EDTA) para posterior extracción de ADN y 7 cc en un tubo seco de 10 cc para posterior extracción del suero.

**Sueros.** El suero fue obtenido por centrifugación de la sangre total a 2.000 r.p.m. luego de haberla dejado a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente fue congelado en alícuotas a -20°C hasta su análisis.

**Acido desoxirribonucleico (ADN).** Las muestras de sangre periférica anticoagulada fueron centrifugadas a 3.000 r.p.m. durante 15 minutos, para extraer de allí el botón de leucocitos, del cual se extrajo el ADN por la técnica de "salting out" (40), que permite extraer ácidos nucleicos por medio de la precipitación con sales y etanol, bajo condiciones de esterilidad. El ADN obtenido fue resuspendido en Tris EDTA al 1% y almacenado a 4°C. Cada una de las muestras de ADN fue medida por espectrofotometría (Beckman, DU-65 Memory PACTM Module, E.U.) a una longitud de onda de 260 y 280 nm para determinar su concentración y pureza. El ADN fue conservado a 4°C hasta su análisis. Antes de la tipificación, el ADN se corrió en un gel de agarosa al 1% y se revisó para descartar su degradación.

#### *Autoanticuerpos*

**Factor reumatoideo total.** Su detección fue efectuada por turbidimetría (anализador bioquímico RA-50, Ames, Technicon, Madrid, España), utilizando el estuche comercial "Rheumatoid factors turbidimetry" (BioSystems, S.A., Barcelona, España). Los anticuerpos anti-

nucleares fueron determinados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEp-2 (41). **Factor reumatoideo isotipo IgA (FR-IgA).** La detección y cuantificación del FR-IgA se realizó por método inmunoenzimático (ELISA) utilizando el estuche comercial "Rheumatoid factor-IgA ELISA" (IMMCO Diagnostics, NY, NY, E.U.). En resumen, el suero de los pacientes, a una dilución 1:101, se adicionó a los platos de ELISA previamente cubiertos con inmunoglobulinas humanas de isotipo IgG. Las proteínas del suero que no reaccionaran con el antígeno (IgG) fueron removidas lavando los platos tres veces con PBS. La unión de los anticuerpos fue detectada al adicionar a cada pozo el conjugado anti-IgA humana/fosfatasa alcalina. Luego se adicionó el sustrato específico para la enzima, pNPP; la presencia del FR-IgA fue visualizada por un cambio en el color producido por la conversión del sustrato. Los platos fueron leídos a 405 nm de longitud de onda (lector de ELISA BIO-RAD modelo 550, Meiville, NY, E.U.). Para la determinación de las concentraciones del FR-IgA se realizó una curva de calibración entre la absorbancia y la concentración en unidades por mililitro, utilizando diluciones seriadas de un calibrador con una concentración conocida.

**Anticuerpos antiqueratina (AKA).** La presencia en suero de estos anticuerpos se determinó mediante IFI sobre el tercio medio de esófago de rata, el cual es considerado como el mejor sustrato para su detección (42). Se utilizó el estuche comercial "Anti-Keratin antibody (AKA)" (IMMCO Diagnostics, NY, NY,

E.U.), siguiendo las indicaciones de la casa manufacturera. En resumen, los sueros (diluidos 1:10) fueron incubados sobre cortes de tercio medio de esófago de rata para permitir la unión de los anticuerpos al tejido. Los anticuerpos inespecíficos fueron removidos mediante lavado con PBS. La unión de los AKA de la clase IgG se detectó mediante la adición de anti-IgG humana conjugada con fluoresceína. La reacción se observó al microscopio de fluorescencia y la presencia de AKA se demostró por la fluorescencia de color verde manzana en el estrato córneo del epitelio de la mucosa.

#### *Estudio del HLA*

La tipificación se realizó usando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con "primers" o cebadores de secuencia específica (PCR-SSP) para identificar haplotipos del HLA DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 y DQB1 (laboratorio para la tipificación de tejidos y ADN, Universidad de California en Los Angeles-UCLA, E.U.).

**Condiciones de la PCR-SSP.** La amplificación de loci específicos fue realizada por medio de 24 mezclas de cebadores. Se utilizaron 18 mezclas para el DRB y 6 mezclas para el DQB1 (laboratorio para la tipificación de tejidos y ADN, Universidad de California en Los Angeles-UCLA, E.U.) (43), cada una de las cuales amplifican las diferentes regiones polimórficas del exón 2 del complejo mayor de histocompatibilidad. Cada mezcla de estos cebadores posee entre 20 y 30 bases que amplifican bandas entre 53 y 280 pb, según los alelos a los que corresponde la mezcla (43).

El volumen final de la reacción de PCR fue de 10,2 µl. Las condiciones para la amplificación del ADN fueron 5 µl de la mezcla de cebadores y 5,2 µl de la mezcla principal, que es una mezcla única, preparada para las 24 reacciones necesarias de cada muestra de ADN. Esta mezcla principal contiene 6 µg de ADN genómico (0,22 µg para cada reacción), 15 µl de β-actina como control positivo interno y agua destilada desionizada. El volumen total de esta mezcla principal fue de 133 µl, al que se le agregaron 2,5 µl de la polimerasa Taq (Perkin-Elmer Cetus. Corp., Norwalk, CT, E.U.). Una vez preparada la reacción, se llevó al termociclador (PTC-100. MJ-Research, E.U.) y se sometió a una temperatura de desnaturalización de 94°C durante 5 minutos, y luego a 32 ciclos más, a temperaturas de 94°C por 15 segundos, 58°C por 30 segundos y 73°C por 30 segundos (43). Los productos de la PCR se analizaron en un gel de agarosa al 3% (Nusieve Agarose, FMC. Bioproducts, Rockland, ME, E.U.) y luego por medio de bromuro de etidio fueron visualizados en un trasiluminador de luz ultravioleta (Fotodyne, New Berlin, WI, E.U.) y fotografiados con un rollo Polaroid, para hacer el posterior análisis de las bandas que aparecieron en cada fotografía.

#### *Análisis estadístico*

Se creó para cada paciente un registro individual, en el cual fueron incluidas cada una de las variables consideradas anteriormente. Para el análisis de los antígenos del sistema HLA se calcularon las frecuencias génicas y alélicas mediante el mé-

todo de Haldañe (44). Los resultados se muestran en promedios ± error estándar, o en porcentajes. Las diferencias entre porcentajes fueron analizadas mediante la prueba de Chi cuadrado. Las diferencias en promedios se evaluaron mediante pruebas paramétricas o no paramétricas, de acuerdo con el resultado de la prueba de normalidad, utilizando la prueba de Student o de Mann-Whitney. Las correlaciones se establecieron por la prueba de Spearman o de Pearson (35). En todos los casos el nivel de significancia fue <0.05.

#### **Resultados**

##### *Incidencia hospitalaria y prevalencia de período*

Se revisaron los registros de consulta externa (N=3044) del año 1995, en el cual 41 pacientes (1.35%) consultaron por artralgia o artritis. Luego de revisión de la historia clínica y contacto personal, se determinó que sólo dos correspondían a AR. La incidencia hospitalaria fue de 0.65 casos por 1000 personas año.

Se atendieron 321 personas con artralgia (0.3% de la población general; IC 95%: 0.28-0.3) y 207 controles (individuos sin artralgia), en total 528 personas. A todas las personas con artralgia se les practicaron radiografías de manos y pies en AP. De los 321 individuos con artralgia, se sospechó AR en 20 y de éstos, 18 fueron clasificados de acuerdo con los criterios del ACR (37). Considerando una población aproximada de 110.000 habitantes (36), la prevalencia de período en la población general fue de 0.01% (IC 95%: 0.008-0.02).

##### *Características clínicas y radiológicas*

El grupo de pacientes con AR de Quibdó fue comparado con un grupo de 56 pacientes mestizos de Medellín apareados por edad y duración de la enfermedad. Las características clínicas de ambos grupos están resumidas en la Tabla 1. A pesar de que el porcentaje de pacientes seropositivos para el factor reumatoideo fue similar en pacientes afrocolombianos y en mestizos, en estos últimos se observaron títulos más altos ( $200 \pm 38.7$  vs  $484 \pm 153$  U/ml,  $p=0.01$ ). Ningún paciente de Quibdó presentó anticuerpos antinucleares. Tres pacientes de Quibdó recibieron tratamiento de fondo mientras que todos los pacientes de Medellín recibieron al menos uno (antimaláricos, sales de oro o metotrexate) ( $p<0.02$ ). Los pacientes afrocolombianos de Quibdó presentaron una enfermedad menos erosiva en las manos que los mestizos de Medellín y no presentaron erosiones en las articulaciones metatarsofalángicas (Tabla 2).

En el grupo afrocolombiano de Quibdó se observó una correlación significativa entre el FR total y el FR IgA ( $r=0.6$ ,  $p=0.01$ ), así como entre la duración de la enfermedad y el índice radiológico total ( $r=0.5$ ,  $p=0.02$ ). Por el contrario, no se observaron correlaciones significativas entre el FR (total e IgA) y el estado de salud evaluado por el cuestionario adaptado ("modified health assessment questionnaire"), el índice articular (número de articulaciones con sinovitis) y la progresión radiológica. De la misma manera no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con AKA positivo

## Artritis reumatoidea en población afrocolombiana

Característica	AR Quibdó N=18	AR Medellín N=56	P
Sexo, m:f	3:15 (83%)	6:50 (89%)	NS
Edad, años.	50.7 ± 3.6	47.3 ± 1.9	NS
Edad al inicio de la AR	44.6 ± 3.5	40 ± 1.8	NS
Duración de la AR, años	6.1 ± 1.4	7.2 ± 1	NS
FR (+)*	14 (78%)	48 (86%)	NS
Títulos del FR, U/ml	200 ± 38.7	484 ± 153	0.01
FR IgA (+)**	13/13 (100%)	41/48 (85.4%)	NS
Títulos de FR IgA, U/ml	71 ± 8.3	83 ± 8.4	NS
AKA(#)	61%	66.6%	NS
Antecedente de malaria	16.6%	3.6%	NS
Estado civil (casado)	67%	72%	NS
Forma de Presentación			NS
Monoarticular	31%	37.5%	
Oligoarticular	19%	8.3%	
Poliarticular	50%	54.2%	
Comorbilidad	28%	36.5%	NS
Presencia de MEA	12%	25.5%	NS
Nivel de Educación			NS
Primaria	39%	41%	
Bachillerato	44%	16%	
Universidad	17%	43%	
Índice articular	5.7 ± 0.6	6.02 ± 0.5	NS
MHAQ	1.7 ± 0.13	1.76 ± 0.1	NS

Abreviaciones: AR: artritis reumatoidea, FR: factor reumatoideo, AKA: anticuerpos antiqueratina, MEA: manifestaciones extraarticulares, MHAQ: cuestionario de salud ("modified health assessment questionnaire"), NS: No significativo

(\* Por turbidimetría, (+) > 40 U/ml, (\*\*) Por ELISA, (+) > 20 U/ml, (#) Por IFI (ver texto para detalles).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas e inmunológicas de pacientes afrocolombianos de Quibdó y mestizos de Medellín con AR.

	Quibdó N=18	Medellín N=56	p
Índice total en manos(*)	37.4 ± 6.6 (0 - 81)	62 ± 8.6 (1-224)	0.09
Índice de pinzamiento en manos(*)	28.7 ± 5.8 (0-74)	40.4 ± 4.7 (1-123)	0.2
Índice de erosión en manos(*)	7.7 ± 2 (0-26)	22 ± 3.5 (0-101)	0.03
Erosiones en MTF(**)	0%	72%	<0.001

\* De acuerdo al método de Sharp (39)  
\*\* MTF: articulaciones metatarsofalángicas.

**Tabla 2.** Análisis radiológico de pacientes afrocolombianos de Quibdó y mestizos de Medellín con AR.

o negativo en cuanto al índice radiológico y las características clínicas.

### Estudio del HLA-DRB y -DQB1 en pacientes afrocolombianos de Quibdó

El grupo de pacientes con AR (n=16, dos muestras de ADN no fueron analizadas) fue comparado con un grupo control de individuos sanos apareado por sexo y edad de la misma zona urbana de Quibdó (n=30). Las frecuencias alélicas del HLA-DRB y -DQB1 en pacientes y controles no fueron significativamente diferentes (p>0.05 en todos los casos) (Tablas 3-7). Sólo un paciente de Quibdó fue portador del epítipo reumatoideo (DRB1\*0405) mientras que éste fue observado en dos individuos sanos controles de Quibdó (DRB1\*0101 y DRB1\*1001) (Tabla 3).

### Discusión

En el presente estudio observamos que la AR es rara en la población afrocolombiana de Quibdó, y que cuando se presenta es menos severa que en mestizos, no se asocia a la presencia del epítipo reumatoideo, ni su gravedad al FR (total e IgA) o a la presencia de AKA.

A pesar de que el patrón de oro para evaluar la prevalencia de las enfermedades sea el muestreo domiciliario (35), el estudio de prevalencia de período, junto con el de incidencia hospitalaria permite una aproximación al objetivo, más aun si se tiene en cuenta que el Hospital Regional de Quibdó es el principal centro asistencial de esa ciudad. Es importante recalcar que se hizo un esfuerzo grande en sensibilizar a toda la población urbana de

Quibdó para participar en el presente trabajo; sin embargo, es posible que algunos pacientes hayan podido excluirse involuntariamente, en particular aquéllos que no tienen contacto con un médico, no oyen la radio, ni leen los afiches.

La ausencia de erosiones en las articulaciones metatarsofalángeas, el compromiso menos erosivo en las manos (Tabla 2) y el número significativamente menor de pacientes de Quibdó que fueron tratados con agentes modificadores de la enfermedad, indican que la enfermedad en esta población es menos severa que en los pacientes mestizos de Medellín. Es importante señalar que el tiempo de evolución de la enfermedad fue similar en ambos grupos (Tabla 1). Previamente ha sido demostrado que las erosiones óseas en las manos se asocian con la gravedad de la AR (45). De manera similar, la ausencia de compromiso erosivo en los pies ha sido señalada como un factor de buen pronóstico de la enfermedad (46).

Se han publicado tres estudios comparativos en los que se han incluido pacientes de raza negra (34, 47, 48). López-Méndez y col (34) no observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico y radiológico entre pacientes afroamericanos de la ciudad de Birmingham en E.U. y pacientes caucásicos norteamericanos. Sin embargo, este estudio no permite una comparación precisa entre los grupos, dado su carácter retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas hechas por diferentes investigadores (34). MacGregor y col (47) observaron una baja prevalencia de la AR en individuos negros de Man-

Alelos	Pacientes	Controles
DR1 *0101		0.020
*0102/04	0.065	0.034
DR2 *15—	0.032	0.106
*1503	0.065	
*1601/03/04		0.034
*16—		0.034
DR3 *0301	0.032	0.034
*0302	0.032	0.052
*0302/09	0.065	
*03—		0.063
DR4 *0423	0.032	0.034
*0405	0.032	
*04—		0.020
DR5 *1101	0.032	0.020
*1103	0.065	
*11—	0.099	0.125
*1201/03	0.032	
*1201/03/05	0.065	
DR6 *1302	0.032	
*13—	0.065	0.164
*1418	0.032	
*1419	0.032	
*1412/18/21	0.032	
*14—		0.087
DR7 *0701	0.065	0.184
DR8 *0804		0.020
*0804/12	0.032	
*0804/15	0.032	
*08—		0.020
DR9 *0901	0.032	0.020
*0901/02	0.032	
DR10 *1001		0.020
	N=32 (**)	N=60
(*) No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas señaladas de pacientes afrocolombianos y las de los controles de Quibdó apareados por sexo y edad. (**) El tamaño de la muestra corresponde al número de alelos.		

Tabla 3. HLA-DRB1 en pacientes afrocolombianos de Quibdó con AR (\*)

Alelos	Pacientes	Controles
*0101	0.293	0.184
*0201		0.020
*0202		0.034
*0202/03	0.032	
*02—		0.087
*0301	0.099	0.106
	N=16 (**)	N=30
(*) No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas señaladas de pacientes afrocolombianos y las de los controles de Quibdó apareados por sexo y edad. (**) El tamaño de la muestra corresponde al número de alelos.		

Tabla 4. HLA-DRB3 en pacientes afrocolombianos de Quibdó con AR (\*)

Alelos	Pacientes	Controles
*0101/02/03/04	0.25	0.204
	N=16 (**)	N=30
(*) No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas señaladas de pacientes afrocolombianos y las de los controles de Quibdó apareados por sexo y edad. (**) El tamaño de la muestra corresponde al número de alelos.		

Tabla 5. HLA-DRB4 en pacientes afrocolombianos de Quibdó con AR (\*)

Alelos	Pacientes	Controles
*0101	0.065	0.052
*0104	0.032	
*0101/05		0.020
*0201/02/04		0.034
	N=16 (**)	N=30
(*) No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas señaladas de pacientes afrocolombianos y las de los controles de Quibdó apareados por sexo y edad. (**) El tamaño de la muestra corresponde al número de alelos.		

Tabla 6. HLA-DRB5 en pacientes afrocolombianos de Quibdó con AR (\*)

Artritis reumatoidea en población afrocolombiana

Alelos	Pacientes	Controles
*0201/02	0.250	0.247
*0301	0.134	0.089
*0302	0.032	0.089
*0305	0.032	
*0301/04	0.065	0.034
*0302/03	0.032	0.052
*0401/02		0.052
*0501	0.065	0.020
*0503		0.052
*0602		0.052
*0603	0.099	
*0604	0.065	
*06—	0.210	0.226
	N=32 (**)	N=60

(\*) No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas señaladas de pacientes afrocolombianos y las de los controles de Quibdó apareados por sexo y edad  
 (\*\*) El tamaño de la muestra corresponde al número de alelos.

Tabla 7. Frecuencias alélicas en pacientes afrocolombianos de Quibdó con AR (\*).

<p><b>Factores Genéticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El riesgo atribuible de los genes HLA-DRB1 es de 35%. Estos genes están asociados también con la gravedad de la enfermedad.</li> <li>• Otros genes pueden estar asociados al haber sido heredados en desequilibrio de enlace, actuar aisladamente, o en epistasis.</li> <li>• La asociación genética de la AR varía con la raza (ver texto para detalles).</li> </ul>
<p><b>Factores Ambientales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dieta.</b> No existe evidencia científica sobre factores dietéticos que favorezcan la aparición de la AR.</li> <li>• <b>Infecciones.</b> Varios agentes han sido estudiados (Mycoplasma, HTLV-I, Proteus, Virus Epstein-Barr, Parvovirus, virus de la Hepatitis C), sin resultados definitivos.</li> <li>• <b>Agentes tóxicos.</b> Sin evidencia científica comprobada.</li> </ul>
<p><b>Factores Hormonales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papel protector del embarazo y de los anticonceptivos orales, cuyos mecanismos son parcialmente conocidos.</li> <li>• Bajos niveles de testosterona y altos de prolactina en ciertos pacientes con AR.</li> <li>• Efecto benéfico del tratamiento hormonal (testosterona) o de la inhibición hormonal (bromocriptina) en algunos pacientes.</li> </ul>

Tabla 8. Resumen de la epidemiología analítica de la artritis reumatoidea evaluada en pacientes caucásicos.

Autor y Año	Ref.	Población	Edad	Prevalencia (%)
Lawrence et al. 1966	32	Kingston, Jamaica	35-64	1.9
Muller et al. 1972	54	Igbo-ora e Isherien, Nigeria, y Cavalla, Liberia	5+	1.0
Beighton et al. 1975	55	Tribu Tswana, Phokeng, Africa del Sur	15+	0.12
Solomon et al. 1975	56	Soweto, Africa del Sur	15+	0.9
Meyers et al. 1977	57	Tribu Transkei, Xhosa, Africa del Sur	15+	0.68
Moolenburgh et al. 1986	58	Lesotho	15+	0.3
Brighton et al. 1988	59	Area rural de Venda, Africa del Sur	18+	0.03
Silman et al 1993	60	Igbo-ora, Nigeria	18+	0.0
MacGregor et al. 1994	47	Manchester, Inglaterra	18	0.29
Mijiyawa et al. 1994	61	Lomé, Togo	18+	0.4(*)
Presente estudio		Quibdó, Colombia	18+	0.01

(\*) Prevalencia hospitalaria.  
 NOTA: Los estudios realizados luego de 1987 utilizaron los mismos criterios de clasificación de pacientes (referencia 37)

Tabla 9. Estudios de prevalencia de la artritis reumatoidea en raza negra.

chester; dado el número reducido de pacientes, no se compararon las características clínicas ni radiológicas de la enfermedad con la población blanca control. Chikanza y col (48) observaron que la AR en pacientes caucásicos británicos fue más severa que en pacientes de raza negra de Zimbabwe. Este estudio fue llevado a cabo por un mismo investigador, y los pacientes fueron apareados por edad, sexo y duración de la enfermedad (48). Un estudio transversal, no comparativo, realizado por un mismo investigador, en pacientes afroamericanos de New Orleans, E.U., sugirió que la AR en esta población era menos severa que en pacientes caucásicos informados previamente (19).

Los estudios epidemiológicos en AR han sido influenciados por la heterogeneidad de la enfermedad, los distintos criterios usados para clasificar a los pacientes y el tipo de población estudiada (población hospitalaria o general). La epidemiología de la AR puede ser estudiada desde el punto de vista descriptivo (distribución de la enfermedad de acuerdo con la edad, el sexo, la geografía; Tabla 1), o analítico (factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la enfermedad; Tabla 8) (3, 49). La más alta prevalencia de AR ha sido observada en tribus de Estados Unidos tales como los Yakima 6% (50), los Chippewa 5.3% (51) y los Pima 5.3% (52). Las más bajas prevalencias de la AR, tal como lo confirma este estudio, han sido observadas en poblaciones de raza negra, tanto de Africa como de otras regiones (Tabla 9) (33, 47, 53-61); esto se atribuye a la rareza del epitope reumatoideo (53,60). El epitope



reumatoideo ha sido asociado también a la gravedad de la enfermedad (10, 12-16); por lo tanto, es probable que la rareza y el carácter benigno de la enfermedad en pacientes de Quibdó se deba, al menos en parte, a la ausencia de éste. No obstante, tal como será discutido adelante, otros genes distintos al HLA pueden estar involucrados en la susceptibilidad y en la gravedad de la AR.

Aunque el papel que juegan las moléculas HLA de clase II-a las que pertenecen el HLA-DRB y el DQB1- en el desarrollo de enfermedades autoinmunes tales como la AR no haya sido completamente esclarecido, evidencia experimental sugiere que estas moléculas presentan autoantígenos que activan los linfocitos T autorreactivos (62). Además, las moléculas HLA de clase II podrían presentar péptidos virales o bacterianos que activen linfocitos T o B, mediante el mecanismo del mimetismo molecular (63). La presentación de un autoantígeno dependería de la carga observada en los aminoácidos que están entre las posiciones 70 y 74 de la tercera región hipervariable de la cadena DR $\beta$  y que se sitúan en el residuo de anclaje P4 de la cadena. Así, una carga negativa en P4 favorecería la presentación de péptidos patogénicos involucrados en la AR (64). En la AR el riesgo atribuible a los genes HLA-DRB 1 es de 35%, es decir, la proporción de la enfermedad que puede ser explicada por una característica particular, en este caso los genes HLA-DRB 1 que tienen el epitope reumatoideo (65-67). Sin embargo, otros genes pueden conferir susceptibilidad a la en-

fermedad actuando aisladamente o en conjunto al estar en desequilibrio de enlace (heredados en bloque), o actuando en epistasis (sinergia) con los genes HLA-DRB 1. Entre éstos están los genes de la región variable de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor del linfocito T: AV5S1\*01/01 (68), BV6S7\*1, BV13S5P\*1 y BV12S4\*2 (69). los genes del sistema HLA-DMA tal como el HLA-DMA\*0103 (70) y los genes que codifican para citoquinas (71, 72). Recientemente, se observó una asociación entre el gen D6S285\*5, cercano al gen de la prolactina, y pacientes con AR de sexo femenino portadoras del HLA-DRB 1\*0401 (73), lo que sugiere que genes cercanos a los de las hormonas o de aquellas hormonas que están involucradas en la patogénesis de la AR (74), puedan ser importantes en la inmunogenética de la enfermedad.

Por otra parte, pueden existir genes protectores de la AR, tal como ha sido sugerido en poblaciones japonesas, en donde el HLA-DRB 1\*1302 fue observado más frecuentemente en individuos sanos que en pacientes (75), o en pacientes con enfermedad poco severa (76). En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas entre pacientes y controles (Tablas 3 a 7); por lo tanto, no se encontraron genes de gravedad ni de protección. En pacientes afroamericanos de Atlanta, E.U., no se encontró asociación entre el epitope reumatoideo o cualquier alelo DR o DQ y las manifestaciones extrarticulares, el grado de erosiones óseas o la necesidad de cirugía ortopédica por la AR (77). Similares resultados fueron observados en pacientes

afroamericanos de Birmingham, USA (11).

Los alelos DRBP1503, DRB1\*0701 y DQB1\*0201/02 fueron observados en una alta frecuencia, tanto en los pacientes como en los controles de Quibdó (Tablas 3 y 7), lo que confirma los resultados de la Expedición Humana (78).

Otros factores que pueden influenciar el curso de la enfermedad, tales como el FR IgA y los AKA, fueron evaluados en este estudio, sin observarse influencia de éstos en la gravedad (medida por la progresión radiológica), ni en la actividad de la enfermedad (medida por el índice articular y el cuestionario del estado de salud). Estos resultados, dado el carácter transversal del estudio, indican ausencia de asociación y no de predicción (79). Es interesante anotar que en Quibdó, todos los pacientes seropositivos para el FR total lo fueron para el FR IgA. Resultados de la Expedición Humana mostraron que los individuos afrocolombianos del Chocó tienen una alta producción de IgA (Dr. Julio Latorre, comunicación personal), sugiriendo que la respuesta IgA de los pacientes de Quibdó podría ser genéticamente dirigida e influenciada por el medio ambiente.

Finalmente, no se observaron diferencias significativas entre pacientes de Quibdó y de Medellín con respecto al antecedente de malaria (Tabla 1). En efecto, un factor protector de las infecciones parasitarias contra el desarrollo de la AR ha sido sugerido en poblaciones tropicales (53).

En conclusión, nuestro estudio confirma la heterogeneidad de

la AR en función del grupo étnico evaluado y resalta la necesidad de investigar los diferentes factores asociados con la susceptibilidad y la gravedad de la AR en la población colombiana, antes de extrapolar resultados obtenidos en poblaciones distintas a la nuestra.

#### Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los doctores Gonzalo González y Pedro L. Alvarez, así como a las enfermeras de la consulta externa del Hospital San Francisco de Asís en Quibdó, por su colaboración en el desarrollo del estudio. Paula Correa es beca de Colciencias en el programa "Jóvenes Investigadores". Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Salud y Laboratorios Specia.

#### Summary

**Introduction and objective:** Rheumatoid arthritis (RA) has an increased prevalence in the Northern hemisphere, among Caucasians (~ 1%). RA morbidity may be associated to HLA-DRB1 genes carrying the rheumatoid epitope, to IgA rheumatoid factor (IgARF), and to the presence of anti-keratin antibodies (AKA). At the Hospital San Francisco de Asís (primary to tertiary care center), we determined the hospital incidence (HI) and prevalence of RA in African-Colombians in Quibdo (population ~ 110,000; mostly black). We also compared the clinical spectrum of disease in African-Colombians RA from Quibdo with Mestizo RA from Medellín.

**Methods:** To determine the HI, all the out-patient charts for 1995 were reviewed (N=3044). Period prevalence (PP) during 1996 (Jan-Dec) was assessed by stratified sampling of all the African-Colombians individuals aged 18+ having arthralgia. Participants completed a survey

and a pretested standard questionnaire, had hands and feet X-ray and provided a blood sample. Total and IgA RF were measured by turbidimetry and ELISA, respectively; AKA were assessed by IFI on rat esophagus. HLA-DRB and DQB1 alleles were determined by SSP-PCR.

**Results:** The HI was 0.65 cases per 1000 person years. There were 321 individuals with arthralgia (0.3%; 95% CI: 0.28 - 0.3) 18 from whom fulfilled the 1987 ARA criteria for RA (PP in the general population: 0.01%; 95% CI: 0.008-0.02). Comparisons showed no significant differences between African-Colombians and Mestizo patients (N=56) in the presence of rheumatoid factor (total and IgA), AKA, age at onset, type of onset (mono, oligo or polyarticular), extra-articular manifestations, formal education level and malaria. However, African-Colombians patients had a lower Sharp's hand erosion score than Mestizo patients ( $7.7 \pm 2$  vs.  $22 \pm 3.5$ ;  $p=0.03$ ), and had no feet erosions (0% vs. 72%,  $p<0.01$ ). There was no association between any HLA allele and RA nor between autoantibodies and progression of the disease in African-Colombians patients.

**Conclusion:** These results suggest that RA in African-Colombian patients from Quibdo is rare, may be less severe in terms of radiographic damage than in Colombian-Mestizo patients, and lack of association to HLA-DRB and -DQB1 alleles. Additionally, rheumatoid factor (total and IgA) and AKA are not markers of progression and activity of the disease in this population.

#### Referencias

1. Peña Cortés MA. Compromiso extra articular. En: Peña Cortés MA, ed. Artritis Reumatoidea. Treinta años de experiencia. Santa Fe de Bogotá: Editorial Servioffset; 1997: 67-75
2. Silman AJ, Hochber MC. Rheumatoid arthritis. En : Silman AJ, Hochber MC, eds. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. New York: Oxford University Press; 1993: 7-68.
3. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:589-604
4. Anaya JM. Remodelado óseo. Osteoporosis y artritis reumatoidea. *Acta Med Colomb* 1993;18: 304-313.
5. Wolfe F, Pincus T. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Assessment, Outcome, and Treatment. New York: Marcel Dekker, 1994.
6. Pincus T, Callahan LF. Quantitative measures to assess, monitor and predict morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Balliere's Clin Rheumatol* 1992; 6: 161-191.
7. Fürst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 309-319.
8. Henderson B, Edwards J, Pettipher R. Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis. Orlando: Academic Press. 1995.
9. Gao X, Olsen NJ, Pincus T, Stasny P. HLA-DR alleles with naturally occurring aminoacid substitutions and risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 939-946.
10. Weyand CM, Hicok KG, Conn DL, Goronzy J. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 801-806.
11. McDaniel DO, Alarcón GS, Pratt PVV, Reveille JD. Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope). *Ann Intern Med* 1995;123: 181-187
12. Wagner V, Kaltenhauser S, Sauer H, et al. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 341-351.
13. MacGregor A, Ollier W, Thomson W, Jawaheer D, Silman A. HLA-DRB1\*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol* 1995;22: 1032-1036.
14. Moreno I, Valenzuela A, García A, Yélamos J, Sánchez B, Hernández W. Association of the shared epitope with radiological severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 6-9.
15. Hall FC, Weeks DE, Camilleri JP, et al. influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis. *QJM* 1996;11: 821-829.

16. Travaglio-Encinoza A, Anaya JM, Dupuy diAngeac A, Sany J, Reme T. TCR v $\beta$  selection from a DRB1\*0401/\*0101 rheumatoid arthritis patient complicated with a CD8+ T-cell infiltrated rheumatoid pericarditis. *J Rheumatol* 1994; **21**: 1373-1375.
17. Budhai L, Zhang M, Haramati N, Keiser HD, Davison A. HLA-DRB1 and DQB typing of hispanic american patients with rheumatoid arthritis: the "shared epitope" hypothesis may not apply. *J Rheumatol* 1996; **23**: 1363-1368.
18. Nicovani S, Massardo L, et al. Influence of the HLA-DRb shared epitope on susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Ann Rheum Dis* 1997; **56**: 191-193.
19. Anaya JM, Rosier D, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis in American Blacks. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**: 782-783.
20. Drosos AA, Lanchbury JJ, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992; **35**: 745-748.
21. Zanelli E, Gonzalez-Gay MA, David CS. Could HLA-DRB1 be the protective locus in rheumatoid arthritis? *Immunol Today* 1995; **16**: 274-278.
22. Schrohenloher RE, Bridges SL, Koopman WJ. Rheumatoid factor. En: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997: 1109-1130.
23. Pillemer SR, Reynolds WJ, Yon SJ, Perera M, Newkirk M, Klein M. IgA related disorders in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; **14**: 880-886.
24. Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, Valdimarson H. Prospective study of early rheumatoid arthritis. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1984; **43**: 673-678.
25. Jonsson T, Arinbjarnarson S, Thors-teinsson J, et al. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; **24**: 372-375.
26. Jorgensen C, Legouffe MC, Bologna C, Brochier J, Sany J. IgA isotype rheumatoid factor in rheumatoid arthritis: clinical implications. *Clin Exp Rheumatol* 1996; **14**: 301-304.
27. Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, Valdimarson H. Prospective study of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; **43**: 673-678.
28. Arnason JA, Jonsson T, Brekkan A, Sigurjonsson K, Valdimarson H. Relation between bone erosions and rheumatoid factor isotypes. *Ann Rheum Dis* 1987; **46**: 380-384.
29. Sebbag M, Simon M, Vincent CH, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995; **95**: 2672-2679.
30. Serre G, Vincent C. Filaggrin (keratin) autoantibodies. En: Peter JB, Shoenfeld Y, eds. *Autoantibodies*. Amsterdam: Elsevier Science; 1996: 271-276.
31. Gutiérrez I. Historia del Negro en Colombia. Bogotá: Nueva American; 1986: 17-23.
32. Laurence JS, JM Bremen, Ball J, Burch TA. Rheumatoid arthritis in a subtropical population. *Ann Rheum Dis* 1966; **25**: 59-66.
33. Alarcón GS, Acton RT, Koopman WJ, Barger BO. CREG antigens differentially influence expression of extraarticular manifestations in Whites and Blacks with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1983; **13**: 169-173.
34. López-Méndez A, Paul WA, Alarcón GS. Rheumatoid arthritis in American Blacks: a clinical and radiological study. *J Rheumatol* 1989; **16**: 1197-1200.
35. Gross Portney L, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1993.
36. Censo 1993. Chocó. Departamento Administrativo Nacional de Estadística, p. 3.
37. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 315-324.
38. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; **38**: 727-735.
39. Fries JF, Bloch DA, Sharp JT, et al. Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; **29**: 1-9.
40. Miller AS, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nuclear cells. *Nucleic Acids Res* 1988; **16**: 1215-1218.
41. Hollingsworth PN, Dawkins RL, Peter JB. Precise quantitation of antinuclear antibodies on HEP-2-cells without the need for serial dilution. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; **3**: 374-377.
42. Serre G, Vincent C, Fournie B, Lapeyre F, Soleilhavoup JP, Fournié A. Antistratum corneum antibody in the rat esophagus, antiepidermal keratin and antiepidermis autoantibodies in rheumatoid polyarthritis and other rheumatic diseases. Diagnostic value and basic aspects. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1986; **53**: 607-614.
43. Park MS, Tonai R. Phenotype frequencies of the class II (DR, DQ) DNA alleles by the patterns of sequence-specific primer mixtures (SSPM) in four different populations and probable haplotypes between DRB1 allele and DQB1 allele. En: Terasaki & Cecka, eds. *Clinical Transplants*, Los Angeles, CA: Tissue Typing Laboratory; 1992: 475-499.
44. Haidane JBS. The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 1956; **20**: 309-314.
45. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; **36**: 225-228.
46. Priolo F, Bacarini L, Cammisa M, Cerase A, Ferrara R, Delia Casa-Alberighi O. Radiographic changes in the feet of patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; **24**: 2113-2118.
47. MacGregor AJ, Riste LK, Hazes JMW, Silman AJ. Low prevalence of rheumatoid arthritis in Black-Caribbeans compared with Whites in inner city Manchester. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**: 293-297.
48. Chikanza IC, Stein M, Lutalo S, et al. The clinical, serologic and radiologic features of rheumatoid arthritis in ethnic Black Zimbabwean and British Caucasian patients. *J Rheumatol* 1994; **21**: 2011-2015.
49. Ramirez LA, Arroya JM. *Artritis Reumatoide*. Medellín, Colombia: Edimeco S.A., 1998.
50. Willkens RF, Blandau RL, Aoyama DT, et al. Studies of rheumatoid arthritis among a tribe of Northwest Indians. *J Rheumatol* 1976; **3**: 9-14.
51. Harvey J, Arnett FC, Bias WB et al. Heterogeneity of HLA-DR4 in the rheumatoid arthritis of a Chippewa band. *J Rheumatol* 1981; **8**: 797-803.
52. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; **129**: 1170-1178.
53. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; **27**: 123-140.
54. Muller AS, Valkenburg HA, Greenwood BM. Rheumatoid Arthritis in three West African populations. *East Afr Med J* 1972; **49**: 75-83.
55. Beighton P, Solomon L, Valkenburg HA. Rheumatoid Arthritis in a rural South African negro population. *Ann Rheum Dis* 1975; **34**: 136-141.
56. Solomon L, Robin G, Valkenburg HA. Rheumatoid Arthritis in and urban South African negro population. *Ann Rheum Dis* 1975; **34**: 128-135.
57. Meyers OL, Daynes G, Beighton P. Rheumatoid Arthritis in a tribal Xhosa population in the Transkei. *Ann Rheum Dis* 1977; **36**: 62-65.
58. Moolenburgh JD, Valkenburg HA, Fourie PB. A population study on rheumatoid arthritis in Lesotho, southern Africa. *Ann Rheum Dis* 1986; **45**: 691-695.
59. Brighton SW, De la Harpe AL, Van Staden D, Badenhorst JHM. The prevalence of rheumatoid arthritis in a rural African population. *J Rheumatol*. 1988; **15**: 405-408.
60. Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al. Absece of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian populations. *J Rheumatol* 1993; **20**: 618-622.
61. Mijiyawa M, Ekouevi K, Adetchessi T, Amedegnato DM, Weil B. Etiologies des

## Artritis reumatoidea en población afrocolombiana

- polyarthritides chroniques à Lomé (Togo). *Rev Rhum* 1994; 61: 29-35.
62. Wucherpfenning KW, Strominger JL. Selective binding of self peptides to disease-associated major histocompatibility complex (MHC) molecules: A mechanism for MHC-linked susceptibility to human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995; **181**: 1597-1601.
63. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987; 50: 810-820.
64. Gorga JC, Monos D. HLA and disease: molecular basis. En: Urban RG, Chicz RM, eds. *MHC Molecules. Expression, Assembly and Function*. New York: Chapman & Hall; 1996: 135-162.
65. Cole P, MacMahon B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med* 1971; 25: 242-244
66. Gregersen PK. T-cell receptor-major histocompatibility complex genetic interactions in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; **18**: 793-807.
67. Jawaheer D, Thomson W, MacGregor AJ, et al. "Homozygosity": For the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 681-686.
68. Ibberson M, So A. Interaction between genes in the T cell receptor-a locus and HLA-DR4 in rheumatoid arthritis susceptibility. *J Rheumatol* 1997; **24**: 223-229.
69. Charmley P, King MC, Criswell LA. Synergy between T cell receptor b gene polymorphism and HLA-DR4 in susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 921-937.
70. Pinet V, Combe B, Avinens O, et al. Polymorphism of the HLA-DMA and DMB genes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 854-858.
71. Ollier WER, Hajeer AH, Hutchinson TV, et al. IL-10 gene promoter polymorphisms in RA. *Scand J Rheumatol* 1998; **27**: 142-145
72. Hajeer A, John S, Ollier WER, et al. Tumor necrosis factor microsatellite haplotypes are different in male and female patients with RA. *J Rheumatol* 1997; **24**: 217-219.
73. Brennan P, Hajeer A, Ong KR, et al. Allelic markers close to prolactin are associated with HLA-DRB1 susceptibility alleles among women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 1383-1386
74. Gutierrez MA, Anaya JM, Cabrera GE, Vindrola O, Espinoza LR. Prolactin, a [link](#) between neuroendocrine and immune systems. Its role in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Rev Rhum* 1994; **61**: 261-267.
75. Higami K, Hakoda M, Matsuda Y, Ueda H, Kashiwazaki S. Lack of association of HLA-DRB1 genotype with radiologic progression in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 2241-2247.
76. Wakitani S, Murata N, Toda Y, et al. The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subsets of rheumatoid arthritis in Japanese. *Br J Rheumatol* 1997; **36**: 630-636.
77. Kuffner T, Jonas BL, Whitworth W et al. HLA-DR and DQ alleles and disease in African-Americans with RA (resumen). *Arthritis Rheum* 1996; 39 (suppl): S159.
78. Trachtenberg EA, Keyeux G, Bernai J, Noble JA, Erlich HA. Results of Expedición Humana. II. Analysis of HLA class II alleles in three African American populations from Colombia using the PCR/SSOP: identification of a novel DQB1\*02 (\*0203) allele. *Tissue Antigens* 1996; **48**: 192-198.
79. Van der Heijde DMFM. The continuing challenge of predictive factors in rheumatoid arthritis: prediction or association? *J Rheumatol* 1997; **24**: 6-8.