

Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú

Some aspects of rheumatoid arthritis in Peru

Eduardo M. Acevedo-Vásquez¹

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica de curso crónico, de causa multifactorial y origen autoinmune, cuya mayor caracterización es dolor y daño articular con progresiva discapacidad. Es causa de una alta tasa de morbimortalidad que puede llevar al deterioro de la calidad de vida del individuo como paciente, a su familia y a la sociedad en la que se desenvuelve.

Como expresión de factores ambientales, mestizaje étnico y carga genética que esto conlleva, las características epidemiológicas y clínicas de la artritis reumatoide varían en algunos aspectos en las diferentes regiones del continente latinoamericano, donde sigue siendo considerada un problema mayor de salud pública y creemos que todavía no es bien reconocida en esa dimensión por las entidades pertinentes.¹

FACTORES GENÉTICOS

Un peruano distinguido, P. Stastny, demostró la relación entre la artritis reumatoide y los genes de los antígenos específicos leucocitarios humanos (HLA-DR) del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Este fue un notable hallazgo en el avance de la genética, porque el HLA es la llave molecular responsable para la presentación del antígeno por medio de la célula presentadora (APC) a la célula T, lo cual origina la primera señal de activación y coestimulación en el inicio de la respuesta inmune adaptativa o específica. Fue así como se inició una nueva era en el entendimiento de las

bases genéticas de la enfermedad.^{2,3} En la actualidad, se considera que la AR es multigénica y que el sistema HLA representa, aproximadamente, el 40% del componente genético de la susceptibilidad.⁴

Con la colaboración de la Universidad de Lund (Suecia) y los servicios de reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) de EsSalud y del Hospital de la Fuerza Aérea del Perú, en Lima, se realizó un estudio de investigación con el fin de determinar en pacientes mestizos peruanos la asociación entre AR, genes de los antígenos HLA y del factor de necrosis tumoral alfa comparándolos con controles de semejante etnicidad. Se incluyó a 79 pacientes mestizos con AR y 65 controles mestizos sanos agrupados por género y edades. Se les buscó los genotipos para HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 y TNF α y alelos TNF α usando amplificación por PCR.

Los resultados mostraron una fuerte asociación entre el TNF $\alpha 6$ y la susceptibilidad a la enfermedad. El alelo TNF $\alpha 6$ fue más frecuente en los pacientes que en los controles ($p < 0,0076$), siendo grande la proporción de pacientes con por lo menos una copia de este alelo ($p < 0,015$; riesgo relativo, 2,35). Respecto a los alelos HLA-DRB1* con la secuencia del epítoto compartido, solo el alelo DRB1*1402 estuvo incrementado significativamente en los pacientes comparados con los controles ($p < 0,0311$), así como la proporción de pacientes con al menos una copia de este alelo ($p < 0,0232$; riesgo relativo, 2,74). Como es conocido, el HLA DRB1*1402 se encuentra con mayor prevalencia en algunas poblaciones nativas de América del Norte y del Sur. El haplotipo HLA DRB1*1402-DQB1*0301-DQA1*0401 fue significativamente más común en los pacientes. El TNF $\alpha 6$ fue más frecuente en los pacientes,

¹ Médico Reumatólogo. Ex jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud, Lima. Profesor Principal de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.



Tabla 1. GLADAR cohorte. Distribución por género y grupos étnicos.

Grupo étnico	Género	Pacientes	Femenino:masculino	p
• Total	F	930	6:1	0.476
	M	163		
• Caucásicos	F	287	5:1	
	M	56		
• Afrolatinoamericanos	F	173	6:1	
	M	31		
• Mestizos	F	407	6:1	
	M	66		
• Amerindians	F	36	21:1	
	M	3		

Gladar 2006

Tabla 2. Cohorte distribución por género y grupos étnicos.

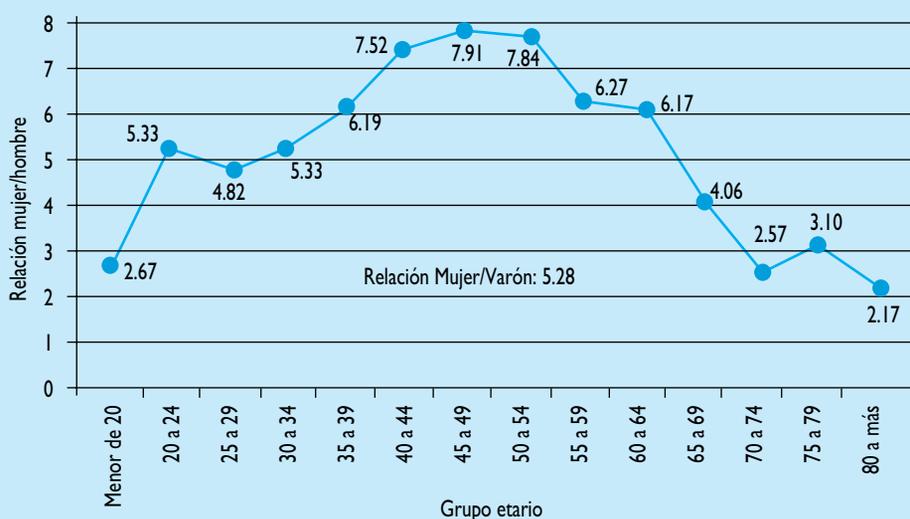
Grupo étnico	Edad al inicio de la enfermedad (media años)	DE	P
• Amerindians	44	14.8	< 0,001
• Afrolatinoamericanos	45	13.5	
• Mestizos	45	13.6	
• Caucásicos	49	15.1	

Gladar 2006

ya sea que tuvieran o no este haplotipo. Nuestro estudio mostró, por primera vez, en población no caucásica, la asociación del polimorfismo del gen TNF α con la susceptibilidad a desarrollar AR. Concluyéndose que los genes del TNF $\alpha 6$ y del HLA DRB1*1402 confieren en forma independiente un significativo incremento de riesgo a desarrollar AR en este grupo poblacional de pacientes mestizos peruanos.^{5,6}

Otros hallazgos también confirman el mestizaje de nuestra población y la presencia de un alto porcentaje de genes proveniente de ancestros de poblaciones nativas de nuestro país, como en un reciente estudio sobre lupus eritematoso sistémico y genes en un grupo poblacional atendido en el Servicio de Reumatología del HNGAI, donde, sobre 179 individuos, el 72,6% de los genes provenían de nativos peruanos, el 19,0% de origen sureuropeo, 5,2% noreuropeo y 3,2% africano.⁷ En varios países de nuestro continente se han desarrollado estudios genéticos con el fin de determinar los antígenos de histocompatibilidad HLA, encontrándose variaciones de acuerdo al grupo o región, ya que nuestro continente, aunque con diferentes proporciones en su seno, es multirracial. En las Tabla 2 y la Figura 1 se presentan en resumen alguno de estos resultados.

Figura 1. Relación mujer/hombre según grupos de edad 2004.



Medina M., Acevedo-Vásquez E., Gamboa R., Pastor-Asurza C., Alfaro L. J., Gutierrez C., Perich R., Sanchez A, Chucho M, Sanchez Sch. C... Ponce de Leon D., Ugarte M., J Clin Rheum 2006; 12(4): S 5-6

GRUPO LATINOAMERICANO DE ARTRITIS REUMATOIDE: GLADAR

En el año 2003, en Lisboa, Portugal, durante el Congreso Europeo de Reumatología (EULAR), donde coincidieron varios reumatólogos latinoamericanos, se gestó la idea de crear la estructura, planes y grupo de gobierno de una organización que se denominaría Grupo Latinoamericano de Estudio de la Artritis Reumatoide (GLADAR). Esta idea se venía incubando desde 1997, cuando se dio el inicio a otro grupo semejante llamado Grupo Latino Americano de estudio del Lupus Eritematoso Sistémico (GLADEL). El hecho se consumó en setiembre del 2003 en la ciudad de Quito, Ecuador, en la que participaron 40 delegados de 17 países. En esta fecha quedó establecida la organización y se realizó el Primer Consenso sobre Artritis Reumatoide de Reumatólogos Latino Americanos.

El GLADAR es una organización no lucrativa, no gubernamental, creada por iniciativa de médicos reumatólogos latinoamericanos con el objetivo de: a) realizar estudios multicéntricos en pacientes con artritis reumatoide en la región; b) organizar consensos para el manejo terapéutico; c) estimular proyectos de servicio enfocados en la salud y cuidado de los pacientes con AR; d) mejorar el entendimiento de la enfermedad en la comunidad latinoamericana.

Una de las primeras decisiones fue realizar un estudio de investigación observacional y prospectivo, con la participación de 46 centros de 14 países latinoamericanos e incluyendo 1 093 pacientes que terminaron de ingresar en marzo del 2006, los que fueron seguidos durante los siguientes tres años. La definición operacional que se siguió en lo concerniente a las etnias, y teniendo en cuenta el lugar de nacimiento del paciente, sus padres y abuelos así como las características antropomórficas, fue que se definían como caucásicos a aquellos con

Tabla 4. Prevalencia de las enfermedades reumatológicas más frecuentes COPCORD.

	Prevalencia (%)	IC 95%
• Osteoartritis	15,22	13,63-16,80
– Rodilla	5,75	4,72-6,78
– Mano	3,66	2,83-4,49
– Espondilosis	3,00	2,25-3,76
• Reumatismo de partes blandas	14,86	13,29-16,43
• Dolor lumbar bajo	7,07	5,94-8,91
• Síndrome miofascial	5,45	4,44-6,45
• Fibromialgia	1,58	1,03-2,13
• Artritis reumatoide	0,51	0,19-0,82
• Artritis temprana	0,25	0,03-0,40
• Espondiloartropatías seronegativas	0,41	0,13-0,69
– Espondilitis anquilosante	0,05	0,00-0,15
– Artropatía psoriática	0,05	0,00-0,15
– Artritis reactiva	0,05	0,00-0,15
– Indiferenciadas	0,25	0,03-0,48
• Artropatía por cristales	0,10	0,00-0,24
– Gota	0,05	0,00-0,15
• Lupus eritematoso sistémico	0,05	0,00-0,15
• Osteoartropatía hipertrófica	0,05	0,00-0,15

Community based study COPCORD arthritis rheum 2007; 56: S344

cuatro ancestros europeos; amerindios, con cuatro ancestros amerindios; mestizos, con ancestros europeos y amerindios; y, afrolatinoamericanos a aquellos con por lo menos un ancestro africano. La información obtenida de esta cohorte ofreció data para considerar en nuestras poblaciones cómo es la frecuencia de los géneros en los cuatro diferentes grupos (Tablas 1 y 4). Mientras que en poblaciones europeas y norteamericanas se reporta un

Tabla 3. Prevalencia de artritis reumatoide. América Latina.

• Spindler, et al.	J Rheumatol. 2002; 9:1166-70	0,2%	Argentina
• Cardiel, et al.	Clin Exp Rheumatol. 2002;20:617-24	0,3%	México
• Senna, et al.	J Rheumatol. 2004;31:594-7	0,5%	Brasil
• Gamboa, et al.	Arthritis Rheum. 2007;56:S344	0,5%	Perú
• CMR	Abstract Congreso Mexicano 2010	0,5-2,4%	México
• Quinteros, et al.	Abstract Congreso PANLAR 2010	1,7%	Argentina



ratio mujer versus hombre de 2,5-3,0/1, en los cuatro grupos de GLADAR este valor fue de 6/1 o mayor (hallazgo semejante al que se encontró en la cohorte de pacientes con AR de nuestro servicio que más adelante comentaremos). Otra conclusión que se obtuvo con el estudio de esta cohorte fue que la enfermedad se inició en edades más tempranas en los grupos de amerindios, mestizos y afrolatinoamericanos, con 44, 45 y 45 años de edad respectivamente versus 49 años en los caucásicos, $p < 0,001$, lo cual mostró precisamente que lo que acontece en las enfermedades de nuestras poblaciones no necesariamente repite los hallazgos que para estas enfermedades se describen en la literatura en población caucásica europea y norteamericana, importantes fuentes tradicionales de investigación y conocimientos, pero que requiere que se complemente con información generada localmente en cada país o región.⁽⁸⁻¹⁰⁾ (Tabla 2).

El seguimiento de esta cohorte permitió obtener muchas conclusiones respecto a nuestras poblaciones con AR, las que han sido expuestas en congresos nacionales, panamericanos, europeos (EULAR) y norteamericanos de reumatología (ACR). Uno reciente relacionado a nivel socioeconómico y severidad de la AR fue aceptado para su presentación en Chicago (EE. UU.) en noviembre de 2011 en el Congreso del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

ALGUNOS ASPECTOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PERÚ

Como es conocido el sistema de Seguridad Social del Perú (EsSalud) ofrece y da atención de salud a los trabajadores y su familia que tienen alcance a este derecho. Este proceso se realiza de acuerdo a la complejidad de las enfermedades en centros de salud que se agrupan en redes en las diversas áreas o regiones, asignadas de acuerdo a los recursos humanos y físicos que el sistema de seguridad social dispone. La atención se inicia en niveles primarios y de ser necesario, en relación a la complejidad del padecimiento, se puede dar en hospitales con gran desarrollo de las especialidades médicas y tecnología como lo es el HNGAI. En la actualidad un poco menos de la tercera parte de la población del país tiene derecho a recibir atenciones de salud en la institución.

En el año 2004, la Red Asistencial del HNGAI comprendía 13 centros de atención de la salud que abarcaban una posta médica, dos centros médicos,

cuatro policlínicos, dos hospitales nivel de atención I, dos hospitales de nivel de atención II, uno de nivel de atención III y la cabeza de la red, el hospital. El área de influencia era sobre 860 243 habitantes que correspondía a una población socioeconómica homogénea. Conocida esta información, decidimos identificar el número total de pacientes con diagnóstico de AR que habían acudido para ser atendidos en los servicios de reumatología de la red y de esta manera tener una primera respuesta sobre la prevalencia y características demográficas de esta población urbana mestiza mediante un estudio descriptivo y transversal de base poblacional (estudio ecológico). Aceptamos la premisa que los pacientes con diagnóstico de AR, enfermedad crónica y discapacitante, tendrían la necesidad de ser atendidos en uno de los servicios de reumatología de la Red Almenara, quedando registrada su atención en esta especialidad por la oficina de informática de la institución.

Se encontró que a 2 740 pacientes se les estableció el diagnóstico de AR entre enero a diciembre del 2004, la edad media fue de $54,9 \pm 13,6$ años al momento del diagnóstico, la prevalencia de la enfermedad en este grupo poblacional fue de 0,32% y el ratio femenino/masculino fue de 5,8. La prevalencia tuvo diferentes tendencias de acuerdo a los grupos de edad.¹¹ (Figura 1).

Otro objetivo trazado fue estudiar a la cohorte que atendíamos y seguíamos en nuestro servicio. Fue así que entre enero a diciembre del 2005 identificamos a 661 pacientes con AR no usuarios de terapias biológicas, ellos representaban 8 741 personas-año de seguimiento ($13,22 \pm 10,24$ año/paciente), el ratio femenino/masculino fue 6,78, siendo la edad media al diagnóstico 44,5 años (DE 13,63); el factor reumatoide fue positivo en 606 (91,68%). La prevalencia de las manifestaciones extra-articulares fue del 61,72 %, siendo los más frecuentes factores asociados a las manifestaciones extra-articulares de este grupo con AR establecida, queratoconjuntivitis sicca y nódulos reumatoides. La existencia de uno o más manifestaciones extra-articulares se asoció con una enfermedad de más larga evolución y también de mayor severidad.¹²

Otra inquietud fue conocer en estos pacientes los factores asociados a los altos costos anuales que se dan en la atención de los pacientes con AR usando instrumentos que evalúan la habilidad para desempeñar las actividades de la vida diaria como el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Se estimó los costos directos anual de la cohorte y de tres grupos de ellos

divididos arbitrariamente en: 0 a \leq 2 años; de 2 a \leq 10 años; y $>$ 10 años de enfermedad. Los datos obtenidos fueron: demora en el diagnóstico $2,29 \pm 5,24$ años, el promedio de los costos directos anuales en dólares americanos (cambio 1 dólar \sim 3,30 nuevos soles, en el momento del estudio) fue de $635,96 \pm 541,5$ para toda la cohorte, la media de los costos directos anuales en los tres diferentes grupos de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad fueron de $421,7 \pm 176,7$; $518,13 \pm 335,24$; y $968 \pm 766,03$ dólares americanos respectivamente ($p = 0,013$).

En los primeros dos años de la enfermedad, la medicación (55,6%) y las consultas externas (21,5%) fueron los principales valores de los costos directos; y, después de 10 años de enfermedad, los que mayormente contribuyeron a este costo fueron medicación (45,65%) y hospitalización (29,92%). Los altos costos directos en el curso de la enfermedad se asociaban con mayor discapacidad (HAQ) (1,35 vs. 1,75, $p = 0,001$) y mayor demora en el diagnóstico (0,88 vs. 1,25, $p = 0,023$). En el análisis multivariado que abarca edad, género y duración de la enfermedad se encontró que los peores puntajes del instrumento HAQ estaban asociados a altos costos directos (OR = 11,238; IC: 2,454-51,453; $p = 0,002$). Demostramos con estos resultados que a peor capacidad funcional, los costos directos son más altos en los pacientes de nuestra cohorte.¹³

Por otro lado necesitábamos conocer qué sucedía con la capacidad de trabajo, el empleo y la cronicidad de la enfermedad, siendo conocido que la AR está asociada a una alta tasa de discapacidad y que los pacientes mantienen sus empleos menos años que el resto de la población. El promedio de seguimiento de la cohorte fue 13,08 años (4 141 años/persona de seguimiento); el 34,3 % de ellos había perdido el trabajo en un tiempo promedio de $5,54 \pm 3,48$ años. En el análisis bivariado los factores asociados a discapacidad y con valores de alta significación estadística fueron, pobre capacidad funcional (Estadios III/IV), uso de prótesis, cirugías reconstructivas y pocos años de educación. De la misma manera el análisis de regresión logística repitió el hallazgo de que una pobre capacidad funcional se asociaba al riesgo de discapacidad y los pacientes con una menor discapacidad tenían más años de educación. Concluimos en nuestra cohorte que la pobre capacidad funcional es la causa de la alta tasa de discapacidad y que el mayor número de años de educación es un factor de protección.¹⁴

ESTUDIO COPCORD

En los países desarrollados es posible realizar estudios de incidencia, prevalencia y morbilidad de las enfermedades mediante el uso de registros electrónicos o la información de grandes cohortes seguidas en el tiempo.¹⁵⁻¹⁸ En los países en desarrollo, el perfil epidemiológico es poco o no conocido, y una alternativa efectiva ha sido el modelo promovido por la Organización Mundial de la Salud y la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR). Este modelo es el COPCORD por sus siglas en inglés (*Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases WHO-ILAR*) siguiendo el principio de que al obtener esta información las autoridades de salud tendrían herramientas para la prevención y control de las enfermedades reumatológicas en las regiones evaluadas y más adelante destinar presupuestos y esfuerzos multisectoriales proyectados sobre la comunidades rural, urbana o urbana-marginal. Inicialmente fue ensayado con éxito por el APLAR (*Asia Pacific League of Associations for Rheumatology*)¹⁹⁻²⁴ y reproducido en nuestro continente por investigadores de varios países que lograron conseguir información sobre la prevalencia de las enfermedades reumáticas (Tabla 4).²⁵⁻²⁸

El modelo COPCORD consta de tres estadios. En el primero de ellos se recogen datos de la comunidad y se realiza el perfil epidemiológico de las enfermedades reumatológicas. En el estadio II se realiza una educación a los actores de salud (la comunidad y profesionales de atención primaria) en el reconocimiento y manejo de las patologías reumáticas más frecuentes. En el último estadio (III) se realizan medidas de control preventivas con enfoque en factores de riesgo identificados en estadios previos. El modelo es aplicable a poblaciones en las cuales la prevalencia del dolor y patologías reumatológicas no tiene un perfil definido. El instrumento de este modelo es un cuestionario sencillo que ya ha sido validado para América Latina.²⁵

Conociendo esta metodología, nuestro grupo inició la búsqueda de una comunidad urbana marginal en la que se pudiera desarrollar este proyecto de investigación. Luego de valorar hasta cinco comunidades con estas características, se decidió por la de Tambo Viejo en Cieneguilla (a 30 km de Lima), de la que se conocía la información de su perfil sociodemográfico a través de la Endes de 2004 y que mantenía una red de salud formal con promotores de salud identificados con la comunidad



y una buena red asistencial con una población total de 15 433 habitantes (11 158 de ellos mayores de 18 años). Durante nueve meses se trabajó el proyecto mediante un estudio de tipo transversal, con el objetivo de conocer la prevalencia de enfermedades reumatológicas y de discapacidad en una población urbana marginal mediante el uso del modelo COPCORD en las fases I-III del estadio I.

En la fase I se aplicó un cuestionario COPCORD validado, a una muestra aleatorizada en 11 158 habitantes, casa por casa, y se identificó como respondedores positivos a los sujetos con dolor musculoesquelético no traumático.

En las fases II-III: los respondedores positivos actuales fueron evaluados por reumatólogos para la confirmación de enfermedad reumatológica mediante examen clínico y estudios de apoyo al diagnóstico en los casos que lo ameritaban. Consideramos necesario determinar los factores de riesgo independientes asociados a discapacidad en las enfermedades reumatológicas identificadas. Previamente, se realizó un estudio piloto para determinar la factibilidad del modelo. Una mayor información del estudio se describe en la referencia.^{29,30}

El resumen de los resultados de prevalencia de enfermedades reumatológicas en una área urbana marginal de población homogéneamente mestiza de Perú se presenta en la Tabla 5. En ella se puede observar que la prevalencia de AR fue de 0,51%, resultado que a nuestro parecer y sobre la base de aplicar una metodología adecuada da información necesaria posible de ser extrapolada a nuestra realidad nacional.

Existen muchos aspectos de las enfermedades reumatológicas en áreas como genética, incidencia, prevalencia, manifestaciones clínicas, complicaciones, entre otras, de las que se requieren tener una visión local o regional a fin de conocer el curso y desenlace de estas entidades nosográficas en nuestro medio, en el mestizaje de nuestra población y como respuesta al manejo terapéutico.

Nuestro grupo ha podido realizar con este objetivo, estudios y publicaciones³¹⁻⁴¹ mediando el esfuerzo e inversión de cada uno de los que la constituyen, así como de personas e instituciones extranjeras con quienes establecimos relación de trabajo sobre la base de tener los mismos objetivos a través de interactuar en reuniones y congresos internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(supplement 2): ii5-ii25
2. Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in RA. *J Clin Invest.* 1976;57:1142-1157.
3. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen Drw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1978;298:869-71.
4. Rodríguez MA. Artritis reumatoide. Etiopatogenia y patología. En: Tratado Hispanoamericano de Reumatología vol. I. Alarcón-Segovia D, Molina J. (editores). Bogotá. 2006. p. 447-463.
5. Castro F, Acevedo E, Ciusani E, Angulo JA, Wollheim FA, Sandberg M, Wollheim MS. Tumour necrosis factor microsatellites and HLA-DRB1*, HLA-DQA1* and HLA-DQB1* alleles in Peruvian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:791-795.
6. Wollheim FA, Ciusani E, Acevedo E, Angulo J, Castro F, Wollheim MS. Genetics and susceptibility to RA- more than HLA. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(3):196.
7. Sanchez E, Webb RD, Rasmussen A, Kelly JA, Riba L, Kaufman KM, et al. Genetically determined amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3722-3729.
8. GLADAR. Demographics and clinical characteristics of early Rheumatoid Arthritis in an inception cohort of Latin American patients. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:S126.
9. Pons Estel BA, Massardo L, Wojdyla D, Acevedo E, Laurindo I, Guibert ZM et al. ¿Is there something we can learn from rheumatoid arthritis in Latin America? A descriptive report on an inception cohort of 1093 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:233.
10. Massardo L, Suárez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy R, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America. A consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano de estudio de Artritis Reumatoide. *J Clin Rheumatol.* 2009;15: 203-210.
11. Medina M, Acevedo-Vásquez E, Gamboa R, Pastor-Asurza C, Alfaro J, Gutiérrez C, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(4):S5-6.
12. Medina M, Acevedo-Vásquez E, Gamboa R, Pastor C, Cucho M, Alfaro J, et al. Factors associated to extra-articular manifestations in an urban mestizo cohort of patients with established rheumatoid arthritis not using biological therapy. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(4):S40.
13. Medina M, Acevedo-Vásquez E, Pastor C, Alfaro J, Ugarte M, Cucho M, et al. A worse functional ability is associated with high annual direct medical costs in mestizo patients with rheumatoid arthritis from a social security hospital. *J Clin Rheumatol.* 2006;2(4):S5.
14. Medina M, Acevedo E, Gamboa R, Pastor C, Alfaro J, Cucho M, et al. Functional capacity and lower educational level are associated with work disability in rheumatoid arthritis patients of a social security system. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(4):S5.
15. Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1072-82
16. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:29-37.
17. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol.* 1999;26:2529-33.
18. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis?: A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1812-1822.

19. Darmawan J, Valkenburg HA, Muirden KD, et al. Epidemiology of rheumatic diseases in rural and urban populations in Indonesia: a World Health Organization International League Against Rheumatism COPCORD study, stage I, phase 2. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:525-8.
20. Chopra A, Patil J, Billampelly V, et al. The Bigwan (India) COPCORD: Methodology and first information report. *APLAR. J Rheumatol*. 1997;1:151-55.
21. Dans LF, Tankeh-Torres S, Amante CM, et al. The prevalence of rheumatic diseases in a Filipino urban population: a WHO-ILAR COPCORD Study. World Health Organization. International League of Associations for Rheumatology. Community Oriented Programme for the Control of the Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 1997;24:1814-9.
22. Chaiamnuy P, Darmawan J, Kenneth M, et al. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: A WHO ILAR COPCORD study. *J Rheumatol*. 1998;25:1382-87.
23. Al-awadhi A, Olusi S, Moussa M, et al. Validation of the Arabic Version of the WHO-ILAR COPCORD core questionnaire for community screening of rheumatic diseases in Kuwaitis. *J Rheumatol*. 2002;29:1754-9.
24. Minh Hoa T, Darmawan J, Shun Ch, et al. Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: A WHO-ILAR COPCORD Study. *J Rheumatol*. 2003;30:10:2252-56.
25. Bennett K, Cardiel M, Ferraz M, et al. Community screening for rheumatic disorder: cross cultural adaptation and screening characteristics of the COPCORD Core Questionnaire in Brazil, Chile, and Mexico. *J Rheumatol*. 1997;24:160-8.
26. Reyes G, Toledano M, Hernández A, González ZM, et al. Prevalence of musculoskeletal complaints and disability in Cuba. A community-based study using the COPCORD core questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:739-42.
27. Cardiel M, Rojas J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic disease in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheum*. 2002;20:617-24.
28. Rodrigues E, De Barros A, Silva E, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD Approach. *J Rheumatol*. 2004;31:594-7.
29. 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:S344.
30. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbana-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Rev Peru Reumatol*. 2009;15:40-6.
31. Acevedo-Vásquez E, Ponce de León D, Gamboa-Cárdenas R. Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009;35:163-181.
32. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Alvizuri S, Gutiérrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon α assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008;35:776-81.
33. Acevedo-Vásquez E, Molina JF. Artritis séptica no gonocócica. En: *Tratado Hispanoamericano de Reumatología*. Alarcón-Segovia D, Molina J (editores). Bogotá. 2007. p. 611-618.
34. Acevedo-Vásquez E, Ponce de León D, Gamboa-Cárdenas R. La tuberculosis como enfermedad emergente asociada al tratamiento médico de la artritis reumatoide en retos para el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide en América Latina. En: *Vinicio Caballero-Urbe C (editor). Barranquilla*. 2006. p. 348-371.
35. Ponce de León D, Pastor-Asurza C, Beraún Y, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Alfaro-Lozano J, et al. Patrón de citocinas séricas en pacientes con artritis reumatoide de acuerdo a su reactividad al PPD. *Reumatol Clin (España)*. 2006;2(6):289-93.
36. Gamboa R, Acevedo E, Gutiérrez C, Ponce de León D, Pastor C, Alfaro J, et al. Riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide. *An Fac Med (UNMSM)*. 2006;67(4):310-317.
37. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1360-1361.
38. Sánchez-Torres A, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Schwartz C, Pastor-Asurza C, Perich-Campos R, Alfaro-Lozano J, et al. Epidemiología de las vasculitis sistémicas primarias en una población latinoamericana. *Rev Chil Reumatol*. 2005;21(3):145-150.
39. Valenzuela G, Sánchez A, Alfaro J, Ponce de León D, Torres J, Acevedo E, Harrison J. Tuberculosis e inmunosupresión. Estudio clínico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Soc Per Neumol*. 2003;47(2):95-97.
40. Acevedo E, Ponce de León D, Sánchez A, Valenzuela G. Tuberculosis musculoesquelética. *Rev Soc Per Med Interna*. 2003;16(2):101-106.
41. Sánchez A, Alfaro J, Acevedo E, Cucho M, Pastor C, Perich R, et al. Poliangeitis microscópica en pacientes peruanos: evidencia de mejor pronóstico y menor severidad de compromiso renal. *Rev Peru Reumatol*. 2002;8:8-17.

Correspondencia a: Dr. Eduardo M. Acevedo Vásquez
e-mail: edacvas@terra.com.pe

Fecha de recepción: 31-08-2011.

Fecha de aceptación: 10-01-2012.