

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN- PARTE I

# Prehistoria, historia y arte de la Reumatología

## Inicios de las palabras reuma, artritis reumatoide, artritis juvenil, gota y espondilitis anquilosante

*“La reuma, la madre de todas las enfermedades”  
Segismundo Albicus (Hace más de 1000 años)*

*“Para que la vida sea ancha y llena tiene que mantener el cuidado  
del pasado y del futuro en cada momento del presente”  
Joseph Conrad (Hace 100 años)*

Antonio Iglesias-Gamarra<sup>1</sup>, Gerardo Quintana<sup>2</sup>, José Félix Restrepo Suárez<sup>3</sup>

### Resumen

**En esta primera parte del artículo hacemos una revisión completa sobre la prehistoria, la historia y la importancia del arte como ayuda para entender los orígenes de la artritis Reumatoide y de la artritis juvenil.**

**Palabras clave: historia, prehistoria, arte, artritis reumatoide, artritis juvenil.**

### Summary

**In this first part of the paper, we describe a complete review about prehistoric, historic findings as well as the importance of arts as a tool to understand the origin of the rheumatoid arthritis and juvenile arthritis.**

**Key words: history, prehistory, art, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis.**

### Introducción

Analizar con la perspectiva del siglo XXI la forma en que se iniciaron algunas de las enfermedades reumáticas, es una tarea difícil e imposible, pero en los siglos XIX y XX confluyeron una serie de investigadores motivados por la paleopatología, denominación que aplicó *Sir Marc Armand Ruffer*, al estudiar una serie de momias en Egipto de la era predinástica hasta el inicio de la era cristiana, analizando 6000 años aproximadamente de un material óseo bastante preservado. El estudio de *Ruffer*, tan extenso y metódico, hizo que *Moodie* definiera a la paleopatología como “la ciencia que estaba destinada a generar nueva luz sobre las viejas enfermedades”<sup>1, 2, 3</sup>. *Roy Lee Moodie* heredó el interés de *Ruffer* y extendió su trabajo en la búsqueda de enfermedades, para analizar su antigüedad, y no solo estudió momias en Egipto, sino en el Perú y en Cuba, y además revisó fósiles de varios animales<sup>4-8</sup>.

1 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

2 Médico Internista y Reumatólogo. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica. Universidad Nacional de Colombia.

3 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: agosto 26/2005  
Aceptado en forma revisada: octubre 28/2005

Trataremos de establecer un recorrido a través del tiempo, de acuerdo con las diferentes publicaciones que se han realizado en esta temática; lo difícil es lograr encontrar un material antiguo para buscar respuestas sobre cómo se originaron las enfermedades como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y la gota, especialmente; ya que la osteoartritis y las espondiloartrosis son tan antiguas como la época de los dinosaurios<sup>9</sup>. Al surgir estas enfermedades, los individuos empezaron a asociar el concepto de dolor e inflamación, como lo describe *Cornelius Celsus*<sup>10, 11</sup> (*rubor et tumor, cum calore et dolore*), y en esa época se inicia la zaga de la palabra reuma. A través de los estudios de paleontología, antropología, historia, etnografía, genografía y a través de los avances de la tecnología de la biología molecular, específicamente el DNA mitocondrial, sondas de DNA y otras tecnologías es posible lograr trazar el rastro y el origen de algunas enfermedades y su paso a través del planeta tierra.

Por lo menos sabemos que a través de estos estudios no hay diferencia entre raza, cultura e idioma pero sí existe un rasgo en común, que las enfermedades son iguales sea donde fuese su origen y especialmente la marca y los rezagos que deja la enfermedad; particularmente a nivel de los huesos y articulaciones se puede intentar el diagnóstico moderno de algunas patologías que se iniciaron en el pasado<sup>12</sup>.

El *Ardipithecus Ramidus Kadabba* posiblemente sea uno de los antepasados más remotos del hombre y surgió en la región de Etiopía conocida como Medio Awash, en una zona situada a 225 km de Addis Abeba, llena de bosques y ríos. Este nombre se inspiró en el idioma **afar** que se habla en este lugar. **Ardi** significa **tierra o piso**, **ramid** quiere decir **raíz** y **kadabba** significa ancestro familiar básico. Tenía 122 cm erguido, el tamaño de un chimpancé clásico; la importancia del hallazgo de Kadabba fueron las manos y los pies; a pesar de ciertas especulaciones sobre el tema, los huesos, especialmente los de los pies, en forma diferente a los simios, replantearon el origen del concepto de la bipedestación, noción que tiene 200 años<sup>12, 13</sup>.

La otra pregunta es por qué los homínidos se erguían sobre las piernas; la posible respuesta es el

hecho de que África oriental se torno más árida al comenzar la evolución de la especie humana. El cambio había favorecido a las praderas frente a los bosques y nuestros antepasados aprovecharon esta situación para poder ver por encima de los pastos altos y avistar a los depredadores; esto creó algunos interrogantes, ya que el *ramidus* y el *rrorrin fugenensis* vivían en un entorno boscoso<sup>13</sup>.

Lo cierto es que la bipedestación requiere de un caminar erguido y debe hacerse en forma sincronizada pues si no están sincronizados los ligamentos, músculos y articulaciones, surgen lesiones; de ahí se inicia el desgaste de las articulaciones y se van originando las artrosis de las articulaciones, hallazgos que se observan desde los esqueletos encontrados hace 6000 años a. C. y que también se observan en los esqueletos de los dinosaurios<sup>9, 14, 15</sup>.

Al parecer la diversidad de los tipos de tejidos humanos se originaron antes de que el *Homo Sapiens* emergiera y en esto, el proceso de la selección positiva de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad contribuyó a la diversidad racial es decir, al polimorfismo y por ende a la diversidad genética y lógicamente a la heterogeneidad de las enfermedades<sup>16</sup>.

Se conoce que el hombre moderno, en un periodo que empezó hace unos 60.000 o 70.000 años, alcanzó un nivel de capacidad técnica que le permitió extenderse rápidamente por toda la superficie del globo y adaptarse a la vida en medios muy variados<sup>12</sup>.

En el paleolítico antiguo, por la densidad de saturación, la población empezó a migrar y a expandirse; de acuerdo a los estudios de *Cavalli-Sforza*<sup>12</sup> la migración pudo partir del mar Rojo para propagarse, siguiendo la costa del sur de Asia y desde el sureste de Asia hacia el sur (Oceanía) y al norte (la costa oriental del Pacífico) hasta Beringia, al final del paleolítico; además del transporte, se desarrolla un lenguaje primitivo, la agricultura y la ganadería<sup>12</sup>. El nuevo periodo, llamado Neolítico, empezó hace unos 10.000 años; posiblemente ocurrió una gran explosión demográfica, y esta expansión generó la diáspora, término griego como sinónimo de expansión geográfica de las poblaciones,

datos que podemos analizar hoy día través de la genografía. Las poblaciones por medio del desarrollo de la agricultura, la ganadería, la cerámica, el lenguaje, el transporte y la cultura generaron los diferentes asentamientos humanos: se desarrollan los pueblos y los grupos: entre estos se encuentra el grupo de Neanderthal y desde este grupo intentaremos seguir la saga de la palabra reuma, para explicar cómo fue el posible origen de algunas enfermedades como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y la gota, ya que la osteoartritis no es objeto de este análisis.

### Mioceno y pleistoceno

Antes de la primera guerra mundial, un miembro del museo geológico del Cairo, *R. Fourteau*<sup>17, 18</sup>, al realizar unas excavaciones en el lago Hateyet-el Moghareh, observó parte del esqueleto de un espécimen de cocodrilo de la familia *Tomistoma dowsoni* de más o menos 900.000 años y evidenció la fusión de las últimas vértebras lumbares comparable con una espondilitis deformans; hallazgo similar fue encontrado por *Moodie*<sup>4, 8, 18</sup> en otro cocodrilo en el Pleistoceno, pero además de la columna lumbar, tenía compromiso de la columna torácica. Hallazgos similares se han observado en los osos de las cuevas, caballos, lobos gigantes, simios y en el ganado vacuno<sup>4, 8</sup>. Se ha advertido que las esponjas del Proterozoico, de más o menos 600 millones de años, eran libres de enfermedad; pero a partir del Paleozoico, se ha logrado establecer la osteoartritis de columna en un dinosaurio Comanche en Wyoming, de 900 millones de años, de acuerdo a los estudios de *Moodie*<sup>4-8</sup>. Este mismo autor afirma que la "primera poliartrosis" se observó en el *Platecarpus* del Mesozoico en una población de Kansas<sup>7, 9</sup>. Otro dinosaurio es el *Polacanthus toxii*, que se encontró en la isla de Wight en 1865. En el esqueleto de este dinosaurio se encontró la fusión de cinco o seis vértebras y una osificación de los ligamentos espinales, con una apariencia de bambú y tiene una edad de 140 millones de años<sup>18</sup>.

Antes de aparecer las enfermedades en el humano, aparecieron los abscesos dentarios, la tuberculosis, la aterosclerosis, la osteoartritis y la espondilitis deformans en los animales primitivos<sup>4, 8, 9, 18, 19</sup>.

### Grupo del Neanderthal

De acuerdo con algunos descubrimientos realizados en Krapina, Moustier, la Ferrasie, la Quina, Spy del periodo paleolítico, se encontraron especímenes de esqueletos en Chapelle-aux-saints informados por *Marcellin Boule*. Se documentó la presencia de osteoartritis, en las pinturas de los cuerpos vertebrales cervicales (las tres últimas vértebras, las tres vértebras dorsales y en algunas lumbares se observó la presencia de osteofitos)<sup>20, 21</sup>. En el periodo frío del paleolítico, los descubrimientos en Aurignacian, Solutrean y Magdalenian muestran hallazgos similares. En el periodo Neolítico, el 20% de los huesos descubiertos en las cavernas, especialmente en Bazoges en Francia, tenían espondilosis. Estos hallazgos también fueron los que observó *Ruffer*<sup>1, 3</sup> en el Egipto antiguo, *Nielsen*<sup>22</sup> en Dinamarca, *Hrdlicka*<sup>23</sup> en Norte-América, México y Perú. Se puede inferir que la espondilosis deformans, de acuerdo con las evidencias anteriores, es una enfermedad antigua, que existe desde el paleolítico y el neolítico. La edad de los pacientes estudiados durante la edad de piedra se encuentra por debajo de los treinta años, lo cual es bastante raro en la época actual que suele ser entre los 45 y los 55 años en los hombres, y de 50 a 55 años en las mujeres; es posible que la expectativa de vida en la edad de piedra fuera de treinta años, hoy día suele ser de 75 años; pero estas son las pocas evidencias que existen<sup>9, 19, 20</sup>.

### Paleopatología y Edad Media

La paleopatología es de una gran ayuda para el estudio de la antigüedad de una enfermedad, el esqueleto es una forma de poder documentar el origen, y en algunos casos la etiología, de una enfermedad ósea y articular.

La antigüedad de algunas de las enfermedades como la osteoartritis, la espondilosis deformans y la gota está bien establecida; pero el origen de la artritis reumatoide y las espondiloartropatías, al parecer, es más reciente.

*Juliet Rogers, Iain Watt y Paul Dieppe*<sup>24, 25</sup> en 1981 y 1985 informaron sobre el análisis de 400 esqueletos medievales en una población de origen anglosajón y de esqueletos británico-romanos. De estos esqueletos, 250 datan de las centurias duodécima a

decimoquinta de nuestra era y sus orígenes eran de Taunton-Priory, Bristol, Greyfriars y Bath Orange Grove. Los esqueletos de origen británico-romano procedían de las centurias tercera a cuarta y los esqueletos de origen sajón de las centurias novena a undécima; cincuenta de estos esqueletos procedían de Trowbridge, en Wiltshire.

En los 400 esqueletos examinados, se encontró una alta incidencia de osteoartritis; tres de estos esqueletos tenían evidencia de artritis periférica erosiva, uno de los esqueletos era probablemente una gota, un caso era una artropatía psoriásica y un caso posiblemente de artritis reumatoide, pero no es claro poderlo afirmar<sup>24, 25</sup>.

*Charles L Short*<sup>26</sup>, profesor del Mass General Hospital de Boston, en su extraordinario artículo cita a Brothwell y Moller-Christensen del Departamento de Antropología del Museo de Historia Natural en Londres, quienes muestran una radiografía de la mano, donde observan lesiones como quistes, pero que no son compatibles con artritis reumatoide (AR): al parecer pudiese ser un caso de artropatía por lepra.

*Calvin Wells*<sup>27</sup> en Norwich (Inglaterra) en 1962 describe algunas patologías relacionadas con las enfermedades articulares y óseas tales como una artritis séptica de la cabeza humeral izquierda, un caso de artritis neuropática tipo Charcot, un caso de osteocondritis disecante y un esqueleto de 35 años con osteofitosis. Todos estos esqueletos son de origen sajón. Como se puede analizar, no existe una evidencia paleopatológica de artritis reumatoide y de espondiloartropatía hasta el siglo XV en Europa.

*Page May*<sup>28</sup> en el *British Medical Journal* de 1897 describe el hallazgo de una momia de 5500 años, que se describió como artritis reumatoide u osteítis deformans. Este caso, en el que observaron un hombre de cincuenta años con deformaciones en cuello de cisne, se confundió con una artritis reumatoide; esta observación generó confusión, pero después se aclaró que esta momia no tenía AR.

*Smith y Jones*<sup>29</sup> informaron en 1910, sobre el estudio de 10000 cuerpos del valle del Nilo, que al parecer vivieron 7000 años a. C., en la prehistoria de Nubia, hasta el imperio Egipcio y los ini-

cios de los coptos y observaron muchos casos de espondilitis deformans y casos de osteoartritis. Ellos solo describen el caso de una verdadera gota, en un paciente que no tiene origen Egipcio; al parecer era un emigrante cristiano pero procedente de Siria.

En un artículo excelente publicado en 1912 por *Raymond*<sup>20</sup>, denominado “La enfermedad de nuestros ancestros en la edad de piedra”, ya se describían las calcificaciones vertebrales de las “espondilitis deformans”. Se han estudiado esqueletos daneses, franceses del periodo neolítico, antiguos sajones de la edad de bronce, esqueletos de la era Pre-romana, hasta vikingos de la décima centuria, donde se han advertido cambios de espondilitis deformans y osteoartritis.

## América precolombina

El estudio sistemático de colecciones del Museo Nacional de Antropología de México y el examen de colecciones privadas, de Alarcón-Segovia y Ramón de la Fuente<sup>9</sup>, en el libro *Les affections rheumales dans l'art et dan e'histoire*, permitieron reconocer 150 figuras precolombinas que podrían representar enfermedades como la osteoartritis. En una de dichas figuras se aprecian los cinco nódulos de Heberden en una cerámica de una mano del periodo clásico de Veracruz (200-650 d. C.), cerca de Veracruz<sup>30</sup>, y otra representación en el museo de Jalapa (Veracruz)<sup>9</sup>. *Schumacher y Alarcón-Segovia*<sup>31</sup> también informan de la presencia de osteoartritis en las rodillas, con genu varo, en una figura precolombina del periodo del colima clásico (0-500 d. C.). *Alarcón-Segovia y de la Fuente*<sup>9</sup> igualmente mencionan casos de mal de pott, síndrome de Ehlers-Danlos, diferentes clases de cifosis, sindactilia, raquitismo, etc.

*Manuel Martínez-Lavin y cols.*<sup>32</sup> estudiaron un total de 1000 especímenes, en uno de los cuales, procedente de la isla de Jaina (necrópolis maya), del periodo clásico (del 300 al 900 d. C. ), encontraron evidencia de una osteoartropatía hipertrófica. Dicho hallazgo corresponde a la mesoamérica prehispánica, lo que demuestra que algunas patologías óseas se encontraban en el continente americano, antes de la conquista española.

## Origen americano de la artritis reumatoide

Durante la celebración de los 500 años del descubrimiento de América por Cristóbal Colón, se despertó un gran interés por el efecto del descubrimiento de este continente y la colonización europea, sobre la diseminación y origen de algunas enfermedades. *Bruce M. Rothschild* con su grupo del Arthritis Center of Northeastern, Ohio, documentan la posibilidad del origen de la AR en el continente americano. Este grupo de investigadores lo documentan en base a varios estudios paleopatológicos y antropológicos de esqueletos de población precolombina que datan de 6500 años. El diagnóstico de AR se basa en poliartritis erosiva simétrica poliarticular con predominio en mujeres (2, 7: 1 a 3, 5: 1) y la ausencia de compromiso a nivel de articulaciones sacro-iliacas y columna cervical<sup>16, 17</sup>. Los autores afirman que las erosiones no son artefactos y que las erosiones y simetrías se semejan a los hallazgos encontrados en la población contemporánea con artritis reumatoide, y estos hallazgos son diferentes a los estudios realizados por el mismo grupo de artritis erosiva en espondiloartropatías<sup>18, 22</sup>.

La AR se ha logrado identificar en una población bastante arcaica que data de 6500 a 4300 años a. C., en poblaciones indígenas en la región del Green River, oeste de Kentucky, y en la rama occidental del río Tennessee, en el noroeste de Alabama y Tennessee. La presencia de esta enfermedad está documentada desde 6500 años a. C. hasta 400 años d. C., en la región del Mississippi, especialmente por ser una zona de pesca, "Catchment área", y el área de distribución de la enfermedad se documentó solo en Ohio<sup>33-40</sup>. La AR, al parecer, ocurrió por fuera de la zona del bosque, entre 800 y 1100 años d. C. en el oeste de Ohio, como se observó a nivel de los esqueletos precolombinos del Great Black Swamp y en el sur de Ohio, cerca de Cincinnati. Las publicaciones de *Ruffer y Rietti*<sup>43</sup> en 1912, *Snorrason* en 1940 y 1952<sup>44</sup>, *Karsh* en 1960<sup>19</sup>, *Short* en 1974<sup>26</sup>, *Jayson* en 1975<sup>43</sup> y *Rogers y cols.*<sup>25</sup> en 1985 no informan que la AR se haya documentado en estudios paleopatológicos; pero a través de algunas pinturas de *Pedro Pablo Rubens* (figura 1) y otros pintores de origen flamenco, al inicio del barroco, *Dequeker*<sup>9, 44-49</sup> demuestra la presencia de la AR (al parecer *Rubens*



**Figura 1.** Pedro Pablo Rubens. Autorretrato. Deformidades en mano sugestiva de AR.

padeció de la enfermedad y no de gota, como era la denominación de algún problema reumático en los siglos XVI y XVII<sup>33-40</sup>).

Con estos argumentos sólidos, el grupo de Rothschild intenta documentar el origen americano de la AR. Los autores estudiaron 865 esqueletos al norte del área de pesca (de los estados de Indiana, Michigan, Illinois que son negativos para AR) y 1941 esqueletos del oeste de la zona de pesca (como Wisconsin, Missouri, Kentucky, Tennessee, Nuevo México, Nevada, California y Alaska); además se revisaron otros esqueletos en los que no se observó la AR como en el este de la zona de pesca; se revisaron 1531 esqueletos en Nueva York, Pensilvania, Delaware, Virginia, West Virginia, North Carolina<sup>33-40</sup>. Se revisaron otros 2227 esqueletos en la zona sur del área de pesca como Mississippi, Alabama, Georgia y Florida y otros 249 esqueletos del tiempo relacionado con el Late Woodland Times como en algunas áreas de Ohio, pero se observaron datos como de AR en áreas de Ohio, Kentucky, Tennessee y Alabama<sup>33-40</sup> (tabla 1).

Este grupo, además, revisó y estudió la colección de patología de la Universidad de París, liberada durante la revolución francesa en 1789, en la que se observaron 580 esqueletos: se revisaron 114 esqueletos procedentes del valle de Petit-Morin, que datan de hace unos 8000 a 4000 años a. C.; 100 esqueletos procedentes de Irán del área de Tessa

**Tabla 1.** Poblaciones con esqueletos positivos para AR. 931 Esqueletos<sup>38</sup>.

ESTADO (Pueblos)	Años a. C.	Número de Esqueletos examinados	% Positivos
Ohio			
Libben	1200-850	210	4,3
Fort Ancient	1100-800	73	2,7
Kentucky			
Carlston Annis	4300-4090	138	5,1
Tennessee			
Eva	6500-6000	134	3,7
Thompson Village	650	81	2,5
Averbuch	450	89	2,2
Alabama			
Seven Mile Island	4300	129	4,6
Koger's Island	450	77	5,2

Hasar que datan del año 7000 a. C.; 104 esqueletos de las cuevas de Negev en Israel, del año 1900 a. C.; 124 esqueletos del área de Von Luschen en Egipto; y 138 del área de Nubia, que datan de los años 1600 a 1200 a. C.<sup>38</sup> (tabla 2).

Las incursiones de los franceses, ingleses, holandeses y españoles no se acercaron al área de pesca, sino hasta mediados del siglo XVII, de acuerdo con las observaciones de *Rothschild y cols.*<sup>33, 40</sup>, *Gilbert*<sup>50</sup>, *Waldman*<sup>51</sup> y *Kramar y cols.*<sup>52</sup>; la diseminación de la AR se realizó a través de Ohio, y específicamente por el sur de Illinois e Indiana.

*Bruce Rothschild y cols.*<sup>33</sup> en su artículo publicado en la revista *Science* informaron sobre los hallazgos de seis esqueletos con una patología erosiva y simétrica que comprometía manos, pies, rodillas, tobillos y hombros, apófisis odontoide y respetaba las articulaciones sacroilíacas, los cuerpos vertebrales y las articulaciones interfalángicas distales, por lo que descartan la posibilidad de una espondiloartropatía seronegativa, artritis psoriásica, gota, condrocalcinosis y osteoartritis, y concluyen que estos hallazgos encontrados en la cultura arcaica de hace unos 3000 a 5000 años, a lo largo de 19 millas del río Tennessee, eran compatibles con artritis reumatoide y que del nuevo mundo se diseminó después de 1492 con el descubrimiento de América y antes de 1785, a través de algunos patógenos o

vectores a Europa<sup>33-40</sup>. *Crosby*<sup>35</sup> analiza las consecuencias biológicas y culturales de la colonización y conquista de América hacia el nuevo mundo, ya que de este se llevaron el tabaco, los venados, perros y roedores como “posibles agentes”; sin embargo, esto no ha sido demostrado<sup>38</sup>. De todas maneras, los investigadores generaron la idea del origen americano de la AR, que se pudo diseminar a través de las poblaciones aborígenes al entrar en contacto con los nuevos colonizadores; los otros

**Tabla 2.** Áreas arqueológicas del viejo mundo que fueron persistentemente negativas para AR en los tiempos de los bosques (*Woodland Times*). Se estudiaron 580 esqueletos<sup>38</sup>.

País-Población	Años a. C.	Número de Esqueletos examinados
France		
Valle de Petit Morin	8000-4000	114
Iran		
Tessa Hasar	7000	100
Israel		
Negev caves	1900	104
Egypt		
Von Luschen's	?3000	124
Sudan		
Meroitic Nubian	1600-1200	138

factores no sabemos si tienen alguna implicación. Lo claro y objetivo es que una de las primeras descripciones de la AR, la realizó *Thomas Sydenham*<sup>53, 54</sup>, pero las descripciones que se prueban con una documentación objetiva de la AR son las realizadas por *Jón Pétursson* en 1782<sup>55</sup>, en 1800 por *Landre-Beauvais*<sup>56, 57</sup>, *Charcot* en 1853<sup>58</sup>, 1867<sup>59</sup> y 1881<sup>60</sup>, y por *Garrod* en 1859<sup>61</sup>.

En un excelente estudio desarrollado por *Christine A. Peschken* y *John M. Esdaile*<sup>62</sup> de la Universidad de Manitoba y de la Universidad British Columbia en el Canadá, sobre Enfermedades reumáticas en Norteamérica de los indígenas, (del Inglés "Rheumatic Diseases in North America's Indigenous Peoples"), los autores analizan casi todas las publicaciones de diversas disciplinas de tipo antropológico, antropología lingüística, evidencia dental, estudios de genética, inmunogenética y análisis de migraciones y plantean que los ancestros de los nativos americanos del norte, se originaron del noreste de Asia, atravesaron el estrecho de Bering en tres distintas olas migratorias, de acuerdo con los diferentes estudios mencionados<sup>62-68</sup>. Un pequeño grupo conocido como Amerindios o Paleoindios, que fueron los primeros en llegar, arribaron tempranamente, aproximadamente hace 30 000 o 40 000 años. Al encontrar un continente deshabitado, rápidamente se dispersaron y se diversificaron<sup>62, 67</sup>. Estos grupos conformaron los Amerindios, que constituyeron las diferentes tribus indígenas del Norte, Centro y Suramérica, constituyendo la mayoría de la población y los más diversos y heterogéneos. A nivel de Centro y Suramérica, una de las culturas más estudiadas es la Olmeca, ya que se han encontrado evidencias de que desde hace más de 3000 años, se establecieron en el golfo de México, en el área de Veracruz. Algunos investigadores plantean que los Olmecas fueron la primera civilización en mesoamérica y posiblemente pudiesen ser una cultura madre o civilización hermana; los arqueólogos se han dividido con respecto a cuánta influencia tuvieron los Olmecas sobre las culturas mesoamericanas contemporáneas y subsecuentes<sup>69-72</sup>.

La segunda ola migratoria ocurrió hace unos 7000 a 12 000 años y es conocida como Na-Dene. Este grupo encontró alguna población en América

y se lograron ubicar en el extremo del noroeste de Norteamérica y encontraron algunas poblaciones que habían migrado desde el oeste de Canadá, Washington, Oregon y del suroeste de la unión americana<sup>62, 63, 66, 68</sup>. El tercer grupo migratorio fueron los Eskimo-Aleuts (Esquimos-Aleutianos o esquimales, que se establecieron después de la migración Na-Dene), específicamente a nivel del norte del continente americano<sup>62, 63, 66</sup>.

Estos tres tipos migratorios, de acuerdo a varios estudios, generaron algunas enfermedades reumáticas a nivel de los aborígenes norteamericanos y esquimos, en una población calculada sobre tres millones, localizados especialmente en Alaska, y noreste de Norteamérica y México<sup>62</sup>. La diferencia en prevalencia, incidencia y enfermedad reumática de las poblaciones indígenas, no tiene relación con el clima o la geografía<sup>62</sup>. La epidemiología de las enfermedades reumáticas en los nativos norteamericanos es diferente a la descrita en la población norteamericana y europea<sup>62-68</sup>. Muchos de los nativos americanos tienen una alta prevalencia de AR, lupus eritematoso sistémico, algunas enfermedades del tejido conectivo y espondiloartropatías<sup>62</sup>. Al parecer se ha logrado demostrar un patrón de enfermedad reumática relacionada con el tipo de migración y el ancestro<sup>62</sup>. En los aborígenes amerindios se observa un incremento de casos de AR y enfermedades del tejido conectivo, mientras los indígenas Na-Dene y esquimos tienen una alta tasa de espondiloartropatías.

La AR observada en los nativos americanos es generalmente grave, más frecuente en las mujeres; se inicia especialmente en la tercera década, es seropositiva y con frecuentes manifestaciones extraarticulares. Muchos de los grupos amerindios con AR tenían una alta frecuencia del epítipo compartido<sup>79-100</sup>. Los grupos indígenas derivados de los Na-Dene y los esquimos tienen una alta frecuencia del HLA-B27 y de espondiloartropatías, especialmente espondilitis anquilosante, pero poca frecuencia de casos de artritis reactiva, artritis psoriásica y artritis enteropática<sup>62, 73-78</sup>.

## Artritis reumatoide

Como ya se mencionó previamente, de acuerdo con los estudios y a la hipótesis de *Rothschild* y *cols*<sup>33-40</sup>,

la AR se originó posiblemente en los nativos norteamericanos, en múltiples poblaciones precolombinas del nuevo mundo entre los años 4000 y 6500, en el periodo Arcaico y a orillas del Mississippi, en las áreas localizadas a nivel de la rama occidental del río Tennessee. Posteriormente se diseminaron a lo largo de Ohio, a través del sur de Illinois e Indiana. La secuencia de eventos, con una evidencia de la localización aislada geográficamente, se difundió por el nuevo mundo y posteriormente a Europa, como si fuese “sugestivo de una enfermedad transmitida por vectores”. La prevalencia de AR en estos ocho siglos de la época arcaica pertenecen a la onda migratoria de los primeros amerindios, en cambio la migración Na-Dene y la de los esquimos es más reciente, es decir de hace más o menos 1000 años<sup>62, 63, 67</sup>. De todas maneras el origen de la AR en esta área tendría una base genética y ancestral, ya que los estudios de inmunogenética realizados en la población indígena de origen amerindio así lo demuestran<sup>62-100</sup>.

A continuación describimos en las siguientes tablas, en las que se analizan las diferentes poblaciones amerindias con AR y la incidencia y prevalencia del HLA-DR4, los aspectos clínicos y serológicos de la AR<sup>101-103</sup>. En la tabla 3 se analiza la prevalencia

y la incidencia de la AR en los nativos americanos y en alguna población caucásica. En la tabla 4 se analizan los aspectos clínicos y patológicos de las diferentes tribus nativas de Norteamérica y en la tabla 5 se analiza la asociación de una enfermedad reumática y los nativos ancestrales de los amerindios, los Na-Dene y los Esquimos-Aleutianos.

### Inmunogenética de la población nativa norteamericana

En los últimos veinticinco años, se ha logrado determinar la inmunogenética de las diferentes poblaciones indígenas con AR. En la población blanca, la AR se encuentra asociada con el DW4 (DRB1\*0401) o el Dw14 (DRBI\*0404); ambos alelos comparten una secuencia a nivel de la región hipervariable del dominio  $\beta 1$  de las moléculas de clase II, que se denominan epítoto compartido. Otro alelo descrito en la población blanca es el DRBI\*010. Uno de los primeros estudios de la inmunogenética de la población nativa norteamericana fue realizado por Willkens y cols.<sup>97</sup> en 1982, en los indígenas Yakima, quienes identificaron el mismo epítoto compartido sobre el alelo Dw16 (DRBI\* 1402), alelo que es muy raro en la población blanca (menor o igual al 1%); resultados

**Tabla 3.** Tasas de prevalencia e incidencia de nativos y caucásicos con artritis reumatoide<sup>62</sup>.

Población	Zona geográfica	Prevalencia	Incidencia Anual
Pima Indians (22,41,54)	Arizona	2,5-5,3%	422/100.000
Chippewa Indians (4)	Central Minnesota	5,3%	—
Blackfeet Indians (40)	Montana	5% mujeres, 4% hombres	—
Yakima Indians (43)	Central Washington	3,4% mujeres	—
Tlingit, Tsimshian, & Haida Indians (6)	Southeast Alaska	2,4%	122/100.000 mujeres 46/100.000 hombres
Algonkian Indians (44)	Central Canada	2,0%	—
Nuu-Chah-Nulth (12)	Vancouver Island	1,4%	—
Haida Indians (46)	Queen Charlotte Islands	1-1,5% mujeres, 0,5-1% hombres	—
Inupiat Eskimos (6)	Northwest Alaska	1,0%	—
Yupik Eskimos (13)	Southwest Alaska	1,1%	—
Inuit Eskimos (11)	Northwest Territories	0,6%	48/100.000
National Health Examination Survey(37)	USA	1,6% mujeres, 0,7% hombres, 0,9% Total	—
Rochester (38)	Minnesota	1,0%	22/100.000 hombres 48/100.100 mujeres
England (39)	England	1,1%	—

**Nota.** Grupos ancestrales y tribales de Greenberg JH. Language in the Americas, 1987  
Abreviaciones: LEG (lupus eritematoso generalizado)<sup>62, 64</sup>.

**Tabla 4.** Hallazgos clínicos y serológicos no frecuentes en la población nativa con artritis reumatoide<sup>62</sup>.

Grupo Tribal	Prevalencia	Edad de inicio (años)	FR Positivo (%)	ANA Positivo (%)	Frecuencia del epítipo compartido		Comentarios
					AR (%)	Controls (%)	
Tlingit	↑	51% <35	97	71	Dw16:85		44% Nódulos reumatoides
					DR9:18	DR9:8	24% Manifestaciones extraarticulares
Yakima	↑	Pico de prevalencia <35	94	53	Dw16:83	Dw16:60	50% Nódulos reumatoides 100% Enfermedad erosiva 64% Etapas IV por cambios radiológicos
Chippewa	↑	58% <40	92	75	DR4:100	DR4:68	
Kioma	?	56% <40	100	75	?	?	
Non-Kioma Oklahoma	?	?	94	27	?	?	
Northern Ontario Aboriginales	?	40% <30	?	?	?	?	
Central Canadian Algonkian	↑	Promedio 36	?	?	?	?	
Nuu-Chah-Nulth	↔	AR No erosiva: promedio 28 AR Erosiva: promedio 38 AR Sobre posición: promedio 24	79	75	?	?	42% Nódulos reumatoides
Bella-Bella	↔	29					33% anti-Ro positivo
Mazahua (Mexico)	?	Promedio <40 en las mujeres	100	34	?	?	
Pima	↑	?	40	?	Dw16:98	Dw16:95	
Blackfeet	↔	?	40	?			Índice de Lansbury alto en forma persistente, SG, elevada titulado RF titer 800IU/L, v 440IU/L en Caucasianos
Inuit Eskimo	↔	Promedio 57	83	0	Dw4:80	Dw4:-63	83% enfermedad erosiva
Yupik Eskimo	↔	Promedio 46	78	28	Dw4:?	Dw4:46	

**Observaciones:** FR (Factor reumatoide); ANA (Anticuerpos Antinucleares); S.G (Sedimentación globular).

parecidos se observaron en la población indígena Tlingit, y en la población Pima, en la población de indígenas Yakima, Wilkens informa que las mujeres tenían AR, eran menores de 35 años y tenían com-

promiso articular especialmente en las muñecas, metacarpofalángicas y poco compromiso de las interfalángicas proximales; el 50% de las pacientes tenían nódulos reumatoides, manifestaciones

**Tabla 5.** Grupos ancestrales y tribales de nativos americanos y enfermedad reumática<sup>62</sup>.

Grupo ancestral	Grupo tribal	Región geográfica	Asociación con enfermedad reumática
Amerindios	Chippewa	Minnesota	Artritis reumatoide
	Blackfeet	Montana	Artritis reumatoide
	Arapahoe	Midwestern States	LEG
	Crow	Midwestern States	LEG
	Yakima	Washington	Artritis reumatoide
	Kioma	Oklahoma	Artritis reumatoide
	Choctaw	Oklahoma	Esclerodermia
	Sioux	Northern Canada	LEG
	Algonkian	Ontario/Midwest	LEG/ artritis reumatoide
	Hopi	Canadian Coperrin	Espondiloartropatías
	Zuni	Arizona	Espondiloartropatías
	Nuu-Chah-Nulth	New Mexico	LEG/miositis/scleroderma/artritis reumatoide
	Bella-Bella	Vancouver Costa Pacífica	artritis/ Espondiloartropatías Artritis reumatoide
Tsimshian		Artritis reumatoide, Espondiloartropatías	
Pima	Alaska Arizona	Artritis reumatoide/ miositis	
Mestizo (Mazahua)	Norte de México		
Na-Dene	Tlingit	Alaska	Artritis reumatoide/miositis
	Haida	Isla de Queen Charlotte	Artritis reumatoide/SLE/miositis
	Navajo	Costa Pacífica	Espondiloartropatías
	Bella Coola		Espondiloartropatías
Eskimo-Aleutia	Inuit	Territorios del Noreste	Espondiloartropatías
	Yupik	Alaska	Espondiloartropatías
	Inupiat	Alaska	Espondiloartropatías

**Nota.** Grupos ancestrales y tribales de Greenberg JH. Language in the Ameritas, 1987  
Abreviaciones: LEG (lupus eritematoso generalizado)<sup>62, 64</sup>.

extraarticulares y una enfermedad erosiva y progresiva, ya que en el 64% de las pacientes tenían cambios de anquilosis en las radiografías de las manos; datos parecidos los tienen los indígenas Tlingit<sup>86</sup>. En los estudios realizados en los indios Chipewa en 1983, Harvey y cols.<sup>95</sup> observaron que el 68% de la población general y el 100% de los casos con AR fueron DR4, una asociación significativa, con un RR del 13,4%. Otras poblaciones indígenas, como los Inupiat y los Yupiks, tienen una frecuencia del DR4 de 81% y 67% respectivamente. La presencia de la susceptibilidad del epítipo compartido con la población caucásica que se asocia con seropositividad, lesiones erosivas y manifestaciones extraarticulares: estas características de la AR son las que conforman el perfil de la población nativa norteamericana con AR<sup>104-106</sup> (ver tabla 4).

### HLA-B27 en la población nativa norteamericana

El HLA-B27 es relativamente alta en las poblaciones derivadas de las ondas migratorias Na-Dene y Esquimos como se observa en las tablas 6 y 7.

Al analizar la tabla 7, las poblaciones indígenas Haida<sup>73, 107</sup>, Navajo<sup>108</sup>, Pima<sup>109, 110</sup>, Bella Coola<sup>73, 107</sup>, Yupik<sup>76, 111</sup> y los Inupiat Esquimos<sup>74, 76</sup> tienen una alta pero variable tasa de enfermedad relacionada con el HLA-B27, mientras los indígenas del sureste de Alaska, como los Inuit Esquimos<sup>112</sup>, Blackfeet<sup>85</sup>, Nu-Chah-Nulth<sup>113</sup> y los Hopi<sup>108</sup>, tienen una tasa de enfermedad más baja o similar a las tasas publicadas en la raza blanca. Al parecer, el HLA-B27 parece conferir riesgos diferentes de la enfermedad en las diferentes poblaciones; así, en los Pimas hombres

**Tabla 6.** Frecuencia del HLA-B27 en la población nativa norteamericana y en la población caucásica<sup>62</sup>.

Población Indígena	HLA-B27	
	Población General (%)	Pacientes con E.A/S.R. (%)
Haida	50	100
Yupik Eskimos	40	100
Inuit Eskimos	37	87
Navajo Indians	26-36	86-88
Dogrib Indians	30	----
Inupiat Esquimos	25	----
Bella Coola	25	100
Yakima	21	----
Pima	18	50-73
Tlingit	18	----
Cree	14	----
Zuni	15	----
Chippewa	11	----
Hopi	9	----
Papago mexicanos	9	----
Mexican Mestizos	3-5	69-80
Norway Noruega	16	90-95
Europeos Occidentales	6-9	90-95
Caucásicos Norteamericanos	8	90-95

E. A, Espondilitis anquilosante; S. R síndrome de Reiter

**Tabla 7.** Frecuencias del HLA-B27 y asociación de enfermedades en la población indígena de Norteamérica<sup>62</sup>.

Población Indígena	B27 Frecuencia (%)	B27 Enfermedad relacionada	Riesgo de enfermedad en los individuos B27 (+) (%)
Pima	18	E.A/SI	53 SI
Navajo	26-36	S.R/SI	30-44 SI
Haida	50	E.A/SI	20 SI
Cree	14	SI	20 SI
Bella Coola	25	E.A/SI	7 SI
Indígenas de Alaska	18	EPA	6 Todas
Hopi	9	S.R/SI	Bajo S.R

**Abreviaciones:** E.A, Espondilitis anquilosante; S.R síndrome de Reiter; EPA, Espondiloartropatías ; SI Sacroilitis.

se observa una tasa del 53% y en cambio es muy baja en los indios de Alaska; similares variaciones en el riesgo de enfermedad asociada en el HLA-B27 se encuentran en la población blanca<sup>62</sup>.

## Aporte mexicano al origen de la artritis reumatoide

En un artículo reciente un grupo de investigadores mexicanos, entre ellos *Francisco Javier Aceves-Ávila*, *Francisco Medina* y *Antonio Fraga*<sup>114</sup> del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano de Seguro Social, realizaron un trabajo sobre la antigüedad de la artritis reumatoide en el cual se analizaron algunas evidencias paleopatológicas que sugieren la existencia de artritis reumatoide en América desde el 8000 a. C. y en Europa desde el siglo VII d. C. En el boletín de la Liga Panamericana Contra el Reumatismo, Panlar (del inglés Pan American League Against Rheumatism) de 1986 *Fraga*<sup>115</sup> describió algunos casos de una colección paleopatológica de esqueletos humanos que se encuentran preservados en el Museo de Antropología de México: veintiún esqueletos de la era preclásica (Tlatilco, 1400-600 a. C.) tenían varias erosiones en las articulaciones y cinco esqueletos de la era clásica (Teotihuacan, 200 a. C. a 650 d. C.) tenían erosiones en la superficie articular, en las cápsulas de inserción del carpo, metacarpo y metatarso. Macroscópicamente, las lesiones fueron simétricas y distinguibles de las erosiones óseas ocasionadas por el paso del tiempo. Estas observaciones, según el profesor Fraga, sugieren que la artritis reumatoide no es una enfermedad nueva, sino una enfermedad antigua.

*Aceves-Ávila*, *Medina* y *Fraga*<sup>114</sup> analizaron unos textos del médico *Alonso López de Hinojosos*, especialmente el texto *Suma y Recopilación de cirugía con un arte para sangrar muy útil y provechoso*, de 1578. *López de Hinojosos*<sup>116</sup> era uno de los cuatro médicos adscritos al Hospital Real de San José de los Naturales, en la ciudad de México, quien escribió un libro en siete tratados y en el sexto capítulo relató una información histórica trascendental que *Aceves-Ávila* y cols. retomaron en el artículo en mención. *López de Hinojosos* describió la gota<sup>114, 116</sup>, los periodos intercríticos y los tofos 105 años antes de la descripción de *Thomas Sydenham*; por lo tanto, fue el primer autor en describir bien la gota y no solo esto sino que también describió otro tipo de gota, que se caracteriza porque siempre compromete las mismas articulaciones, no acompañadas de tofos, pero que incapacita a los pacientes con fuertes

contracturas en las articulaciones. López de Hinojosos también analizó la atrofia muscular observada en los pacientes y los describió de esta manera: “quedan los hombres tullidos, porque como a los nervios se les consume la humedad, quedan tan secos como pergamino, que con el fuego se seca y encoge”<sup>116</sup>. Una particularidad del trabajo de *López de Hinojosos*<sup>116</sup> es que los pacientes que él observaba en su práctica regular eran españoles y amerindios. Alonso López de Hinojosos se educó como médico en España; prácticamente ya era un médico cuando llegó a México; al parecer las observaciones que realizó, no habían sido hechas antes de 1492; por lo tanto este autor, de acuerdo con la descripción anterior, pudiese ser los casos de una artritis reumatoide. Las observaciones de *Fraga* en 1986<sup>115</sup> y la de *Aceves-Ávila y cols.*<sup>114</sup> hechas acerca del libro de *López de Hinojosos*<sup>116</sup> corroboran un poco la posibilidad del origen americano de la AR, de acuerdo con los estudios de *Rothschild y cols.*<sup>33-40</sup>.

En Colombia, *Juan José Yunis*<sup>117</sup>, *Marcela Salazar*, *Richard Deulofeut*, *Antonio Iglesias*, *Jaime Nates*, *Emilio Yunis*<sup>117</sup> y *Edmond Yunis* estudiaron ocho familias de guambianos que tenían artritis reumatoide y encontraron el alelo DRB1\*0404 (alelo caucásico), alelo que no se había informado en otros amerindios de Colombia ni de América Latina. Este hallazgo es significativo, teniendo en cuenta los planteamientos sobre el origen americano de la artritis reumatoide, ya que esta se pudo adquirir durante el proceso de la colonización.

### Otras evidencias sobre el origen americano de la artritis reumatoide

*Donald Ortner* y *Charles Utermohle*<sup>9, 118</sup> del departamento de antropología del Smithsonian museo de Washington, encontraron el esqueleto de una mujer de aproximadamente 30 a 35 años en las Islas de Kodiak en Alaska y observaron lesiones erosivas y destructivas a nivel de rodillas, tobillos, codos, manos y pies, con poco compromiso de la columna vertebral. Los hallazgos de este esqueleto datan de 1200 años a. C.<sup>9, 118</sup>. Este informe se realizó en 1981, antes de los estudios de *Rothschild y cols.*<sup>33-40</sup>; llama la atención que *Ortner* y *Utermohle*<sup>9, 118</sup> analizaron la publicación de *Klepinger*<sup>119</sup> en 1979 sobre el hallazgo de un esqueleto de la tercera

centuria d. C. en Sicilia, que le sugiere una artritis reumatoide, pero la conclusión del autor como hipótesis es que la artritis reumatoide representa una adaptación reciente a la espondilitis anquilosante. Como hipótesis es interesante, pero no existen evidencias de que esto fuese así.

Otro estudio de *Rothschild, Arriaza, Woody y Dutour*<sup>120</sup>, publicado en 1999, analiza 138 esqueletos merióticos de Nubia, al norte de Sudán; 61 esqueletos de Hassiel Abiod en Malí; otros esqueletos de Von Luschan (El Hessa); 10 esqueletos cerca de “Pyramids of Light”; 7 esqueletos que se identificaron como de “Nubian Egirt” y algunos esqueletos del museo de historia natural de Nueva York, de poblaciones que vivieron alrededor de 2000 años a. C. En muchos de estos esqueletos se confirma que son compatibles con espondiloartropatías, pero no se encontró evidencia de artritis reumatoide. *Snorrason*<sup>42</sup> en su artículo clásico sobre *Landré-Beauvais* y su Gota astenica primitiva, (del inglés “His Goutte asthénique primitive”), después de revisar una extensa literatura, opina que en los escritos de *Hipócrates Dioscorides*<sup>122</sup>, *Cassius Félix*<sup>123</sup>, *Celsus*<sup>124</sup>, *Rufo*<sup>125</sup>, *Scribonius Largus*<sup>126</sup>, *Galeno*<sup>127</sup>, *Aretaus*<sup>128</sup>, *Aetius*<sup>129</sup>, *Paulus de Alpina*<sup>130</sup>, *Avicena*<sup>131</sup>, *Abulcasim*<sup>132</sup>, no existe evidencia de la artritis reumatoide y tampoco logró encontrar evidencia en los estudios arqueológicos entre los egipcios como *Pales*<sup>133</sup>, *Ruffer*<sup>1, 2</sup>, *Moodie*<sup>6</sup>, entre los romanos como *Della Chiaie*<sup>134</sup>, los griegos casi siempre quemaban los huesos<sup>42</sup>, entre los Escandinavos, como lo demuestran los estudios de *Nielsen*<sup>135</sup>, *Isager*<sup>136</sup>, *Moller Christensen*<sup>137</sup>, y poblaciones primitivas de Groenlandia, de acuerdo a los estudios de *Manicus*<sup>42, 138</sup>, y *Berthelsen*<sup>139</sup>. No se ha encontrado evidencia de artritis reumatoide en pinturas y esculturas de la antigüedad, la edad media y el renacimiento; no hay evidencias en los relieves egipcios<sup>42</sup>, griegos<sup>140</sup>, en las esculturas griegas y romanas<sup>141, 142</sup>, ni en las pinturas quirúrgicas medievales de Sudhoff, ni en las representaciones esculturales sobre enfermedades que se describen en América Central y en Suramérica de investigadores como *Moodie*<sup>6</sup>, *Hollander*<sup>146, 147</sup>, *Haberling*<sup>148</sup>, *Charcot* y *Richer*<sup>149</sup>, *Snorrason*<sup>138</sup>. Además, *Snorrason*<sup>42</sup> estudió la palabra “de arthritide” desde *Paracelso*<sup>150</sup> hasta *Landré-Beauvais*<sup>56, 57</sup>, en los diferentes índices y catálogos

de la oficina de los cirujanos Generales, las fuerzas armadas americanas, la tesis de *Snorrason*<sup>42, 138</sup> no se ha encontrado evidencia de artritis reumatoide y plantea la hipótesis de que la artritis reumatoide es una enfermedad de origen reciente, que se inicia posiblemente al final del siglo XVIII y comienzos del XIX. Es posible que su aparición se haya retardado, o existieron algunos factores que impidieron su aparición o, como lo afirman *Buchanan* y *Murdoch*<sup>151</sup>, que la enfermedad existió en la época del emperador Constantino IX (o Monomachus), que no es claro que tenga AR y luego desapareció como lo afirma en el título de su artículo “That rheumatoid arthritis will disappear”, pero tampoco la menciona *Peller*<sup>152</sup> en su libro sobre mortalidad en el Renacimiento.

## Europa

Escudriñar a través de los estudios paleopatológicos, textos antiguos, obras pictóricas, sobre la antigüedad de la AR, es mucho más que el interés histórico, es tratar de establecer un punto de partida de cómo se inició la enfermedad, su historia natural, si las huellas dejadas a través del tiempo la modificaron, o el polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad y otros factores, la transformaron, o la enfermedad solo aparece claramente después de 1785<sup>33-40</sup>, ya que existió algo que la modificó y no logró sobrevivir y después de este hecho, surgen factores ambientales, modificaciones genéticas que favorecieron la eclosión de la AR. Cronológicamente revisaremos las pocas huellas históricas dejadas por los pocos escritos que se conocen sobre la palabra reuma y la artritis reumatoide.

En Europa existen algunos informes sobre el origen de las artritis reumatoide, escritos alrededor del siglo I a. C. por *Scribonius Largus*, basadas en observaciones a mujeres viejas durante el imperio romano. En esa época una mujer era considerada vieja entre sus treinta y cinco y cuarenta años, ya que la expectativa de vida era alrededor de cuarenta. Este autor describió una mujer entre treinta y cuarenta años con poliartritis. *Scribonius Largus*<sup>126</sup> era el oficial médico del emperador Julio César, participó en la invasión a Gran Bretaña y el caso de la mujer antes mencionada era de ese origen. Al regresar a Roma

se dedicó a tratar pacientes con “artritis” en la bahía de Ostia, y utilizaba estímulos eléctricos a través de un “pez torpedo”; la descripción es anecdótica para creer que fuese una AR<sup>126</sup>.

*Aretaeus*<sup>128</sup>, quien vivió en Capadocia, en el Asia menor, en la primera centuria d. C., describe un caso de poliartritis, que al parecer podría ser gota poliarticular. El médico ginecólogo-obstetra y pediatra *Soranus de Efeso*<sup>153</sup>, también en el Asia menor, en la segunda centuria d. C., escribe uno de los primeros tratados sobre enfermedades crónicas, *On Chronic Diseases*; describe una poliartritis observada en mujeres y hombres jóvenes y hombres maduros, caracterizada por un cuadro clínico de artritis aditiva, que luego se localiza en una sola articulación; pudiese tratarse de una artritis reactiva, o séptica, pero que a la vez, durante su evolución, mejoraba espontáneamente. A partir de la segunda centuria existía el comercio de la industria vitivinícola que se inició en la Mesopotamia entre los ríos Eufrates y Tigris hacia el año 6000 a. C., pasó al antiguo reino de Egipto y luego a Grecia y a Roma y existió aun en el Asia menor, por lo cual el cuadro clínico anterior sugiere la posibilidad de una gota; este incremento del consumo del vino en Roma permitió el aumento de casos de gota y por ende empezó a utilizarse indiscriminadamente la palabra reuma y/o artritis<sup>154</sup>. Estas son pocas descripciones de la palabra reuma y/o artritis; la palabra existe desde la nomenclatura egipcia “stt” a la palabra griega reuma (rheuma, atos flujo), que los enumeramos en orden cronológico hasta la asociación entre reuma y artritis de *Andrew Boorde*, descrita en 1547<sup>15</sup>.

Establecer en la fecha exacta de la palabra artritis, es difícil, pero no es claro que *Hipócrates*<sup>121</sup> la utilizara. Posteriormente *Diosconides*<sup>122</sup>, *Cassius Félix*<sup>123</sup>, *Celsus*<sup>124</sup>, *Scribonius Largus*<sup>126</sup>, *Rufus*<sup>125</sup>, *Galeno*<sup>127</sup>, *Aretaeus*<sup>128</sup>, *Paulus de alpina*<sup>129</sup>, *Aetius*<sup>130</sup>, *Alexandres de Tralles*<sup>42</sup>, *Demetrius Pepagomenes*<sup>42</sup>, *Avicena*<sup>131</sup>, *Abucasim*<sup>132</sup>, utilizaban indiscriminadamente las palabras gota, artritis y reuma.

De todas estas descripciones, la de *Soranus de Efeso*<sup>153</sup> se acercaba a una posible descripción de la AR, pero esto no se puede afirmar; en la era poscristiana, la edad media y el renacimiento, los escritos de *Paracelso*<sup>150</sup>, las pinturas quirúrgicas de

*Sudhoff*<sup>143-145</sup>, algunas revisiones de las esculturas griegas y romanas por *Ebstein*<sup>141</sup>, *Jüthner*<sup>142</sup>, los informes de *Hollander*<sup>146, 147</sup>, *Haberling*<sup>148</sup>, *Charcot* y *Richer*<sup>149</sup>, los índices y capítulos revisados por *Snorrason*<sup>42, 138</sup>, no lograron demostrar una evidencia sobre la AR. Solo hasta 1676, de acuerdo con el estudio de *Garrison*<sup>155</sup> publicado en 1929, se le da importancia a *Thomas Sydenham*, uno de los médicos más famosos del siglo XVII, quien había logrado describir la fiebre ocasionada por la malaria, la gota, la escarlatina y la corea que lleva su nombre en su libro *Rheumatismus*, y en *Medical observations Concerning the History and the Cure of Acute Diseases*. En este libro además describe la artritis reumatoide, analiza la cronicidad de la enfermedad, las deformaciones de los dedos, su carácter intermitente, la vida miserable de los pacientes, hasta su incapacidad; la deformación en cuello de cisne<sup>156-158</sup>, luego *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> y *Charcot*<sup>58</sup>, quien revisa la tesis de *Landré-Beauvais* y en su tesis de 1853 *Etudes pour servir à l'histoire de l'affection décrite sous les noms de goutte asthénique primitive, nodosities de Jointures, rhumatisme articulaire chronique*, se observan descritas las deformaciones de las manos, como se aprecian en las pinturas de la Librería Nacional de Medicina en Washington<sup>159</sup>. Transcurren casi doscientos años, de la primera observación de *Sydenham*<sup>156</sup>, hasta la descripción clásica de *Charcot*<sup>58, 59</sup>, sobre las deformaciones de las manos ocasionados por la AR. El término reumatismo se le aplicó a las enfermedades de las articulaciones a lo largo de la primera centuria d. C. por *Dioscorides*<sup>122</sup>. Según *Rolleston*<sup>160</sup>, la palabra se empezó a construir en Inglaterra y debutó en 1398, cuando John de Trevisa escribió a propósito *Sometyme rewmatyk Humours*. La asociación entre reuma y artritis fue descrita, en Londres, por Andrew Boorde en 1547, y el concepto de reumatismo como enfermedad sistémica fue introducido por el médico parisino *Guillaume de Baillou* (Ballonius) (1448-1616), quien describió en su libro, *The book on rheumatism and back pain*, publicado en 1642, que la artritis en una articulación es exactamente lo que el reumatismo en todo el cuerpo<sup>154</sup>.

De acuerdo con los escritos de *Macus Constantine Psellus*<sup>161</sup> en su libro *Chronographia*, el paciente más célebre con artritis reumatoide fue el emperador

romano *Monomachus Constantino IX* (980-1055 d. C.). *Macus* describió el compromiso de las articulaciones de las manos y rodillas, las contracturas y su discapacidad, pero en la pintura no se aprecia que el paciente tuviese AR, de acuerdo al estudio de *Caughey*<sup>162</sup>. En Europa no se ha logrado documentar evidencias gráficas, pinturas, esculturas y restos óseos que documenten la posibilidad de una artritis reumatoide. Solamente aparecen algunos registros gráficos en las pinturas de los primitivos flamencos. A *Dequeker*<sup>44-46</sup>, *Castillo-Ojugas* y *Castillo-Aguilar*<sup>162</sup> les llamó la atención que los realistas españoles, los tenebristas italianos o los costumbristas holandeses del siglo XVII no pintaran ningún cuadro característico de la artritis.

Desde 1971, *Boyle* y *Buchanan*<sup>163</sup> y *Short*<sup>26</sup> en 1974, *Sonorrason*<sup>42, 138</sup> en 1950 y 1952 después de analizar la mayoría de los documentos, especialmente libros antiguos, catálogos, diccionarios sobre la antigüedad de la AR o, como lo mencionan algunos investigadores, de la poliartritis crónica evolutiva, notaron la ausencia de la descripción de esta enfermedad en los escritos médicos, la literatura, las obras de arte, los hallazgos paleopatológicos antes del siglo XVIII, lo que los hacía pensar que la enfermedad era de origen reciente; esta observación planteaba la posibilidad de una “etiología infecciosa”, o una “mutación de un virus” como causal de la poliartritis crónica evolutiva, pero ninguno de estos argumentos se ha logrado demostrar; solo las observaciones de *Dequeker*<sup>9, 44-46</sup> del servicio de reumatología de la universidad Católica de Lovaina, en Bélgica, al revisar varios cuadros de los pintores flamencos, analiza algunas evidencias gráficas que soportan la existencia de la artritis reumatoide en Europa entre el siglo XVI y el XVII, entre ellos el cuadro de la “Tentación de San Antonio”, pintura que se encuentra en el museo Escorial en España, de autor desconocido, que se pintó, entre los años 1580 y 1670<sup>9, 44-46</sup>. En dicha pintura se observan las manos de San Antonio, que denotan rasgos que sugieran una AR. En otra pintura que al parecer se realizó en 1500, de Jan Rombauts, “Cristo apareciéndole a San Pedro” (figura 2), que se encuentra en el museo Stedelijk de Lovaina, se aprecia la mano derecha de Cristo, con deformación de los dedos, que sugieren una AR de larga evolución; otra pintura denominada “Federico de Montefeltre y su hijo Guidobaldo”, que se le



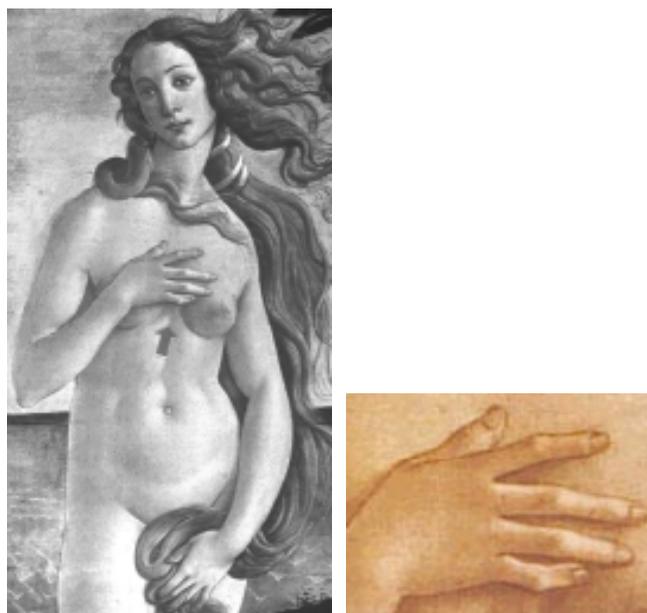
**Figura 2.** Cristo apareciéndole a San Pedro. Realce de la mano derecha donde se aprecian las deformidades de la mano que sugiere una AR.

atribuye a Joos (Justus) Van Gent, se observa el compromiso de las articulaciones metacarpofalángicas. Otras pinturas como la de Jan Van Eyck, denominada "Juan IV, Duque de Brabante" (figura 3), uno de los fundadores de la universidad de Lovaina, demuestra claramente las deformaciones en cuello de cisne y en botonera de los dedos de la mano derecha. Alarcón-Segovia, Laffon y Alcocer-Varela<sup>164</sup> informan que en el "Portarretrato de un adolescente", pintado en 1483 por Sandro Botticelli, y en otras pinturas del mismo autor como "La madonna y el niño", "San Agustín en su estudio" y "el nacimiento de Venus" (figura 4), donde el gran maestro Botticelli pintó a una joven de dieciséis años (Simonetta Vespucci), se observan rasgos de AR en las manos de las imágenes; llama la atención que estas pinturas se hicieron antes de finalizar el siglo XV<sup>164-166</sup>. Es decir que solo en estas pinturas de finales del siglo XV y del siglo XVI, se sugiere la presencia de la AR en el continente Europeo.

El hombre que aparece en la pintura "Los Donadores" (figura 5), pintada entre 1525 y 1530 por Jan



**Figura 3.** "Juan IV, Duque de Brabante". Nótese las deformaciones en cuello de cisne y en botonera de los dedos de la mano derecha.



**Figura 4.** "El nacimiento de Venus". El gran maestro Botticelli pintó a una joven de dieciséis años (Simonetta Vespucci), donde se observan rasgos de AR en las manos.



**Figura 5.** “Los Donadores”, pintada entre 1525 y 1530 por Jan Gossaert; se observan rasgos que semejan AR. Igual sucede con otras pinturas como “El pintor y su familia” de Jacob Jordaens (1593-1678).

Gossaert, también llamado Mabuse, que se encuentra en el museo nacional de Bruselas, se observan rasgos que semejan AR, igual sucede con otras pinturas como “El pintor y su familia” (figura 6) de Jacob Jordaens (1593-1678)<sup>9</sup>, en donde las manos de la criada tienen datos que sugieren AR; en “el portarretrato de Siebrandus Sixtius”, de autor desconocido, aparecida entre 1538 y 1631 sucede algo parecido; varias pinturas de Peter Paúl Rubens (1593-1678) (figura 7) se observan personajes con inflamación de las articulaciones interfalángicas proximales de las manos y metacarpofalángicas<sup>9, 44-46</sup>. Es de destacar que en “El portarretrato de Siebrandus Sixtius” se observa el reumatismo nodular y el compromiso de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, la desviación cubital y las contracturas en flexión, características de la artritis reumatoide, caso informado por *Dequeker*<sup>167</sup> (figura 8), quien demuestra que Siebrandus Sixtius es el seudónimo de Visscher Severinus, quien nació en Osterwierum (Friesland) y murió en Ámsterdam en enero de 1631. En la biografía de este pastor se menciona la enfermedad como *knobbeljich* o gota nodular; posiblemente era artritis reumatoide<sup>167</sup>. En la pintura de Siebrandus Sixtius es claro el diagnóstico de la artritis reumatoide avanzada y con contracturas de las manos. Este informe antecede a la descripción de *Sydenham* en 1676<sup>156-159</sup>, a la de *Musgrave*<sup>168</sup> en 1703 y a la representación pictórica de un paciente con artritis reumatoide de William Hoare en 1742, que se encuentra expuesta en el Royal National Hospital for Rheumatic

Diseases on Bath, donde se observa al médico *William Oliver* examinándole la mano al paciente<sup>43, 159</sup>. La descripción de la enfermedad de Siebrandus Sixtius precede a la tesis doctoral de *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> en 1800 y en más de doscientos años a la tesis doctoral de *Charcot*<sup>58</sup> sobre una serie de 41 pacientes.

*Guillaume de Baillou* (1538-1616)<sup>155</sup>, conocido también como William de Baillou, a quien algunos llaman el padre de la reumatología, reconoció en 1611 el reumatismo como una aflicción de las articulaciones; sin embargo, su concepto solo se publicó en 1642, en París, en una edición póstuma de su libro *Liber de rheumatisme et pleuritide dorsali*; en su sección De arthritides, como se dijo, *De Baillou* definió la gota como el compromiso de una articulación y el reumatismo como el compromiso de todo el cuerpo<sup>155</sup>.

Es posible que la artritis reumatoide tenga su aparición en el siglo XVI en Europa, pero especialmente a finales de este siglo. El célebre *Thomas Sydenham* (1624-1689)<sup>156-158</sup> diferenció la gota de la artritis reumatoide y describió la deformación en cuello de cisne, en su libro *Medical Observation*, publicado en 1676.

*William Musgrave* (1657-1721)<sup>168, 169</sup> describió varias enfermedades reumáticas en su libro *De arthritide Symptomata dissertatio*, el cual fue publicado en Exeter en 1703. En el texto describió la gota, la artritis reactiva, la artritis psoriásica, antes de



**Figura 6.** “El pintor y su familia” de Jacob Jordaens (1593-1678). Las manos de la criada tienen datos que sugieren AR.

la descripción de Alibert, la artritis neuropática que la relacionó con el plomo, pero además describe la gota saturnina (bajo el título de *Reumatismo Superveniens*) en la sección VI debido a la utilización del plomo en la elaboración del vino<sup>169</sup>; la artritis deformante crónica, en las páginas 23 y 24 en la cual describe el compromiso poliarticular de miembros superiores e inferiores. Describió además el compromiso muscular y tendinoso como causal de las deformaciones en la sección VII. *Musgrave*<sup>168</sup> describió a la AR, como artritis frígida. En 1703, antes del advenimiento del laboratorio clínico *Musgrave*<sup>168</sup> describió el “buffy clot”, lo que originó el concepto e la sedimentación globular y que amplió posteriormente Sir *Richard Blackmore*<sup>170</sup> en 1726, al observar que la sangre de los pacientes con reumatismo formaba un coágulo de un color como de ante: solo después de 221 años *Herrman*<sup>171</sup> realiza la primera investigación sobre la sedimentación globular en la artritis reumatoide.

## Siglo XVII

Durante el siglo XVII se empieza realmente a diferenciar la gota, del reumatismo agudo (fiebre reumática) y del reumatismo crónico (artritis reumatoide); la palabra artritis realmente se conocía poco y se aplicaba a las afecciones articulares; en Inglaterra, para 1825<sup>172</sup>, se importaban 40.277 toneladas de vino (21 millones de litros), así que la gota en Inglaterra, dio origen a la caricatura, como la describió *Gerald P. Rodnan*<sup>173</sup> en su artículo sobre “Galería de la gota” desde el siglo XVI hasta el XVII, ya

era un enfermedad despreciada por el cuerpo médico. Por lo común en Inglaterra se empezó a diferenciar claramente la gota en los pacientes obesos, y con adicción al vino; por ello a finales del siglo XVII, un grupo de médicos en Londres empezaron a detectar en forma rutinaria las manifestaciones articulares de la gota; ya que era la enfermedad de moda en ese entonces, *Musgrave* en 1723<sup>169</sup> describe la gota saturnina; *Oliver* en la Pintura de *William Hoare*, no diferenció la fiebre reumática aguda y no reconoce la artritis reumatoide<sup>43</sup>. En la pintura de *William Hoare* en 1742, el médico *Oliver* se observa examinando tres pacientes al parecer con AR, como ya se dijo, sin embargo, algunos como *Bywaters*<sup>175</sup> cuestionan esta interpretación y en el libro del médico *Oliver*<sup>176</sup> no se describe la artritis reumatoide. Pero *William Musgrave*<sup>168</sup> logra describir la AR y *John Haygarth* diferencia la AR de la gota<sup>177</sup>, ambos médicos ingleses. En Londres surgió otra figura de la medicina: *William Heberden* (1710-1801) quien no reconoció la artritis reumatoide pero sí deferenció la gota de la osteoartritis<sup>174</sup>. En Islandia, *Jón Pétursson*<sup>57</sup>, en 1782 describió una poliartrosis destructiva en su práctica regular. En el texto publicado por *Jonsson y Helgason*<sup>55</sup>, *Pétursson* especificó que la artritis reumatoide en su práctica es más frecuente en la mujer alrededor de los cuarenta años. El texto escrito en Islandia y en islandés se trató de un folleto de ochenta páginas de 16 x 9,5 cm, y en la portada, al traducirlo en inglés, se describe lo siguiente: “A Short essay of arthritits or joint illnes, wherein most of its forms are described. Herein is to be found



**Figura 7.** Las tres Gracias. De Pedro Pablo Rubens. Se aprecia deformidad en la mano de una de las mujeres de la pintura. (Realce)

advice how to prevent and cure arthritis”. El autor *Jon Pétursson* (1733-1801) estudió medicina en Islandia entre 1762 y 1763. Se registró además como estudiante en la universidad de Copenhague en 1765, pero no completó sus estudios. Él empezó a trabajar en el norte de Islandia y murió en 1801. Él escribió sobre la artritis venérea, y la artritis escorbútica, y artritis vaga y menciona otra artritis como artritis fixa. El libro se lo dedica a la artritis fixa, que no afecta a los jóvenes, y que el dolor es severo y de carácter crónico, se agrava con el ejercicio y mejora por la tarde y noche<sup>55, 57</sup>. El autor además describe el compromiso de las caderas. La artritis vaga para *Pétursson* es la gota y que predomina en los hombres. Para *Pétursson*<sup>52, 57</sup>, la artritis fixa es común en Islandia, siendo este tipo de artritis la más común en este país. Además observa que es más común en las mujeres; al parecer, describe la cronicidad, la simetría, el carácter destructivo y algunas características sistémicas como la fiebre, los escalofríos, la cefalea, la sed de los pacientes, los nódulos reumatoides y la vasculitis cutánea; al parecer *Pétursson*, de acuerdo a su tutor *Bjarni Pálsson*, tenía artritis; al describirlo como excelente médico, no obstante comenta lo siguiente: “but God help his poor hands”<sup>55, 57</sup>.

En el libro de *Pétursson*<sup>57</sup>, el autor cita a varios autores como *Simon Tissot*, *Hermann Boerhaave*, *Richard Mead*, *Antón de Haen*, *John Allen*, *Antón Stoerck*, *William Musgrave*, *Albrecht von Haller*, *Gerhard Van Swieten*, *Johann Aug Unzer*, *Martin*

*Lister*, *Thomas Sydenham*, *Thomas Kerckring*, *Thomas Willis*, *Heinrich Meibomi* y *Thomas Bartholin*. Estos médicos eran los más importantes del siglo XVIII y los menciona en su libro sobre AR<sup>55, 57</sup>. Sin embargo, la primera descripción clásica de la artritis reumatoide se le acredita a *Agustín-Jacob Landré-Beauvais*<sup>56</sup>, quien en su tesis en París en 1800 describió a nueve mujeres y consideró haber encontrado una variante de la gota que denominó *goutte asthenique primitive*. *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> creyó que la enfermedad era una debilidad primaria asociada a la pobreza y que se daba en mujeres asténicas (caquexia reumática), a diferencia de la gota que ocurre en personas obesas. No encontró tofos, ni supuración; cada crisis en los pacientes les producía una limitación de los movimientos, ocasionándoles una anquilosis de las articulaciones comprometidas. *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> defendió su tesis frente a profesores como *Pinel*, *Boyer Pelletan*, *L. Corvisart* y otros; *Pinel* fungía como director de la tesis. La tesis la denominó: *Doit on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la denomination de goutte asthénique primitive*; presentó su tesis en la Escuela de Medicina de París, y la mostró como un nuevo síndrome, al investigar nueve mujeres de *Salpêtrière*<sup>56, 42, 138</sup>. Esta enfermedad era diferente a la “gota urática” ya que estos pacientes eran hombres obesos y glotonos, a diferencia de los pacientes con la gota asthénique que son mujeres delgadas. A dos de las pacientes se les practicó autopsia y describió la anquilosis articular con compromisos de la cápsula. La enfermedad



**Figura 8.** Portarretrato de Siebrandus Sixtius. Se observa el reumatismo nodular y el compromiso de las articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas proximales, la desviación cubital y las contracturas en flexión, características de la artritis reumatoide.

comprometía varias articulaciones y tenía un curso crónico. Esta tesis también es mencionada en la tesis de *Charcot*<sup>58</sup>. La tesis era un folleto de treinta páginas de extensión. Se describe una entidad no reconocida que se diferencia de la gota urática en varios aspectos: 1. el sexo (todos los pacientes fueron mujeres); 2. todas las pacientes eran indigentes y de constitución asténica, en cambio en la gota eran de buena salud y obesos; 3. se comprometían varias articulaciones simultáneamente en las primeras crisis; 4. el dolor era menos grave que la gota, pero el ataque duraba varios meses o semanas; 5. después de la crisis, la articulación no se podía mover, se deformaba, se inflamaba y se anquilosaba. Una de las pacientes que se mencionaba en el texto es Marguerite Garnier de 35 años, cuya enfermedad se inició a los veinte años y *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> realiza una descripción clásica de la historia natural de la evolución de la AR, en un paciente sin tratamiento. *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> murió de tuberculosis, después de ser decano de la facultad de medicina. Pero esta descripción clásica de la AR, no fue la primera descripción de la enfermedad como lo planteaba *Charles Short*<sup>26</sup> en 1974, *Snorrason*, *Karsh*<sup>42, 138</sup> y *McCarthy*<sup>19</sup>, sino la descripción de *Sydenham*<sup>157, 158</sup>, *Pettursson*<sup>55, 57</sup>, *Musgrave*<sup>168, 169</sup> y *Haygarth*<sup>177</sup>.

### Siglos XVIII al XX

La tesis de *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> se considera como la descripción clínica detallada de la AR con el estu-

dio de las nueve pacientes mujeres del hospital Salpêtrière en París. Este hospital-asilo se dedicaba a la atención de los pacientes incurables. *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> trabajó bajo la dirección de Philippe Pinel. Describió la poliartritis deformante crónica, que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. *Landré-Beauvais*<sup>56</sup> realizó varios comentarios para diferenciar esta enfermedad de la gota, ya que notó que la enfermedad era más frecuente en las mujeres, su inicio poliarticular y el dolor era menos severo que el de la gota y notó la ausencia de tofos.

Así como en el siglo XVII la figura médica fue *Sydenham*<sup>157, 158</sup>, considerado el Hipócrates inglés, *Boerhaave* se consideraba el Hipócrates holandés<sup>178</sup>.

En el siglo XVIII *Herman Boerhaave* (1668-1778)<sup>178</sup>, médico de origen holandés, considerado el médico más importante del siglo XVIII, separó la gota del reumatismo; en esa época no se conocía aún la artritis reumatoide ni la fiebre reumática. En 1819, *Benjamín C. Brodie*, en Londres, analizó el comportamiento de las bursas y tendones, pero su aporte más importante fue reconocer el inicio de la enfermedad en las membranas sinoviales (sinovitis) y el progreso y destrucción del cartílago articular<sup>179-181</sup>.

A partir de las descripciones de *William Heberden*<sup>159, 174</sup> en Elder, las de *Agustín-Jacob-Landr -Beauvais*<sup>56, 159</sup>, la descripción de las “*nodosities of the joints*” por *John Haygarth* (1747-1827)<sup>159, 177</sup> en

Chester, las de *Thomas Percival* (1740-1804) en Manchester y de *Matthew Dobson* de Liverpool, se discutió el concepto de “artritis reumatoide” en el encuentro celebrado en la Sociedad de Washington en 1779, pero a pesar de la discusión no alcanzaron a vislumbrar el concepto de la AR, como una nueva enfermedad reumática<sup>155, 182, 183</sup>.

Otro médico galés, *John Latham* (1761-1843), fue el primero en utilizar el término *rheumatic gout*<sup>155, 182</sup>. Autores como *Charles Scudamore* (1179-1849)<sup>184, 185</sup>, *Sir Benjamín Collins Brodie* (1783-1862)<sup>179-181</sup>, cirujano del hospital George's de Londres, y los otros antes mencionados, empezaron a diferenciar la gota del reumatismo crónico. Otros investigadores como *Roderick Macleod* se interesaron en el estudio de la patología de la superficie del cartílago articular<sup>155, 182</sup>.

Un libro olvidado, que apareció en 1842, fue el de *Budd* que denominó *On Diseases which affect corresponding parts of the body in a symmetrical manner*<sup>186, 187</sup>. En este libro, el autor por primera vez describe las enfermedades que se presentan en forma simétrica; la AR es una de ellas. A pesar de la excelente descripción de *Péttersen*<sup>55, 57</sup> y de *Landré-Beauvais*<sup>56</sup>, este hallazgo lo evidenció *Budd*<sup>187</sup> desde 1836 y posteriormente el gran patólogo *Robert Adams*<sup>188</sup> lo ilustra en su Atlas en 1857; previamente *Jean Cruveilhier*<sup>189</sup>, quien trabajaba en Salpêtrière entre 1829 y 1835 lo había ilustrado en su obra monumental *Anatomie pathologique de corps humain*: el autor describía el compromiso del cartílago articular, y reconocía la importancia de la inflamación sinovial como lo planteó en su obra *Une inflammation chronique de la synoviale*. El gran patólogo de Dublín y Regius, profesor *Robert Adams*<sup>188</sup>, en su *Atlas Illustrations of the effects of rheumatic gout or chronic rheumatic arthritis*, publicado en 1857, fue el primero en denominar la enfermedad y definió los conceptos de cronicidad y simetría. En este texto utilizó un sinónimo para la artritis reumática crónica (*chronic rheumatic arthritis*) para el popular nombre de esa época que era la gota reumática (*rheumatic gout*) como se le denominaba a la gota. En este texto se ilustran por segunda vez las pinturas de las manos de los pacientes con AR, ya que la primera ilustración, la realizó el patólogo francés

*Cruveilhier*<sup>189</sup>. Un año después, *Sir Alfred Baring Garrod* (1819-1907), médico del hospital West London, introdujo el término *rheumatoid arthritis* o *artritis reumatoide*<sup>159, 182</sup>.

En 1853 *Jean-Martin Charcot*<sup>58</sup> realizó una excelente diferenciación entre la artritis reumatoide, la gota, la fiebre reumática y la osteoartritis. Charcot pensaba que era imposible realizar una distinción entre las varias formas de reumatismo, pero que por el contrario era frecuentemente posible mostrar que todas ellas proceden de las mismas causas; aseguraba *Charcot*<sup>56</sup>, que la gota era conocida en Salpêtriêrê, pero que el reumatismo crónico era común en su institución (Hospital San Luis de París) y la enfermedad era más frecuente en las mujeres humildes de la sociedad; esta frase se encuentra en el tomo VII de sus obras completas (publicadas en 1859), donde aparecen imágenes de las deformaciones de las manos y los pies de los pacientes con artritis reumatoide. Estas son algunas de las primeras imágenes de la bibliografía médica sobre la artritis reumatoide. *Charcot* describió clásicamente la artritis, y las deformaciones; describió que las deformaciones aparecían después de un tiempo prolongado<sup>58, 59, 61</sup>.

A *Charcot* no se le ha dado la dimensión que se merece, al analizar la publicación de su tesis doctoral en 1853, sobre 41 pacientes con AR. Él es el precursor de los estudios epidemiológicos modernos de la AR, y puntualizaba, además, que esta enfermedad constituía el 5% de los pacientes cojos, inválidos o discapacitados que ingresaban al *Salpêtrière*<sup>58, 59, 61, 159, 182</sup>. *Charcot* enfatizaba sobre los síntomas, el dolor nocturno, el curso variable de su cuadro clínico, con remisiones y exacerbaciones de la artritis, el inicio por las pequeñas articulaciones de las manos, los síntomas sistémicos como la sudoración nocturna, la palidez y la anemia. Fue el primero en comentar la edad de inicio de la AR, la distribución articular, los mecanismos de las contracturas y las deformaciones de los dedos; analizó la herencia en once de sus pacientes, la influencia del frío y los tiempos húmedos, y el inicio en el posparto en varios de sus casos. Le practicó autopsias a seis de sus pacientes y describió la inflamación de las membranas sinoviales, las ulceraciones del cartílago articular y las disrupciones

de los ligamentos intraarticulares; apartó esta enfermedad claramente de la gota, de la fiebre reumática y de la osteoartritis<sup>58, 59, 61</sup>. Sus ilustraciones, que se encuentran en la National Library of Medicine, de Washington, demuestran claramente que se estaba describiendo sin objeción a la AR<sup>159</sup>.

Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907)<sup>190</sup> describió la alcaptonuria, validando las leyes mendelianas en el humano, al apoyar la tesis sobre la deficiencia de una enzima, en una enfermedad y propuso su teoría de los errores innatos del metabolismo en su *Croonian Lecture*. En 1859 acuñó el término “artritis reumatoide”, para sustituir la denominación de Sydenham<sup>157, 158</sup> de “gota reumática” como se conocía en la bibliografía hasta ese momento; para esa denominación descartó la palabra “reumatismo” con la que se nombraba a la fiebre reumática, luego que la gota-reumática era otra enfermedad, ya que en 1848 había descrito la prueba del hilo para el diagnóstico de la gota y en forma inteligente, dos años antes, Adams<sup>188</sup> había denominado a la poliartritis crónica primaria o a la poliartritis crónica evolutiva como artritis reumática crónica, y Garrod cambió el sufijo final “ica” por “oid”(oide), denominación que la American Rheumatism Association aceptó solo hasta 1941, ya que en esa época se utilizaban las denominaciones “artritis atrófica” y “artritis crónica infecciosa”; la artritis reumatoide fue aceptada por Gran Bretaña y los países escandinavos, pero los germanos utilizaban el nombre de poliartritis crónica primaria y los franceses la denominaban poliartritis crónica evolutiva<sup>186</sup>. En 1892<sup>191, 192</sup> Garrod explica este razonamiento de la siguiente manera:

“El estudio de las afecciones articulares desde hace treinta años me permite llegar a la conclusión que en la mayoría de los casos que se denominan gota reumática, no tiene relación ni con la gota ni con el reumatismo y que esta es una patología progresiva y que la denominación gota reumática está equivocada. Yo propongo el nombre de artritis reumatoide, denominación que no implica cualquier error, pero asumo que la enfermedad es una artritis o una enfermedad que tiene algunas características del reumatismo”<sup>190-192</sup>.

A pesar de que Garrod<sup>190-192</sup> empezó a cambiar el paradigma de gota reumática que ocasionó una gran confusión, posiblemente muchos casos de ar-

tritis reumatoide pasaron desapercibidos durante dos siglos y se confundieron con la gota y la osteoartritis.

Archibald Edgard Garrod<sup>182, 193</sup> defendió el término de “artritis reumatoide” propuesto por su padre, pero dicho vocablo no fue del agrado de Rudolf Virchow, quien en 1869, en Berlín, utilizó la denominación de “artritis deformans”<sup>155</sup>. Esta discusión nosológica sobre la artritis reumatoide se mantuvo durante 64 años, hasta que el ministerio de salud de Gran Bretaña adoptó en 1922 el nombre de “artritis reumatoide” como designación oficial y solo en 1941, la American Rheumatism Association (actualmente American College of Rheumatology, ACR) lo adoptó<sup>155</sup>. En 1873, Adams describió los nódulos subcutáneos previamente asociados a la artritis reumatoide y sus características histológicas fueron registradas por Collins en 1937<sup>182, 194</sup>.

Durante mucho tiempo, a la artritis reumatoide, se le describían variantes que se iniciaron casi simultáneamente con el nombre de la enfermedad; una de ellas fue la hidartrosis intermitente descrita por Perrin<sup>195</sup> en 1845, pero que se publicó en 1878 y esta denominación la utilizó Reimann<sup>196</sup> en 1953 como enfermedad periódica. Hench y Rosenberg<sup>197</sup> la identificó como reumatismo palindrómico, para referirse a aquellas condiciones clínicas de dolor o inflamaciones articulares o paraarticulares que pueden ocurrir transitoriamente por horas o días a intervalos irregulares. Los autores publicaron esta observación en 1944.

### Artritis reumatoide juvenil (A. R. J.)

Un error histórico ha sido el de asignarle a Cornil<sup>198</sup> la descripción de la artritis crónica juvenil en 1864, al describir *du rheumatisme articulaire chronique* en una mujer de veintinueve años, que murió en Salpêtrière de insuficiencia cardiopulmonar, cuya enfermedad se le inició a los doce años. Al estudiar y revisar la tesis de Jean Martin Charcot (1825-1893), se demuestra que este fue el primero en informar sobre la artritis reumatoide juvenil. En su tesis publicada en 1853, él menciona a cuatro pacientes, cuya enfermedad se les inició antes de los veinte años<sup>58</sup>.

En otro trabajo publicado en 1866, discute y analiza tres niños con *rheumatisme articulaire chronique*

*progressive* de cuatro, diez, y dieciséis años. La cooperación médica entre los franceses e ingleses era excelente<sup>159</sup>, por ello *Sir Alfred Garrod*<sup>59, 199</sup> conoció el trabajo de Charcot y en la tercera edición de *The nature and treatment of Gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis)*, informa dos casos de A. R. J. y son las primeras pinturas que describen la enfermedad. Se menciona que en el artículo de *William Heberden*<sup>174</sup>, *Leden*<sup>200</sup> tal vez describe un niño con una posible A. R. J., pero esto no está bien documentado.

También a *George F. Still*<sup>201</sup> se le apropiaba la descripción de la A. R. J., pero este autor londinense en 1896 describe la forma sistémica en su célebre artículo "*On a form of chronic joint diseases in children*". Finalmente, después de este recorrido a través de la prehistoria e historia de cómo evolucionaron los conceptos y cómo se concibió y se describió la AR, llegamos casi a mediados del siglo XX, cuando se desconoció el trabajo de *Klinge*<sup>202</sup> en 1929, cuando introdujo el concepto de enfermedades del tejido conectivo para referirse a la fiebre reumática, para ser cambiado por el término enfermedades del colágeno que planteó en forma magistral el grupo del Monte Sinaí, con *Klemperer, Pollack y Baehr*<sup>203</sup>, como se le conoce actualmente a la AR y a otras enfermedades.

## Asia

En los textos ayurvédicos se describen patologías articulares en el 1000 a. C. Ayurveda es la antigua práctica médica de la India subcontinental. Es un sistema reconocido como un conocimiento médico, pero por la tradición oral de la India es imposible fijar una fecha. En Asia, especialmente en la India, de acuerdo con el estudio de Sturrock, Sharma y Bucachanan, una obra escrita en sánscrito, el *Coraka Samhita* (100 d. C.), que enfoca más la medicina interna, hay una posible evidencia sobre poliartritis crónica, es muy difícil aventurarse al afirmar este concepto, y el otro libro *Susruta Samhita* que se enfoca a la cirugía<sup>182, 204</sup>. En la etapa prehipocrática, en la medicina ayurvédica se publicaron algunos libros como *Madhava Nidada* (900 d. C.), *Susruta*, *Caraka* y el *Vagbhata samhitas* donde se clasifican las enfermedades articulares como enfermedades *vata*

(sinónimo de reumatismo, gota o trastornos de movimientos). Las enfermedades asociadas con estos trastornos del movimiento se denominan *amavata*, *vatarakta* y *sandhigatavata*. La *mamavata* es una simple enfermedad y se describió primero en el *Madhava Nidana*, mientras que la *sandhigatavata* y la *vatarakta* se mencionan en el *Caraka Samhita* y en el *Susruta Asmita*. En los textos mencionados (1000 a. C. - 900 d. C.) se describen algunas enfermedades reumáticas, como la poliartritis crónica, los nódulos subcutáneos, las contracturas y la atrofia de los miembros<sup>204-213</sup>.

## Referencias

1. Ruffer MA, Rietti A. On osseous lesions in Ancient Egyptians. *J Pathol Bacteriol* 1912; 16: 439-447.
2. Ruffer MA. Arthritis deformans and spondylitis in Ancient Egypt. *J Pathol Bacteriol* 1918; 22: 152-159.
3. Ruffer MA. In: Moodie RL, ed. *Studies in the paleopathology of Egypt*. Chicago: University of Chicago Press, 1921; 187-201.
4. Moodie RL. *Paleopathology: an introduction to the study of ancient evidence of disease*. Urbana: University of Illinois Press, 1923.
5. Moodie RL. *Studies in Paleopathology: II. Pathological Evidences of Disease Among Ancient Races of Man and Extinct Animals*, *Surg. Gynec. & Obst.* 1918; 27: 498-510.
6. Moodie RL. *Paleopathology: An Introduction to the Study of Ancient Evidences of Disease*, Urbana, III, University of Illinois Press, 1923.
7. Moodie RL. *The antiquity of Disease*, Chicago, The University of Chicago Press, 1923.
8. Moodie RL. *Roentgenologic Studies of Egyptian and Peruvian Mummies*, Chicago, Field Museum Press, 1931.
9. Appelboom T. Les affections Rhumatismales dans l'art et dans l'histoire. René malherbe Editeur. Bruxelles. 1988; 97-99, 100-108, 109-112.
10. Celsus: *An Interlinear Translation of the First and Third Books of Celsus*, by C. Gerard, London, J. T. Cox, 1847; p. 441.
11. Celsus, A. C. : *De medicina*. Translated by W. G. Spencer. vol. I. 499 pp. vol. II and III. 722 pp. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1935 and 1938.
12. Cavalli-sforza L. *L Genes, pueblos y lenguas. Geni, popoli e lingue*. Primera edición Biblioteca de bolsillo, 2000.
13. Lemonick M. D, Dorfman A. Los primeros pasos tomado de lecturas Dominicales del tiempo, 5 de agosto de 2001. Translated from time magazine for Times Ameritas. La del tiempo, tiene la autorización y el permiso del Time Magazine.
14. Wilson CA, Cann RL. Origen africano reciente de los humanos. *Investigación y Ciencia* 1992; (185): 8-13.
15. McKeown T. *Los orígenes de las enfermedades humanas*. Editorial Crítica S. A. , Barcelona, España, 1990.
16. Klein J, Takahata N, Ayala FJ. MHC polymorphism and Human origins. *Scientific American* 1993; 78-84.
17. Fourteau R. Contribution à l'étude des vertèbres miocène de l'Égypte. *Geol. Survey Dep., Egypt*. 1920.

18. Zorab PA. The historical and prehistorical background to ankylosing spondylitis. *Proc R Soc Med* 1961; 54: 415-420.
19. Karsh RS, McCarthy JD. Archeology and Arthritis. *Arch Intern Med* 1960; 105: 640-644.
20. Raymond P. Les maladies de nos Ancêtres à l'âge de la Pierre (the diseases of our ancestors in the stone age). *Aesculape* 1912; 2: 121-123.
21. Bourke JB. A review of paleopathology of arthritis disease. In: Brothwell D, Sandison A T, eds. *Diseases in antiquity* Springfield: Thomas, 1967; 352-370.
22. Nielsen HA. Bidrag til Danmarks forhistoriske Befolknings-saerligt Stenalder folkets-Antropologi. *Aarboeg for Nordisk Oldkyndighed og Historie*. Raekke 1906; 21: 237, 3. Raekke 1: 81, 3. Raekke 1916; 6: 275.
23. Hrdlicka A. Physiological and medical Observations among the Indian of Southwestern United States and Northern México. *Smithsonian Institution Bureau of American Ethnology Bulletin* 1908; 34: 172-175.
24. Rogers J, Watt I, Dieppe P. Arthritis in Saxon and mediaeval skeletons *Brit. Med J.* 1981; 283: 1668-1669.
25. Rogers J, Watt I, Dieppe P. Paleopathology of joint disorders: Evidence of erosive arthropathies in skeletal material. *Clin Rheum* 1985; 5: 5-25.
26. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1974 May-Jun; 17(3): 193-205
27. Well C. Joint pathology in ancient Anglo-Saxons. *J Bone Joint Surg* 1962; 44B: 948-949.
28. May WP. Rheumatoid arthritis (osteitis deformans) affecting bones 5500 years old. *Br Med J* 1898; 2: 1631-1632.
29. Dequeker J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction type in a seventeenth century Dutch priest. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 561-562.
30. Alarcón-Segovia D: Pre-Columbian representation of Heberden's nodes. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 125-126.
31. Schumacher H, Ralph Jr, Alarcon-Segovia D. Osteoarthritis Knees in a Pre-Columbian ceramic figure. *J Rheumatol* 1980; 7: 381-382.
32. Dequeker J. Arthritis in Flemish painting (1400-1700). *Brit Med J* 1977; 1: 1203-1205.
33. Rothschild BM, Turner KR, De Luca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. *Science* 1988; 241: 1498-1501.
34. Woods RJ, Rothschild BM. Population analysis of symmetrical erosive arthritis in Ohio Woodland Indians (1200 year before the present time). *J Rheumatol* 1988; 15: 1258-1263.
35. Rothschild BM, Woods RJ, Turner KR. Symmetrical erosive arthritis in Ohio Woodland Indian. *J Rheumatol* 1989 (letter); 16: 1012-1013.
36. Rothschild BM, Wood RJ. Symmetrical erosive disease in Archaic Indians: The origin of rheumatoid arthritis in the New World. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 278-284.
37. Rothschild BM, Woods RJ, Ortel W. Rheumatoid arthritis "in the buff": Erosive arthritis in representative defleshed bones. *Am J Phys Anthropol* 1990; 82: 441-449.
38. Rothschild BM, Woods RJ, Rothschild C, et al. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 181-187.
39. Charcot JM. *Clinical Lectures on Senile and Chronic Diseases*, Translated by WS tuke. London, The New Sydenham Society, 1881; 185.
40. Rothschild MM, Woods BJ. Rheumatoid arthritis dans Fort Ancient-Anderson Village: la polyarthrite rheumatoid vientelle du Nouveau Monde? *Rev Rheum* 1996; 57: 271-274.
41. Snorrason ES. Rheumatism past and present. *Can Med Assoc J* 1940; 46: 589-594.
42. Snorrason E. Landre-Beauvais and his Goutte Asthenique primitive. *Act Med Scand* 1952; 266: 115-118.
43. Jayson MIV. The history of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 187-188.
44. Dequeker J. Arthritis in Flemish paintings: paper presented at the Annual meeting of the Heberden Society, London, 1975.
45. Dequeker J. Arthritis in the paintings of Sandro Botticelli. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 1196-1197.
46. Dequeker J, Rico H. Rheumatoid arthritis-like deformities in an early 16 century painting of the Flemish-Dutch school. *JAMA* 1992; 268: 249-251.
47. Dequeker J. Arthritis in the paintings of Sandro Botticelli. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1196-1197.
48. Dequeker J. Rheumatic diseases in visual arts: general review. In: Appelboom T, ed. *Art, History and Antiquity of Rheumatic Diseases*, 1988.
49. Dequeker J. Rheumatism in the art of the late Middle Ages *Organirama* 1979; 16: 9-19.
50. Gilbert M. *Atlas of American History*. London. England, Dorset, 1985.
51. Waldman C. *Atlas of the North American Indian*. New York, NY, Facts on File, 1985.
52. Kramar Ch, Lagier R, Baud CA. Rheumatic diseases in Neolithic and Medieval populations of Western Switzerland. *Z Rheumatol* 1990; 49: 338-345.
53. Sydenham T. The entire work of Dr. Thomas Sydenham, newly made English from the originals translate by John Swan. 3<sup>rd</sup> ed. London: Cave, 1753.
54. Sydenham, T. *The Whole Works of That Excellent Practical Physican, Dr. Thomas Sydenham*. Translated by John Pechey. Tenth edition. 447 pp. London: W. Feales, 1734.
55. Jonson H, Helgason J. Rheumatoid Arthritis in an Icelandic Textbook from 1782. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 134-137.
56. Landré-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous l'adnomination de goutte asthémique primitive? Paris: Briston An VIII, 1800.
57. Landrè-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espece goutte sous la denomination de gotte primitive asthenique? These de Paris 1800.
58. Charcot JM. Etudes pour servir á l'histoire de l'affectacion décrite sous les noms de goutte asthémique primitive, nodosites de jointures, rhumatisme articulaire chronique (forme primitive) etc. Paris: Ringnoux Imprimeur de la faculté de Médecine de Paris, 1853.
59. Charcot JM. Etudes pour servir á l'histoire de l'affectacion décrite sous les noms de goutte asthémique primitive, nodosites de jointures, rhumatisme articulaire chronique (forme primitive) etc. Paris, France, Billiere, 1853; p. 38.
60. Charcot JM. *Lecons Cliniques sur les Maladies de Vieillards et les Maladies Chroniques*. Paris, P. Asselin, 1866; 223-224.

61. Charcot JM. Clinical Lectures on the Diseases of Old Age. Trnslated by William S. Tuke. London: New Sydenham Society, 1881.
62. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic Diseases in North America's Indigenous Peoples. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 368-391.
63. Williams RC, Steinberg AG, Gershowitz H, Bennet WC, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. Gm allotypes in Native Americans: evidence for three distinct migrations across the Bering land bridge. *Am J Phys Anthropol* 1985; 66: 1-19.
64. Greenberg JH. Language in the Americas. Stanford, CA: Stanford University Press, 1987.
65. Greenberg JH, Turner CG, Zegura SL. The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental, and genetic evidence. *Curr Anthropol* 1986; 27: 477-497.
66. Torroni A, Schurr TG, Cabell JF, Brown MD, Neel JV, Larsen M, et al. Asian affinities and continental radiation of the four founding Native American mtDNAs. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 563-590.
67. Gibbons A. Geneticists trace the DNA trail of the First Americans. *Science* 1993; 259: 312-313.
68. Ward RH, Reed A, Valencia D, Frazier B, Paabo S. Genetic and linguistic differentiation in the Americas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1063-1067.
69. Meighan CW. Prehistory of West México. Archeologic studies give new understanding of a distinctive zone of prehistoric civilizations. *Science* 1974; 181: 1254-1261.
70. Long SV, Taylor RE. Chronology of a West Mexican shaft-tomb. *Nature* 1966; 212: 651-652.
71. Von Winning H. The Shaft Tomb Figeres of West Mexico, Southwest Musseum, Los Angeles. 1974.
72. De la Fuente B. Arte Prehispanica Funerario. El Occidente de México. Universidad Nacional Autónoma de México, México City, 1974.
73. Gofton JP, Bennett PH, Smythe HA, Decker JL. Sacroiliitis and ankylosing spondylitis I North American Indians. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 474-481.
74. Boyer GS, Lanier AP, Templin DW. Prevalence rates of spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders in an Alaskan Inupiat Eskimo population. *J Rheumatol* 1988; 15(4): 678-682.
75. Hill RH, Robinson HS. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in British Columbia Indians: their prevalence an the challenge of management. *CMAJ* 1969; 100: 509-511.
76. Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol* 1994; 21: 2292-2297.
77. Acers TE, Acers-Wam A. Incidence patterns of immunogenetic diseases in the North American Indians. *J Okla States Med Assoc* 1994; 87: 309-314.
78. Beasley RP, Retaillia H, Healey LA. Prevalence of rheumatoid arthritis in Alaskan Eskimos. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 737-742.
79. Willkens RF, Blandau RL, Aoyama DT, Beasley RP. Studies of rheumatoid arthritis among a tribe of Northwest Indians. *J Rheumatol* 1976; 3: 9-14.
80. Peschken CA, El-Gabalawy HS, Roos LL, Esdaile JM. Algonkian Indians have twice the frequency of rheumatoid arthritis with a younger age of onset (Abstract). *Arthritis Rheum* 1998; 41: S558.
81. Coutts JV, Thommasen H. Prevalence of rheumatoid arthritis in the Heiltsuk people of Bella. *BC Med J* 1998; 40: 250-251.
82. Gofton JP, Robinson HS, Price GE. A study of rheumatic disease in a Canadian Indian population. II. Rheumatoid arthritis in the Haida Indian. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 364-371.
83. Beasley RP, Willkens RF, Bennett PH. High prevalence of rheumatoid arthritis in Yakima Indians. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 743-748.
84. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1170-1178.
85. O'Brien WM, Bennet PH, Burch TA, Bunim JJ. A genetic study of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in Blackfeet and Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 163-179.
86. Templin DW, Boyer GS, Lanier AP, Nelson JL, Barrington RA, Hansen JA, et al. Rheumatoid arthritis in Tlingit Indians: clinical characterization and HLA associations. *J Rheumatol* 1994; 21: 1238-1244.
87. Harvet J, Lotze M, Arnett FC, Bias WB, Billingsley LM, Harvey E, et al. Rheumatoid arthritis in a Chippewa band II. Fiels study with clinical serologic and HLA-D correlations. *J Rheumatol* 1983; 10: 28-32.
88. Heimgartner E, Rosenthal M. La artritis reumatoide en una población indígena (Mazahua) del altiplano de Mexico. *Bol of Sanit Panam* 1979; 86: 283-292.
89. Sconfield RH, Floge M, Rhoades ER, Harley JB. Rheumatoid arthritis in a United States Public Health Service Hospital in Oklahoma: serologic manifestations in rheumatoid arthritis vary among tribal group. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 283-286.
90. Canvin MG, Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Rheumatoid arthritis presents 10 year earlier in Algonkian North American Indian (abstract). *Arthritis Rheum* 1997; 40: S155.
91. Jacono J, Jacono B, Cano P, Segami M, Rubin L. An epidemiological study of rheumatoid arthritis in a northern Ontario clinical practice: the role of ethnicity. *J Adv Nurs* 1996; 24: 31-35.
92. Willkens RF, Nepom GT, Marks CR, Nettles JW, Nepom BS. Association of HLA-Dw 16 with rheumatoid arthritis in Yakima Indians: further evidence for the "shared epitope" hypothesis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 43-47.
93. Kastner DL, et al. Rheumatoid arthritis in Pima Indians: the intersection of epidemiologic, demographic and geologic data. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1464-1469.
94. Peloso PM, Hrynychak D, Canvin J, Bloka K, Markland J, Milne A, et al. More arthritis, less arthrtis, or access bias? A study of North A merican Indians attending arthritis clinics (abstract). *Arthritis Rheum* 1997; 40: S 1096.
95. Harvey J, Arnett FC, Bias WB, Hsu SH, Stevens MB. Heterogeneity of HLA-DR4 in the rheumatoid arthritis of a Chippewa band. *J Rheumatol* 1981; 8: 797-803.
96. Bias WB, Hsu SH, Pollard MK, Harvey J, Lorze MT, Arnett FC, et al. HLA-DR characterization of a Chippewa Indian subpopulation with hing prevalence of rheumatoid arthrtis. *Hum Immunol* 1981; 2: 155-163.
97. Willkens RF, Hansen JA, Malmgren JA, Nisperos B, Mickelson EM, Watson MA. HLA-Dw4 and HLA-DR4. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1435-1439.
98. Williams RC, Jacobsson LT, Knowler WC, Del Puente A, Kostyu D, Mc Auley JE, et al. Meta-analysis reveals association between most common class II haplotype in full

- heritage Native Americans and rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1995; 42: 90-94.
99. Nelson JL, Boyer G, Templin D, Lanier A, Barrington R, Nisperos B, et al. HLA antigens in Tlingit Indian with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1992; 40: 57-63.
  100. Jacobsson LT, Pillemer SR. What can we learn about rheumatic diseases by studying Pima Indians? *J Rheumatol* 1994; 21: 1179-1182.
  101. Nepom Gt, Gersuk V, Nepom B. Prognostic implications of HLA genotyping in the early assessment of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; (Suppl 44): 5-9.
  102. Weyand CM, Goronzy JJ. Inherited and noninherited risk factors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 206-213.
  103. Gregerson PKJ. Genetic analysis of rheumatic diseases, in: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders, 1997; 209-227.
  104. Weyand C, Hicok K, Conn D, Goronzy J. The role of homozygosity at the HLA-DRB1 locus in determining disease severity in RA (Abstract). *Arthritis Rheum* 1991; 34: S33.
  105. Boyer GS, Templin DW, Lanier AP. Rheumatic diseases in Alaskan Indians of the southeast coast: high prevalence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 1477-1484.
  106. Hansen JA, Lanier AP, Nisperos B, Mickelson E, Dahlberg S. The HLA system in Inupiat and Central Yupik Eskimos. *Hum Immunol* 1986; 16: 315-328.
  107. Gofton JP, Chalmers A, Price GE, Reeve CE. HL-A and ankylosing spondylitis in B. C Indians. *J Rheumatol* 1975; 314-318.
  108. Morse HG, Rate RG, Bonnell MD, Kuberski TT. High frequency of HLA-B27 and Reiter's syndrome in Navajo Indians. *J Rheumatol* 1980; 7: 900-903.
  109. Field LL, Gofton JP, Kiinsella TD. Immunoglo (GM and KM) allotypes and relation to population history native peoples of British Columbia: Haida and Bella Coolaj *Phys Anthropol* 1988; 76: 155-163.
  110. Calin A, Bennet PH, Jupiter J, Terasaki PI. HLA and sacroilitis in Pima Indians: association in males on *Rheumatol* 1977; (Suppl 3): 44-48.
  111. Boyer GS, Lanier AP, Templin DW, Bulkow L. Spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis in Alaskan Yupik Eskimos. *J Rheumatol* 1990; 17: 489-496.
  112. Oen K, Postl B, Chalmers IM, Ling N, Schroeder ML, Baragar FD, et al. Rheumatic diseases in an Inuit population. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 65-74.
  113. Atkins C, Reuffel L, Roddy J, Platts M, Robinson H, Ward R. Rheumatic disease in the Nuu-Chah-Nuulth native Indian of the Pacific Northwest. *J Rheumatol* 1988; 15: 684-690.
  114. Aceves-Ávila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol* 2001; 28: 751-757.
  115. Fraga A. Paleopathological examination of ancient bones suggests rheumatoid arthritis originated in America. *PANLAR Bulletin* 1986; 1: 4-5.
  116. López-Hinojosos. Fifth treatise. In *Suma y recopilación de cirugía con un arte para sangrar muy útil y provechosa*. Academia Nacional de Medicina. México, 1977; 190-191.
  117. Yunis E, Salazar M, Deulofeut R, Iglesias A, Nate JT, Yunis E, et al. DRB 1 + \*404 allele rheumatoid arthritis in the guambiano Amerindian tribe of Colombia. *Arthritis Rheum* 1997; 37: 52.
  118. Ortner DJ, Utermohle CJ. Polyarticular inflammatory arthritis in a Pre-Columbian skeleton from Kodiak Island, Alaska, U. S. A. *Am J Phys Anthropol*. 1981; 56: 23-31.
  119. Klepinger L. Paleopathologic evidence for the evolution of rheumatoid arthritis. *Am J Phys Anthropol* 1978; 50: 119-122.
  120. Rothschild BM, Arriaza B, Woods RJ, Dutour O. Spondyloarthropathy identified as the Etiology of Nubian erosive arthritis. *Am J Phys Anthropology* 1999; 109: 259-267.
  121. Hippocrates. *Skirifter*. I Oversaattelse ved M. K. Lowengren, Lund 1910.
  122. Dioscurides. *Pedanii Dioscuridis Anazarbei: De material medica libri quinque editit*. Max Wellmann. Berlin 1907-1914.
  123. Cassius Felix. *De medicina ex Graecis logicae, sectae auctoribus liber translatus sub Artabure et Calepio conulibus (ano 447) nunc aditus a Valentino Rose*. Lipsiae 1879.
  124. Celsus. *An Interlinear Translation of the First and Third Books of Celsus*, by C. Gerard, London, J. T. Cox, 1847, p. 441.
  125. Rufus Ephesius. *Oeuvres de Rufus d'Éphèse, Texte collatione sur les manuscrits traduit pour la première fois en français avec une introduction*. Publication commencée par Ch. Daremberg, Paris 1879.
  126. Scribonius Largus. *Compositiones medicae*. Johannes Rhodius recensuit notis illustravit, lexicon Scriboniarum adiecit, Patavia 1655.
  127. Galenus CL. *Opera omnia*, D. G. Kuehn, Lipsiae, 1821-1830. *De locis affectis Liber IV Kap. 7*.
  128. Aretaeus Cappadocis. *De cavisis et signis divinum morborum II Cap. XII Ed. D. C. G. Kühn Lipsiae 1828*.
  129. Paulus Aeginata. *Paulos von Aegina des besten Artzen sieben Bücher*. Übersetzt und mit Erläuterungen versehen von I. Beredes. Leiden 1914.
  130. Aëtius Amidenus. *Aetii medici Graeci contractae ex veteribus medicinae Tetrabiblos; hos est quaternio id est libri universales quatuor, singuliquatuor sermones complectentes, ut sint in summa quatuor sermonum quatermiones id est sermones XVI Janum Cornarium medicum physicum latine conscripto*. Basileae 1542 II Serno II Kap. 4.
  131. Avicenna. *Libri de re medica omnes, qui hactenus ad nos peruenere Id est libri Canones quinque, a Joanna Paulo Mongio et Johanne Castaeo Laudensi recognita*. Vicentium Valgrisum 1564.
  132. Albucasis. *De Chirurgia Arabice et Latine*. Cura Joh. Channing Tom. I-II Oxonii 1778.
  133. Pales, L. *L'État actuel de la Paleopathologie et la Pathologie comparative*, Thèse Paris 1930.
  134. Della Chiaie. *Osteologia Pompeiana*, 1853.
  135. Nielsen HA. *Antropologi*. Aarboeg for Nordisk Oldkynighed og Historie. 2. Raekke 1916; 6: 275.
  136. Isager Kr. *Skeletfundene ved Om Kloster*. Kbhvn. 1936.
  137. Moller-Christensen V. *Middelalderens Laegekunst I Danmark*. Acta Med. Histor. Scient. Natural et Medicin. Tom. II Kbhvn. 1944.
  138. Snorrason E. *Polyarthritits chronica primaria*. Thesis Kbhvn. 1950.
  139. Berthelsen A. *Gronlandsk medicinsk Statistik og Nosografi*, Kbhvn. 1940; 3: 127.
  140. Meyer-Steineg Th. *Darstellungen normaler und krankhaft veränderter Körperteile an den antiken Weihgaben*. Jena med. hist. Beirtr. Heft. II 1912.
  141. Ebstein S. *Art, History and the Crutch*. *Annals of Med Hist.* 2 Ser. 1937; 9: 304.

142. Jüthner J. Körperkultur im Altertum. Jena med. hist. Beitr. Hft. 12, Jena 1928.
143. Sudhoff K. Tradition und Naturbeobachtung in den Illustrationen medicinischer Handschriften und Frühdrucke vornehmlich des 15. Jahrhunderts. Studien zur Geschichte der Medicin. Hft. I Leipzig 1907.
144. Sudhoff K. Beiträge zur Geschichte der Chirurgie im Mittelalter. Studien zur Geschichte der Medicin. Hft. 10 Leipzig 1914.
145. Sudhoff K. Studien aus der Sprechstunde und bei Krankenbesuchen des Arztes in mittelalterlichen Handschriften. Arch. f. Geschichte d. Medizin. 1916; 9: 10, 293.
146. Höllander E. Plastik und Medicin. Stuttgart 1912.
147. Höllander E. Die Medicin in der klassischen Malerei. Stuttgart 1913.
148. Haberling W. Die Darstellung von Krankheiten im Laufe der Jahrtausende. Archiv f. Geschichte der Medicin 1923; 15: 1.
149. Charcot JM, Richer PL. Les Difformes et les Madales dans l'Art. Paris 1889.
150. Paracelsus B. Das Buch Paragranum, herausg. v. Fr. Sturz. Leipzig 1903.
151. Buchanan WW, Murdoch RM. Hypothesis: that rheumatoid arthritis will disappear. J Rheumatol 1979; 6: 324-329.
152. Peller, S. Studies on Mortality since the Renaissance. Part II. Bull of the Hist of Med 1944; 16: 362.
153. Soranus of Ephesus: On Acute Diseases and on Chronic Diseases, translated into Latin by Caelius Aurelianus (Fifth Century AD). English translation by IE Drabkin. Chicago, University of Chicago Press, 1950; 923-939.
154. Coperman WSC. A short history of the gout and the rheumatic diseases. 1964; University of California Press, Berkeley. ix, 236, (216) of plates (some col. ).
155. Benedek TG. History of the rheumatic diseases. In Primer on the rheumatic diseases, H. R. Schumacher. 1988; ARTHRITIS Foundation, Atlanta GA.
156. Sydenham T. The Entire Works of Dr. Thomas Sydenham, newly made English from the originals. Traslated by John Swan. 3<sup>rd</sup> ed. London: Cave, 1753.
157. Sydenham T. Medical Observations concerning the History and cure of Acute Diseases, translated by RG Latham. London, The Sydenham Society, 1848; 254-259.
158. Dewhurst K. Dr Thomas Sydenham (1624-1689), His Life and Original Writings. Berkeley and Los Angeles, University of California Press, 1966; 49, 60.
159. Fraser KJ. Anglo french contribution to the recognition of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982; 41: 335-343.
160. Rolleston HD. The History of Chronic Rheumatism, in Gordon RG. A Survey of Chronic Rheumatic Diseases, London, Oxford University Press, 1938.
161. Psellus M. (c. 1063) "Fourteen Byzantine Rulers: The Chronographia of Michael Psellus". trns. from Greek by E. R. A. Sewter, 1966, p. 397. Penguin Classics, Harmondsworth
162. Caughey DE. The artritris of constantine IX. Ann Rheum Dis 1974; 33: 77-80.
163. Boyle JA, Buchanan WW, Murdoch RM. Hypothesis: that rheumatoid arthritis will disappear. J Rheumatol 1979; 6: 324-329.
164. Alarcon-Segovia D, Laffon A, Alcocer-Varela J. Probable depiction of juvenile arthritis by Sandro Botticelli. Arthritis Rheum 1983; 26: 1266-1268.
165. Alarcon-Segovia D. Botticelli and arthritis. Arthritis Reum 1985; 28: 600.
166. Leden I Doubts about Sandro Botticelli's depiction of juvenile rheumatoid arthritis, Arthritis Rheumatism 1984; 27: 1197-1198.
167. Dequeker J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction type in a seventeenth century Dutch priest. Ann Rheum Dis 1992; 51: 561-562.
168. Musgrave W. De Arthritide Symptomata Dissertation. Exeter: Yeo and Bishop, 1703.
169. Musgrave G. De arthritide symptomatica dissertation. Geneva: G. de Tournes et fil, 1723.
170. Blackmore R. Discourses on the gout, a rheumatism, and the King's Evil. London: Pemberton, 1726.
171. Herrmann H. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Arthritiden und rheumatischen Affektionen der Muskulatur, Munchen med. Wehnschr. 1924; 71: 1714.
172. Nrigu JO. Saturnine Gout among Roman aristocrars. Didlead poisoning contribute to the Fall of the empire? N Engl J Med 1983; 308: 660-663.
173. Rodnan GP. A Gallery of Gout. Being a Miscellany of Prints and caricatures from the 16<sup>th</sup> century to the Present Day Arthritis Rheumatism. Arthritis Rheum 1961; 4: 27.
174. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. London: Payne, 1802.
175. Bywaters EGL. The history of paediatric rheumatology. Arthritis Rheum 1977; 20: 145-152.
176. Oliver W. A Practical Essay on the Use and Abuse of Warm Bathing in Gouty Cases. 2<sup>nd</sup> ed. Bath: Boddely, 1753.
177. Haygarth J. A Clinical History of the Acute Rheumatism or Rheumatic Fever and a Clinical history of the Nodosity of the Joints. London: Cadell and Davies, 1805.
178. Boerhaave H. Boerhaave's Aphorisms: Concerning the knowledge and cure of diseases. Translated from the last edition printed in Latin at Leyden, 1728, by J. Delacoste. 444 pp. London: W. Innys, 1742; 372, 383-385.
179. Brodie BC. Pathological and surgical observations on the diseases of joints. London: Longman, Hurst, Rees, Orme & Brown, 1818. Reprinted by the Classics of Medicine Library, Birmingham, Alabama, 1989.
180. Brodie BC. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. London: Longman, 1846.
181. Buchanan WW. Sir Benjamin Brodie. Rheumatol Rev 1991; 1: 123-124.
182. Iglesias-Gamarrá Antonio. Historia de la artritis reumatoide en: Artritis Reumatoide. Editores Luis Alberto Ramírez Gómez, Juan Manuel Anaya Cabrera. Editora Médica Colombiana S. A. Medellín-Colombia, 2<sup>a</sup> Edición 2004; 1-24.
183. Hormell RS. Notes on the History of Rheumatism and Gout. New England J Med 1940; 223: 754-760.
184. Scudamore C. A Treatise on the Nature and Cure of Gout and Rheumatism. Second edition. 592 pp. London: Longman, Hurst, Rees, Orme and Brown, 1817; p. 523.
185. Scudamore C. A Treatise on the Nature and Cure of Gout and Rheumatism: With observations on rheumatic neuralgia, and on spasmodic neuralgia or tic douloureux. 589 pp. London: Longman, Ress, Orme, Brown & Green, 1827; p. 11.
186. Short CL. Rheumatoid Arthritis: Historical aspects. J. Chron Dis 1959; 10: 367-387.
187. Budd W. On Diseases Which affect Corresponding Parts of the Body in a Symmetrical Manner, Med. -Chir. Tr. (series 2) 1842; 7: 100.
188. Adams R. Illustrations of the Effects of Rheumatic Gout or chronic rheumatic arthritis on oll the articulations. London: Churchill, 1857.

189. Cruveilhier J. Anatomie pathologique du corps humain, ou descriptions, avec figures lithographiées et coloriées, des diverse alterations morbides don't lo corps humain est susceptible. Paris: Baillière, 1829-40.
190. Garrod AB. The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout. London: Walton and Maberly, 1859.
191. Garrod AE. A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis, London, C. Griffin & Co. , 1890.
192. Garrod AE. General Diseases of Obscure Causation, in Allbutt TC, and Rolleston HD. System of Medicine, London, Macmillan & Co. , Ltd. , 1908; 3: 3-64.
193. Appelboom T, Ehrlich GE. Historical note: the concept of gout in 1880. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1511-1512.
194. Ramos-Niembro F. Enfermedades reumáticas. Criterios y diagnóstico. 1999; McGraw-Hill Interamericana, México.
195. Perrin ER. Cas curieux de contracture partielle intermittente á type octane, avec irritation violente et épanchement de sérosité dans plusieurs articulations, *Union méd. (series 3)* 1878; 25: 821.
196. Reimann HA. Periodic Disease; Observations on Old Cases and Report of New Cases and of Therapeutic Trials, *A. M. A. Arch Int Med* 1953; 92: 494.
197. Hench PS, and Rosenberg EF. Palindromic Rheumatism, *Arch Int Med* 1944; 73: 293.
198. Cornil V. Mémoire sur les coincidences pathologiques du rhumatisme articulaire chronique. *C. R. Soc Biol (Paris)* 1864; 3: 3-25.
199. Garrod AB. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis). London, Longmans, Green & Co, 1876; 501-515.
200. Leden I. Ledgangsreumatism och gikt-en historisk aterblick (Rheumatoid arthritis and gout-a historical review). *Sydsv Med Hist Sallsk (South Swedish Society of Medical History)* 1981; 18: 65-97.
201. Still GF. On a Form of Chronic Joint Diseases in Childreb, *Med-Chir Tr* 1897; 80: 47.
202. Klinge F. Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. Experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus, *Beitr path Anat* 1929; 83: 185.
203. Klemperer P, Pollack A, and Baehr G. Diffuse Scleroderma, *J. A. M. A.* 1942; 119: 331.
204. Ulrico-Merzenich G, Kraft K, Singh LM. Rheumatic diseases in Ayurveda: a historical perspective. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1553-1555.
205. Sturrock RD, Sharma JN, Buchanan WW. Evidence of rheumatoid arthritis in ancient India. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 42-44.
206. Bhagwati SN. Ethics, morality and practice of medicine in ancient India. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 428-434.
207. Sharma PV. Translator. Caraka Samhita Chikitsasthana. Varanasi: Chaukhambha Orientalia. 1983; 2.
208. Trikamji J, Narayan R. Susruta Samhita of suruta, cometed by dalhanachayra. 1980; Chaukhambha Orientalia, Varanasi.
209. Paradkar BH. Astanga hridaya asmita by vagbhata. 1982; Krishnadas Academy.
210. Athavale MA, Prakashan SA. Astanga samgraha samhita by Vaghata Pune: Nndanandan. 1980.
211. Singhal G, Tripathi S, Sharma K. Ayurvedic clinical diagnosis based on madhava nudaza. 1985; Singhal Publications, Varanasi.
212. Kishore P. Rheumatoid arthritis. Amavata: etiopathogenesis and treatment. 1965; Benares Hindu Univ, Varanasi.
213. Tripathi SN. Comparative study of rheumatoid arthritis. *Adv Res Indian Med* 1976; 223: 67.