

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Sarcopenia en artritis reumatoide

Melissa Ramírez-Villafaña,^{*} Javier Alejandro Aceves-Aceves,^{*,**}Jonathan Eliseo Delgado-Nuño,^{***} Zandra Gabriela Vizcaíno-Cortés,^{+,++}Eli Efraín Gómez-Ramírez,^{+,++} Alejandra Castro-Jiménez,^{+,++} Alejandra Enríquez-Luna,^{+,++}Jorge Iván Gámez-Nava,⁺⁺ Laura González-López^{*,**}

RESUMEN. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, de etiología desconocida que se caracteriza clínicamente por un estado de inflamación crónica de las articulaciones sinoviales, dolor, anquilosis y deformaciones que ocasiona diferentes grados de discapacidad física. El proceso inflamatorio presente en AR conlleva a un estado catabólico con consumo de nutrientes que modifica el balance, sobre todo de tejido muscular. Este catabolismo del metabolismo energético desencadena un incremento de alteraciones metabólicas y de composición corporal. Alrededor de 50% de pacientes con AR pueden mostrar un estado de caquexia reumatoide, caracterizado principalmente por pérdida de masa muscular esquelética, de fuerza y de rendimiento físico. Cuando se reúnen estas tres condiciones se considera que el paciente padece sarcopenia. La presencia de sarcopenia no es privativa de la AR y puede aparecer también en múltiples enfermedades crónicas o puede ser una entidad frecuente en personas ancianas, esta sarcopenia se asocia a discapacidad física, así como a calidad de vida deficiente y mayor riesgo de mortalidad. Esta revisión identifica la frecuencia, los principales mecanismos de producción y las características de la sarcopenia en AR así como su tratamiento actual en estos pacientes.

Palabras clave: Artritis reumatoide, sarcopenia, pérdida de masa muscular.

ABSTRACT. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune, systemic disease of unknown etiology that is clinically characterized by a state of chronic inflammation of the synovial joints, pain, ankylosis and deformations leading to different degrees of physical disability. The inflammatory process present in RA, leads to a catabolic state with consumption of nutrients that modify the balance especially of muscle tissue. This catabolism of energy metabolism triggers an increase in metabolic alterations and body composition. About 50% of patients with RA may have a state of rheumatoid cachexia, characterized mainly by decreased skeletal muscle mass, a decrease in strength and physical performance. When these 3 conditions are met, the patient is

* Departamento de Medicina Interna-Reumatología, Hospital General Regional Núm. 110, IMSS; Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima.

** Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

*** Programa de Vinculación Universitaria, Universidad de Guadalajara.

+ Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Medicina, Secretaría de Salud, México.

++ Unidad de Investigación Biomédica 02 (Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica), UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México.

Correspondencia:

Laura González-López

Av. Salto del Agua No. 2192,

Col. Jardines del Country, CP. 44210, Guadalajara, Jalisco, México.

E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

www.medigraphic.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 09 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

considered to have sarcopenia. The presence of sarcopenia is not exclusive of RA and can also occur in multiple chronic diseases or it can be a frequent entity in elderly people and this sarcopenia is associated with physical disability, as well as poor quality of life and increased risk of mortality. This review identifies frequency, main mechanisms of production, and characteristics of sarcopenia in RA as well as the current treatment of sarcopenia in these patients.

Key words: Rheumatoid arthritis, sarcopenia, decreased muscle mass.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónico-degenerativa y autoinmune que afecta aproximadamente a 1.6% de la población mexicana, con mayor frecuencia a mujeres con una relación de 5 o incluso 9:1 con respecto a los hombres.^{1,2} La AR puede comenzar a cualquier edad, aunque algunas series han mostrado picos de presentación entre 25 y 55 años de edad.³

La patogénesis de la AR es compleja y en ella intervienen diferentes poblaciones celulares como macrófagos, linfocitos T y B, sinoviocitos, osteoclastos, entre otras células.^{4,5} Participan además autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR), autoanticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas (ACPAs) que incluyen los antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) y anti-vimentina citrulinada mutada (anti-VCM) que incluso pueden servir como apoyo en el diagnóstico y diversas citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas (IL) 1, 6, 17 y 23 además de otras como las moléculas de adhesión, quimiocinas y adipocitocinas que intervienen en el proceso inflamatorio característico de articulaciones sinoviales, poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, usualmente acompañado de rigidez articular de predominio matinal y discapacidad funcional.^{4,5} Sin embargo, estos factores particularmente citocinas y adipocitocinas pueden alterar también la función de otros órganos que incluyen el tejido adiposo, musculoesquelético, hígado y endotelio vascular generando una serie de efectos proaterogénicos como resistencia a la insulina, dislipidemia, efectos prooxidativos, disfunción y daño endotelial, incremento del tejido adiposo con hipertrofia e hiperplasia y cambios de pérdida del tejido muscular esquelético.⁶

INCREMENTO DE LA GRASA CORPORAL EN AR

En la literatura se ha descrito que 94% de pacientes con AR presentan un incremento de masa grasa corporal por encima de los valores normales, 65% de pacientes con AR tienen sobrepeso u obesidad y hasta 50-62% de pacientes con AR tienen factores de riesgo tradicionales de sufrir una enfermedad cardiovascular.⁷⁻⁹ Se ha descrito que 53.9% de pacientes con AR presentan el síndrome de caquexia reumatoide,^{10,11} que se caracteriza principalmente por pérdida de masa muscular esquelética y de su función muscular, es decir menor fuerza y rendimiento físico.¹²

SARCOPENIA: DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de masa muscular esquelética y la fuerza que se asocia a un incremento de discapacidad física y mortalidad.¹³

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2009, la sarcopenia afecta a más de 50 millones de adultos mayores a nivel mundial, con alta prevalencia en población hispana. En México de 41.4 a 67.8% de adultos mayores padecen sarcopenia.^{14,15}

El diagnóstico de sarcopenia se centra en los criterios establecidos por el grupo de trabajo sobre la sarcopenia en adultos mayores (EWGSOP por sus siglas en inglés, (2009)), es decir presencia de masa muscular baja y función muscular deficiente (caracterizada por baja fuerza muscular y/o deterioro en el rendimiento físico).¹² El diagnóstico de sarcopenia en adultos mayores requiere la presencia del criterio 1 (masa muscular

baja), aunado a al menos uno de los siguientes: criterio 2 (baja fuerza muscular) o el criterio 3 (deterioro del rendimiento físico) (*Figura 1*).

Las principales variables cuantificables de acuerdo con la EWGSOP son masa muscular, fuerza y rendimiento físico.¹² Este algoritmo fue modificado en esta revisión para mostrar los puntos de corte que el mismo grupo EWGSOP identificó como valores anormales en personas caucásicas. La manera del diagnóstico se describe en la *figura 2*.¹²

No obstante, este algoritmo puede tener problemas de interpretación en pacientes con ciertas enfermedades crónicas que confunden los resultados de las mediciones. En artritis reumatoi-

de es complicado distinguir los criterios de fuerza muscular baja y rendimiento físico deficiente, pues puede haber confusión por los episodios de actividad inflamatoria o de daño estructural de las articulaciones con deterioro de las estructuras musculoesqueléticas, por lo que algunos autores consideran la sarcopenia exclusivamente en pacientes con masa muscular baja.¹⁶⁻²³

MECANISMOS DE SARCOPENIA PRIMARIA Y SARCOPENIA SECUNDARIA EN AR

En la sarcopenia existe una pérdida progresiva de masa muscular, dicha pérdida es de etiología

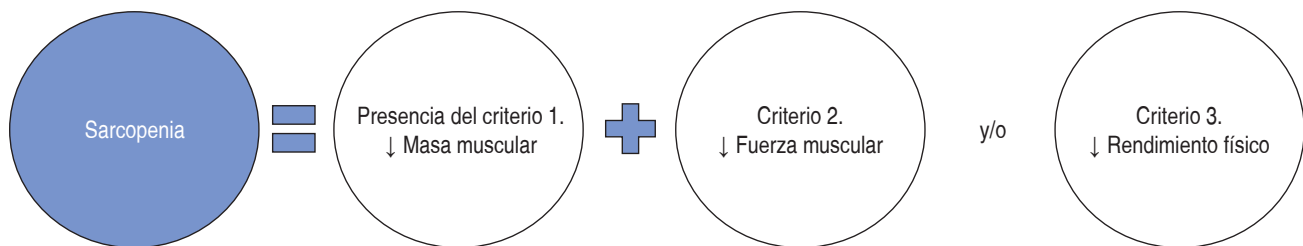


Figura 1. Criterios diagnósticos para sarcopenia.

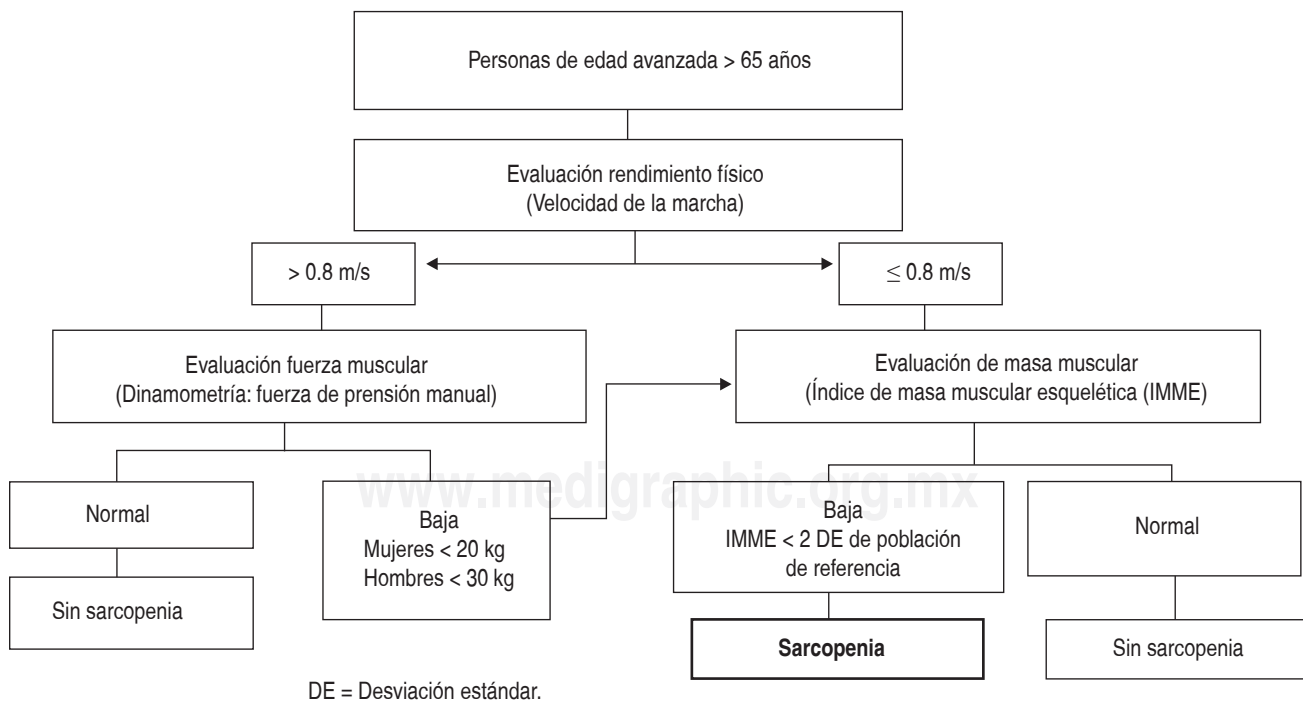


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para sarcopenia en adulto mayor.

multifactorial, aunque algunos de los factores que se observan con más frecuencia incluyen:²⁴

1. Alteraciones en la síntesis y degradación de proteínas:

En el musculoesquelético se considera que existen dos tipos diferentes de fibras musculares: a) las fibras tipo I de contracción lenta o fibras rojas que son aquéllas resistentes a la fatiga y capaces de generar pequeñas cantidades de fuerza de larga duración; presentan un metabolismo aerobio, mayor número de mitocondrias, una red capilar extensa y mioglobina (proteína capaz de unir y almacenar oxígeno de la sangre) y b) las fibras musculares tipo II de contracción rápida o fibras blancas y los subtipos IIA y IIB que son aquéllas que muestran elevada capacidad glucolítica; son poco resistentes a la fatiga, aunque muy potentes en ejercicios breves pero intensos. Las fibras IIA son de mayor capacidad oxidativa y más resistentes a la fatiga que las fibras IIB caracterizadas por tener mayor capacidad glucolítica.²⁵

En sarcopenia primaria el número de fibras musculares disminuye, principalmente las de tipo II,²⁶ el número de fibras tipo I aumenta y tanto la actividad oxidativa muscular como la densidad capilar bajan. Los sarcómeros, unidades funcionales del músculo, son reemplazados por grasa y tejido fibroso, lo que causa un acortamiento de la fibra y una reducción de la capacidad de contracción. Se produce así una proliferación anómala del retículo sarcoplásmico y de núcleos internos con mayor número de fibras denervadas.²⁷

En sarcopenia secundaria a inactividad física y a otras enfermedades crónicas como artritis reumatoide, la pérdida de masa muscular no se acompaña de disminución de fibras musculares, se produce una expresión mayor de fibras musculares de tipo II y más estrés oxidativo.²⁸

El incremento de la edad genera además, a nivel bioquímico, mutaciones en el ADN mitocondrial debido al daño oxidativo, con una reducción en la síntesis proteínica mitocondrial. Este fenómeno está ligado a una baja en la ac-

tividad enzimática glucolítica y oxidativa del fosfato de creatina, del almacén de adenosintrifosfato en la célula muscular y del volumen mitocondrial, lo que conlleva cambios metabólicos en el músculo que contribuyen a menguar la capacidad física o de consumo de oxígeno durante el ejercicio.²⁹

2. Alteraciones hormonales e inflamación:

El déficit de esteroides sexuales (testosterona y estrógenos) en el adulto mayor se ha asociado a atrofia del músculo y hueso, con posible participación de la activación de mediadores inflamatorios que actúan como citocinas catabólicas.³⁰

Diversos estudios revelan que un aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios es un factor importante que predispone a la respuesta de catabolismo muscular. Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-1 β , TNF- α , INF- γ algunas adipocinas como leptina se han asociado a menor masa y fuerza muscular en adultos mayores.^{31,32}

Asimismo, el déficit de hormona de crecimiento en conjunto con el incremento de citocinas proinflamatorias y déficit de hormonas gonadales actúa de manera sinérgica en la etiopatogenia de la sarcopenia, mientras que el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) predice la sarcopenia de manera inversa.³⁰

SARCOPENIA EN ARTRITIS REUMATOIDE

La AR al igual que otras enfermedades inflamatorias sistémicas de evolución crónica se acompaña de una respuesta catabólica incrementada que predispone a una elevada pérdida de masa muscular esquelética.¹¹

Aunque múltiples estudios coinciden en que la AR tiene mayor prevalencia de sarcopenia en comparación con la población general o con otros grupos sin enfermedad reumática, también se observa una gran variabilidad de resultados en estos estudios sobre la prevalencia de sarcopenia en la AR.¹⁶⁻²³

En pacientes con AR en Turquía se describió la presencia de sarcopenia entre 20 y 43%, mientras que en sujetos sanos de similar edad esta prevalencia es sólo de 7 a 10%.^{16,17} En pacientes vietnamitas se ha descrito una prevalencia de sarcopenia en AR de 18.1% en comparación con sujetos sanos de 9.5%.¹⁸ Por su parte en Estados Unidos la prevalencia de sarcopenia oscila entre 21.4 y 29% de pacientes con AR, con mayor proporción en mujeres.^{19,20} En África la prevalencia de sarcopenia descrita en AR es de 39.8% en mujeres y en 50% en hombres.²¹ En Francia la prevalencia de sarcopenia en AR fue de 28.6 versus 4.8% con respecto a controles sanos²² y en España la prevalencia en AR es de 13 versus 7% en sujetos sanos de similar edad²³ (*Cuadro I*).

FACTORES ASOCIADOS A SARCOPENIA EN ARTRITIS REUMATOIDE Y SU IMPACTO CLÍNICO

En AR la sarcopenia se ha asociado a un incremento de la actividad inflamatoria, mayor número de articulaciones dolorosas, mayor discapacidad funcional y a la presencia de erosiones óseas.^{16,18,21} En AR se ha observado una fuerte asociación entre sarcopenia y osteoporosis, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.^{10,33}

Aunque la inflamación y destrucción crónica de articulaciones conllevan a mayor discapacidad y deterioro de la calidad de vida en AR, las enfermedades cardiovasculares, consecuencia de la inflamación persistente, acortan la expectativa de vida de un individuo con AR entre tres

Cuadro I. Sarcopenia en artritis reumatoide.

Autor, País, Año	Diseño	Grupos/ (n)	Prevalencia Sarcopenia
Giles et al. EUA, 2009	Cohorte	AR: 189 (H:72/M:117) CL: 189 (H:72/M:117)	↑ AR versus CL: • Mujeres: 21.4% versus 7% • Hombres: 33.3% versus 22.2%
Hanh-HD et al. Vietnam, 2011	Transversal	Mujeres AR: 105 CL: 105	↑ AR versus CL: 18.1% versus 9.5%
Meltern AM et al. Turquía, 2014	Transversal	Mujeres AR: 40 CL: 40	↑ AR versus CL: 20% versus 7%
Doğan SC. Turquía, 2015	Transversal	Mujeres AR: 30 CL: 30	↑ AR versus CL: 43.3% versus 10%
Delgado FE et al. España, 2015	Transversal	Mujeres AR: 100 CL: 97	↑ AR versus CL: 13% versus 7%
Baker JF et al. EUA, 2015	Cohorte	190 AR San Francisco: 141 Filadelfia: 49	San Francisco versus Filadelfia: hombres: 29% versus 2% Mujeres: 11% versus 2.1%
Ngeuleu A et al. África, 2017	Transversal	AR: 123 H:16/ M:10	Mujeres versus hombres: 39.8% versus 50%
Tournadre A et al. Francia, 2017	Cohorte	AR: 21 CL: 21	↑ AR versus CL: 28.6% versus 4.8%

Diagnóstico sarcopenia mediante absorciometría dual de Rayos X (DXA) y el IMME = Índice de masa muscular esquelética = sumatoria de masa magra de extremidades (brazos+ piernas)/talla al cuadrado; H = Hombres, M = Mujeres.

y 18 años en comparación con la población general.^{33,34}

En AR la pérdida de masa muscular se acompaña generalmente de preservación y aumento de masa grasa corporal, la cual se asocia a su vez al desarrollo y presencia de enfermedades cardiovasculares (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, etc.). Por otro lado, se ha descrito además una asociación entre el incremento de grasa visceral con menores concentraciones de testosterona en AR y adultos mayores; se ha considerado que estos factores están asociados a la presencia de sarcopenia.^{11,35-37}

En relación con la sarcopenia y el tratamiento de AR, algunos tratamientos se han asociado a la disminución de sarcopenia en AR mediante el incremento de masa muscular, función y rendimiento físico. El uso de agentes biológicos incluyendo etanercept (un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa) y tocilizumab (un antagonista de interleucina 6) se han asociado al incremento de la masa magra.^{22,38,39} Tournadre A et al. (2017) observaron una ganancia de peso y de masa magra apendicular (en otros términos un aumento de masa muscular de brazos y piernas) con tocilizumab después del primer año de tratamiento en pacientes con AR;²² asimismo Marcora et al. (2006) observaron efectos similares con el uso de etanercept después de 24 semanas.³⁸ Por otro lado, no todos concuerdan con los efectos benéficos de agentes biológicos en sarcopenia para AR, Toussirost E et al. (2014) identificaron un incremento de grasa visceral con agentes biológicos.⁴⁰

En este sentido se ha reconocido que la pérdida de masa muscular representa un serio problema en pacientes con AR, identificándose así numerosos factores que intervienen en su patogénesis

SARCOPENIA EN ARTRITIS REUMATOIDE: FISIOPATOLOGÍA

En AR la inflamación crónica es responsable de cambios metabólicos, acelera la proporción

de degradación proteica y disminución de su síntesis, lo que ocasiona pérdida de masa muscular y masa ósea.⁴¹ En dicho proceso catabólico el TNF- α , la interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, INF- γ y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) son las principales citocinas participantes. Estas citocinas no sólo desempeñan un papel importante en la patogénesis de la AR (daño articular), también interfieren en el metabolismo proteico y energético.⁴¹ El TNF- α es un mediador principal de la pérdida de masa muscular, contribuye a la caquexia aumentando el catabolismo muscular, además TNF- α actúa sinérgicamente con IL-1 β , otra citocina proinflamatoria que participa en la regulación de la resistencia a la insulina, produciendo de manera indirecta un estado de caquexia mediante la reducción de la acción de insulina periférica y elevando su efecto anticatabólico.⁴¹

En la pérdida de proteína muscular también se han identificado como factores etiológicos importantes el INF- γ y la transcripción del factor nuclear kappa B (NF- κ B).⁴² El NF- κ B es un factor transcripcional conocido por su papel relevante en la activación de mecanismos inflamatorios y se relaciona con el incremento de la expresión basal de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM), así como enzimas generadoras de especies reactivas de oxígeno, además de COX-2 que es una enzima relevante en la cascada de síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, pues participa en la degradación del musculo esquelético tal como se observa en adultos mayores.⁴²

Por otra parte, el incremento de grasa corporal y la discapacidad presente en la patología constituyen factores de riesgo de sarcopenia, es decir se ha observado que la obesidad actúa de manera sinérgica con la sarcopenia, pues el incremento de tejido adiposo estimula la producción de TNF- α , IL-6 y otras adipocinas que promueven la resistencia a la insulina y tienen un efecto catabólico potencial en el músculo, acelerando los cambios en la composición corporal. De la misma manera la pérdida muscular reduce la masa del tejido diana disponible para la insulina, lo que promueve una situación de

resistencia a la insulina y a su vez la aparición del síndrome metabólico y obesidad. De esta manera se cierra un círculo vicioso donde a mayor pérdida de músculo, mayor discapacidad y enfermedades metabólicas^{43,44} (Figura 3).

Además en la atrofia muscular se ha detectado como factor importante el uso de glucocorticoides en dosis elevadas, ya que hay inhibición de la síntesis proteica y estimulación de la proteólisis de una ubiquitina proteosoma.⁴

TRATAMIENTO SARCOPENIA EN AR

Actualmente en AR no existe un fármaco único y específico para sarcopenia. El tratamiento de sarcopenia deberá ser integral y multifactorial e incluir la combinación de una adecuada nutrición y actividad física.⁴⁵ Habrá que reducir los factores que propician la sarcopenia (tabaquismo, sedentarismo, inactividad), modificaciones terapéuticas encaminadas a bajar la actividad

inflamatoria con tratamientos modificadores de la enfermedad (uso de metotrexato, antimaláricos, leflunomida, azatioprina); considerar agentes biológicos que disminuyen citocinas implicadas en sarcopenia (agentes antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa, antagonistas de interleucina 6); reducir los fármacos que propician sarcopenia y catabolismo muscular (bajar dosis o retirar glucocorticoides). Para terminar, debemos hacer mención de los aspectos nutricionales del tratamiento para sarcopenia que, aunque son generales, pueden aplicarse a artritis reumatoide.

Nutrición

Se ha demostrado que adultos mayores que sufren sarcopenia y cursan con malnutrición sufren mayor morbilidad y mortalidad, por lo que es esencial mantener una adecuada nutrición.⁴⁶ La OMS y *Food and Agriculture Organization*

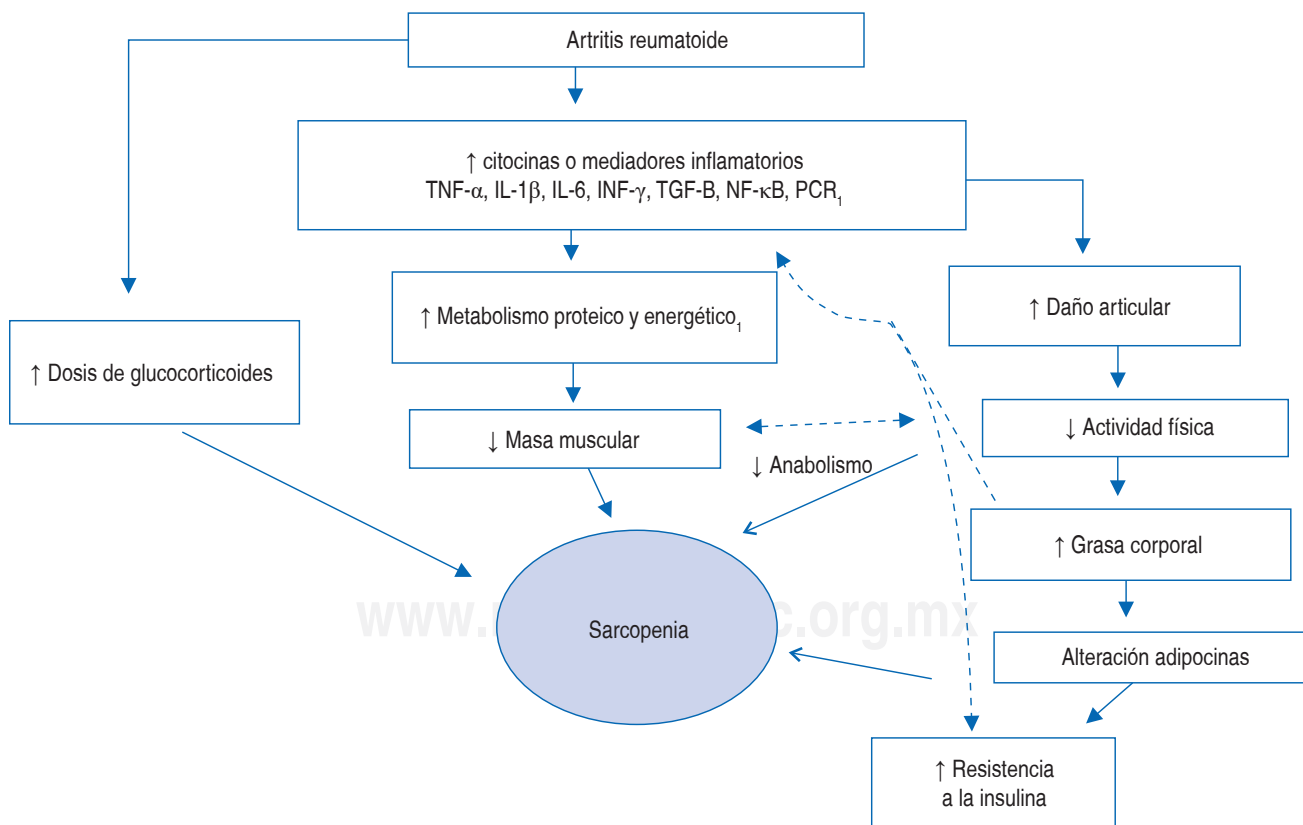


Figura 3. Fisiopatología de sarcopenia en artritis reumatoide.

(FAO) recomiendan una ingesta proteica de 0.75 g/kg/día en adultos jóvenes; sin embargo, en adultos mayores se recomienda una ingesta proteica de 1.2 g/kg/día para mantener un equilibrio debido a su tendencia catabólica condicionante de la edad y patologías crónicas prevalentes en los adultos mayores.⁴⁶⁻⁴⁸

Aunque en la prevención de la sarcopenia las investigaciones se centran en el consumo proteico, recientes investigaciones muestran efectos positivos de la ingesta o suplementos en la dieta de antioxidantes (vitamina A, C y E, betacarotenos, selenio, zinc) y vitaminas D en la pérdida de masa muscular. Es claro que se requieren investigaciones más amplias sobre otros aspectos de la nutrición y su papel en la prevención de pérdida muscular.⁴⁹

Cincuenta por ciento de los pacientes con AR intentan algún tipo de manipulación dietética para atenuar la sintomatología.⁵⁰ Marcora et al. (2005) observaron que el uso durante tres meses de suplementos de proteína β -hidroxi- β -metilbutirato, glutamina y arginina (HMB/GLN/ARG) y otros aminoácidos no esenciales (alanina, ácido glutámico, glicina y serina) incrementa la masa magra y mejora la función y fuerza muscular.⁵¹

Ejercicio

Existe una estrecha relación entre la inactividad física y la pérdida de masa muscular, fuerza y funcionalidad.⁵² El ejercicio físico se considera como la piedra angular del tratamiento de sarcopenia, los ejercicios de fuerza y resistencia son los más beneficiosos por la hipertrofia muscular que se presenta, con mejorías de la función neuromuscular y rendimiento físico.⁵²

Marcora et al. (2005) y Lemmey et al. (2009) observaron que el entrenamiento de resistencia progresivo (periodo de 12 y 24 semanas) aumenta la masa magra, la fuerza y la función física; sin embargo, Lemmey et al. (2012) demostraron

que la falta de adherencia al ejercicio puede revertir la mejoría ya obtenida, por lo que se deberá insistir en un programa de ejercicios gradual, individualizado, por objetivos, continuado y permanente.⁴³⁻⁵⁵

CONCLUSIONES

Más de la mitad de los pacientes con AR presentan pérdida de masa muscular esquelética, asociada a una disminución de la fuerza muscular y rendimiento físico, condiciones clínicas que ocasionan sarcopenia.

El aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios, la inactividad física, el incremento de masa grasa corporal y dosis elevadas de glucocorticoides se han identificado como principales factores que predisponen a un incremento en el catabolismo muscular y óseo en la patología. En dicho proceso catabólico el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) interferón gamma (INF- γ) y el factor de crecimiento beta (TGF- β) son las principales citocinas asociadas a depleción proteica que invariablemente se traduce en pérdida de tejido metabólicamente activo, alteraciones funcionales y participación potencial como factor independiente de morbilidad y mortalidad.

La prevalencia de sarcopenia en AR puede ser de 13 a 43% en diferentes poblaciones, siendo más alta en AR que en la población general o sin enfermedad reumática de similar edad. La pérdida de masa muscular es un serio problema en pacientes con AR, pues provoca complicaciones mayores y morbilidad y mortalidad más altas. Se han descrito numerosos factores que intervienen en su patogénesis, pero se requieren estudios más amplios que permitan identificar y estandarizar criterios y nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento integral de sarcopenia en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M y cols. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011; 86: 3-8.
2. Morales-Romero J, Cázares-Méndez JM, Gámez-Nava JI, Triano-Páez M, Villa-Manzano AI, López-Olivo MA et al. Patterns of health care in an out patient rheumatologic clinic. *Reumatol Clin*. 2005; 1 (2): 87-94.
3. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza MC, Sacnun MP et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America. Low socioeconomic status relates to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (8): 1135-1143.
4. Díaz-Toscano ML, Olivas-Flores EM, Zavaleta-Muñoz SA, Gamez-Nava JI, Cardona-Muñoz EG, Ponce-Guarneros M et al. Comparison of two assays to determine anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis in relation to other chronic inflammatory rheumatic diseases: assaying anti-modified citrullinated vimentin antibodies adds value to second-generation anti-citrullinated cyclic peptides testing. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 198198.
5. Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev*. 2008; 223: 7-19.
6. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10 (3): 207.
7. Puente TL, Hurtado TG, Abud MC, Bravo RA. Assessment of nutritional status in a Mexican population of adult patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Hosp*. 2009; 24 (2): 233-238.
8. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2012; 110 (3): 420-424.
9. Cote JK, Bili A. Aspirin use in rheumatoid arthritis patients with increased risk of cardiovascular disease. *ISRN Rheumatol*. 2013; 2013: 589807.
10. El Maghraoui A, Sadni S, Rezqi A, Bezza A, Achemlal L, Mounach A. Does Rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral fractures? *J Rheumatol*. 2015; 42 (9): 1556-1562.
11. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83 (4): 735-743.
12. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39 (4): 412-423.
13. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55 (5): 769-774.
14. World Health Organization. Ageing and life course. 2009 [Cited 2009 April 30]; Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>.
15. Velázquez AM, Irigoyen CM, Delgadillo VJ, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutr Hosp*. 2013; 28 (2): 514-521.
16. Meltem Alkan Melikoglu, Kazim Senel, Rheumatology, Ataturk. Sarcopenia and its impact on disability in rheumatoid arthritis, a pilot study. *American College of Rheumatology*, 2014.
17. Doğan SC, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoğlu E, Erselcan T, Güler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2015; 2 (2): 57-61.
18. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (7): 1250-1258.
19. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (6): 807-815.
20. Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67 (1): 112-119.
21. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017; 37 (6): 1015-1020.
22. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017; 8 (4): 639-646.
23. Delgado-Frías E, González-Gay MA, Muñoz-Montes JR, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, Díaz-González F. Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (4): 516-523.
24. Wilson MM, Morley JE. Invited review: Aging and energy balance. *J Appl Physiol*. 2003; 95 (4): 1728-1736.
25. Burgos R. Sarcopenia en ancianos. *Endocrinol Nutr*. 2006; 52 (5): 335-345.
26. Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81 (5): 953-963.
27. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7 (4): 405-410.

28. Mishra SK, Misra V. Muscle sarcopenia: an overview. *Acta Myol.* 2003; 22 (2): 43-47.
29. Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003; 58 (11): 999-1001.
30. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med.* 2005; 26 (3): 181-201.
31. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2002; 57: M326-32.
32. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BW, Lenchik L et al. Sarcopenia, obesity and inflammation-results from the trial of angiotensin converting enzyme inhibition and novel cardiovascular risk factors study. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82 (2): 428-434.
33. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6 (8): 445-451.
34. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (6): 1234-1236.
35. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis--from onset through 2 years. *J Rheumatol.* 2009; 36 (5): 887-892.
36. Straub RH, Härle P, Atzeni F, Weidler C, Cutolo M, Sarzi-Puttini P. Sex hormone concentrations in patients with rheumatoid arthritis are not normalized during 12 weeks of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol.* 2005; 32 (7): 1253-1258.
37. Haren MT, Kim MJ, Tariq SH, Wittert GA, Morley JE. Andropause: a quality-of-life issue in older males. *Med Clin North Am.* 2006; 90 (5): 1005-1023.
38. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (6): 1463-1472.
39. Chen CY, Tsai CY, Lee PC, Lee SD. Long-term etanercept therapy favors weight gain and ameliorates cachexia in rheumatoid arthritis patients: roles of gut hormones and leptin. *Curr Pharm Des.* 2013; 19 (10): 1956-1964.
40. Toussiot E, Mourot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclement E, Dumoulin G. TNF α blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: a 2 year prospective study. *Eur J Nutr.* 2014; 53 (3): 951-961.
41. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2002; 85 (1): 89-99.
42. Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr., Melendez PA, Oh BC, Lidov HG et al. IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell.* 2004; 119 (2): 285-298.
43. Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res.* 2004; 12 (6): 913-920.
44. Rolland Y, Abellan van Kan G, Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Cachexia versus sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14 (1): 15-21.
45. Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F, Peroni G, Repaci E, Allieri F. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *BioMed research international.* 2015; 2015: 524948.
46. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010; 11 (6): 391-396.
47. Rizzoli R. Nutrition and sarcopenia. *Journal of Clinical Densitometry.* 2015; 18 (4): 483-487.
48. Welch AA. Nutritional influences on age-related skeletal muscle loss. *Proc Nutr Soc.* 2014; 73 (1): 16-33.
49. Daly RM, Duckham RL, Gianoudis J. Evidence for an interaction between exercise and nutrition for improving bone and muscle health. *Curr Osteoporos Rep.* 2014; 12 (2): 219-226.
50. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35 (2): 77-94.
51. Marcora S, Lemmey A, Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2005; 24 (3): 442-54.
52. Chulvi-Medrano I. Entrenamiento de fuerza combinado con oclusión parcial superimpuesta. una revision. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte.* 2011; 4 (3): 121-128.
53. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol.* 2005; 32 (6): 1031-1039.
54. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (12): 1726-1734.
55. Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM, Jones J, Maddison PJ. Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (1): 71-75.