

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN: REUMATOLOGÍA

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE SARCOPENIA SECUNDARIA EN  
ARTRITIS REUMATOIDE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

RESUMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ

PROFESOR TITULAR

DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES

ASESOR

DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DRA MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

---

DRA XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LOPEZ  
SUBDIRECTORA DE POSGRADO Y EDUCACIÓN CONTINUA

---

DR. ALBERTO UGALDE REYES RETANA  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

---

DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES  
PROFESOR TITULAR

---

DR. DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES  
ASESOR CLÍNICO

---

DR. DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES  
ASESOR METODOLÓGICO

“Prevalencia y factores de riesgo de sarcopenia secundaria en artritis reumatoide en el Instituto Nacional de Rehabilitación”

Autores

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ

Residente de Segundo Año de Reumatología Adultos  
Instituto Nacional de Rehabilitación

TUTOR: DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES

Jefe del Servicio de Reumatología  
Instituto Nacional de Rehabilitación

## DEDICATORIAS

A Lili, mi esposa

A mis padres, Ana María y Gabriel

A Ana y Paty, mis hermanas

A Alejandro y Elías, mis sobrinos

A Spicy

A mi segunda casa: Reumatología INR

## AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Tirzo Serrano Miranda, Gustavo Martínez Juárez y Jorge Luis Santiago Córdova por su colaboración para la realización de esta tesis.

## RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación y dolor articular, que conduce a progresivas deformidades articulares y destrucción de las mismas: Esta enfermedad tiene impacto en la función física, calidad de vida e incluso en la supervivencia. Se menciona que aproximadamente el 10% de los pacientes sufren daño articular severo en los primeros 2 años de la enfermedad lo que conduce a una significativa discapacidad funcional. La prevalencia de la artritis reumatoide en nuestro país es de de 0.30 a 2.46.

Recientemente el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) desarrollo el Consenso europeo para la definición y diagnóstico de la sarcopenia en el cual se considera a la sarcopenia secundaria relacionada con enfermedades en la cual se contempla a enfermedades inflamatorias (por ejemplo artritis reumatoide). Un solo estudio ha mencionado la prevalencia de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide en el cual 13 mujeres (11.1%) y 11 hombres (15.3%) de un total de 179 pacientes la presentaron, determinándose la sarcopenia con absorciometría dual de rayos X sin determinarse la fuerza muscular y rendimiento físico elementos que son considerados en la definición de sarcopenia del EWGSOP. En este estudio se busca determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados de sarcopenia secundaria en pacientes con artritis reumatoide y en el cual se encontró un prevalencia de la presarcopenia de 6.5% y de sarcopenia de 2.1% en los pacientes con artritis reumatoide del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Como factores de riesgo se encontró que el estado de remisión evaluado tanto por DAS28 como por CDAI se asoció estadísticamente con la presencia de presarcopenia, siendo dicha remisión un factor de riesgo significativo (OR = 15,  $p < 0.01$  y OR = 12.7,  $p < 0.05$  respectivamente).

Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el puntaje del cuestionario m-SACRAH y la fuerza de prensión ( $r = -0.29$ ,  $p < 0.05$ ).

Se encontró un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de 0.08, lo cual implica que la fuerza de prensión explica en un 8% la variabilidad del puntaje del cuestionario m-SACRAH.

## ÍNDICE

I.	Introducción .....	9
II.	Planteamiento del problema y justificación .....	36
III.	Pregunta de investigación .....	37
IV.	Objetivos .....	38
V.	Método .....	39
VI.	Resultados .....	45
VII.	Conclusiones .....	59
VIII.	Discusión .....	60
IX.	Referencias bibliográficas .....	63

## Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad es inflamatoria crónica con múltiples comorbilidades y que causa discapacidad en adultos, tiene una prevalencia en nuestro país de 0.30 a 2.46<sup>1,2</sup> esta enfermedad se caracteriza por la presencia de rigidez, dolor e inflamación articular además de una pérdida de masa celular corporal. Esta enfermedad tiene un curso clínico variable que condiciona limitación física y emocional temporal, y frecuentemente permanentemente, incluso desde etapas tempranas afecta la productividad del individuo y su posibilidad de independencia económica<sup>3</sup>. Aunado a lo anterior se encuentra a partir de la tercera década de la vida el sistema muscular esquelético sufre una lenta pero progresiva pérdida de la masa muscular y la fuerza muscular, circunstancia que se acentúa a partir de los 65 a 70 años<sup>4,5</sup>. A partir de los 50 años la masa muscular disminuye entre 1-2% anualmente y la fuerza muscular lo hace entre 1.5-3% a partir de los 60 años<sup>6-9</sup>.

Existe tres síndromes perdedores de peso diferentes y los cuales se asocian con diferentes estados de la enfermedad estos son caquexia, inanición y sarcopenia. Actualmente el término caquexia hace referencia a un síndrome metabólico complejo asociado a una enfermedad subyacente caracterizado por la pérdida de masa muscular con o sin masa grasa. La caquexia que se asocia a procesos inflamatorios crónicos y está asociada a mal pronóstico de los mismos<sup>10, 11</sup> y no puede ser tratado solo con aporte energético de proteínas reflejando una desnutrición avanzada y debilidad pero más específicamente se refiere a una pérdida de masa celular corporal y que clínicamente se asocia a muerte cuando

esta es mayor de 40%, incluso cuando hay una disminución del 5% de la masa celular corporal existen cambios demostrables en cuanto a la morbilidad (fuerza muscular reducida, metabolismo energético alterado y mayor susceptibilidad a infecciones<sup>12</sup>). En la artritis reumatoide está perdida de masa celular corporal se calcula que es de 13% a 15%<sup>6</sup>. La masa celular corporal es el componente activo metabólico que determina el gasto energético, requerimiento proteico y la respuesta metabólica al estrés fisiológico. La masa celular corporal consiste principalmente por la masa muscular, con la masa visceral (proteínas séricas, eritrocitos, granulocitos, linfocitos, hígado, riñones, páncreas y corazón) y la masa celular inmune. Clínicamente la mayoría de los pacientes pierden músculo, pero su apetito está relativamente intacto y su actividad física se reduce, lo que lleva a ganar en grasa, compensando la pérdida de masa magra. De la caquexia reumatoide existen 2 tipos de caquexia una con un índice de masa muscular normal (IMC) (masa muscular baja e incremento de la masa grasa) y la caquexia clásica con un bajo IMC (Masa muscular baja y masa grasa baja), esta última asociada con una inflamación sistémica severa, incremento del riesgo enfermedad cardiovascular<sup>13</sup>. El diagnóstico se basa en la medición de la masa muscular y la masa grasa y lo cual se puede realizar por medio de análisis de bioimpedancia (BIA) o bien mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), este último es el que más frecuentemente se utiliza como medida subrogada de la masa muscular, sin embargo Elkan y colaboradores en un estudio realizado en Suecia encontraron una correlación significativa entre BIA y DXA para determinación de caquexia reumatoide. Elkan y colaboradores define a la caquexia reumatoide cuando se presentan un índice de masa libre de grasa

(IMLG) menor del percentil 10 (índice libre de grasa entre altura al cuadrado) y un índice de masa grasa (IMG) mayor del percentil 25 (masa grasa entre altura al cuadrado)<sup>14</sup>, por otra parte Engvall define a la caquexia reumatoide IMLG menor del percentil 10 y un IMG mayor del percentil 90<sup>15</sup>. La inanición por su parte se caracteriza por deficiencia energética pura que al menos en las primeras etapas, conduce a una mayor movilización de grasa y al catabolismo con relativa conservación de músculo<sup>16</sup>

La sarcopenia la definió Rosenberg<sup>17</sup> en 1989 como la pérdida relacionada con la edad de la masa y el tamaño muscular. Este término deriva del griego *sarx* (carne) y *penia* (pérdida). Muchos mecanismos se están involucrados en el desarrollo de la sarcopenia incluidas alteraciones en hormonas sexuales, síntesis de proteínas, proteólisis, integridad neuromuscular, factores endocrinos (resistencia a la insulina), incremento en el contenido de grasa muscular, cambios en la actividad física y una inadecuada nutrición. Recientemente la sarcopenia ha sido dividida en primaria la cual esta ocasionada por la edad por sí misma y la secundaria que es causada por inactividad (inmovilidad, inactividad física, reposo en cama prolongado), enfermedad (asociada a falla orgánica avanzada, enfermedad inflamatoria, cáncer o enfermedades endocrinas) o bien por una nutrición inadecuada, o mala absorción<sup>18</sup>.

Así la sarcopenia conduce a debilidad muscular y a pérdida de la capacidad funcional, y se cree que aceleran la morbilidad y mortalidad en la artritis reumatoide, *per se* incrementada en estos pacientes.

La sarcopenia se caracteriza por una disminución de músculo esquelético relacionada y que se asocia con pobres resultados funcionales y socioeconómicos<sup>19</sup>. De la sarcopenia existe diversas definiciones entre ellas algunas que mencionan baja actividad física más una baja relación entre masa magra apendicular (evaluada por DEXA) y talla al cuadrado ( $\leq 7.23 \text{ kg/m}^2$  en hombres y  $\leq 5.67 \text{ kg/m}^2$  en mujeres) en sujetos con disminución clínica de la función física, la fuerza y el estado de salud<sup>20</sup>. Una definición más dada por el European Working Group on Sarcopenia in Older People menciona que esta se aplica en todas las personas de 65 años o más con baja masa muscular y que tienen una baja velocidad de marcha  $\leq 0.8 \text{ m/s}$  o bien marcha normal pero baja fuerza muscular<sup>18</sup>. Special Interest Group: cachexia–anorexia in chronic wasting diseases menciona que la sarcopenia se presenta en personas mayores con una masa muscular baja ( $\geq 2$  DE por debajo de la media de adultos jóvenes del mismo sexo y origen étnico) más una velocidad de marcha baja ( $\leq 0.8 \text{ m/s}$  en la prueba de marcha de 4 m) esta última puede ser reemplazada por cualquier medida de rendimiento físico<sup>21</sup>. Morley et al definen a la sarcopenia como bajo rendimiento con una masa magra apendicular baja que se presenta en personas mayores de 60 años de edad con disminución clínica de la función física fuerza o el status de salud, excluyendo enfermedades musculares, enfermedad vascular periférica, trastornos del sistema nervioso central y periférico y caquexia<sup>22</sup>.

Sarcopenia se refiere a la pérdida de masa muscular que ocurre con la edad avanzada, esta se produce en la mayoría, el grado de sarcopenia y la severidad de las secuelas dependen del estado de salud, de la actividad física y

probablemente de la dieta. La sarcopenia es diferente de la caquexia producida por una enfermedad inflamatoria y del desgaste muscular producido por la inanición o una enfermedad crónica avanzada. La sarcopenia ha sido referida como el resultado de una enfermedad: la pérdida proteica “normal” relacionada con la edad produce un estado en el cual el cuerpo es menos capaz de resistir a él catabolismo proteico que ocurre durante la enfermedad, como ocurre en el caso de la caquexia reumatoide. La artritis reumatoide amplifica la condición que ya se encuentra presente en la gente saludable con la edad, sin embargo permanece poco claro si el circuito es el mismo que ocurre con el envejecimiento normal pero simplemente en mayor magnitud o existen vías adicionales que se presentan en la AR. De hecho el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) no se encuentra con la edad pero sí en la AR, lo que sugiere que es un componente de la AR que acelera la sarcopenia, mientras la sarcopenia per se trabaja primariamente a través de la interleucina 6 (IL-6) e IL-1 $\beta$ /antagonista del receptor IL-1.

### **Prevalencia de la sarcopenia**

La prevalencia de la sarcopenia varia considerablemente dependiendo de los diversos estudios de investigación y reflejan las diferencias en los diferentes grupos de la población geriátrica observada estudiados, así como las diferentes técnicas usadas para medir la masa muscular esquelética y el tamaño, las diferencias entre grupo etario usadas para definir el punto de cohorte de sarcopenia. Dentro de la literatura existente la prevalencia de sarcopenia entre el grupo de edad de 60 a 70 años, fue del 5 a 13%, se estima un incremento en la prevalencia del 11 al 50% al llegar a los 80 años<sup>23</sup>. La Organización Mundial de la

Salud (OMS) estima una población mundial de 60 años de 600 millones en el año 2000 y sugiere un incremento a 1.2 billones para el año 2025. La OMS estima una prevalencia actual de sarcopenia de 50 millones de habitantes y sugiere un incremento a 200 millones en los siguientes 40 años<sup>18</sup>.

### **Influencia de la sarcopenia en la función física**

Muchas de las investigaciones hacen referencia sobre las consecuencias en salud por la sarcopenia, publicadas en 2005 haciendo énfasis en los resultados de la función física, tales como dificultad para llevar a cabo tareas de la vida cotidiana y tareas de la vida diaria instrumentadas<sup>24</sup>. Baumgartner y colaboradores usaron un punto de cohorte para valorar la masa muscular ajustada a peso por debajo de dos desviaciones estándar o más de la media para adultos jóvenes para definir sarcopenia encontrando una probabilidad de discapacidad física aproximadamente 4 veces mayor en personas sarcopenicas con respecto a personas con masa muscular normal. En el Health Aging and Body Composition study los adultos mayores en el quintil más bajo (ajustado para peso y masa grasa) tuvieron un 80 a 90% más de probabilidad para un deterioro de la movilidad que otros adultos mayores en el quintil más alto<sup>26</sup>. Finalmente en el US National Health and Nutrition Examination Survey la probabilidad de deterioro funcional y discapacidad física fue de dos a tres veces mayor en adultos mayores con sarcopenia severa que en adultos con una masa muscular normal<sup>27</sup>. En este estudio la sarcopenia severa fue definida como una pérdida de la masa muscular expresada como un porcentaje de masa corporal menor a dos desviaciones estándar por debajo de la media para adultos jóvenes. En resumen tomando en cuenta el enfoque usado para identificar

la masa muscular sarcopénica, la asociación entre sarcopenia y la función física en estos estudios transversales, la magnitud fue de moderada a severa.

Debido a la falta de temporalidad estos estudios transversales tempranos no pudieron inferir la causalidad acerca de la relación entre sarcopenia y función física. Ha sido difícil establecer si una baja masa muscular conduce a un deterioro funcional y discapacidad o bien el deterioro funcional y discapacidad resulta en falta de estimulación y pérdida muscular. Ambas opciones son plausibles.

Goodpaster<sup>28</sup> y Visser<sup>29</sup> en dos estudios independientes indican que el tamaño muscular en el tercio medio del muslo medido por tomografía computarizada, fue un modesto predictor de la pérdida de la función física en 2 a 3 años de seguimiento. En la cohorte Cardiovascular Health Study<sup>30</sup> en un seguimiento a 8 años en pacientes geriátricos se encontró que el riesgo de desarrollar discapacidad física fue de 27% en aquellos con sarcopenia severa que en los que en aquellos con masa muscular normal. En ese mismo estudio la posibilidad de tener una discapacidad física al comienzo del estudio (examen de referencia) fue de 79% mayor en aquellos con sarcopenia severa que en aquellos con un masa muscular normal. Con estos y otros estudios se ha podido corroborar los efectos de la sarcopenia con respecto a la discapacidad funcional y física.

### **Influencia de la sarcopenia en la función metabólica, enfermedades crónicas y mortalidad.**

Uno de los efectos metabólicos es una modesta disminución en la tasa metabólica en reposo y esto es consecuencia de la pérdida de masa muscular esquelética<sup>31</sup>.

Aunque en otro estudio se ha postulado que la sarcopenia contribuye al desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares tales como resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia<sup>32</sup>, la literatura es contradictoria y en general no apoyan este postulado. Por ejemplo un estudio de 22 obesas postmenopáusicas en las cuales se encontró sarcopenia se mostró un mejor perfil de lípidos y lipoproteínas que en aquellas sin sarcopenia<sup>33</sup>. En más de 3000 participantes Cardiovascular Health Study cohort se encontró sarcopenia (masa muscular esquelética) medida mediante bioimpedancia no fue un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en un período de seguimiento de 8 años<sup>34</sup>.

En el 2006 se informó que los pacientes geriátricos con sarcopenia tenían el doble de posibilidad de contraer una infección durante su estancia intrahospitalaria que aquellos pacientes con una masa muscular normal<sup>35</sup>. Se ha sugerido que los individuos con sarcopenia pueden tener una disminución de la inmunidad que puede proporcionar una relación mecanicista entre sarcopenia y riesgo de mortalidad lo cual se ha observado en diversos estudios. Más específicamente estudios en residentes geriátricos en la comunidad<sup>36,37</sup> e institucionalizados<sup>38</sup> han demostrado que la circunferencia del brazo, como índice crudo de sarcopenia es un predictor a corto y largo plazo de mortalidad.

Una razón para estudiar la pérdida de masa muscular relacionada con la edad es la creencia de que la pérdida de masa muscular es un indicativo de pérdida de fuerza y función muscular. Así siguiendo de forma causal se encontraría que la sarcopenia causaría pérdida de la fuerza muscular y a su vez causaría deterioro

funcional y discapacidad física. La relación entre masa y fuerza muscular es apoyado por estudios transversales, entre ellos Maughn y colaboradores<sup>39</sup> informaron que el 35% de la variabilidad en la fuerza muscular en adultos jóvenes fue predicho por el tamaño muscular. Otro estudio realizado en 200 hombres y mujeres de entre 45 a 78 años en el cual se realizó un ajuste estadístico para la masa muscular y se redujo sustancialmente las diferencias relacionadas con la edad y la fuerza muscular que se observaron en la cohorte. Hallazgos en estudios longitudinales recientes ponen en duda los hallazgos de los estudios transversales comentados previamente. Un estudio en particular mostro que en una muestra de 120 adultos de 46 a 78 años y que se les siguió durante 10 años, menos del 5% del cambio en la fuerza muscular era atribuible a la variación correspondiente al tamaño muscular<sup>40</sup>.

### **Definición de sarcopenia**

En las últimas dos décadas la investigación en sarcopenia ha sido intensa sin embargo no se ha integrado de forma adecuada a la parte clínica y esto se debe a que existe una gran variedad de definiciones de sarcopenia. Para abordar este problema el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) en el año 2009 desarrollo un consenso para definir sarcopenia y la cual puede ser utilizada tanto en la investigación y en el entorno clínico. El EWGSOP incluyo a representantes de 4 diferentes organizaciones (Sociedad Europea de Medicina Geriátrica, Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo, la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria –capítulo Europeo- y la Asociación Internacional de Nutrición y Envejecimiento)<sup>18</sup>, todos los cuales apoyaron la

definición del consenso y el informe que produjo el EWGSOP. Dicha definición que se obtuvo en este consenso se basa en tres medidas: masa muscular baja, poca fuerza muscular y bajo rendimiento físico. La definición de consenso se basa en un sistema de clasificación que incluye 3 etapas: Presarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa. La etapa de presarcopenia se caracteriza por baja masa muscular con una fuerza muscular y el rendimiento físico normal. La etapa de sarcopenia se caracteriza por una masa muscular baja más una fuerza muscular o bien un bajo rendimiento físico. La etapa de sarcopenia severa se caracteriza por la presencia de los 3 criterios (baja masa muscular, baja fuerza muscular y un bajo rendimiento físico).

Para identificar la masa muscular baja y la fuerza muscular baja el EWGSOP recomienda el uso de una población de referencia (adultos jóvenes), y son aquellos que presentaran dos desviaciones estándar por debajo de la media de la población de referencia tanto para masa muscular como fuerza muscular. Estos umbrales es importante remarcar dependen de la disponibilidad de estudios de referencia y la técnica de medición elegida. Para la medición de la masa muscular se puede utilizar absorciometría dual de rayos X (DXA)<sup>40,41</sup> o bien bioimpedancia eléctrica (BIA)<sup>42</sup>. La fuerza muscular puede ser evaluada por una medida de fuerza de prensión (obtenido mediante un dinamómetro)<sup>43,44</sup> o bien por una medida más compleja como la fuerza de extensión de la rodilla (utilizando un dinamómetro isocinético)<sup>45,46</sup>. El grupo de trabajo indico que se necesita investigación para obtener los valores de referencia de la masa y la fuerza muscular para las poblaciones de todo el mundo.

Para realizar una evaluación de un bajo rendimiento físico se disponen de una amplia gama de pruebas entre ellas el EWGSOP hizo énfasis en la prueba de velocidad de la marcha y Short Physical Performance Battery (SPPB). El punto de cohorte es de 0.8 m/s para la velocidad de la marcha<sup>47</sup>. Buchner y cols. fueron los primeros en observar una relación no lineal entre la fuerza de las piernas y la velocidad de la marcha habitual; esta relación explicaba cómo pequeños cambios en la capacidad fisiológica pueden tener efectos importantes sobre el rendimiento en adultos frágiles, mientras que cambios importantes en la capacidad tienen un efecto escaso o nulo en adultos sanos<sup>48</sup>. Desde entonces, un estudio realizado por Guralnik y cols. indicó que la marcha habitual cronometrada tiene valor predictivo de la aparición de discapacidad<sup>49</sup>. Más recientemente, Cesari y cols. confirmaron la importancia de la velocidad de la marcha (durante un recorrido de 6 m) como factor predictivo de episodios de salud adversos (limitación intensa de la movilidad, mortalidad), pero comprobaron que un rendimiento bajo en otras pruebas de la función de las extremidades inferiores (equilibrio en bipedestación y tiempo en levantarse cinco veces de una silla) tenía un valor pronóstico semejante<sup>50</sup>. La velocidad de la marcha habitual puede utilizarse en el ámbito clínico y de investigación<sup>47</sup>.

Serie corta de rendimiento físico. La escala SPPB evalúa el equilibrio, la marcha, la fuerza y la resistencia mediante un examen de la capacidad de una persona de mantenerse de pie con los pies juntos al lado de otro, en semitándem y en tándem, el tiempo que se tarda en recorrer caminando 2,4 m y el tiempo que se tarda en levantarse de una silla y volver a sentarse cinco veces<sup>51</sup>. Es una

combinación de algunas pruebas independientes que también se han utilizado individualmente en la investigación de la sarcopenia. Ha sido recomendada recientemente por un grupo de trabajo internacional para uso como criterio de valoración funcional en ensayos clínicos con personas de edad avanzada frágiles<sup>47</sup>. Se han definido las variaciones significativas del SPPB<sup>52,53</sup>. Por tanto, la escala SPPB puede emplearse como medida de referencia del rendimiento físico en investigación y en la práctica clínica.

En este mismo consenso se comenta que la sarcopenia es una enfermedad con muchas causas y resultados variables. Aunque se observa principalmente en personas de edad avanzada, también puede aparecer en adultos más jóvenes, al igual que ocurre con la demencia y la osteoporosis. En algunas personas puede identificarse una causa clara y única de la sarcopenia. En otros casos no se puede aislar una causa evidente. Por lo tanto, las categorías de sarcopenia primaria y secundaria pueden ser útiles en la práctica clínica. La sarcopenia se considera 'primaria' (o relacionada con la edad) cuando no hay ninguna otra causa evidente salvo el envejecimiento, mientras que se considera 'secundaria' cuando hay una o varias otras causas evidentes, dentro de las causas que pueden originar sarcopenia secundarias se encuentra la relacionada con la actividad, en este caso puede ser consecuencia del reposo en cama, sedentarismo, desacondicionamiento y situaciones de gravidez; la relacionada con enfermedades en la cual se encuentra relacionada con un fracaso orgánico avanzado (cardíaco, pulmonar, hepático, renal, cerebral), enfermedades inflamatorias, neoplásicas o enfermedades endocrinas; relacionada con la nutrición la cual es consecuencia de

una ingesta dietética insuficiente de energía y/o proteínas como ocurre en caso de malabsorción, trastornos digestivos o uso de medicamentos anorexígenos.

### **Mecanismo fisiopatológicos de la sarcopenia.**

Se considera que la sarcopenia es causada predominantemente por la atrofia y pérdida de fibras musculares esqueléticas, principalmente las fibras tipo II. Esto resulta en una elevación relativa de la densidad de fibras tipo I en relación con una preservación de la resistencia muscular y una reducción de la fuerza muscular. Bioquímicamente el tamaño muscular, la función y la composición están estrechamente regulados por el recambio de proteínas musculares. Por consiguiente la pérdida de proteínas musculares relacionada con la edad es resultado de un desequilibrio entre la síntesis de proteínas y su tasa de degradación. Hasta ahora, la mayoría de los informes han indicado que la síntesis de proteínas musculares disminuye con la edad. Diversos estudios han demostrado que la tasa de síntesis de diversas fracciones de proteínas musculares como por ejemplo miofibrillas y fracciones mitocondriales se presenta en adultos mayores o adultos de edad media. Recambio proteico reducido afecta negativamente a la función muscular mediante la inducción de pérdida de proteínas y acumulación de proteínas dañadas. Otros datos también sugieren que la otra causa de la sarcopenia es por el fracaso de la síntesis muscular debido a alteraciones en el período postabsortivo y el estado alimentario. Otros factores tales como procesos neurodegenerativos con pérdida de neuronas motoras alfa en la columna vertebral, la desregulación de hormonas anabólicas (insulina, hormona del crecimiento, hormonas sexuales) y producción de citocinas, modificación en los

eventos de respuesta inflamatoria, ingesta nutricional inadecuada y sedentarismo también pueden participar en la pérdida muscular durante el envejecimiento. De entre los determinantes de la sarcopenia figuran los factores genéticos y ambientales, con una compleja serie de interacciones poco conocidas. Todavía no se sabe si la pérdida de músculos de las personas de edad avanzada es una condición inevitable del envejecimiento *per se* o si es enfermedad, nutrición inadecuada, sedentarismo, otros hábitos del estilo de vida son la principal causa de la sarcopenia. Actualmente debido a que la sarcopenia es mal entendida, las intervenciones nutricionales ya sea para prevenir o al menos limitar esta condición son extremadamente limitados.

### **Cambios relacionados con la edad de los niveles hormonales y su sensibilidad**

El envejecimiento se asocia con modificaciones de la producción hormonal y cambios en su sensibilidad especialmente con la hormona del crecimiento (GH), factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), corticoesteroides, andrógenos, estrógenos e insulina. Estas hormonas pueden influir en el estado anabólico y catabólico para mantener un óptimo metabolismo de las proteínas musculares. Una disminución en los niveles de GH e IGF-I se demostró con frecuencia en las personas de edad avanzada<sup>54</sup> y esto se acompañó de cambios en la composición corporal (aumento de la grasa visceral y la disminución de la masa magra y la densidad mineral ósea). Era tentador para tratar a pacientes que sufren de pérdida de masa muscular inyecciones de GH, pero no se reportó

evidencia de aumento de la fuerza muscular, aunque se puede producir una mayor masa muscular<sup>55,56</sup>.

Cambios similares en la composición corporal se ven en el estado de hipercortisolismo por lo que la relación cortisol/GH ha sido propuesta como un factor importante para los cambios en la composición corporal<sup>57</sup>. La edad avanzada puede estar asociada con niveles elevados de cortisol nocturnos en los hombres, pero los cambios en la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal también se producen con la edad, lo que resulta en una disminución relacionada con la edad en la capacidad de recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Esto podría conducir a un aumento de la exposición de diversos tejidos a los glucocorticoides con el envejecimiento.

El envejecimiento está asociado con bajos niveles de testosterona, lo que puede conducir a la disminución de la masa muscular y la resistencia ósea con lo cual existen más fracturas y complicaciones. Algunos estudios de intervencionistas están en marcha para contrarrestar la pérdida muscular relacionada con las enfermedades crónicas con algunos resultados prometedores. Por último, el impacto en la resistencia de la insulina en la pérdida muscular relacionada con la edad se ha propuesto recientemente, ya que es bien conocido que el aumento de la masa grasa intramiocelular se asocia con un mayor riesgo de resistencia a la insulina en el envejecimiento. Una disminución de la respuesta a la insulina se demostró como el resultado de una alteración de la señalización de la insulina o un deterioro de la insulina mediada por el aumento en el flujo sanguíneo muscular<sup>58</sup>.

## Sarcopenia e inflamación

Las citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) promueven debilitamiento muscular debido a un aumento de la degradación de proteínas miofibrilares y disminución en la síntesis de proteínas<sup>59</sup>. El aumento de la proteólisis se lleva a cabo mediante la activación del sistema proteolítico dependiente de ubiquitina<sup>60</sup> debido a que se activan varias cinasas de serina y treonina y factores intracelulares incluido el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). IL-6 también está implicada en la regulación del recambio de proteínas musculares y se considera que es una citocina catabólica<sup>61</sup>. Esta activación contribuye a activar NF- $\kappa$ B, que está implicado en la regulación al alza de la proteólisis miofibrilar por el sistema de proteasoma y en la supresión de la síntesis de proteína miofibrilar. El TNF- $\alpha$  daña la síntesis de proteínas musculares, disminuyendo la eficiencia de traducción e iniciación asociada con la alteración en el factor de iniciación eucariótico (eIF)-4E. Un efecto indirecto del TNF- $\alpha$  en el metabolismo de la proteína muscular es su capacidad para inhibir la acción de la insulina debido a que esta hormona aumenta la síntesis de proteínas musculares y disminuye su proteólisis<sup>62,63</sup>. Está claro que muchos otros factores inflamatorios exhiben el mismo impacto a nivel muscular. En cuanto al metabolismo de las proteínas, la administración de leptina puede resultar en una disminución de la tasa de síntesis de proteínas miofibrilares en el músculo esquelético<sup>64</sup>. IL-6 y resistina son otros ejemplos bien caracterizados de los compuestos producidos en el tejido adiposo que pueden participar en la regulación del metabolismo muscular. Curiosamente, la disminución de la masa muscular con la edad no se traduce necesariamente en la

pérdida de peso, lo que sugiere que se produce una acumulación de grasa en el cuerpo. La acumulación de grasa abdominal en el envejecimiento es otro candidato para un proceso de inflamación de bajo grado que pueden afectar el metabolismo de proteínas musculares y su función. En efecto, el envejecimiento se asocia con un aumento de los niveles circulantes de componentes inflamatorios en la sangre, incluyendo concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$ ; IL-6; antagonista del receptor de IL-1; receptor soluble del TNF (sTNFR1); proteínas de fase aguda, como la proteína C-reactiva; y un recuento alto de neutrófilos<sup>65</sup>. Esta inflamación crónica de bajo grado se asocia con una variedad de fenómenos patológicos que pueden afectar a los ancianos, incluyendo sarcopenia, osteoporosis, aterosclerosis, reducción de la función inmune reducida, y resistencia a la insulina.

### **Respuesta alterada del metabolismo proteico en la nutrición**

#### **Deterioro de la de la respuesta anabólica del músculo esquelético en la nutrición**

La pérdida de masa muscular en los ancianos puede depender tanto de la ingesta nutricional inadecuada y disminución de adaptación de nutrientes en el músculo esquelético (por ejemplo, aminoácidos esenciales). Mediante el uso de cateterismo arteriovenoso femoral y biopsias musculares de cuádriceps, Volpi y colaboradores<sup>66</sup> informaron que con una infusión periférica de una mezcla de aminoácidos fue capaz de aumentar el aporte de aminoácidos en el miembro

pélvico, el transporte de aminoácidos, y la síntesis de proteínas musculares independientemente de la edad<sup>66</sup>.

A pesar de no presentarse cambios en la degradación de las proteínas durante la infusión de aminoácidos, se logró un balance positivo de aminoácidos a nivel muscular. Los autores llegaron a la conclusión de que, aunque se reduce la masa muscular en los ancianos, el anabolismo proteico muscular, puede ser estimulada por una alta disponibilidad de aminoácidos<sup>66</sup>. La misma observación se describe en otro estudio donde se administró una gran mezcla oral de aminoácidos, pero con una mayor extracción esplácnica de primer paso de leucina y fenilalanina se demostró<sup>67,68</sup>. El transporte de aminoácidos en el músculo, la síntesis de proteínas musculares, y el balance total aumentó de forma similar tanto en los jóvenes y ancianos lo que sugiere que el anabolismo proteico muscular puede ser estimulado por los aminoácidos orales en los ancianos y en individuos jóvenes. Del mismo modo, la síntesis de proteínas musculares aumenta en la misma medida después de una ingesta oral equilibrada de aminoácidos o aminoácidos esenciales en los ancianos sanos<sup>69</sup>. Por lo tanto, aún con aminoácidos no esenciales aún cuando parecen no ser requeridos, se estimula el anabolismo proteico muscular en los ancianos, la respuesta muscular a los nutrientes, especialmente la ingesta de aminoácidos, se conserva en sujetos de edad avanzada en comparación con los sujetos más jóvenes. Sin embargo, la cantidad y la calidad de las proteínas de la dieta y la energía añadida a la ingesta de proteínas es más importante a considerar. En efecto, cuando la glucosa se asoció con una administración oral de una mezcla de aminoácidos<sup>70</sup>, se produjo un

aumento del aporte de aminoácidos y el transporte muscular junto con una disminución de la degradación de proteínas musculares. Sin embargo, la estimulación de la síntesis de proteínas musculares en el joven no se presenta en los ancianos lo que conduce a un balance proteico bajo en el músculo esquelético del miembro pélvico. La respuesta anabólica de las proteínas musculares a la hiperaminoacidemia y a los niveles altos de insulina endógena parece verse afectada en los ancianos sanos como resultado de una respuesta torpe de la síntesis de proteínas, lo que implica que la ruta y el sustrato no proteico añaden aminoácidos al anabolismo total de las proteínas musculares en sujetos jóvenes y ancianos que tiene que ser tomada en cuenta. Estos estudios llevaron a preguntarse el papel de la sensibilidad de los músculos a diferentes hormonas como la insulina, y el impacto de la ingesta normal o baja en proteínas durante el envejecimiento. En efecto, un estudio previo<sup>71</sup> se demostró en ratas viejas que la respuesta anabólica del metabolismo de las proteínas musculares en una comida completa se aminoraba en comparación con los animales adultos jóvenes. Esta falta respuesta anabólica muscular a la ingesta de comida puede contribuir al desarrollo a largo plazo de la sarcopenia en ancianos.

### **Ingesta de proteínas y la calidad de las proteínas de la dieta para contrarrestar la resistencia anabólica de los músculos esqueléticos**

#### **Aspectos cuantitativos**

Los requerimientos dietéticos medios para los hombres y mujeres adultos de todas las edades, según lo establecido en el metaanálisis de Rand y sus colegas, se

estima en 0,66 g de proteínas/kg/d, con un nivel seguro de consumo de 0,83 g de proteínas/kg/d. Sin embargo, debido a la composición corporal y a los cambios en el metabolismo de las proteínas que ocurren con la edad, especialmente aquellos relacionados al músculo, se ha sugerido que el uso de proteínas y aminoácidos en la dieta deben de ser diferentes a los ingeridos entre los pacientes jóvenes y los adultos mayores. Consecuentemente, utilizando diversas metodologías, los requerimientos proteicos en la edad avanzada han sido discutidos.

Considerados en conjunto, los estudios basados en el balance nitrogenado que utilizan la misma fórmula muestran que los requerimientos proteicos aumentan en las personas ancianas. Cuando se analizan los datos obtenidos de diversos estudios, un requerimiento medio proteico de 0.89 g proteínas/Kg/día fue estimado, Sin embargo, trabajos recientes basados en metodología con rastreo, han reportado que la tasa de cambio proteico de todo el cuerpo, comúnmente asumido como determinado por el requerimiento proteico, se exhibe con cambios no significativos con la edad cuando se expresa por kilogramo de masa libre de grasa. Sin embargo, debido a modificaciones en la composición corporal y función fisiológica que se produce con cantidad diaria recomendada de proteínas, el requerimiento de proteínas podría ser mayor en ancianos sanos. Sin embargo, en pacientes hospitalizados, los cálculos de ingestas espontáneas de nitrógeno y sus pérdida indican una ingesta segura de proteínas de por lo menos de 1,3 g de proteínas/kg/d. Ya que el balance de nitrógeno y los estudios de seguimiento siguen siendo un tema controvertido, las recomendaciones de ingesta de proteínas en esta población es aún objeto de debate.

Incluso hay menos información sobre el límite superior de ingesta de proteínas en las personas de edad avanzada. Muy pocos experimentos fueron diseñados para estudiar el efecto de aumentar o efectuar un consumo excesivo de proteínas en la población de la tercera edad. El recambio de proteínas de todo el cuerpo es mayor en hombres y mujeres ancianos cuando la ingesta de proteína en la dieta aumentó de 12% a 21% del total de la energía.

Walrand y colegas recientemente demostraron que una dieta alta en proteína (por ejemplo, 3 g/kg de masa libre de grasa por día durante 10 días) era ineficaz para mejorar la síntesis de proteínas en todo el cuerpo y en el músculo esquelético. Es interesante señalar que, en este estudio, a pesar de que una dieta alta en proteína produce una mayor tasa de filtración glomerular en los adultos jóvenes, ésta produce una función renal reducida en el grupo de mayor edad, lo que sugiere que una dieta alta en proteínas pueden ser perjudicial en sujetos sanos.

Inversamente, a raíz de una baja ingesta de proteínas (50% de lo habitual de consumo), no se observó modificación ni deterioro en la síntesis de proteínas de cuerpo entero en un grupo de mujeres de edad avanzada; sin embargo, la oxidación de las proteínas, el balance de nitrógeno, la masa muscular, la función muscular y la respuesta inmune fueron afectados significativamente. En conjunto, estas observaciones ponen en relieve la importancia de un adecuado consumo de proteínas en personas de edad avanzada para contrarrestar el efecto negativo de la edad sobre el metabolismo proteico. El recientemente publicado estudio ABC Salud claramente indica que durante un seguimiento de 3 años, los sujetos

ancianos que consumen una cantidad mayor de proteína diaria tienen una menor reducción de masa corporal magra apendicular.

### **Impacto cualitativo de las proteínas de la dieta**

Es posible que los efectos sobre el metabolismo proteico que tienen los diferentes tipos de proteína en la dieta no sea la misma. El consumo de tres diferentes fuentes de proteínas y su efecto sobre el metabolismo proteico se analizó en mujeres de edad avanzada. La primera dieta estaba compuesta por una mitad de proteínas de origen animal y la otra mitad de proteínas vegetales, mientras que un tercio de las proteínas consumidas en la segunda dieta provenía de vegetales y dos terceras partes de origen animal, y a la inversa en la tercera dieta. El balance de nitrógeno no se modificó en este estudio, sin embargo, la degradación proteica no fue inhibida en igual medida cuando la fuente proteica provenía de verduras en comparación con la carne. Este estudio pone de manifiesto que la ingesta de proteínas de alta calidad puede ser un asunto importante en las personas de edad avanzada.

Otra consideración importante en cuanto a la calidad de la proteína en la dieta es la velocidad de absorción de proteínas en el intestino. Por analogía con los hidratos de carbono, las proteínas pueden ser digeridos a diferentes tasas (es decir, un concepto de proteínas "rápidas" y "lentas"). Por ejemplo, las dos principales proteínas de la leche, la caseína y proteína de suero, tienen comportamientos diferentes en el tracto intestinal. Proteína de Suero, una proteína soluble, es considerada como una proteína rápida: después de la digestión y la

absorción, la aparición en el plasma de aminoácidos derivados de esta proteína es alta y rápida, pero transitoria. Por el contrario, la caseína forma conglomerados en el estómago, lo que retrasa el vaciamiento gástrico y en consecuencia, provoca una menor pero prolongada liberación y absorción de los aminoácidos. Este nuevo concepto se aplicó recientemente a la modificación del metabolismo de proteínas durante el envejecimiento. En esta población, la duración y magnitud de la elevación de los aminoácidos plasmáticos son factores clave para contrarrestar la disminución de sensibilidad muscular a los aminoácidos. Por lo tanto, en el anciano, la ganancia de proteína fue mayor después de una comida que contenga proteínas rápidas (por ejemplo, proteína de suero) que baja proteínas (es decir, caseína), al considerar tanto la isonitrogenación como la isoleucina (porque la leucina es un conocido factor anabolizante).

Un reporte reciente también mostró que las proteínas de suero de leche son capaces de estimular la síntesis de proteínas musculares en un grupo de individuos sanos de edad avanzada. Estos datos sugieren claramente que una mezcla de proteína que se digiere y se absorbe rápidamente podría ser más eficaz para limitar la pérdida de proteínas durante el envejecimiento que una mezcla que produciendo una cinética más lenta.

Estudios recientes han determinado el mecanismo de disminución la sensibilidad a los aminoácidos del músculo esquelético en las personas de edad avanzada.

Un defecto en la vía de activación aminoácidos de cadena ramificada puede ser responsable de esta alteración. Por consiguiente, la alteración de la síntesis de

proteínas musculares en respuesta a las señales anabólicas pueden ser contrarrestados por estrategias nutricionales dirigidas a mejorar la disponibilidad de aminoácidos de cadena ramificada. En las proteínas de la dieta, los aminoácidos esenciales son muy importantes para el anabolismo muscular. Por ejemplo, la administración in vitro o in vivo de altas cantidades de leucina es capaz de estimular la tasa de síntesis de proteínas en el músculo de los roedores envejecidos. En estos modelos, la leucina actúa como un real mediador, capaz de modular las vías intracelulares específicas relacionadas con la estimulación de síntesis de la proteína. Curiosamente, cuando se administra una suplementación de leucina a ratas de edad durante 10 días, el beneficio persistió, lo que indica que un uso a largo plazo dietas enriquecidas con leucina pueden limitar la pérdida de masa muscular en individuos de edad. Además, estos datos sugieren que la manipulación nutricional mediante un aumento de la disponibilidad de leucina en el músculo esquelético, tales como el uso de proteínas rápidas ricas en leucina (es decir, proteína de suero), podría ser beneficioso para mejorar la retención posprandial de proteínas durante el envejecimiento.

### **Respuesta anabólica al ejercicio físico**

Los datos acerca de la musculatura de hombres ancianos que fueron que llevaron un entrenamiento como nadadores, corredores, continuo, durante 12 a 17 años, sugieren que un entrenamiento regular a largo plazo de la fuerza muscular, puede mantener la función y la morfología de los músculos esqueléticos aún en la vejez. Otros estudios realizados tanto en hombres con entrenamiento tanto jóvenes como viejos, han ayudado a determinar cómo el entrenamiento de la fuerza

muscular iniciado desde la juventud aumenta los cambios en las propiedades contráctiles de los músculos esqueléticos.

Numerosos estudios han demostrado que la gente de mayor edad puede mejorar significativamente la fuerza muscular y el desempeño después de un corto periodo de entrenamiento de resistencia de alta intensidad. Estas observaciones indican que la capacidad muscular para adaptarse a la actividad física de resistencia se encuentra preservada en la vejez incluso después de un periodo corto de entrenamiento. Adicionalmente, en un interesante estudio informó que la maquinaria para la síntesis proteica se adapta rápidamente para aumentar la actividad contráctil, incluso en ancianos frágiles.

### **Patrón de alimentación proteica diaria**

El impacto de la distribución proteica durante el día podría ser crucial para un mejor anabolismo proteico. Los estudios por Arnal y colaboradores claramente demuestran que un modelo que combina comidas ricas y bajas en proteínas durante el día puede mejorar la retención de proteína en personas ancianas. Una dieta de cuatro comidas que distribuyen la ingesta de proteína diaria durante más de 12 horas fue comparada con una dieta de pulso que proporciona el 80 % de la ingesta de proteína diaria concentrada en el mediodía. El modelo de proteína de pulso era más eficiente en el uso de nitrógeno que se mejoran y la retención de proteína de cuerpo entero en la gente anciana.

La dieta de proteína de pulso posee dos ventajas: la comida de pulso de proteína de mediodía puede estimular la síntesis de cuerpo entero por la concentración de aminoácido sumamente creciente, y el hidrato de carbono alto.

### **Respuesta anabólica al ejercicio**

El efecto anabólico que produce el ejercicio de resistencia se produce a través de una mejora de la síntesis de proteína muscular. Yarasheski y colegas, determinaron la tasa de síntesis de proteínas del músculo vasto lateral in vivo mediante la infusión por vía intravenosa de C leucina para que ésta se incorporara en las proteínas musculares mixtas tanto en hombres jóvenes y de edad avanzada antes y al final de las 2 semanas de entrenamiento de resistencia. Aunque la tasa de síntesis músculo fraccional fue menor en las personas de edad antes del entrenamiento, ésta se incrementó hasta llegar a ser semejante en todos los sujetos después de 2 semanas de ejercicio con la tasa con independencia de la edad.

En contraste a estos resultados, Welle y colegas no encontraron mejoría en la tasa de síntesis de proteínas miofibrilares en jóvenes o viejos que completaron 12 semanas de entrenamiento de resistencia. La diferencia de estas observaciones se podría explicar por los diferentes diseños experimentales utilizadas en estos estudios. El estímulo de entrenamiento podría no haber sido lo suficientemente poderoso como para afectar la síntesis de proteínas en la investigación por Welle, Además, el momento de las mediciones relativas a la última prueba de ejercicio fueron también diferentes en estas investigaciones. Por último, la fracción de la

proteína (fracción miofibrilares) que se utiliza por Welle fue diferente del usado por Yarasheski (es decir, mezclar proteínas musculares).

## **Planteamiento del problema y justificación**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria la cual tiene una prevalencia de 0.5 a 1% en los adultos a nivel mundial, y que se caracteriza por una sinovitis persistente, inflamación sistémica, presencia de autoanticuerpos y tiene un curso clínico variable que condiciona limitación física temporal y frecuentemente permanentemente, a lo cual puede contribuir la presencia de una sarcopenia secundaria.

La prevalencia de sarcopenia secundaria en pacientes con artritis reumatoide es desconocida en nuestro medio, por lo cual este trabajo pretende describir la prevalencia de la sarcopenia secundaria en pacientes con artritis reumatoide y los posibles factores de riesgo asociados.

Con este trabajo se pretende identificar a los pacientes con sarcopenia secundaria y los factores de riesgo asociados para el desarrollo de la mismas y con ello en un futuro elaborar estrategias que tengan como objetivo la prevención de la sarcopenia y por lo tanto disminuir el deterioro funcional de los pacientes con artritis reumatoide y con ello brindar una mejor calidad de vida a estos pacientes. La prevención de la sarcopenia disminuirá los costos que implican la atención multidisciplinaria que requieren estos pacientes (Reumatología, rehabilitación física, ortopedia) lo cual favorecería una optimización de los recursos del sistema de salud.

## **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la prevalencia de sarcopenia secundaria y los factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma en pacientes con artritis reumatoide del Instituto Nacional de Rehabilitación?

## **Objetivos**

### Objetivo General

Identificar la prevalencia de sarcopenia secundaria en pacientes con artritis reumatoide del servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) que acudieron a la consulta externa del 1° de enero al 30 de junio del 2013 siguiendo los criterios propuestos por European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)

### Objetivo Especifico

Identificar los factores de riesgo con los cuales se asocia la presencia de sarcopenia secundaria en pacientes con artritis reumatoide.

Determinar la correlación entre el puntaje del cuestionario m-SACRAH y la fuerza de prensión

## Método

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo para determinar la prevalencia de sarcopenia secundaria en pacientes con artritis reumatoide y los factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma en pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Reumatología del INR del 1° de enero al 30 de junio de 2013.

Criterios de inclusión:

- a) Adultos > 18 años con artritis reumatoide que cumplan con los criterios de clasificación para artritis reumatoide ACR/EULAR 2010 y que sean menores de 60 años de edad sin importar el tiempo de evolución de la enfermedad.
- b) Cualquier género.
- c) Cualquier grado de actividad de la enfermedad.
- d) Cualquier tratamiento farmacológico con fármacos modificadores de la enfermedad biológicos y no biológicos, así como corticoesteroides.

Criterios de exclusión

- a) Antecedente de colocación de prótesis de codo, cadera o rodilla
- b) Demencia
- c) Enfermedad crónica inestable o no compensada
- d) Enfermedad cerebrovascular con déficit motor
- e) Enfermedad terminal diagnosticada
- f) Enfermedad neurológica con problemas en la marcha

- g) Uso de bastones o accesorios para la marcha
- h) Dependencia total o dependencia parcial que afecte la deambulaci3n
- i) Institucionalizaci3n en los tres meses previos

De todos aquellos pacientes incluidos en el estudio se recabara la informaci3n demogr3fica, cl3nica, medici3n de composici3n corporal mediante un aparato de bioimpedancia (InBody 720), as3 como prueba de rendimiento f3sico (velocidad de la marcha), fuerza muscular (fuerza de presi3n), un cuestionario para valorar la capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana (HAQ-DI), un cuestionario para medir la calidad de vida relacionada con la salud (EuroQol-5D) y un cuestionario para valorar la funci3n de las manos (m-SACRAH), un cuestionario para establecer el estado nutricional (Mini Nutritional Assessment).

#### Muestreo

No probabil3stico, por serie de casos consecutivos.

#### Variables de estudio

##### Variables de desenlace (Dependiente)

Desarrollo de presarcopenia, sarcopenia.

##### Variables predictoras (Independientes)

Antecedente heredofamilair de artritis reumatoide, antecedente de comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensi3n arterial sist3mica), tiempo de inicio de sintomatolog3a, tiempo de diagnostico, tratamiento con f3rmacos modificadores de no biol3gicos (metotrexate), 3ndice de masa corporal, albumina, colesterol,

triglicéridos, VSG, PCR, índice de masa muscular esquelética, puntuación de DAS28, puntuación de CDAI, puntuación de HAQ, puntuación de m-SACRHA, puntuación del Mini Nutritional Assessment (MNA), velocidad de la marcha y fuerza de prensión

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Prueba estadística
Presarcopenia	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Prevalencia $X^2$
Sarcopenia	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Prevalencia $X^2$
Antecedente heredofamilair de artritis reumatoide	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
Antecedente de comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
Tiempo de inicio de sintomatología	Independiente	Cuantitativa continua	$X^2$
Tiempo de diagnostico (> ó <	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$

de 5 años)			
Tratamiento con fármacos modificadores de no biológicos (metotrexate)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
Índice de masa corporal (> ó < 25)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
Albumina (> ó < 3.5 mg/dl)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
Colesterol (> ó < 200 mg/dl)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
Triglicéridos (> ó < 150 mg/dl)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
VSG (> ó < 20)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
PCR (> ó < 0.01)	Independiente	Cualitativa dicotómica	$X^2$
Índice de masa muscular esquelética [Hombres: (> ó < 10.76 Kg/m <sup>2</sup> ) y	Independiente	Cualitativa dicotómica Cuantitativa continua	$X^2$ Coeficiente de correlación de Pearson

Mujeres (> ó < 6.76 Kg/m <sup>2</sup> )			
Puntuación de DAS28 (> ó < 2.6)	Independiente	Cualitativa dicotómica	X <sup>2</sup>
Puntuación de CDAI (> ó < 2.8)	Independiente	Cualitativa dicotómica	X <sup>2</sup>
Puntuación de HAQ (> ó < 0.20)	Independiente	Cualitativa dicotómica	X <sup>2</sup>
Puntuación de m-SACRHA (> ó < 27)	Independiente	Cualitativa dicotómica	X <sup>2</sup>
Puntuación del MNA (> ó < 12)	Independiente	Cualitativa dicotómica	X <sup>2</sup>
Velocidad de la marcha (> ó < 0.8 m/s)	Independiente	Cualitativa dicotómica	X <sup>2</sup>
Fuerza de prensión [Hombres: (> ó < 30 Kg), Mujeres (> ó < 20 Kg)]	Independiente	Cualitativa dicotómica Cuantitativa continua	X <sup>2</sup> Coeficiente de correlación de Pearson

## **Procedimiento**

1. Se captaron los pacientes que cumplieran con los criterios de selección de la consulta externa del servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Rehabilitación del 1° de enero al 30 de junio de 2013.
2. Aceptaron su participación en el protocolo bajo consentimiento informado
3. Toma de muestra sanguínea para exámenes de laboratorio (PCR, VSG, albumina, colesterol, triglicéridos, creatinina)
4. Realización antropometría (Peso, talla, índice de masa corporal, índice de masa muscular esquelética)
5. Realización de prueba de prensión, velocidad de la marcha
6. Realización de cuestionarios y escalas (HAQ, EuroQol-5D, m-SACRAH, MNA, DAS28 y CDAI)
7. Calculo del índice de masa muscular esquelética por medio de la formula:  
Masa muscular esquelética entre la talla<sup>2</sup>

## **Análisis estadístico**

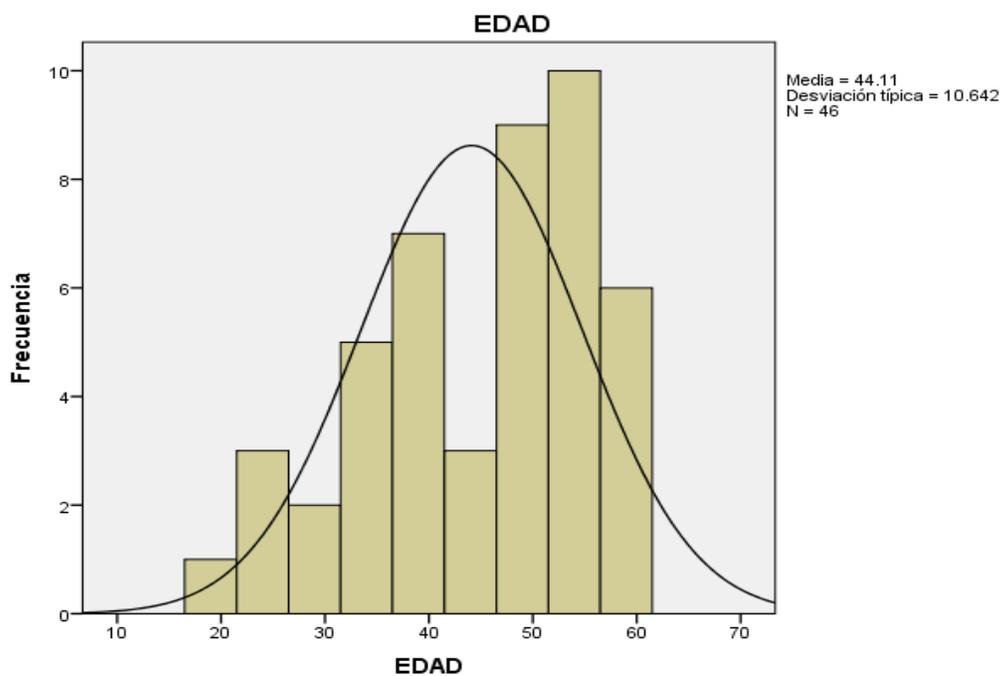
Se utilizo estadística descriptiva con medidas de tendencia central, medidas de dispersión y prevalencia. En cuanto a la estadística inferencial se utilizo la prueba de  $X^2$  para variables cualitativas y se utilizo el coeficiente de correlación de Pearson para variables cuantitativas. Se considero significancia estadística con una  $p < 0.05$ . Estas pruebas se realizaron con el paquete estadístico SPSS edición 20.

## Resultados

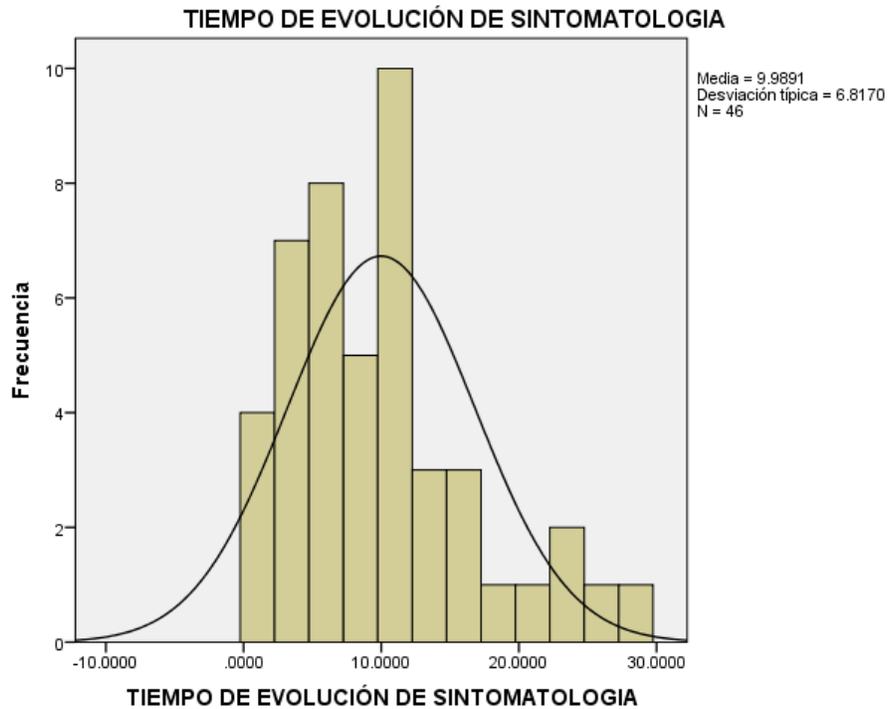
Del total de la muestra 40 pacientes fueron mujeres (86.9%) y 6 hombres (13.1%). La media de la edad fue de  $44.11 \pm 10.6$  años. La edad más frecuente fue alrededor de los 50 años (Grafica 1). La ocupación de estos pacientes fue la siguiente: 25 amas de casa, 2 comerciantes, 5 profesionistas, 2 desempleados y 12 con otra ocupación. Del total de la muestra 16 (34.7%) fueron autosuficientes económicamente, 28 (60.8%) dependían económicamente de su familia y el resto eran pensionados. Un 45.6% (21 pacientes) tienen antecedente heredofamiliar positivo de artritis reumatoide en familiares de primer grado y el 54.4 (25 pacientes) no contaban con antecedente heredofamiliar de artritis reumatoide. Dentro de las comorbilidades asociadas se encuentra que un 4.3% (2 pacientes) son diabéticos y 10.8% (5 pacientes). El tiempo de evolución de la sintomatología de la artritis reumatoide fue de  $9.98 \pm 6.8$  (Grafica 2); el tiempo de evolución de diagnóstico de la artritis reumatoide fue de  $7.88 \pm 6.50$  (Grafica 3). El 86.95% (40 pacientes) tienen tratamiento con metotrexate, 45.65 (21 pacientes) con sulfasalazina, 15.21% con cloroquina, 17.39% con hidroxicloroquina, 17.39% con leflunomida, 6.52% (3 pacientes) con adalimumab. La dosis promedio del metotrexate fue de  $12.48 \pm 5.65$ .

Tabla 1

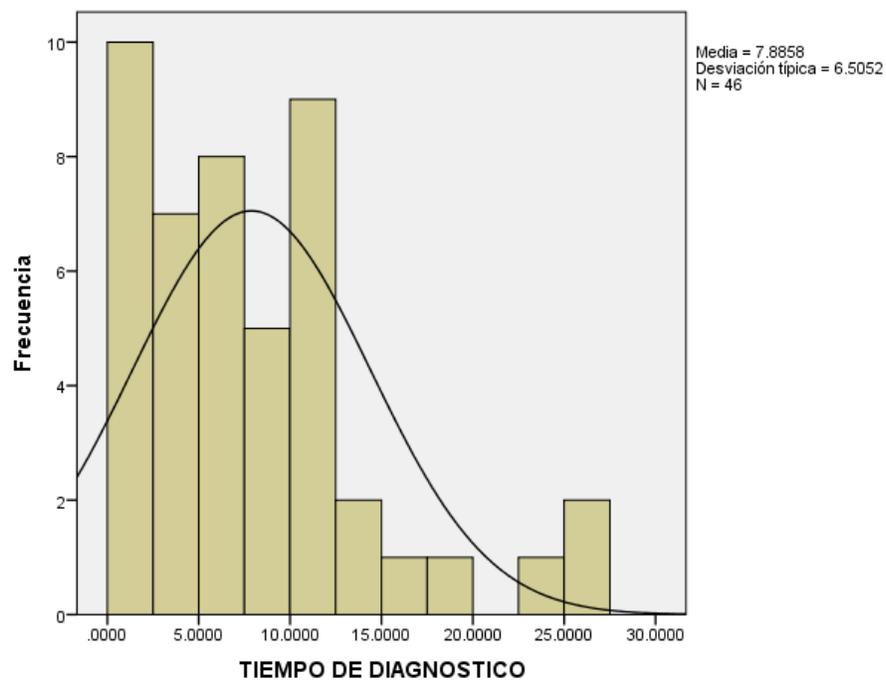
Variable	Media	Desviación estándar
Edad (años)	44.11	10.64
Tiempo de evolución de la sintomatología de artritis reumatoide (años)	9.98	6.81
Dosis media de metotrexate (mg/semanales)	12.48	5.65



**Grafica 1.** La variable edad tuvo una distribución no normal con una media de  $44.11 \pm 10.8$  años. La edad más frecuente fue alrededor de los 50 años



**Grafica 2.** El tiempo de evolución de la sintomatología tuvo una media de  $9.96 \pm 6.81$  años. La distribución fue no normal.

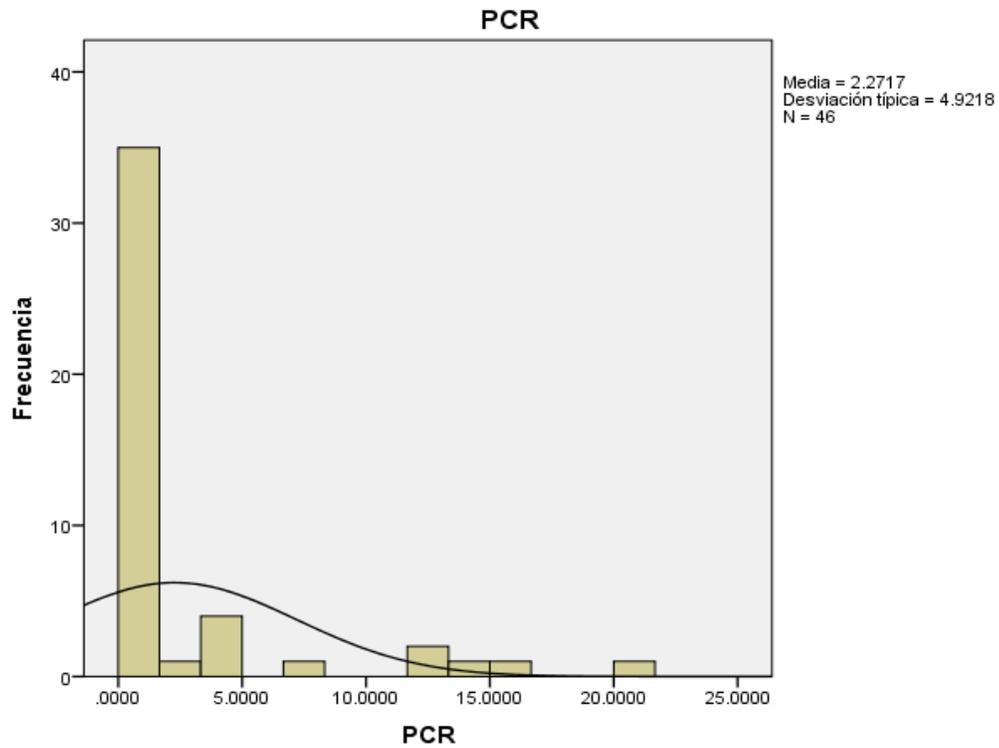


**Grafica 3.** El tiempo del diagnostico tuvo una media de  $7.88 \pm 6.50$  años. La distribución estuvo sesgada a la derecha

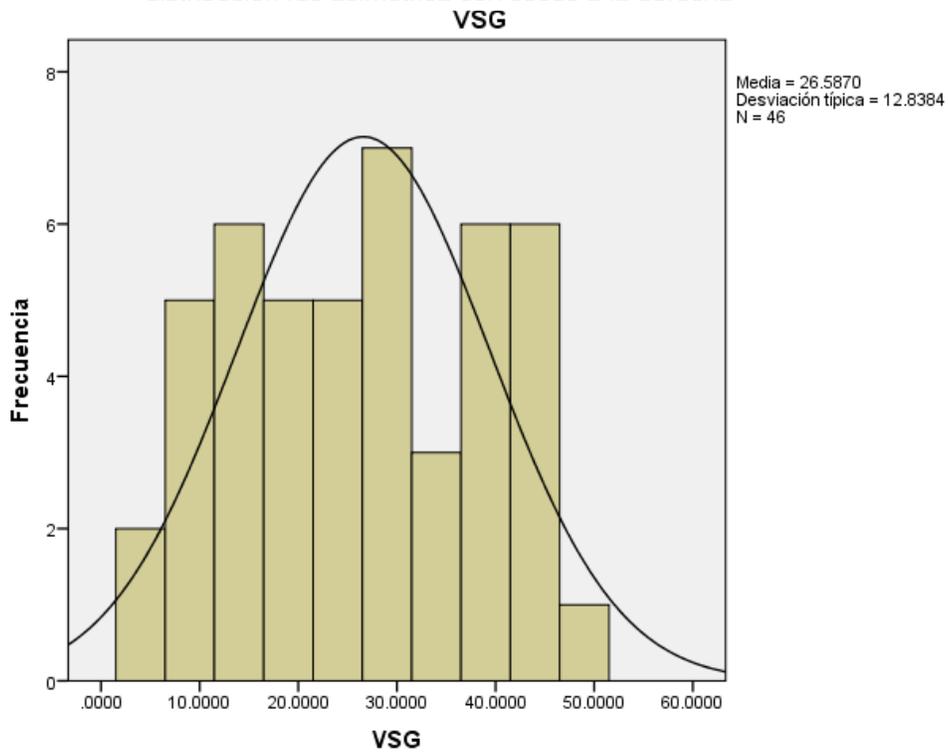
La media del nivel de albumina, colesterol y triglicéridos estuvieron dentro de los parámetros normales. La media de peso fue de  $67.18 \pm 10.19$  Kg; la media de la talla fue de  $1.60 \pm 0.16$  la media del IMC fue de  $27.36 \pm 3.64$ , la cual estuvo en el rango de sobrepeso según la OMS.

**Tabla 2**

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estandar</b>
<b>Creatinina</b>	0.88	0.08
<b>Albumina</b>	4.35	0.35
<b>Colesterol</b>	195.5	42.97
<b>Triglicéridos</b>	120.13	49.15
<b>PCR</b>	2.27	4.92
<b>VSG</b>	26.58	12.83
<b>Peso</b>	67.18	10.19
<b>Talla</b>	1.60	0.16
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	27.36	3.64



**Grafica 4.** La media del nivel de PCR fue de  $2.27 \pm 4.92$ . La distribución fue asimétrica con sesgo a la derecha

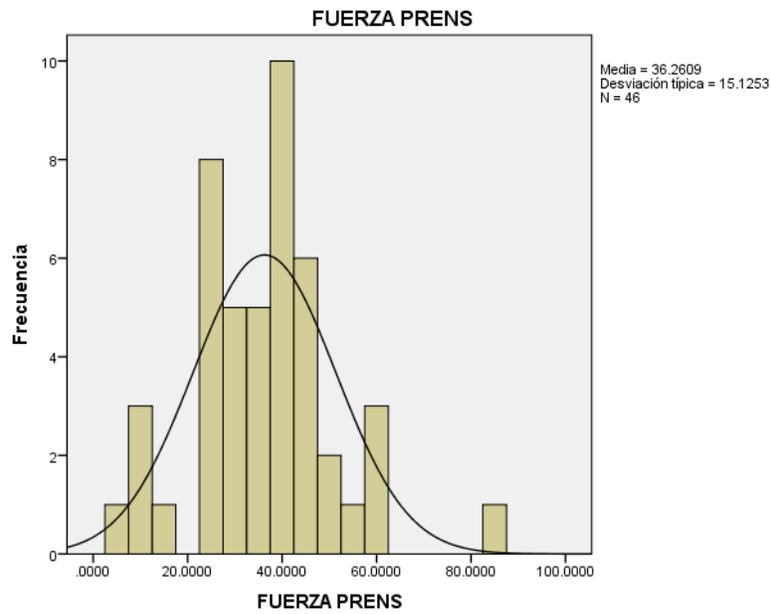


**Grafica 5.** La media del nivel de VSG fue de  $26.58 \pm 12.83$ . La variable tuvo una distribución no normal

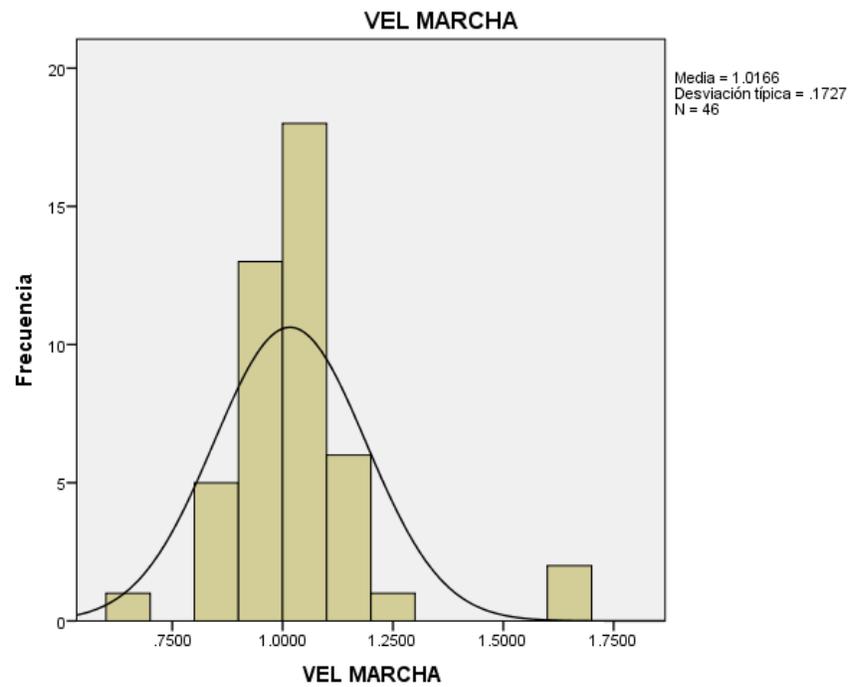
El promedio de articulaciones dolorosas fue de  $2.13 \pm 2.46$ . La media de articulaciones inflamadas fue de  $0.86 \pm 1.32$ . La media del puntaje DAS28 fue de  $3.49 \pm 1.00$ . La media del puntaje HAQ-DI indica que los pacientes tienen una capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana. La media del cuestionario m-SACRAH fue de  $27.06 \pm 22.66$ . La media del MNA estuvo dentro del rango de un estado nutricional normal.

**Tabla 3.**

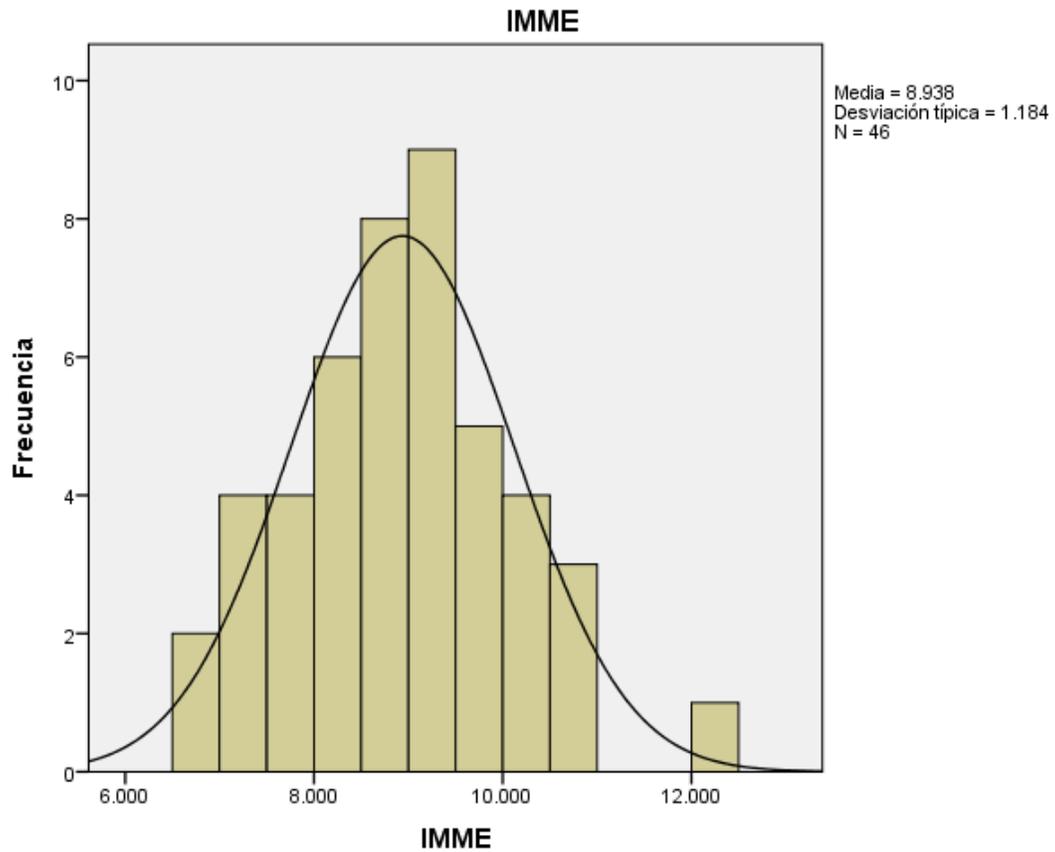
<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Velocidad de la marcha (Rendimiento físico)</b>	1.01	0.17
<b>Fuerza de prensión (Fuerza muscular)</b>	36.26	15.12
<b>Masa muscular esquelética</b>	22.06	4.30
<b>Índice de masa muscular esquelética</b>	8.93	1.18
<b>Articulaciones inflamadas</b>	0.86	1.32
<b>Articulaciones dolorosas</b>	2.13	2.46
<b>DAS28</b>	3.49	1.00
<b>CDAI</b>	8.58	6.78
<b>HAQ</b>	0.10	0.11
<b>M-SACRAH</b>	27.06	22.66



**Grafica 6.** La media de la velocidad de la marcha fue de  $1.01 \pm 0.17$ , lo cual indica que los pacientes mostraron un adecuado rendimiento físico.



**Grafica 7.** La media de la fuerza de presión fue de  $36.26 \pm 15.12$ , y se muestra una distribución asimétrica

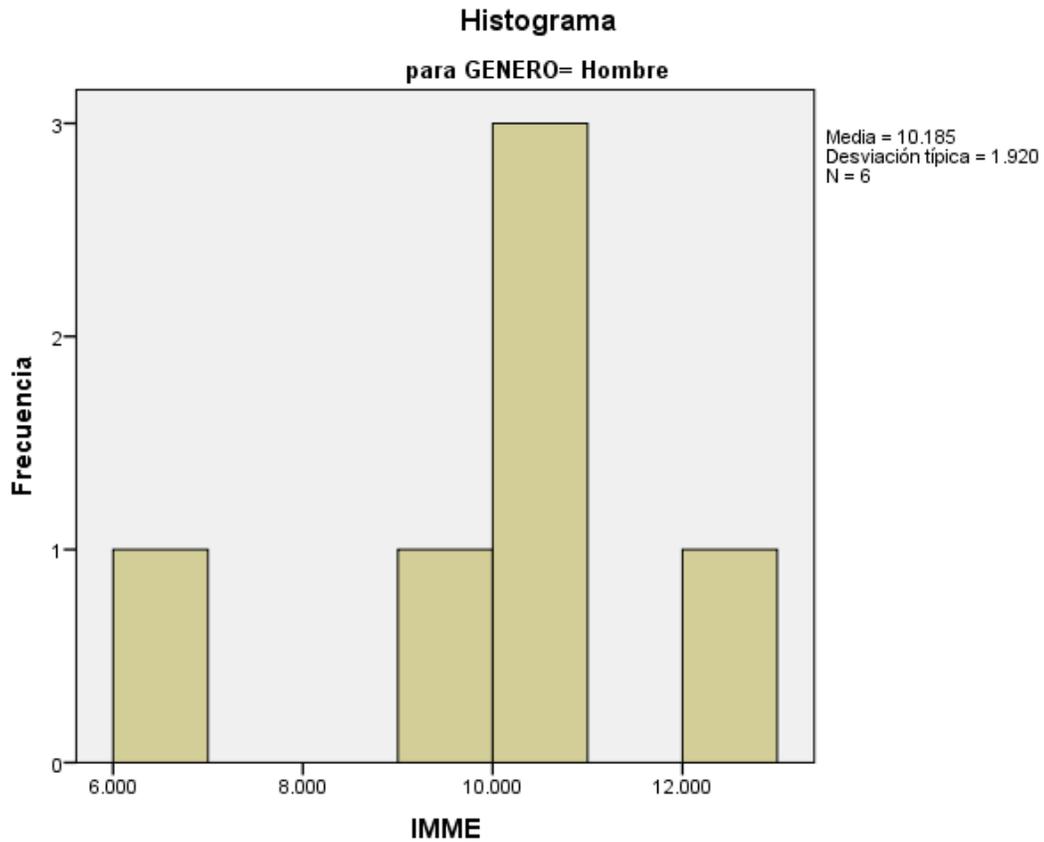


**Grafica 8.** La media del índice de masa muscular esquelética fue de  $8.93 \pm 1.18$  y la distribución tuvo una tendencia a la normalidad

Al comparar los datos que evaluaron el rendimiento físico, fuerza muscular y índice de masa muscular esquelética comparándola entre géneros.

**Tabla 4**

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Mujeres</b>		
<b>Velocidad de la marcha (Rendimiento físico)</b>	0.94	0.18
<b>Fuerza de prensión (Fuerza muscular)</b>	57	16.12
<b>Masa muscular</b>	29	6.22
<b>Índice de masa muscular</b>	10.18	1.92
<b>Articulaciones inflamadas</b>	0	0
<b>Articulaciones dolorosas</b>	0.50	1.96
<b>DAS28</b>	3.00	1.09
<b>CDAI</b>	6.67	6.15
<b>HAQ</b>	0.16	0.17
<b>M-SACRAH</b>	30.67	32.77
<b>Hombres</b>		
<b>Velocidad de la marcha (Rendimiento físico)</b>	1.05	0.22
<b>Fuerza de prensión (Fuerza muscular)</b>	33.15	12.43
<b>Masa muscular esquelética</b>	21.03	2.84
<b>Índice de masa muscular esquelética</b>	8.75	0.93
<b>Articulaciones inflamadas</b>	1.00	1.37
<b>Articulaciones dolorosas</b>	2.25	2.52
<b>DAS28</b>	3.60	0.95
<b>CDAI</b>	8.88	6.89
<b>HAQ</b>	0.12	0.11
<b>M-SACRAH</b>	26.53	21.28

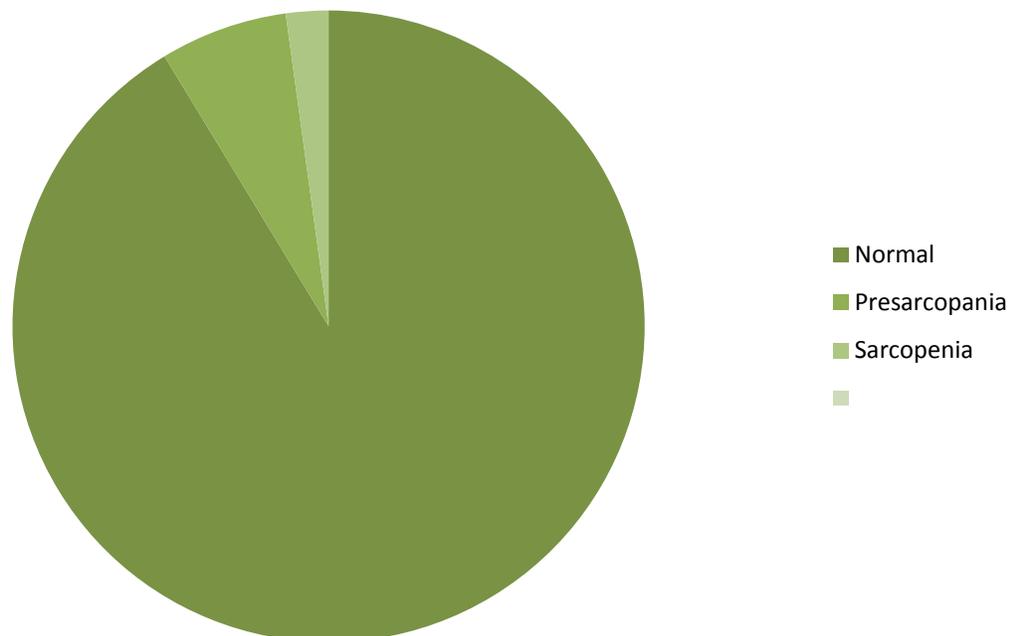


**Grafica 9.** La media del IMME en hombres estuvo por debajo del rango de normalidad para los valores brindados por el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)

Al seguir el flujograma de EWGSOP se encontró una prevalencia de pacientes con presarcopenia de 6.5% (3 pacientes, los cuales fueron del género masculino) y la prevalencia de sarcopenia fue de 2.1% (1 paciente masculino).

**Grafica 10**

### Sarcopenia secundaria en artritis reumatoide



Al tratar de identificar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de sarcopenia y sus estadios se encontró:

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.284 <sup>a</sup>	1	.012		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3.585	1	.058		
Razón de verosimilitudes	5.208	1	.022		
Estadístico exacto de Fisher				.037	.037
N de casos válidos	46				

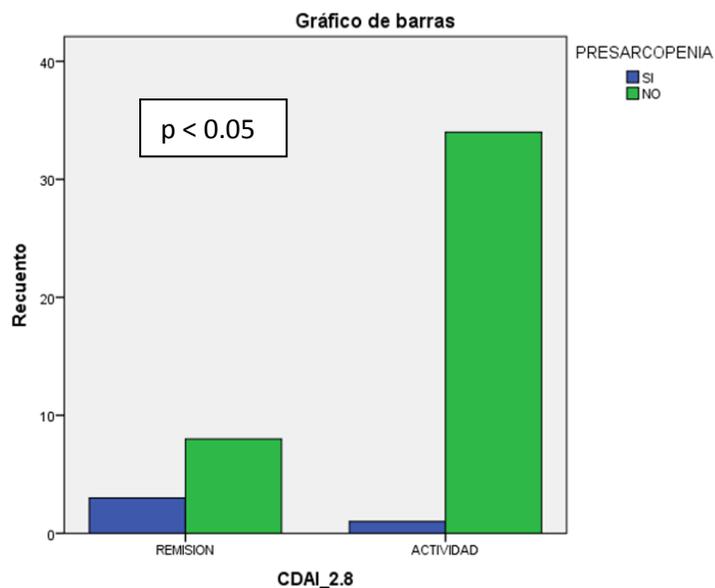
**Tabla 5 y 6.** El estado de remisión de la actividad de la artritis reumatoide mediante CDAI < 2.8, se asocio de manera estadísticamente significativa al desarrollo de presarcopenia.

$$X^2 = 6.28, p < 0.05.$$

Esta significancia estadística se corrobora con la OR, la cual indica que la remisión es factor de riesgo para el desarrollo de presarcopenia. OR = 12.75 (95% IC 1.168, 139.23)

## Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para CDAI_2.8 (REMISION / ACTIVIDAD)	12.750	1.168	139.235
Para la cohorte PRESARCOPENIA = SI	9.545	1.102	82.719
Para la cohorte PRESARCOPENIA = NO	.749	.519	1.080
N de casos válidos	46		



**Grafica 11.** La presarcopenia fue más frecuente en el grupo de remisión de la actividad de la artritis reumatoide medido por CDAI

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.305 <sup>a</sup>	1	.007		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4.278	1	.039		
Razón de verosimilitudes	5.824	1	.016		
Estadístico exacto de Fisher				.028	.028
N de casos válidos	46				

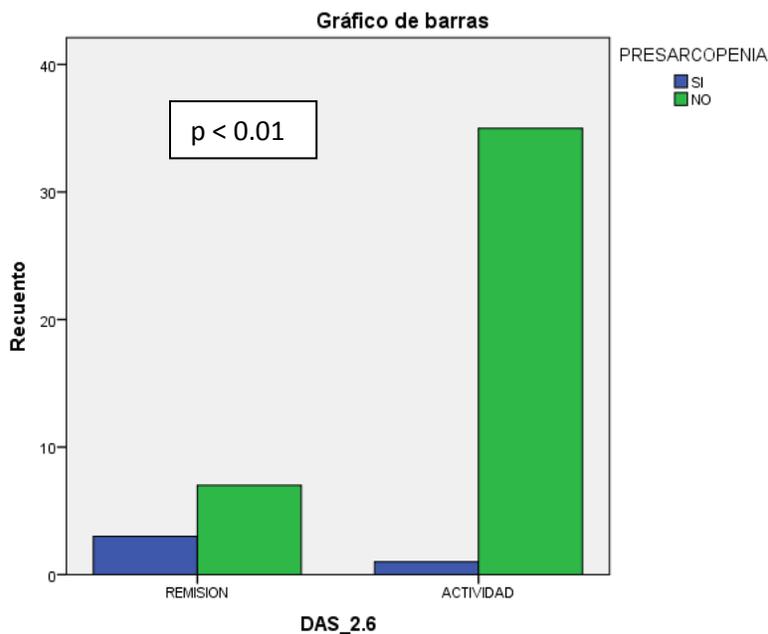
**Tabla 7 y 8.** El estado de remisión de la actividad de la artritis reumatoide mediante Das28 (< 2.6), se asocio de manera estadísticamente significativa al desarrollo de presarcopenia.

$$X^2 = 7.305, p < 0.01.$$

Esta significancia estadística se corrobora con la OR, la cual indica que la remisión es factor de riesgo para el desarrollo de presarcopenia. OR = 15 (95% IC 1.1355, 166.05)

## Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para DAS_2.6 (REMISION / ACTIVIDAD)	15.000	1.355	166.054
Para la cohorte PRESARCOPENIA = SI	10.800	1.256	92.902
Para la cohorte PRESARCOPENIA = NO	.720	.478	1.084
N de casos válidos	46		



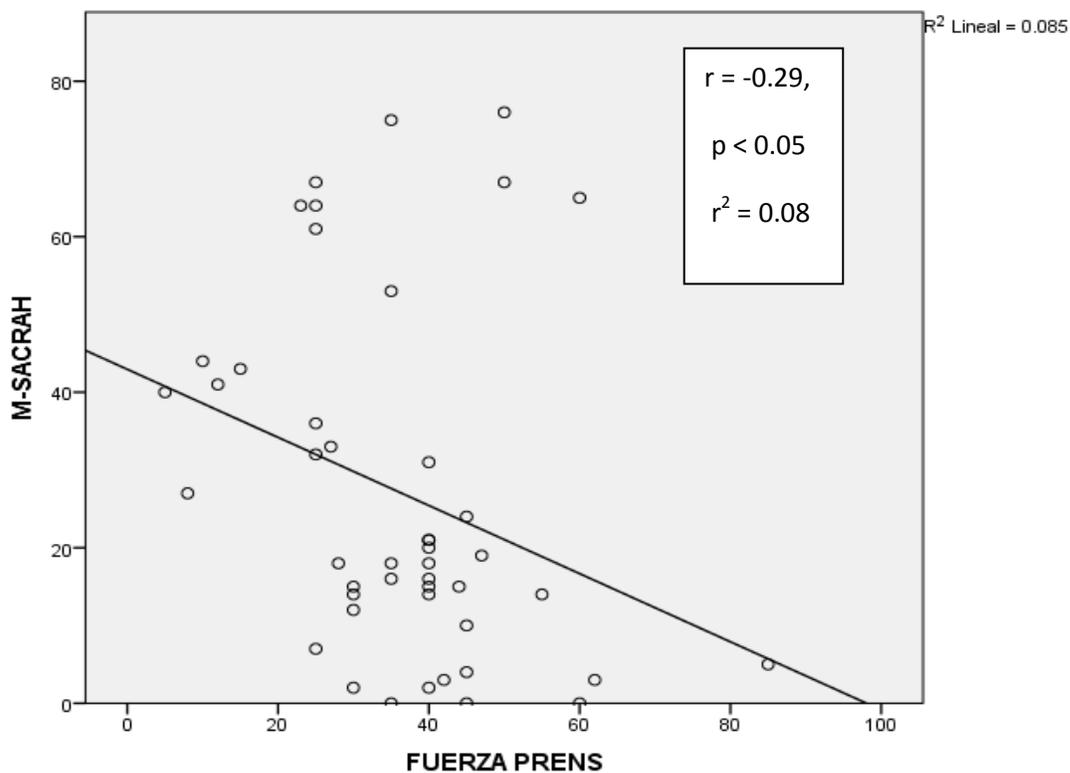
**Grafica 12.** La presarcopenia fue más frecuente en el grupo de remisión de la actividad de la artritis reumatoide medido por DAS28

## Correlaciones

		M-SACRAH	FUERZA PRENS
M-SACRAH	Correlación de Pearson	1	-.292*
	Sig. (bilateral)		.049
	N	46	46
FUERZA PRENS	Correlación de Pearson	-.292*	1
	Sig. (bilateral)	.049	
	N	46	46

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**Tabla 9.** Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el puntaje del cuestionario m-SACRAH y la fuerza de prensión.  $r = -0.29$ ,  $p < 0.05$



**Grafica 13.** Se observa una línea de correlación negativa estadísticamente significativa. La fuerza de prensión explica en un 8% la variabilidad del puntaje del cuestionario m-SACRAH

## **Conclusiones**

Se encontró un prevalencia de la presarcopenia de 6.5% y de sarcopenia de 2.1% en los pacientes con artritis reumatoide del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Como factores de riesgo se encontró que el estado de remisión evaluado tanto por DAS28 como por CDAI se asoció estadísticamente con la presencia de presarcopenia, siendo dicha remisión un factor de riesgo significativo (OR = 15,  $p < 0.01$  y OR = 12.7,  $p < 0.05$  respectivamente).

Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el puntaje del cuestionario m-SACRAH y la fuerza de prensión ( $r = -0.29$ ,  $p < 0.05$ ).

Se encontró un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de 0.08, lo cual implica que la fuerza de prensión explica en un 8% la variabilidad del puntaje del cuestionario m-SACRAH.

## Discusión

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación y dolor articular, que conduce a progresivas deformidades articulares y destrucción de las mismas: Esta enfermedad tiene impacto en la función física, calidad de vida e incluso en la supervivencia. Se menciona que aproximadamente el 10% de los pacientes sufren daño articular severo en los primeros 2 años de la enfermedad lo que conduce a una significativa discapacidad funcional<sup>72,73</sup>. A esta discapacidad funcional se ha agregado un nuevo elemento que puede incrementarla: la sarcopenia secundaria relacionada con enfermedades, este nuevo concepto fue definido por el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)<sup>18</sup> en la cual por definición se pueden encontrar 3 estadios que son: presarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa<sup>18</sup>. El concepto de sarcopenia secundaria relacionada con enfermedad se puede presentar en enfermedades inflamatorias como por ejemplo la artritis reumatoide; en el año 2008 Giles y colaboradores<sup>74</sup> reportaron la presencia de sarcopenia en 13 mujeres (11.1%) y 11 hombres (15.3%) de un total de 179 pacientes con artritis reumatoide; dicho estudio determino la composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X utilizando la definición de sarcopenia dada por Janssen y colaboradores<sup>45</sup>, una limitación de este estudio es que no se incorpora la evaluación del rendimiento físico y la fuerza muscular comprendidas como parte de la definición de sarcopenia del EWGSOP. Por lo tanto este estudio investiga la prevalencia de sarcopenia secundaria (3 estadios) en pacientes con artritis reumatoide del INR, encontrándose la prevalencia de presarcopenia fue de 6.5%

(3 pacientes) y de sarcopenia fue de 2.1% (1 paciente) todo ello siguiendo los criterios establecido por el EWGSOP teniendo como limitante que no se cuenta con los mejores datos de referencia y que deberían contener información representativa de las diferentes etnias, razas y edades de un determinado territorio. En nuestro país recientemente Arango y colaboradores<sup>75</sup> determinaron la prevalencia de sarcopenia en personas mayores de 70 años de edad encontrando que 116 sujetos (33.6%) la presentaban, esta investigación comprende solo sujetos ancianos por lo cual en un futuro deberá determinarse para la población mexicana de menor edad cuales son los valores de referencia del IMME.

Nuestra investigación arrojo como factores de riesgo para el desarrollo de sarcopenia secundaria el estado de remisión evaluado tanto por DAS28 y CDAI, lo cual es contradictorio ya que en remisión las citocinas inflamatorias disminuyen<sup>76,77</sup>, además esta presarcopenia se presento en pacientes del género masculino y como es conocido estos pacientes los andrógenos ejercen actividad antiinflamatoria a nivel de tejido sinovial en los pacientes con AR lo cual contrasta con la actividad inmunoestimuladora ejercida localmente por los estrógenos y sus metabolitos, aunado a lo anterior se sabe que los niveles de testosterona en suero están inversamente correlacionados con los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y la actividad de la AR y están inversamente correlacionados tanto con la duración de la enfermedad y la gravedad clínica<sup>78</sup>. Por lo tanto una explicación de estos factores de riesgo para sarcopenia secundaria, es que el IMME de referencia es tomado de poblaciones

diferentes a la mexicana y el valor de este es más alto con respecto a nuestra población.

Existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre el puntaje del cuestionario m-SACRAH y la fuerza de prensión ( $r = -0.29$ ,  $p < 0.05$ ). Encontrándose un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de 0.08, lo cual implica que la fuerza de prensión explica en un 8% la variabilidad del puntaje del cuestionario m-SACRAH. Este cuestionario ya ha sido validado al español, sin embargo hasta el momento no existe un punto de corte para describir la función de las manos en AR, en este trabajo tomamos de forma arbitraria el promedio que se obtuvo de todos los pacientes.

Finalmente en un futuro estudio se deberá determinar

## Referencia Bibliográficas

1. Bennett K, Cardiel MH, Ferraz MB, Riedemann P, Goldsmith CH, Tugwell P. Community screening for rheumatic disorder: Cross cultural adaptation and screening characteristics of the COPCORD core questionnaire in Brazil, Chile, and Mexico. *Journal of Rheumatology* 1997 Jan;24(1):160–8.
2. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002 Sep; 20(5):617–24.
3. Saaibi Solano Diego Luis. Calidad de vida y discapacidad física. *Revista Colombiana de Reumatología* 2002; 9 (4): 281-286.
4. Jansenn I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and woman aged 18–88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89: 81–8.
5. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini Ch, Di Iorio A, et al. Age-related changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95:1851–60.
6. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mecha Ageing Dev*. 1999;107:123–36.
7. Morley JE. Sarcopenia: Diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging*. 2008;12: 452–456.

8. Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:433–50.
9. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ. Sarcopenia: Current perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2000;4:133–9.
10. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Rheumatol* 1992;19:1505–10.
11. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic non-malignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001;74:6–24.
12. Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735–43.
13. Roubenoff R, Rall LC. Humoral mediation of changing body composition during aging and chronic inflammation. *Nutr Rev* 1993;51:1–11.
14. von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int J Cardiol* 2002;85:173–83.
15. Elkan, A. C., Engvall, I. L., Cederholm, T. & Hafström, I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur. J. Nutr.* 48, 315–322 (2009).

16. Engvall, I. L. et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand. J. Rheumatol.* 37, 321–328 (2008).
17. Rosenberg IR. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231–3.
18. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, 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):412–23
19. Matteo Cesari, Roger A. Fielding, Marco Pahor et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials—recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2012) 3:181–190.
20. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:249–56..
21. Muscaritoli M, Anker S, Argilés J, Aversa Z, Bauer J, Biolo G et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2010.
22. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:403–9.

23. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008;12(7): 452–6.
24. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging* 2005;9:408–19.
25. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147(8):755–63.
26. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(11):1602–9.
27. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):889–96.
28. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(10):1059–64.
29. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(3):324–33.
30. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1710–5.

31. Lammes E, Akner G. Resting metabolic rate in elderly nursing home patients with multiple diagnoses. *J Nutr Health Aging* 2006;10(4):263–70.
32. Karakelides H, Sreekumaran Nair K. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol* 2005;68:123–48
33. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Goulet ED, et al. Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(12):2277–83.
34. Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009;13(5):460–6.
35. Cosqueric G, Sebag A, Ducolombier C, et al. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. *Br J Nutr* 2006;96(5):895–901.
36. Miller MD, Crotty M, Giles LC, et al. Corrected arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *J Am Geriatr Soc* 2002;50(7):1272–7.
37. Prothro JW, Rosenbloom CA. Body measurements of black and white elderly persons with emphasis on body composition. *Gerontology* 1995;41(1):22–38.
38. Muhlethaler R, Stuck AE, Minder CE, et al. The prognostic significance of protein energy malnutrition in geriatric patients. *Age Ageing* 1995
39. Maughan RJ, Watson JS, Weir J. Strength and cross-sectional area of human skeletal muscle. *J Physiol* 1983;338(5):37–49.
40. Bouchard DR, Heroux M, Janssen I. Association between muscle mass, leg strength, and fat mass with physical function in older adults: influence of age and sex. *J Aging Health* 2011;23(2):313–28.

41. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904:437–48.
42. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000;89 (2):465–71.
43. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(3):M168–73.
44. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA* 1999;281(6):558–60.
45. Janssen I, Baumgartner R, Ross R et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 413–21
46. Rantanen T, Guralnik JM, Sakari-Rantala R, et al. Disability, physical activity, and muscle strength in older women: the Women's Health and Aging Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(2):130–5.
47. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(2):160–4.
48. Buchner DM, Larson EB, Wagner EH et al. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 1996; 25: 386–91.
49. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and

- value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221–31.
50. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251–9.
51. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85–94.
52. Perera S, Mody SH, Woodman RC et al. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 743–9.
53. Kwon S, Perera S, Pahor M et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 538–44.
54. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr, et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:513–6.
55. Rudman D, Feller A, Nagraj H, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990;323:1–6.
56. Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996;124:708–16.

57. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH–cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:147–61.
58. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 2004;18:1586–7.
59. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, et al. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(2):E336–47.
60. Garcia-Martinez C, Agell N, Llovera M, et al. Tumour necrosis factor-alpha increases the ubiquitination of rat skeletal muscle proteins. *FEBS Lett* 1993; 323(3):211–4.
61. Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev* 2002;60(2):39–51.
62. Biolo G, Declan Fleming RY, Wolfe RR. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;95(2):811–9.
63. Guillet C, Zangarelli A, Gachon P, et al. Whole body protein breakdown is less inhibited by insulin, but still responsive to amino acid, in nondiabetic elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6017–24.
64. Carbo N, Ribas V, Busquets S, et al. Short-term effects of leptin on skeletal muscle protein metabolism in the rat. *J Nutr Biochem* 2000;11(9):431–5.
65. Walrand S, Vasson MP, Lesourd B. The role of nutrition in immunity of the aged. In: Perdigon G, Fuller R, editors. *Gut flora, nutrition and immunity*. Oxford (United Kingdom): Blackwell; 2003. p. 237–69.

66. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, et al. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998;101:2000–7.
67. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, et al. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol* 1999;277:E513–20.
68. Boirie Y, Gachon P, Beaufrere B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr* 1997;65:489–95.
69. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:250–8.
70. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, et al. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4481–90.
71. Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, et al. Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol* 1995;268: E328–35.
72. Morel, J.; Combe, B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19(1), 137-46.
73. Paget, S.A. Guiding optimal therapy with the use of disease activity and functional instruments : lessons from the clinical laboratory. *J. Rheumatol.*, 2007, 34(Suppl 79), 3-8.

74. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum* 2008;59:807 - 15.
75. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU (2012) Prevalence of sarcopenia in Mexico City. *European Geriatric Medicine* 3:157–160.
76. Hirata S, Dirven L, Shen Y, Centola M, Cavet G, Lems WF, et al. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology* 2013;52:1202 – 1207.
77. Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW et al. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1692–1697.
78. M. Cutolo, “Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors?” *Arthritis Research & Therapy*, vol.11,no.5, p. 126, 2009.