

**REPÚBLICA DOMINICANA
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE**



**Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Trabajo Profesional Final de Postgrado de Reumatología**

**INDICE DE SARCOPENIA SEGÚN EWGSOP EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL PADRE BILLINI
PERIODO MARZO-MAYO 2024.**

Realizado por:

Lucia Nathalie Pérez Rodríguez

Matricula:

22-1237

Asesorado por:

Asesor metodológico: Dr. Ángel Campusano, MD, PhD

Asesor clínico: Dra. Lory Concepción, MD

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad del autor.

**Santo Domingo, Distrito Nacional
23 de Mayo, 2025**

INDICE DE SARCOPENIA SEGÚN EWGSOP EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL PADRE BILLINI
PERIODO MARZO-MAYO 2024.

Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune sistémica que afecta la membrana sinovial de las articulaciones provocando un deterioro de la capacidad funcional y de la calidad de vida de los pacientes.¹ La sarcopenia está definida por el Grupo de Trabajo Europeo de Sarcopenia en Personas mayores (EWGSOP) como una pérdida progresiva de masa muscular y fuerza con riesgo de resultados adversos como discapacidad, mala calidad de vida y muerte, estos criterios evalúan fuerza muscular, cantidad y calidad de musculo y rendimiento físico (gait speed), clasificando la disfunción musculoesquelética en sarcopenia probable, sarcopenia y sarcopenia severa². La sarcopenia en los pacientes con artritis reumatoide se describe cerca del 30% de esta población⁴. Los músculos debilitados pueden exacerbar los problemas de las articulaciones y afectar las capacidades funcionales, lo que dificulta que las personas con AR realicen sus actividades diarias.

Objetivo:

Describir la frecuencia de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide.

Método:

Estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal. De la cohorte de pacientes del servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini (HDPB), se evaluaron pacientes de la consulta externa de enero -mayo de 2023. Criterios de inclusión: Edad \geq 18 años, diagnóstico de AR según criterios de clasificación ACR/EULAR 2010, posibilidad de realizar bioimpedancia y completar SARC-F. Criterios de exclusión: dificultad para realizar las pruebas, prótesis metálica, marcapasos, diagnóstico de otra de enfermedad inflamatoria autoinmune, neuropatía, embarazada. Criterios EWGSOP 2018 para definir sarcopenia. Escalas medidas: DAS28, CDAI y formulario SARC-F. Instrumentos empleados: dinamómetro de mano (CAMRY modelo EH101), bioimpedanciómetro tetrapolar y multifrecuencia (Omron HBF 514C). La estadística descriptiva se realizó con SPSS 25 V2.

Resultados:

105 cumplieron criterios de inclusión. Femenino 94.3% (99). Edad media 60 ± 12 años, duración media del diagnóstico 12 años. No fumadores 82.9% (87), consumidores de alcohol 14.3% (15), ejercicio 29.3% (31), sedentarismo 53.3% (56). Normopeso 42.8% (45), obesidad 26.6% (28), sobrepeso 29.5% (31), bajo peso 1 % (1). HT 51.4% (54), osteoporosis 33.3% (35), DM 21% (22), dislipidemia 7.6% (8). DMARDs 86.5% (91): Metotrexato 76.1% (80), leflunomida 10.4% (11). Glucocorticoide 40% (42). bDMARD 57.1% (60): adalimumab 13.3% (14), tocilizumab 35.4 (37), golimumab 3.8% (4), etanercept 2.9% (3). rituximab 1.9% (2). Tofactinib 10.47% (11). DAS28: Remisión 63.8% (67), baja actividad 18% (19), moderada actividad 15.2% (16), alta actividad 2.8% (3). CDAI: Remisión 62% (65), Baja actividad 20% (21), Moderada actividad 18% (19).

SARC-F <4 82.1% (87), SARC-F \geq 4 17.1% (18). EWGSOP 2018: Baja Fuerza muscular 63.8% (67), cantidad o calidad muscular baja 54.3% (57), rendimiento bajo 17% (18). No sarcopenia 45% (47). Osteoporosis con algún grado de sarcopenia 51.4% (18). Disfunción musculoesquelética 55% (58): sarcopenia 29.5% (31), sarcopenia severa 5.7% (6).

Conclusión:

El estudio encontró que más de la mitad de los pacientes presentaron algún grado de sarcopenia acorde al EWGSOP 2018. El tipo de disfunción musculoesquelética más representativo resulto ser la sarcopenia.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune disease, constitutes the most prevalent chronic inflammatory arthritis, affects 0.5 - 1% of the population with a predilection for the female sex.1 Sarcopenia is defined by the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP), as the progressive loss of muscle mass and strength with risk of adverse outcomes such as disability, poor quality of life, and risk of death. These criteria assess muscle strength, quantity and quality of muscle, and physical performance (gait speed), classifying dysfunction musculoskeletal: probable sarcopenia and sarcopenia, severe sarcopenia 2. Sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis is described in 30% of this population 4. Affected muscles can exacerbate joint problems and affect functional capacities, making it difficult for RA patients perform their daily activities.

Objective:

To describe the frequency of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis.

Method:

Descriptive, prospective, cross-sectional study. Patients from the Rheumatology clinic of the Hospital Docente Padre were evaluated between January and May 2023. Inclusion criteria: ≥ 18 years, RA by ACR / EULAR 2010 criteria, ability to do bioimpedance and SARC-F. Exclusion criteria: difficulty performing evaluation tests, metallic prostheses, pacemaker, presence of another autoimmune inflammatory disease, neuropathy, pregnant. Measured scales: DAS28, CDAI, BMI and SARC-F form, sarcopenia defined by the EWGSOP 2018 criteria. Equipment: hand dynamometer (CAMRY model EH101), four-pole and multifrequency bioimpedance meter (Omron HBF 514C). Descriptive statistics were performed with SPSS 25 V2.

Results:

105 met inclusion criteria. Female 94.3% (99). Mean age 60 ± 12 years, mean duration of diagnosis 12 years. Non-smokers 82.9% (87), alcohol consumers 14.3% (15), exercise 29.3% (31), sedentary lifestyle 53.3% (56). Normal weight 42.8% (45), obesity 26.6% (28), overweight 29.5% (31), underweight 1% (1). HT 51.4% (54), osteoporosis 33.3% (35), DM 21% (22), dyslipidemia 7.6% (8). csDMARD 86.5% (91): methotrexate 76.1% (80), leflunomide 10.4% (11). Glucocorticoid 40% (42). bDMARD 57.1% (60): adalimumab 13.3% (14), tocilizumab 35.4 (37), golimumab 3.8% (4), etanercept 2.9% (3). rituximab 1.9% (2). Tofactinib 10.47% (11). DAS28: Remission 63.8% (67), low activity 18% (19), moderate activity 15.2% (16), high activity 2.8% (3). CDAI: Remission 62% (65), Low activity 20% (21), Moderate activity 18% (19). SARC-F <4 82.1% (87), SARC-F ≥ 4 17.1% (18). EWGSOP 2018: Low Force muscle 63.8% (67), low muscle quantity or

quality 54.3% (57), low performance 17% (18). No sarcopenia 45% (47). Osteoporosis with some degree of sarcopenia 51.4% (18). Musculoskeletal dysfunction 55% (58): sarcopenia 29.5% (31), severe sarcopenia 5.7% (6).

Conclusion:

Half of the patients presented some degree of sarcopenia according to the EWGSOP 2018 criteria. The most representative musculoskeletal dysfunction was sarcopenia.

Contenido

Capítulo 1: El problema	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Preguntas de investigación	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	2
1.5 Limitaciones	3
Capítulo 2: Marco teórico	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Marco conceptual	7
2.2.1 Sarcopenia	7
2.2.1 Epidemiología de la sarcopenia	7
2.2.2 Patogénesis de la sarcopenia	8
2.2.3 Mecanismos moleculares de la sarcopenia	9
2.2.4 Diagnostico de sarcopenia	10
2.2.5 Manejo de Sarcopenia	11
2.2.6 Artritis reumatoide	12
2.2.7 Características sociodemográficas	13
2.2.8 Epidemiología de la artritis reumatoide	14
2.2.9 Epidemiología de la artritis reumatoide en latinoamérica y el caribe	14
2.2.10 Factores genéticos en artritis reumatoide	15
2.2.11 Factores desencadenantes de la artritis reumatoide	16
2.2.11 Patogenia de la artritis reumatoide: Autoanticuerpos	16
2.2.12 Patogenia de la artritis reumatoide: respuesta inmune	17
2.2.13 Manifestaciones clínicas de artritis reumatoide	22
2.2.13.1 Artritis reumatoide preclínica	22
2.2.13.2 Manifestaciones articulares	23
2.2.13.3 Manifestaciones extraarticulares y comorbilidades	28
2.2.14 Diagnostico de artritis reumatoide	33
2.2.15 Diagnostico diferencial de artritis reumatoide	35
2.2.16 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales	37

2.2.16.1 Metotrexato	37
2.2.16.2 Leflunomida	38
2.2.16.3 Glucocorticoides	38
2.2.16.4 Hidroxicloroquina	39
2.2.17 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos	39
2.2.17.1 Tofacitinib	40
2.2.17.2 Baricitinib	40
2.2.17.3 Upadacitinib	41
2.2.17.4 Filgotinib	41
2.2.18 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos	42
2.2.18.1 Anti TNF	43
2.2.18.2 Anti IL-6	45
2.2.18.3 Abatacept	47
2.2.18.4 Rituximab	48
Capítulo 3: Diseño metodológico	51
3.1 Contexto	51
3.2 Modalidad del estudio	51
3.3 Tipo de estudio	51
3.4 Operacionalización de variables	52
3.5 Métodos y técnicas de recolección	53
3.6 Instrumento de recolección de datos	54
3.7 Consideraciones éticas	54
3.8 Selección de población y muestra	55
3.8.1 Universo	55
3.8.2 Población	55
3.8.3 Muestra	55
3.8.4 Criterios de inclusión	55
3.8.5 Criterios de exclusión	55
3.9 Procedimiento para el procesamiento y análisis de datos	55
Capítulo 4: Resultados	56
Capítulo 5: Discusión de los resultados	65
Capítulo 6: Recomendaciones	67
Referencias bibliográficas	68

Cronograma: -----	78
Presupuesto -----	79
Apéndice -----	80
Anexo 1: Consentimiento informado -----	80
Anexo 2: Instrumento de recolección de datos-----	81
Anexo3: Tablas de distribución -----	83

Capítulo 1: El problema

Observar el índice de sarcopenia presentado por los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que asisten al Hospital Padre Billini, Distrito Nacional, Republica Dominicana.

1.1 Planteamiento del problema

La sarcopenia es una condición degenerativa caracterizada por el deterioro sistemático y progresivo de la masa muscular esquelética, la calidad y la fuerza, un fenómeno comúnmente asociado con el proceso natural de envejecimiento. La principal característica de las personas con sarcopenia es una reducción en la fuerza muscular, que conduce a impedimentos de movilidad que posteriormente disminuyen su calidad de vida. Como resultado, estas personas están expuestas a un riesgo elevado de morbilidad, incluyendo incidentes como caídas, fracturas óseas y enfermedades metabólicas, y una mayor probabilidad de mortalidad.¹

Las enfermedades reumáticas inmunomediadas en especial la artritis reumatoide suelen estar asociadas con inflamación, particularmente en las articulaciones, lo que provoca dolor, malfuncionamiento de las articulaciones y daño, reducción de la actividad física y disminución de la calidad de vida. Dado que tanto la actividad física reducida como la inflamación crónica son factores de riesgo para la sarcopenia, parece pertinente evaluar los índices de la sarcopenia en esta población y su correlación con los indicadores inflamatorios, la progresión y actividad de la enfermedad reumática, entre otros factores, en pacientes que padecen enfermedades reumáticas inmunomediadas.²

Determinar el índice de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide es importante por varias razones: Calidad de vida: La sarcopenia puede llevar a una disminución de la actividad física y a una menor calidad de vida debido a la pérdida de fuerza muscular y a los trastornos de la movilidad. Riesgo de morbilidad y mortalidad: Los pacientes con sarcopenia tienen un mayor riesgo de morbilidad, como caídas y fracturas óseas, y un mayor riesgo de mortalidad. Manejo de la enfermedad: Conocer el índice de sarcopenia puede ayudar a los médicos a adaptar el tratamiento y el manejo de la artritis reumatoide. Por ejemplo, podrían implementarse intervenciones para mejorar la fuerza muscular y la movilidad. Y por último la Investigación a futuro: La comprensión de la sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide puede conducir a una mayor investigación sobre las causas y posibles tratamientos para esta condición en este grupo de pacientes. Por lo tanto, es crucial evaluar la sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide para un manejo óptimo de la enfermedad y para mejorar la calidad de vida del paciente. Ante lo anteriormente expuesto surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es el índice de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del Hospital padre Billini periodo Marzo-mayo 2024?

1.2 Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la frecuencia de la sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide?
- ¿Qué comorbilidades se asocian a mayor prevalencia de sarcopenia?
- ¿Cuál es la asociación entre el tiempo de evolución de la artritis reumatoide y el desarrollo de sarcopenia?
- ¿Cuál es la relación de la sarcopenia con el sedentarismo y el ejercicio en los pacientes con artritis reumatoide?
- ¿Cómo influye el tratamiento para la artritis reumatoide en el índice de sarcopenia?
- ¿Cuál es la asociación entre la presencia de sarcopenia y la actividad de la artritis reumatoide por DAS28?
- ¿Qué relación tiene el índice de masa corporal con la presencia de sarcopenia?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Establecer el índice de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del Hospital padre Billini periodo Marzo-mayo 2024.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Evaluar con qué frecuencia se observa sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide.
2. Investigar la correlación entre las comorbilidades y el índice de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide.
3. Determinar la asociación del tiempo de evolución de la artritis reumatoide con la presencia de sarcopenia.
4. Investigar el impacto del sedentarismo y el ejercicio en el índice de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide.
5. Analizar cómo los tratamientos para la artritis reumatoide influyen en el índice de sarcopenia.
6. Evaluar la correlación entre el índice de sarcopenia y la actividad de la artritis reumatoide por DAS28.
7. Determinar la asociación del índice de masa corporal con la presentación de sarcopenia.

1.4 Justificación

La sarcopenia, una afección que puede intensificar considerablemente el deterioro físico y la discapacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide, representa un área de interés significativa. La evaluación del índice de sarcopenia en esta población podría facilitar la optimización de los protocolos de tratamiento, reducir la morbimortalidad y permitir la identificación de posibles factores desencadenantes de la sarcopenia, lo que podría contribuir a su

prevención y al desarrollo de regímenes terapéuticos más efectivos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

A pesar de una revisión exhaustiva de la literatura global, se ha observado que esta población específica, diagnosticada con artritis reumatoide, no ha sido profundamente evaluada en relación con los índices de sarcopenia. Además, en el contexto de nuestro país, no existen estudios que evalúen la presencia de sarcopenia en esta población, ni sus factores predisponentes, esquemas terapéuticos, hábitos de vida o comorbilidades.

Si no se lleva a cabo esta investigación, un grupo importante de nuestra población, que padece un diagnóstico incurable de una enfermedad autoinmune sistémica como la artritis reumatoide, queda desprotegido y sin la posibilidad de evaluar regímenes terapéuticos más efectivos o estrategias para alcanzar la mejor calidad de vida posible. Esto se lograría a través de tratamientos oportunos, modificaciones del estilo de vida y seguimiento multidisciplinario para prevenir complicaciones.

1.5 Limitaciones

No todos los pacientes pudieron aportar una prueba de velocidad de sedimentación globular (VSG) para la valoración de la actividad de la artritis reumatoide.

El estudio de bioimpedancia no ha de ser realizado en pacientes que tengan algún tipo dispositivo metálico implantado, ya que puede alterar la lectura del dispositivo

La dinamometría no se puede valorar de manera adecuada en pacientes con artritis de manos al momento de la evaluación o con deformidades severas de las manos.

Capítulo 2: Marco teórico

2.1 Antecedentes

La artritis reumatoide (AR) es una patología crónica de naturaleza autoinmune e inflamatoria que provoca una degradación considerable del cartílago y del hueso subyacente, lo que en fases avanzadas resulta en restricciones físicas y malestar en los individuos. El perjuicio articular podría evitarse a través de un diagnóstico y tratamiento oportunos, lo que a su vez podría llevar a resultados más duraderos y favorables. La infiltración esencial de células inmunológicas en la articulación seguida de erosiones óseas se encuentra entre las características más destacadas de la AR. En cuanto a los antígenos objetivo, se han clasificado varios tipos de autoanticuerpos como características definitorias de la AR; dos de ellos son el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (anti CCP).³

Como enfermedad sistémica, la AR puede dar lugar a una serie de manifestaciones extraarticulares, entre las que se incluyen la fatiga, la formación de nódulos subcutáneos, neumopatía, pericarditis, neuropatía periférica, vasculitis y alteraciones hematológicas. La sarcopenia, un síndrome que se caracteriza por una pérdida significativa de masa muscular y fuerza, es bastante prevalente, pero a menudo subdiagnosticada y subtratada. Su incidencia que aumenta considerablemente con la edad. La sarcopenia está vinculada a la atrofia y pérdida de fibras musculares y unidades motoras, afectando principalmente a las fibras musculares de contracción rápida y sus correspondientes unidades motoras. Estas fibras musculares de contracción rápida parecen ser más susceptibles a la falla funcional y al deterioro con el tiempo.³

Moschou D, publicó en 2023 un estudio en el que 66% de los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) experimentan sarcopenia. Las implicaciones de la sarcopenia incluyen discapacidad, calidad de vida comprometida, caídas, osteoporosis, dislipidemia, riesgo cardiovascular elevado, síndrome metabólico e inmunosupresión. Se reconoce ampliamente que los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (DMARDs) gestionan la actividad de la enfermedad, disminuyen las citocinas inflamatorias y, por lo tanto, evitan el desarrollo de sarcopenia. Además, una dieta rica en proteínas, junto con ejercicio regular, previene eficazmente la sarcopenia. Sin embargo, los planes de tratamiento que involucran altas dosis de glucocorticoides (GC) representan un factor de riesgo significativo y deben utilizarse con precaución.⁶

En el artículo publicado por Bennett y colaboradores en 2023 establece que las personas con artritis reumatoide (AR) tienen un alto riesgo (con una prevalencia $\geq 25\%$) de desarrollar sarcopenia, una afección conocida como sarcopenia reumatoide. Esta condición está relacionada con una mayor probabilidad de caídas, fracturas y discapacidad física, además de los desafíos que plantean la inflamación y el daño de las articulaciones. La inflamación crónica, impulsada por citocinas como TNF, IL-6 e IFN γ , altera la homeostasis muscular, por ejemplo, intensificando la degradación de las proteínas musculares. Los estudios transcriptómicos han revelado anomalías en las células madre musculares y el metabolismo en la AR. Si bien el ejercicio de resistencia progresiva es un tratamiento eficaz para la sarcopenia reumatoide, puede resultar difícil o inadecuado para algunas personas.⁷

Tzu-Hao L. y colaboradores publicaron en el 2021 una revisión de la literatura en la que reportaron 17 estudios que incluyeron a 3,140 sujetos con Artritis Reumatoide (AR). Después de eliminar los

valores atípicos, encontramos que la prevalencia combinada de sarcopenia era del 31%. La prevalencia no fue influenciada significativamente por los distritos donde se realizaron los estudios ni por los métodos de diagnóstico utilizados. Analizaron cualquier factor que se mencionó en al menos dos publicaciones y encontramos que la limitación funcional (etapa III/IV de Steinbrocker), los altos niveles de proteína C reactiva (PCR) y la seropositividad del Factor Reumatoide (FR) eran factores de riesgo significativos. Realizaron una metarregresión basada en la duración de la enfermedad y encontramos que el Índice de Actividad de la Enfermedad en 28 articulaciones (DAS28) y el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) son modelos predictivos. La interpretación de los resultados no cambió en el análisis de sensibilidad después de que eliminamos cualquier estudio que tuviera una distribución de muestreo sesgada.⁴

En un metaanálisis conducido de 1944 a 2016 por Santo R. y colaboradores reportaron de los 136 artículos completos examinados, solo ocho fueron seleccionados para el estudio. La prevalencia estimada general de la sarcopenia reumatoide fue del 19% con un intervalo de confianza (IC) del 07-33%. Esta prevalencia aumentó al 29% (con un IC del 15-46%) cuando la composición corporal se evaluó utilizando la absorciometría de rayos X de doble energía. Cuando los criterios de diagnóstico se establecieron como un índice de masa libre de grasa por debajo del percentil 10 y un índice de masa grasa por encima del percentil 25, se observó que la prevalencia de la caquexia reumatoide era del 32% (con un IC del 14-52%). La puntuación de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones y la duración de la enfermedad no afectaron la prevalencia estimada de la caquexia reumatoide ($P > 0.05$). La mayoría de los estudios se consideraron de calidad metodológica moderada.⁵

En una revisión de literatura realizada por Jin An, H. et al publicada en el 2020 recopiló una amplia variedad de estudios que reportaban la prevalencia de sarcopenia en artritis reumatoide desde 10.1% ($P > 0.05$), en mujeres caucásicas originarias de Portugal hasta 45.1% (<0.05) en una población china.¹⁰

Petermann-Rocha, F. y colaboradores publicaron en 2021 una extensa revisión de literatura los investigadores examinaron casi 20.000 estudios sobre la pérdida muscular (sarcopenia). El análisis mostró un rango en la frecuencia de la sarcopenia, dependiendo de cómo se midió. Los estudios que utilizaron los criterios EWGSOP encontraron una prevalencia entre el 10% y el 27%. Curiosamente, estas tasas diferían según la región: Oceanía tenía las más altas y Europa la más baja. La edad también influyó. La sarcopenia fue menos común en personas menores de 60 años (entre el 8% y el 36%), pero aún estaba presente. Para los mayores de 60 años, el rango fue del 10% al 27%. En cuanto al género, los hombres tenían una mayor prevalencia de sarcopenia utilizando un criterio específico, mientras que las mujeres tenían una tasa más alta utilizando los mismos criterios. Finalmente, el análisis también analizó una forma más grave de pérdida muscular (sarcopenia grave). Se encontró que esto era menos común, oscilando entre el 2% y el 9% en los estudios.¹¹

En un estudio publicado en 2022 por Lian, L. exprese que las personas con artritis reumatoide (AR) tenían muchas más probabilidades de sufrir osteoporosis (pérdida ósea) en comparación con las personas sanas (33,3% frente a 12,7%). Esta diferencia fue estadísticamente muy significativa ($p < 0,0001$). De manera similar, los pacientes con AR tuvieron una prevalencia mucho mayor de pérdida muscular (sarcopenia) que los controles sanos (61,7% frente a 9,0%), con una diferencia

estadística altamente significativa ($p < 0,01$). Dentro del grupo de AR, aquellos con pérdida muscular tuvieron una tasa significativamente mayor de osteoporosis en todos los sitios del cuerpo medidos (todos los valores de $p < 0,0001$). Curiosamente, los pacientes con AR con pérdida muscular tuvieron una mayor prevalencia de osteoporosis en comparación con aquellos con AR leve, moderada o incluso grave sin pérdida muscular ($p < 0,0001$). También hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en factores como la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, los marcadores inflamatorios (PCR y VSG), la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28), el índice de masa corporal (IMC), la puntuación de discapacidad (HAQ), la puntuación de discapacidad (HAQ) y la puntuación de discapacidad (HAQ). densidad mineral (DMO) y puntuación de daño articular (puntuación de Sharp) entre pacientes con AR con y sin pérdida muscular. Finalmente, los pacientes con AR tratados con medicamentos glucocorticoides (GC) tuvieron una mayor prevalencia de osteoporosis y pérdida muscular en comparación con aquellos que no fueron tratados con estos medicamentos.¹²

En 2021 Ekici, R. y colaboradores publicaron un estudio que investigó la pérdida muscular (sarcopenia) en pacientes con artritis reumatoide (AR). Descubrieron que más del 30% (31,5%) de los pacientes con AR tenían sarcopenia cuando se les diagnosticó por primera vez. Sin embargo, ¡hubo buenas noticias! Después de iniciar el tratamiento, la tasa de sarcopenia disminuyó significativamente en tres meses (del 31,5% al 8,7%). Esta diferencia fue estadísticamente relevante ($p = 0,046$). Al observar más de cerca de un grupo de 23 pacientes seguidos durante tres meses, los investigadores encontraron resultados similares. Al inicio, el 26% tenía sarcopenia. Tres meses después, sólo el 8,7% todavía lo hacía, con 4 pacientes mejorando y no se detectaron nuevos casos. El estudio también encontró que los hombres con AR tenían más probabilidades de tener sarcopenia que las mujeres (44% frente a 25%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.¹³

Torii, M. en su investigación publicada en 2018 establece una alta prevalencia de sarcopenia en personas con artritis reumatoide (AR): casi el 37%. Esta cifra se reduce al 14,7% con pérdida muscular grave y al 22,4% con sarcopenia regular. Además, casi la mitad (49%) tenía masa muscular baja incluso si no cumplían todos los criterios de sarcopenia. Las personas con pérdida muscular tenían más probabilidades de sufrir caídas, fracturas de huesos y menor densidad ósea. El análisis también identificó varios factores asociados con la pérdida muscular en pacientes con AR. Estos incluyeron edad avanzada, mayor duración de la enfermedad, daño articular más severo (según el estadio de Steinbrocker), mejor estado nutricional (puntuación alta de la Mini Evaluación Nutricional) y uso de medicamentos biológicos (bDMARD) para tratar la enfermedad.¹⁴

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Sarcopenia

Con el envejecimiento, a menudo ocurren ciertas transformaciones fisiológicas, incluyendo una reducción en la producción de hormonas, un aumento en el estrés oxidativo, desafíos en suministrar a las células suficiente oxígeno, y un declive en las capacidades físicas. Estas alteraciones están estrechamente vinculadas a la probabilidad de desarrollar sarcopenia y fragilidad entre los ancianos. La sarcopenia, principalmente asociada con el envejecimiento, es un síndrome marcado por una disminución gradual y generalizada en la masa y la fuerza del músculo esquelético, lo que lleva a posibles consecuencias negativas como la discapacidad física, la disminución de la calidad de vida e incluso la muerte. A medida que las personas envejecen, hay una disminución constante en la masa del músculo esquelético y su funcionalidad (fuerza y/o rendimiento). La calidad del músculo, que es la fuerza producida por cada unidad de volumen de tejido muscular y asocia el área transversal del músculo a su rendimiento, es una métrica valiosa para examinar los cambios en la fuerza muscular relacionados con el envejecimiento. Un rendimiento deficiente en las extremidades inferiores es un fuerte predictor de resultados de salud adversos vinculados al envejecimiento.⁸

2.2.1 Epidemiología de la sarcopenia

El concepto de sarcopenia es relativamente nuevo y aún no está universalmente aceptado. La forma en que se define la sarcopenia puede afectar significativamente su prevalencia estimada. Las estimaciones actuales sugieren que el 10% de las personas mayores de 65 años tienen sarcopenia, y esta cifra aumenta al 30% para los hombres mayores de 80 años. Al aplicar la definición de sarcopenia del Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia (EWGSOP) a una población que vive en la comunidad (según el Estudio de Cohorte de Hertfordshire con sede en el Reino Unido), se encontró que el 4.6% de los hombres y el 7.9% de las mujeres, con una edad promedio de 67 años, tenían sarcopenia.

Un factor crucial que considerar es la pérdida de independencia, que podría ser el resultado de una disminución en la capacidad de reserva. La capacidad de reserva se refiere a los recursos que un individuo tiene para responder efectivamente a situaciones desafiantes. En el sistema neuromuscular, una reducción del 30% en la capacidad de reserva puede limitar su función normal, y una pérdida del 70% puede llevar a un fallo del sistema. Investigaciones pasadas han demostrado que la sarcopenia en hombres y mujeres mayores puede predecir una pérdida de independencia en las actividades diarias. Por ejemplo, la incapacidad para caminar, que podría estar relacionada con la sarcopenia, se asocia con costos de atención médica más altos. La sarcopenia también está vinculada a un mayor riesgo de caídas, lo que lleva a una pérdida de independencia y a un aumento de los costos de hospitalización. Además, la sarcopenia puede predecir malos resultados en pacientes que se someten a cirugía o que tienen otras comorbilidades graves.⁹

2.2.2 Patogénesis de la sarcopenia

Pérdida muscular: una red compleja de factores:

1-Los músculos hacen mucho más que simplemente permitirnos movernos. Desempeñan un papel crucial en la forma en que nuestros cuerpos administran la energía, almacenan nutrientes e incluso responden a las infecciones. Sin embargo, a medida que envejecemos, perdemos masa muscular en una condición llamada sarcopenia. Esta disminución está impulsada por una compleja interacción de factores.

2-Edad e inactividad: la pérdida de masa muscular es una parte natural del envejecimiento, con una disminución más rápida de las fibras musculares de contracción rápida. La inactividad física acelera este proceso. Los estudios demuestran que puede producirse una pérdida muscular significativa incluso tras un breve período de reposo en cama.

3-Problemas neuronales: el daño a los nervios puede contribuir a la pérdida de masa muscular. Este daño puede afectar las áreas de control motor del cerebro, los neurotransmisores y la cantidad de células nerviosas conectadas a las fibras musculares.

4-Resistencia a la construcción de músculo: el envejecimiento debilita la capacidad del cuerpo para desarrollar músculo después de comer (resistencia anabólica). Esto se debe a que la respuesta del cuerpo a la insulina y otros factores de crecimiento, que normalmente estimulan la síntesis de proteínas musculares, se debilita.

5-Resistencia a la insulina y grasa: la resistencia a la insulina, un sello distintivo de la obesidad dificulta aún más el crecimiento muscular. Además, la acumulación excesiva de grasa dentro de las células musculares (lipotoxicidad) puede afectar la función muscular y su respuesta a las señales de crecimiento.

6-Disminución hormonal: varias hormonas, incluidas la testosterona, la hormona del crecimiento y la vitamina D, desempeñan un papel en la salud muscular. La disminución de estas hormonas relacionada con la edad probablemente contribuya a la sarcopenia.¹⁵

Inflamación y sarcopenia: una relación compleja en el envejecimiento
Inflamación y envejecimiento: el envejecimiento se asocia con una disminución de la función corporal general, incluido el sistema inmunológico (envejecimiento inmunológico). Esto conduce a un estado de inflamación crónica de bajo grado, caracterizado por un aumento de citocinas proinflamatorias y una disminución de citocinas antiinflamatorias en la sangre. Inflamación y pérdida muscular: la evidencia sugiere que esta inflamación crónica puede ser un factor clave en la sarcopenia. Los estudios han demostrado una correlación entre niveles altos de marcadores inflamatorios y disminución de la masa muscular, la fuerza y la movilidad. Músculo e inflamación: ¿una vía de doble sentido? Si bien la inflamación crónica parece contribuir a la pérdida de masa muscular, algunas investigaciones sugieren una relación más compleja. Un estudio encontró niveles más bajos de una citoquina proinflamatoria específica (TNF- α) en personas mayores con pérdida muscular en comparación con controles sanos. Esto sugiere que la pérdida de masa muscular en sí misma podría no provocar una mayor inflamación. Fuerza muscular: ¿un factor diagnóstico clave?

El consenso europeo sobre el diagnóstico de sarcopenia enfatiza la fuerza muscular como un factor más crucial que la masa muscular. Esto se debe a que la fuerza muscular predice mejor las consecuencias negativas de la sarcopenia, como caídas y discapacidad. Un estudio también demostró que los niveles elevados de una citocina proinflamatoria (TNF- α) predecían una mayor disminución de la fuerza de agarre en personas de edad avanzada. El músculo como órgano secretor: el músculo esquelético puede producir y secretar citocinas llamadas mioquinas. Estas mioquinas influyen en la función muscular y el metabolismo en otros tejidos y órganos. El ejercicio puede aumentar la producción de mioquinas, lo que potencialmente ofrece un efecto positivo sobre la sarcopenia.¹⁶

2.2.3 Mecanismos moleculares de la sarcopenia

Los investigadores están buscando activamente marcadores moleculares específicos para diagnosticar la sarcopenia de forma temprana. La disfunción mitocondrial, un mecanismo central del envejecimiento muscular y la sarcopenia, es un objetivo principal. Las células musculares dependen en gran medida del metabolismo oxidativo, lo que las hace vulnerables al daño de las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas durante la producción de energía. En la sarcopenia, las mitocondrias disfuncionales se acumulan dentro de las células musculares, lo que aumenta aún más la producción de ROS. Este estrés oxidativo puede acelerar la senescencia celular y el deterioro muscular.

Ejercicio como contramedida: El entrenamiento físico es una de las pocas estrategias efectivas para preservar la salud muscular en los adultos mayores. El ejercicio no sólo elimina los radicales libres, sino que también mejora la función muscular y el metabolismo a través de diversas adaptaciones celulares y del organismo.

Mecanismos compartidos con otras enfermedades: Comprender los mecanismos detrás de la sarcopenia puede beneficiar el estudio de otras afecciones relacionadas con la edad. Por ejemplo, el daño inducido por ROS se observa en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), donde contribuye a la disfunción hepática progresiva. De manera similar, la inflamación crónica, una característica de la sarcopenia, también está presente en enfermedades autoinmunes y reumáticas.

Inflamación y atrofia muscular en la artritis reumatoide: Los pacientes con artritis reumatoide (AR) con sarcopenia presentan un aumento de los marcadores inflamatorios. Los modelos animales sugieren que la atrofia muscular en la AR es una consecuencia directa de la enfermedad, no solo una movilidad reducida. La proteólisis excesiva (descomposición de proteínas) impulsada por señales inflamatorias parece ser un mecanismo clave. Sin embargo, los investigadores también observaron una mayor expresión de genes de reparación muscular en modelos de AR, lo que sugiere una posible respuesta compensatoria.

Microbioma intestinal y atrofia muscular: La evidencia emergente sugiere un vínculo entre la disbiosis intestinal (desequilibrios en las bacterias intestinales) y la atrofia muscular en los adultos mayores. Los estudios han identificado patrones específicos de marcadores inflamatorios,

metabólicos y microbianos asociados con la fragilidad física y la sarcopenia. Además, un estudio reciente identificó especies bacterianas específicas agotadas en adultos mayores con sarcopenia. Se sabe que estas bacterias producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que son beneficiosos para la salud muscular.

La búsqueda de biomarcadores y estrategias de tratamiento: A pesar del descubrimiento de numerosos biomarcadores potenciales, todavía no existe un único marcador "estándar de oro" para predecir de manera confiable el deterioro funcional en adultos mayores con sarcopenia. Actualmente, el diagnóstico se basa en evaluaciones clínicas, funcionales y de imagen. Las investigaciones futuras deben centrarse en el desarrollo de enfoques de marcadores múltiples y estudios longitudinales bien diseñados para identificar nuevos objetivos para intervenciones y tratamientos contra la sarcopenia.¹⁷

2.2.4 Diagnóstico de sarcopenia

Si bien la sarcopenia es un diagnóstico crucial para los adultos mayores, identificarla puede resultar un desafío. Este artículo explora varios métodos para diagnosticar la sarcopenia, yendo más allá de las simples observaciones clínicas.¹⁸

Observaciones clínicas y pruebas de fuerza: los médicos suelen utilizar herramientas clínicas para evaluar la sarcopenia. Un ejemplo es la escala SARC-F, que evalúa la lentitud, la asistencia para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras y caer. Sin embargo, sólo ofrece una predicción moderada de las limitaciones físicas. La fuerza de agarre y la fuerza del cuádriceps son otras pruebas que se utilizan para evaluar la debilidad muscular, una característica clave de la sarcopenia.¹⁸

Técnicas de imagen para mediciones objetivas: las técnicas de imagen proporcionan datos más objetivos para diagnosticar la sarcopenia. Las exploraciones por tomografía computarizada (TC) pueden medir directamente el tamaño de los músculos y la infiltración grasa, lo que permite evaluaciones de músculos específicos (psoas mayor, músculos paraespinales, cuádriceps femoral). La resonancia magnética (MRI) también puede medir la infiltración grasa y la atrofia muscular. Los estudios han relacionado estos cambios con la deficiencia de vitamina D y con problemas de equilibrio y marcha. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es otra herramienta utilizada para evaluar la composición corporal, ya que la masa muscular magra baja es un signo de sarcopenia.¹⁹

Ultrasonido: ofrece una novedosa forma de evaluar el músculo. El músculo normal aparece oscuro en las ecografías (hipoecoico), con áreas ocasionales más brillantes (hiperecoicas) de grasa y tejido conectivo. Estos elementos hiperecoicos aparecen como líneas finas o puntos brillantes según la vista del escaneo.²⁰ La ecografía puede medir el tamaño del músculo y detectar cambios como la disminución del tamaño y el ángulo pennate (el ángulo de la fibra muscular) causados por la infiltración de grasa y tendón. Los estudios han demostrado que la ecografía es fiable para medir el tamaño de los músculos y detectar infiltración grasa y atrofia muscular. En estos casos, el músculo aparece más pequeño y brillante en la exploración, con una penetración del sonido

reducida. La ecogenicidad (brillo) muscular aumenta con la infiltración grasa debido a la diferencia en la reflexión del sonido entre los tejidos musculares y grasos. La fibrosis muscular también puede aumentar la ecogenicidad. Se ha demostrado que las evaluaciones ecográficas de los músculos se correlacionan bien con la fuerza y la función muscular. Puede medir el tamaño del cuádriceps femoral y su generación de fuerza, y evaluar la arquitectura muscular en otros músculos de las piernas, todos los cuales están relacionados con la fuerza y la capacidad funcional en los adultos mayores.²¹ El potencial de la ecografía del músculo tenar: este artículo destaca un nuevo estudio realizado por Pedrianes-Martin et al. (2020) que explora el uso de ultrasonido para medir los músculos tenares de la mano no dominante (músculos del pulgar) para evaluar la masa libre de grasa corporal. Este método se correlacionó bien con la composición corporal, la fuerza de agarre y el área de los músculos del brazo. La ventaja clave de este enfoque radica en su asequibilidad y accesibilidad (tanto la técnica de ultrasonido como la ubicación del músculo objetivo: el pulgar). Sin embargo, en este estudio sólo participaron voluntarios sanos. Se necesitan más investigaciones con diversas poblaciones de pacientes y múltiples observadores para validar la eficacia de este método para diagnosticar la sarcopenia y su potencial para predecir resultados de salud futuros.

2.2.5 Manejo de Sarcopenia

Para los adultos, identificar y tratar la pérdida muscular (sarcopenia) a tiempo puede marcar una gran diferencia en su bienestar. Los médicos deben examinar periódicamente a los pacientes de edad avanzada para detectar dificultades con las actividades diarias (AVD) y la función física general. Si un paciente tiene dificultades con las AVD, es necesario realizar más pruebas para detectar sarcopenia. Además, es crucial evaluar el entorno de vida del paciente para detectar posibles riesgos de caídas. Implementar medidas de seguridad para prevenir caídas debe ser parte fundamental del plan de tratamiento.²²

Ejercicio como arma poderosa contra la pérdida muscular: Dado que la falta de actividad contribuye a la pérdida de masa muscular (sarcopenia), el ejercicio es una parte fundamental del tratamiento. Los estudios demuestran que incluso breves períodos de entrenamiento de resistencia pueden mejorar la capacidad de los músculos para producir proteínas. Tanto el entrenamiento de resistencia (RT) como el entrenamiento de fuerza (ST) han tenido éxito en prevenir y tratar la sarcopenia hasta cierto punto. La RT parece particularmente beneficiosa al mejorar las conexiones entre nervios y músculos, aumentar los niveles hormonales y acelerar la síntesis de proteínas. Combinar ejercicio con suplementos dietéticos puede ofrecer algunas ventajas, pero los resultados de las investigaciones varían según los diferentes grupos de personas.²³

Búsqueda de tratamientos eficaces para la sarcopenia: Desafortunadamente, actualmente no existe ningún medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. para tratar la sarcopenia. Opciones como la DHEA y la hormona del crecimiento humano no se han mostrado muy prometedoras. Si bien la hormona del crecimiento puede desarrollar masa muscular, no se traduce en una mejora de la fuerza o la función. La testosterona y otros esteroides pueden aumentar ligeramente la fuerza y la masa muscular, pero su uso es limitado debido a sus efectos secundarios graves.²⁴

Los investigadores están desarrollando activamente nuevas terapias, siendo particularmente interesantes los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM). Estos medicamentos tienen como objetivo apuntar específicamente al tejido muscular, con la esperanza de aumentar la fuerza y la masa muscular sin causar efectos secundarios dañinos.²⁵

Se están investigando muchos otros tratamientos potenciales, incluida la vitamina D, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los ácidos grasos omega-3 e incluso la grelina (una hormona del hambre).²⁶

Un nuevo fármaco prometedor, el MT-102, mostró recientemente un aumento de peso significativo en pacientes con cáncer en etapa avanzada y revirtió la pérdida muscular en animales más viejos. Se están realizando más estudios para confirmar su eficacia para la sarcopenia.²⁷ Otro fármaco, BYM338, también se está probando en ensayos clínicos para la sarcopenia. La búsqueda de tratamientos eficaces y seguros para la sarcopenia continúa y están surgiendo nuevas vías prometedoras.²⁶

Remedios herbarios y nutrición para la sarcopenia: muchas personas están recurriendo a suplementos herbarios para mejorar la salud muscular en personas con sarcopenia. Las investigaciones han identificado una variedad de compuestos herbales que pueden influir en la función muscular en estudios de laboratorio.²⁸

Algunos de ellos, como la curcumina de la cúrcuma, los adaptógenos de la ashwagandha, las catequinas del té verde, las proantocianidinas de las semillas de uva y los compuestos del jengibre han mostrado beneficios modestos en estudios en humanos. Sin embargo, faltan pruebas sólidas de su eficacia en las personas. Además, las posibles interacciones con medicamentos y efectos secundarios requieren más investigación. Por lo tanto, no se recomienda el uso generalizado de suplementos a base de hierbas para la sarcopenia hasta que más investigaciones confirmen su seguridad y eficacia.²⁹

La desnutrición es otro factor que contribuye a la sarcopenia. Un enfoque multidisciplinario para el manejo de la sarcopenia debe incluir exámenes nutricionales y planes dietéticos personalizados, similares a los utilizados para la caquexia (síndrome de emaciación). La Asociación Británica de Nutrición Parenteral y Enteral (BAPEN) ofrece una herramienta en línea validada para evaluar las necesidades nutricionales (<https://www.bapen.org.uk/>).³⁰

Por último, consumir más proteínas que la cantidad diaria recomendada (alrededor de 1,2 a 1,6 gramos por kilogramo de peso corporal por día) puede ayudar a prevenir la sarcopenia en los adultos mayores.³¹

2.2.6 Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria a largo plazo que ataca múltiples articulaciones (pequeñas y grandes) de forma simétrica. Puede dañar las articulaciones y los tejidos circundantes y provocar inflamación en todo el cuerpo. Si bien en los últimos años se han

observado mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la AR, todavía quedan obstáculos por superar:

Retrasos en el diagnóstico: las personas suelen esperar demasiado para ver a un médico, lo que lleva a un diagnóstico tardío.

Problemas con las pruebas serológicas: pueden ocurrir interpretaciones erróneas de los análisis de sangre utilizados para el diagnóstico de AR.

Subestimar la AR seronegativa: un análisis de sangre negativo no descarta la AR.

Miedo al tratamiento: algunos pacientes creen que los medicamentos para la AR son peores que la enfermedad misma.

La AR puede acortar significativamente la esperanza de vida, y los estudios muestran una reducción de 6 a 11 años en la esperanza de vida de los pacientes con AR. Este riesgo es particularmente alto para las mujeres, aquellas con análisis de sangre positivos (AR seropositiva) y personas con enfermedad activa o difícil de tratar. Además, la AR aumenta el riesgo de complicaciones que afectan a varios sistemas del cuerpo.³²

2.2.7 Características sociodemográficas

El inicio de la AR alcanza su pico de incidencia entre los 40 y los 50 años, pero está bien descrito en todas las edades, incluidos niños y adolescentes. Además, el riesgo de AR aumenta considerablemente después de los 60 años. Las mujeres se ven afectadas casi tres veces más que los hombres, pero las diferencias de género son menos pronunciadas en los pacientes de mayor edad. Ciertas poblaciones tienen mayor riesgo de padecer AR. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) señala los siguientes factores de riesgo para desarrollar AR:³³

- Edad: la prevalencia de la AR aumenta con la edad.
- Sexo: la AR suele ser tres veces mayor en mujeres que en hombres.
- Genética: aquellos con el "epítipo compartido" le confiere un mayor riesgo de desarrollar AR y una AR más grave. Estos genes incluyen genotipos HLA clase II (HLA-DR4 o HLA-DR b1) que se vuelven relevantes cuando se exponen a desencadenantes ambientales, como el tabaquismo o la obesidad. Sin embargo, estos genes generalmente no son pruebas rutinarias para el diagnóstico.
- Fumar: múltiples estudios muestran que fumar cigarrillos aumenta el riesgo de que una persona desarrolle AR y puede empeorar la enfermedad.
- Obesidad: Múltiples estudios muestran que la obesidad es un factor de riesgo para la aparición de AR y también un factor de riesgo para ser refractario a las terapias estándar.
- Nuliparidad: las mujeres que nunca han dado a luz pueden tener mayor riesgo de desarrollar AR.

En aproximadamente dos tercios de los pacientes, la AR tiene un inicio insidioso de poliartritis aditiva simétrica. Aunque pueden aparecer signos constitucionales (es decir, malestar general, fatiga, febrícula), son los síntomas articulares (dolor, hinchazón, rigidez prolongada) los que dominan el cuadro clínico. Las articulaciones pequeñas, medianas y grandes se ven igualmente afectadas. Ciertas características deberían argumentar en contra de la AR como diagnóstico, incluido un inicio agudo de artritis, monoartritis, pérdida de peso prominente, erupción cutánea o afectación de otros sistemas orgánicos (p. ej., ocular, neurológico, gastrointestinal).³⁴

2.2.8 Epidemiología de la artritis reumatoide

Si bien no contamos con buenos datos sobre la prevalencia de la AR en todas partes debido a la falta de estudios en profundidad, los informes existentes sugieren tasas similares en muchas poblaciones. La mayoría de las investigaciones sobre la AR provienen de países occidentales, donde los blancos parecen tener una prevalencia del 0,5% al 1%. Aunque son escasos los estudios exhaustivos en otros lugares, los datos limitados que tenemos sugieren un rango similar. Por ejemplo, en la República Democrática del Congo, un estudio encontró una prevalencia del 0,6% entre los negros en general y del 0,9% entre los adultos negros, lo que concuerda con las cifras de los países occidentales.³⁵

Sin embargo, la etnia parece desempeñar un papel. Se ha informado que las poblaciones de nativos americanos tienen una prevalencia mucho mayor, alrededor del 5-6%. Además, en comparación con las mujeres blancas, las investigaciones sugieren una tasa de prevalencia de 0,45 para las mujeres hispanas, 0,69 para las mujeres asiáticas y 1,02 para las mujeres afroamericanas (según un resumen de la reunión). Por último, puede haber diferencias geográficas, con tasas potencialmente más bajas en el sur de Europa en comparación con el norte de Europa, pero se necesitan más estudios para confirmarlo.³⁶

2.2.9 Epidemiología de la artritis reumatoide en latinoamérica y el caribe

No hay mucha información disponible sobre qué tan común es la artritis reumatoide (AR) en América Latina y el Caribe. Los estudios muestran que la AR afecta a las personas de manera diferente según el lugar del mundo donde vivan. En Europa, los blancos parecen tener AR alrededor del 1% de las veces, mientras que las personas con ascendencia asiática o africana la padecen con mucha menos frecuencia. Incluso dentro de Europa, datos recientes sugieren que la AR es sólo alrededor del 0,5% de común en lugares como España y Francia.

América Latina y el Caribe tienen una población joven, siendo la mayoría menores de 15 años. Hay algunos estudios recientes sobre la AR en esta región. Un estudio en Argentina encontró AR en el 0,2% de las personas mayores de 15 años. Otro estudio en Brasil que utilizó un enfoque específico encontró AR en el 0,5% de las personas mayores de 16 años. Finalmente, un estudio similar en la Ciudad de México encontró AR en el 0,3% de las personas mayores de 18 años.³⁷

Teniendo en cuenta estos estudios, una estimación aproximada sugiere que la AR podría afectar alrededor del 0,4% de las personas mayores de 15 años en toda América Latina. Dado que la AR parece ser ocho veces más común en mujeres que en hombres, esta estimación se traduce en aproximadamente 1,3 millones de mujeres y 164.000 hombres con AR en toda la región.

2.2.10 Factores genéticos en artritis reumatoide

Nuevas y potentes herramientas genéticas y estudios detallados de grandes grupos de pacientes han arrojado luz sobre los genes implicados en la artritis reumatoide (AR). Estos estudios han identificado más de 100 ubicaciones en nuestros genes que aumentan el riesgo de AR, muchas de las cuales parecen estar relacionadas con el sistema inmunológico. Curiosamente, algunos de estos mismos genes también están relacionados con otras enfermedades inflamatorias a largo plazo.³⁸

Los genes con mayor influencia en el riesgo de AR son parte de un sistema llamado HLA, en particular un gen llamado HLA-DRB1. Esto sugiere que la forma en que nuestro cuerpo interactúa con fragmentos de proteínas (péptidos), incluidos los de nuestras propias células (autopéptidos), desempeña un papel clave en el desarrollo de la AR. Las variaciones específicas (alelos) de estos genes que aumentan el riesgo de AR comparten ciertas características, lo que sugiere un mecanismo común. Además, algunas variaciones parecen estar relacionadas con una forma más grave de AR con daño a huesos y articulaciones (enfermedad erosiva) e incluso un mayor riesgo de muerte. Esto nuevamente resalta la importancia de cómo nuestro cuerpo maneja los péptidos en el desarrollo de la AR.³⁹

El factor de riesgo genético más fuerte para la AR proviene de un grupo de genes llamados HLA-DR, que forman parte del sistema inmunológico. Las personas con ciertas versiones (alelos) de estos genes, particularmente HLA-DR4, tienen aproximadamente cinco veces más probabilidades de desarrollar AR en comparación con quienes no los tienen. Esta conexión entre HLA-DR y AR se descubrió en la década de 1970. Los científicos encontraron una secuencia específica de aminoácidos dentro de estos genes, llamada "epítipo compartido", que es más común en personas con AR. Esta secuencia es como una huella digital de mayor riesgo. Varios alelos HLA-DR, incluidos DR4, DR14 y DR1b, suelen portar este epítipo compartido. De hecho, más del 90% de las personas con AR tienen al menos una de estas versiones de alto riesgo del gen. La presencia del epítipo compartido también está relacionada con una forma más grave de AR con daño fuera de las articulaciones y una erosión ósea más rápida.⁴⁰

La epigenética desempeña un papel en el desarrollo de la artritis reumatoide (AR), probablemente combinando los efectos de los genes y el medio ambiente. Un estudio reciente identificó ubicaciones específicas en el genoma que están modificadas químicamente en pacientes con AR, lo que potencialmente aumenta su riesgo genético. Estas modificaciones pueden influir en el comportamiento de las células de las articulaciones y del sistema inmunológico. Otra forma en que la epigenética podría afectar la AR es a través de microARN, pequeñas moléculas que controlan cómo se activan y desactivan los genes. Muchos microARN (en especial miR146a y miR155) son importantes para las células inmunitarias y las células que recubren las articulaciones, pero aún no está claro si pueden usarse como tratamiento para la AR.⁴¹

2.2.11 Factores desencadenantes de la artritis reumatoide

Factores de riesgo establecidos: el desarrollo de la AR está demostrablemente asociado con ciertos factores ambientales. La evidencia consistente señala que el tabaquismo y un nivel socioeconómico o nivel educativo más bajo son factores de riesgo importantes.⁴²

Enfermedad periodontal: existe un vínculo entre la AR y la enfermedad periodontal, aunque la dirección causal y la naturaleza específica de esta asociación aún no están claras. Una hipótesis propone a *Porphyromonas gingivalis*, una bacteria que se encuentra comúnmente en la periodontitis, como un posible desencadenante. Esta bacteria podría inducir una citrulinación aberrante y alterar la tolerancia local a los péptidos citrulinados a través de su expresión endógena de PADI4, una enzima que convierte la arginina en citrulina.⁴³

Agentes infecciosos y mimetismo molecular: se ha propuesto que otros agentes infecciosos, incluidos *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* y el virus de Epstein-Barr, desencadenan la AR, principalmente a través del mimetismo molecular. Sin embargo, estos mecanismos carecen de evidencia sustancial.⁴⁴

Microbioma: como ocurre con muchas enfermedades autoinmunes, el impacto del microbioma en el riesgo y la progresión de la AR es un área de interés creciente. Los modelos animales de artritis sugieren un papel fundamental del microbioma intestinal en el desarrollo de enfermedades. Los estudios iniciales en humanos vinculan la disbiosis gastrointestinal, particularmente en la AR en etapa temprana, con la enfermedad. Un estudio identificó alteraciones en las comunidades microbianas en los sitios oral, salival y gastrointestinal, que se correlacionaban con la proteína C reactiva y el estado de ACPA, y además mostró cambios tras el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Los mecanismos subyacentes que explican estas observaciones y su importancia clínica requieren más investigaciones.⁴⁵

2.2.11 Patogenia de la artritis reumatoide: Autoanticuerpos

Si bien datos epidemiológicos sólidos confirman que la predisposición genética, las exposiciones ambientales y sus complejas interacciones elevan significativamente el riesgo de AR, los mecanismos subyacentes siguen siendo objeto de intensa investigación. Investigaciones recientes han arrojado luz sobre posibles vías que podrían explicar algunos factores de riesgo observados. Por ejemplo, la asociación entre las enfermedades respiratorias y la AR podría estar mediada parcialmente por los efectos directos de los patógenos respiratorios en las articulaciones. Los estudios han identificado el ADN del virus de Epstein-Barr (VEB) dentro del tejido sinovial de pacientes con AR, lo que sugiere un papel potencial en la invasión viral.⁴⁶

De manera similar, el vínculo entre la obesidad y la AR podría explicarse por la presencia de "estructuras en forma de corona" dentro del tejido adiposo. Se encontró que estas estructuras, caracterizadas por agregados de tres o más macrófagos del tejido adiposo, eran significativamente más abundantes en pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad de inicio temprano y positividad para anticuerpos contra la proteína citrulinada (ACPA).⁴⁷

Además, estudios recientes han implicado la disfunción mitocondrial y un subconjunto específico de células dendríticas, cDC1, en el inicio de la artritis inflamatoria. Estos hallazgos ofrecen vías prometedoras para una mayor exploración de la patogénesis de la AR.⁴⁸

Se ha empleado una estrategia "de arriba hacia abajo" para investigar la etapa biológica que precede a la artritis reumatoide (AR) clínica, denominada "pre-AR". La pre-AR se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos de la AR antes de la aparición de los síntomas. Estos anticuerpos elevan significativamente el riesgo de desarrollar AR, y niveles altos potencialmente cuadruplican el riesgo. El factor reumatoide (RF) fue el primer anticuerpo contra la AR identificado, seguido de los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA), que se dirigen a una gama más amplia de péptidos citrulinados (cíclicos y no cíclicos). La clonación unicelular de células B de pacientes con AR incluso ha identificado 30 ACPA monoclonales distintos con especificidad múltiple para los residuos citrulinados. Sin embargo, la definición de pre-RA continúa evolucionando más allá de la mera presencia o ausencia de RF y ACPA.^{46,49}

Más allá de la citrulinación, las modificaciones postraduccionales (PTM), como la carbamilación (homocitrulinación) y la acetilación, contribuyen potencialmente al desarrollo de anticuerpos implicados en la patogénesis de la AR. Estos procesos generan anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA), anticuerpos anti-proteína carbamilada (anti-CarP) y anticuerpos anti-lisina acetilada (KAc), respectivamente. En conjunto, estos anticuerpos ahora se denominan anticuerpos antiproteínas modificadas postraduccionalmente (AMPA).⁵⁰

Los estudios destacan su importancia. Una investigación demostró que no sólo el factor reumatoide (FR) y ACPA, sino también los anticuerpos anti-CarP predecían el diagnóstico futuro de artritis inflamatoria en personas con dolor articular (artralgia). En apoyo de este concepto, un estudio científico básico reciente identificó numerosas proteínas carbamiladas dentro de las articulaciones de la AR que fueron reconocidas por anticuerpos anti-CarP. Además, un panel integral de anticuerpos dirigido a todo el proteoma humano, que abarca tanto el citrulinoma como el homocitrulinoma, identificó casi el 92 % de los casos de AR en comparación con solo el 70 % con ensayos anti-CCP disponibles comercialmente. En particular, los anticuerpos monoclonales ACPA aislados de pacientes mostraron reactividad tanto con anticuerpos anti-CarP como anti-KAc, lo que demuestra su "multirreactividad".⁵¹

Por lo tanto, el término más amplio "AMPA" podría ganar más fuerza en futuras investigaciones y entornos clínicos.

2.2.12 Patogenia de la artritis reumatoide: respuesta inmune

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por sinovitis persistente (inflamación de la membrana sinovial) y daño articular posterior. Este proceso es impulsado por la proliferación anormal de fibroblastos sinoviales y la infiltración de células inmunes, incluidos linfocitos T y B, neutrófilos y monocitos, en el tejido sinovial. El estado inflamatorio persistente induce además hipertrofia sinovial, un engrosamiento patológico de la membrana sinovial. Esta membrana sinovial hipertrófica se transforma en un tejido pannus

agresivo que invade y destruye las estructuras articulares adyacentes, incluidos el cartílago y el hueso. Las células dentro del pannus de la AR secretan activamente citocinas, quimiocinas y metaloproteinasas de matriz (MMP) proinflamatorias. Estos factores contribuyen colectivamente a la destrucción progresiva del cartílago y el hueso, lo que lleva a la disfunción articular característica que se observa en la AR.⁵²

La inflamación sinovial temprana en la AR depende de la activación de la inmunidad innata a través de los agonistas de TLR y la participación del receptor Fc. Este proceso sirve como un mecanismo patogénico crucial. Los fagocitos como los monocitos y los macrófagos, junto con las células presentadoras de antígenos (APC), como las células dendríticas (DC), desempeñan un papel fundamental en la inmunidad innata. Funcionan como productores de citoquinas y actúan como iniciadores y perpetuadores de la enfermedad.⁵³

Las CD sinoviales activadas por ligando TLR pueden migrar a los ganglios linfáticos. Allí, preparan las células T hacia el fenotipo Th1. Estas células T preparadas, guiadas por receptores de quimiocinas como CCR5, albergan el tejido sinovial inflamado. La activación posterior de la inmunidad innata dentro de la articulación conduce a la producción de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión, lo que facilita la infiltración continua de células inmunitarias. En particular, muchas citocinas y quimiocinas producidas por células innatas contribuyen directamente a diversos procesos inmunitarios asociados con la patogénesis de la AR.⁵⁴

Los macrófagos son actores críticos en el inicio y la perpetuación de la AR. Estas células actúan como fuentes importantes de citocinas, quimiocinas y enzimas destructivas que alimentan la inflamación de las articulaciones y, en última instancia, provocan la erosión del cartílago y el hueso. Además, los macrófagos y sus productos están implicados en la angiogénesis sinovial, otro factor crucial en la patogénesis de la AR.⁵⁵

La cantidad de macrófagos dentro del tejido sinovial es un marcador clínicamente valioso de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Esto se debe a que la cantidad de células mieloides se correlaciona directamente con la inflamación sinovial de la AR, la progresión radiográfica y la actividad de la enfermedad.

Dos poblaciones principales de macrófagos contribuyen a la AR:

- Fagocitos mononucleares reclutados: estas células patrulleras de vida corta se caracterizan por una alta expresión superficial de Ly6C, CCR2 y CD11b. Su número aumenta significativamente durante el curso de la AR.
- Macrófagos residentes en tejidos: estos macrófagos de larga vida y autorrenovación se originan principalmente a partir de progenitores embrionarios y residen dentro de la articulación. Además, los monocitos circulantes pueden infiltrarse en la articulación inflamada desde el torrente sanguíneo y diferenciarse en macrófagos.⁵⁶

Los macrófagos exhiben heterogeneidad y plasticidad fenotípica. Pueden polarizarse en dos subconjuntos principales:

- Macrófagos tipo M1: estos macrófagos activados clásicamente se consideran proinflamatorios y se cree que promueven el daño tisular. En la AR, los macrófagos tipo M1 sobreexpresan moléculas MHC de clase II, lo que indica su activación y función inflamatoria/destructiva (Kinne et al., 2000). Secretan una variedad de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-15, IL-18 y MIF dentro de las articulaciones de pacientes con AR. Además, estos macrófagos contribuyen al daño inflamatorio al liberar metaloproteinasas de matriz (Blom et al., 2007).⁵⁷
- Macrófagos similares a M2: estos macrófagos activados alternativamente poseen propiedades antiinflamatorias y pueden iniciar la reparación de tejidos. Secretan citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10, PGE2 y TGF- β , que promueven la remodelación tisular y contribuyen a la vasculogénesis. Además, IL-4 y TGF- β pueden inducir a los macrófagos a favorecer la deposición de matriz.⁵⁸

Es importante reconocer que la población de macrófagos en la AR existe en un espectro entre los fenotipos M1 y M2. Las investigaciones futuras que empleen secuenciación de ARN unicelular deberían poder identificar con precisión los diversos subconjuntos de macrófagos sinoviales en pacientes con AR. Este conocimiento puede conducir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a subconjuntos de macrófagos específicos para mejorar el tratamiento de la AR.

Las células dendríticas (CD) desempeñan un papel complejo y bidireccional en la tolerancia y la autoinmunidad. Pueden promover la tolerancia a través de la generación de células T reguladoras (Treg) y la falta de respuesta de las células T, pero también promover la autoinmunidad a través de la presentación de antígenos a las células T autorreactivas. La membrana sinovial en la artritis reumatoide (AR) tienen numerosas CD maduras que expresan un alto contenido de MHC y moléculas coestimuladoras. La citometría de flujo y la histología sugieren una disminución de las CD circulantes en pacientes con AR junto con un aumento del tejido inflamado.⁵⁹

Hay dos subconjuntos principales de DC en la AR: DC convencionales (cDC) y DC plasmocitoides (pDC). Las CDC presentan antígenos a las células T, mientras que las CDP producen interferones tipo I. La expresión del receptor de quimiocinas, como CCR6 en las CDc, o la migración defectuosa a los ganglios linfáticos pueden contribuir a la acumulación de CD en el tejido inflamado.

Las CDc maduras pueden polarizar las células T vírgenes en varios subconjuntos de células T auxiliares (Th1, Th2, Treg, Th17) mediante la secreción de citocinas. El microambiente del tejido inflamado influye en la maduración y función de las CD, lo que potencialmente conduce a respuestas autorreactivas desreguladas de las células T y B.⁶⁰

Tanto las CDc como las pDC contribuyen a la AR mediante la secreción de citocinas como TNF, IL-1, IL-12 e interferones, así como factores de diferenciación. En la membrana sinovial de la AR se encuentran CDC con alta producción de IL-12 e IL-23, lo que potencialmente promueve el desarrollo de células T patógenas. Además, las CD pueden inducir la diferenciación de las células Th17 y la supervivencia/activación de las células B. Sin embargo, las CDC también pueden promover la tolerancia. En modelos animales, las CD maduras cargadas con colágeno pueden

prevenir la artritis al inducir un cambio Th2. Las CD inmaduras también pueden expandir Treg con actividad supresora.⁶⁰

Los neutrófilos son los leucocitos de vanguardia en la AR y se infiltran en la membrana sinovial como los primeros en responder. Su papel bien documentado se extiende tanto al inicio como a la perpetuación de la enfermedad en pacientes y modelos animales.

La participación de los neutrófilos se desarrolla a través de varios mecanismos:

- Reconocimiento de complejos inmunitarios: los receptores Fc γ en la superficie de los neutrófilos se unen a complejos inmunitarios dentro de la membrana sinovial, lo que desencadena la desgranulación y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).
- Daño oxidativo: la generación excesiva de ROS por parte de los neutrófilos en el sitio inflamatorio altera la función endotelial y daña los tejidos. Los radicales de oxígeno causan daño al ADN y oxidan lípidos, proteínas y lipoproteínas, lo que potencialmente contribuye a las mutaciones de las inmunoglobulinas y la formación de autoanticuerpos.
- Citrulinación y autoinmunidad: los neutrófilos expresan peptidil arginina deiminasa 4 (PADI4), una enzima responsable de la citrulinación (conversión de arginina en citrulina). La eliminación de PADI4 en ratones CIA dio como resultado una reducción de la gravedad de la enfermedad, niveles más bajos de autoanticuerpos y una disminución de la producción de citocinas inflamatorias.
- Eliminación defectuosa y amplificación proinflamatoria: los neutrófilos tienen una vida útil corta y sufren apoptosis después de un breve período de circulación. Sin embargo, en la AR, los mecanismos de eliminación alterados conducen a una necrosis secundaria de los neutrófilos apoptóticos. La fagocitosis de estos restos necróticos por parte de los macrófagos induce la producción de citocinas proinflamatorias, lo que amplifica aún más la inflamación. En particular, los neutrófilos sinoviales de pacientes con AR temprana exhiben tasas de apoptosis significativamente más bajas en comparación con aquellos con artritis persistente.
- Activación y mediadores de neutrófilos: varios estímulos, incluidos IL-8, TNF- α y GM-CSF, activan los neutrófilos. Estos neutrófilos activados secretan una gran cantidad de mediadores inmunes como IL-1, IL-6, IL-12, TGF- β , TNF- α , oncostatina M y BlyS, creando circuitos de retroalimentación positiva que mantienen la inflamación aguda y crónica.
- Trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y formación de autoantígenos: las NET, compuestas de cromatina y contenido de gránulos de neutrófilos, generalmente se liberan al encontrarse con patógenos. En la AR, las histonas citrulinadas dentro de los NET pueden ser reconocidas por anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA), que funcionan como autoantígenos. Además, los neutrófilos sinoviales de pacientes con AR muestran una mayor propensión a formar NET cuando se estimulan con LPS o ACPA específicos.⁶¹

Estudios recientes destacan el papel regulador de las células Treg en la AR. La disfunción o deficiencia de las células Treg está relacionada con una respuesta autoinmune amplificada. Esto incluye un aumento de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8) mediadas por macrófagos y células T activadas. Estos factores contribuyen a la destrucción del cartílago y a las deformidades de las articulaciones.

Sin embargo, los datos sobre el número y la función de las células Treg en la AR son contradictorios. Los desafíos incluyen definir las células Treg (la expresión de Foxp3 es un marcador, pero puede variar). Los métodos de aislamiento más estrictos (CD3⁺ CD4⁺ CD25^{alto}CD127^{bajo}) revelan una disminución de las células Treg en la sangre periférica pero un aumento en su número en el líquido sinovial.

Curiosamente, las células Treg sinoviales podrían ser disfuncionales ("células exTreg") debido al entorno inflamatorio (p. ej., sobreexpresión de IL-6). Estas células carecen de actividad inhibidora a pesar de su función *in vitro* normal, lo que sugiere una influencia ambiental en el comportamiento de las Treg.

Además, la hipoxia en la membrana sinovial altera la homeostasis de Treg. La vía HIF-1 α , activada por la hipoxia, promueve la diferenciación de Th17 (regulación positiva de ROR γ t) al tiempo que suprime la expresión de Foxp3 mediante degradación proteasómica. Los fibroblastos sinoviales en este ambiente hipóxico desvían aún más la diferenciación de las células T hacia Th17 y se alejan de las células Treg.

La vía PD-1 también parece estar implicada. En pacientes con AR se observa una disminución de la expresión de PD-1 en las células T y niveles elevados de PD-1 soluble. Además, las células B PD-1⁺ se acumulan en las articulaciones de la AR, lo que podría contribuir al proceso de la enfermedad.⁶²

Con respecto a los linfocitos B: La eficacia de rituximab en la AR, particularmente en los casos positivos para ACPA, sugiere un papel crucial para las células B más allá de la mera producción de anticuerpos. Las células B sinoviales expresan citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) que potencialmente activan los fibroblastos sinoviales. Los subconjuntos de células B IgG⁺CD27⁻ y PD-1⁺ dentro de la membrana sinovial parecen ser los principales productores de TNF- α e IL-6. Las células B específicas de citrulina también podrían contribuir a través de un equilibrio de la secreción de citocinas proinflamatorias (TNF- α) y antiinflamatorias (IL-10). Además, las células B específicas de ACPA expresan IL-8, lo que potencialmente promueve la infiltración de neutrófilos. Además, un subconjunto de células B expresa RANKL, un factor clave de diferenciación de osteoclastos. Estas células B RANKL⁺ se localizan con precursores de osteoclastos y apoyan su desarrollo. Hemos demostrado que el IFN- γ promueve la generación de células B CXCR3⁺RANKL⁺, creando potencialmente un circuito de retroalimentación positiva con las células Th1.⁶³

Finalmente, las células B probablemente funcionen como células presentadoras de antígenos (APC) para las células T CD4⁺ en la membrana sinovial. Esta interacción entre células B y células T podría ser otro objetivo del efecto terapéutico de rituximab.

Las células T CD4⁺ son el eje de la inmunidad adaptativa y su participación en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) está firmemente respaldada por varias líneas de evidencia:

- Infiltración sinovial: los pacientes con AR exhiben una infiltración masiva de células T CD4⁺ en la sinovial (revestimiento de la articulación) y el tenosinovio (revestimiento de

la vaina del tendón). En particular, la mayoría de estas células T CD4+ muestran marcadores de activación, lo que sugiere su papel activo en el proceso de la enfermedad.

- MHC Clase II y epítipo compartido: la AR demuestra una sólida asociación genética con alelos específicos del MHC clase II, en particular el "epítipo compartido" (SE) de HLA-DR. Esta asociación es particularmente prominente en la AR seropositiva (presencia de anticuerpos específicos).
- Modelos animales: en la mayoría de los modelos animales de artritis, las células T CD4+ desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad.
- Eficacia terapéutica: Abatacept (CTLA4-Ig), un fármaco que inhibe la activación de las células T, demuestra eficacia clínica en el tratamiento de la AR. En particular, el efecto terapéutico de abatacept se correlaciona con la presencia de anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) y el epítipo compartido, lo que sugiere además que su principal modo de acción implica la inhibición de la actividad de las células T CD4+. ⁶⁴

2.2.13 Manifestaciones clínicas de artritis reumatoide

2.2.13.1 Artritis reumatoide preclínica

La artritis reumatoide (AR) preclínica, el período anterior a la aparición de los síntomas clínicos algunos puntos clave incluyen⁶⁵:

- Autoanticuerpos: la presencia de anticuerpos específicos, particularmente ACPA y RF, en el suero se puede detectar años antes del inicio de la AR, lo que indica autoinmunidad que precede a la enfermedad clínica.
- Inflamación subclínica: los niveles elevados de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y las citocinas sugieren una inflamación presintomática. Los cambios en los autoanticuerpos (aumento de la concentración, unión, glicosilación) también podrían indicar una enfermedad inminente.
- Inicio extraarticular: la evidencia sugiere un posible inicio de eventos inflamatorios fuera de las articulaciones, posiblemente en tejidos mucosos como los pulmones. Esto se ve respaldado por factores como la ausencia de sinovitis temprana y la asociación de la AR con exposiciones que dañan las mucosas (tabaquismo).
- Autoinmunidad de las mucosas: los niveles de IgA-ACPA y la producción de autoanticuerpos en enfermedades con inflamación de las mucosas implican un papel para la inmunidad de las mucosas. Los estudios con personas de alto riesgo (FDR) fortalecen aún más este vínculo.
- Imágenes avanzadas: la resonancia magnética y la ecografía musculoesquelética revelan cambios estructurales (sinovitis, edema de médula ósea) en individuos preclínicos, lo que potencialmente predice el desarrollo futuro de la AR.
- AR seronegativa: aunque se comprenden menos, los individuos seronegativos (que carecen de autoanticuerpos) pueden exhibir diferentes características preclínicas, como una duración más corta de los síntomas y articulaciones más sensibles.

- Biomarcadores inflamatorios: la detección preclínica de citocinas inflamatorias como TNF e IL-6 podría predecir la aparición y la progresión de la enfermedad, lo que podría variar con la edad.

2.2.13.2 Manifestaciones articulares

La artritis reumatoide (AR) típicamente se manifiesta como una enfermedad inflamatoria poliarticular con un inicio insidioso. Sin embargo, un subconjunto de pacientes puede presentar presentaciones atípicas que incluyen inicio agudo, afectación articular migratoria o intermitente o afectación monoarticular.

La sintomatología de la AR puede comprometer significativamente la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria, como deambular, subir escaleras, vestirse, ir al baño, pasar de estar sentado a estar de pie, manipular objetos (p. ej., frascos, puertas) y escribir a máquina. Además, la AR puede limitar la capacidad de un individuo para realizar tareas relacionadas con el trabajo.

Presentación de la artritis reumatoide clásica: la artritis reumatoide (AR) generalmente presenta un inicio insidioso caracterizado por síntomas predominantes de artralgia (dolor en las articulaciones), rigidez matutina e hinchazón sinovial que afecta múltiples articulaciones. Al principio del curso de la enfermedad, las articulaciones afectadas con mayor frecuencia incluyen las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) e interfalángicas proximales (PIP) de los dedos de las manos, las articulaciones interfalángicas de los pulgares, las muñecas y las articulaciones metatarsofalángicas (MTP) de los dedos de los pies. A medida que avanza la enfermedad, con frecuencia se ven afectadas otras articulaciones sinoviales de las extremidades superiores e inferiores, como los codos, los hombros, los tobillos y las rodillas.⁶⁶

La rigidez matutina, definida como un período de "lentitud o dificultad para mover las articulaciones" al despertar o después de una inactividad prolongada, es una característica distintiva de la AR activa. Por lo general, afecta a ambos lados del cuerpo y mejora con el movimiento. La duración de la rigidez matutina superior a una hora es indicativa de una inflamación articular significativa y rara vez se observa fuera de las artritis inflamatorias activas. Este fenómeno, junto con la rigidez tras períodos de inactividad ("fenómeno de gelificación"), es una presentación común en diversas artropatías inflamatorias.⁶⁷

En algunos casos, los pacientes con AR poliarticular establecida pueden presentar características clínicas superpuestas que sugieren polimialgia reumática (PMR). Por el contrario, las personas que finalmente desarrollan AR pueden presentar inicialmente un cuadro típico de PMR. Cuando se presentan características similares a las de PMR sin sinovitis clínicamente detectable, las manifestaciones clínicas características de la AR pueden surgir meses o incluso años después.

Reumatismo palindrómico: la presentación de la artritis reumatoide (AR) puede ser episódica en un subconjunto de pacientes. Esta variante, denominada "reumatismo palindrómico", se caracteriza por la afectación secuencial de una o varias articulaciones durante períodos que van de

horas a días, seguidos de intervalos sin síntomas que duran días a meses. Curiosamente, los pacientes con reumatismo palindrómico comparten factores de susceptibilidad genética similares y exhiben un efecto de dosis comparable asociado con alelos específicos del antígeno leucocitario humano (HLA) a los observados en la AR clásica y persistente.⁶⁸

La proporción de pacientes con reumatismo palindrómico que progresan a AR establecida u otra enfermedad reumática definible varía según los estudios. Una investigación que siguió a 60 pacientes con reumatismo palindrómico durante dos décadas informó que 40 (67%) desarrollaron AR. Otro estudio de 147 pacientes de este tipo en un centro de referencia terciario identificó a 41 a quienes finalmente se les diagnosticó AR (28%) y cuatro con otras afecciones (tres con lupus eritematoso sistémico y uno con síndrome de Behçet).⁶⁹

La presencia de anticuerpos antipéptido/proteína citrulinados (ACPA), un marcador serológico prevalente en la AR, podría ser prometedora para predecir la progresión del reumatismo palindrómico a la AR en toda regla. Sin embargo, la evidencia existente sobre esta asociación no es concluyente. Un estudio que involucró a 61 pacientes seguidos durante un promedio de cinco años y medio demostró que las pruebas ACPA realizadas dentro del año posterior al inicio de los síntomas fueron positivas en el 83% de los pacientes que progresaron a AR confirmada, pero solo en el 19% de aquellos cuya enfermedad permaneció episódica. Por el contrario, otro estudio informó que, si bien la mayoría de los pacientes con reumatismo palindrómico eran positivos para ACPA, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de ACPA entre aquellos con reumatismo palindrómico persistente y aquellos que posteriormente desarrollaron AR.⁷⁰

La posibilidad de que el reumatismo palindrómico represente una manifestación temprana de la AR se ve respaldada además por la observación de que algunos pacientes con esta afección responden favorablemente a la hidroxiclороquina, un medicamento que también se usa en el tratamiento de la AR. Además, la terapia con hidroxiclороquina en estos pacientes podría reducir potencialmente el riesgo de progresión a AR en toda regla. Un estudio retrospectivo de 113 pacientes con reumatismo palindrómico reveló una probabilidad 20% menor de desarrollar enfermedad reumática crónica en aquellos que recibieron hidroxiclороquina.⁷¹

Distribución articular en la artritis reumatoide: la artritis reumatoide (AR) afecta inevitablemente a las articulaciones periféricas en prácticamente todos los pacientes. La afectación de las articulaciones axiales y centrales es menos frecuente y se observa en entre el 20% y el 50% de los individuos. Estas articulaciones incluyen las articulaciones facetarias intervertebrales y las articulaciones atlantoaxiales de la columna cervical; las articulaciones acromioclavicular, esternoclavicular, temporomandibular y cricoaritenoidea; y las articulaciones del hombro y la cadera. Puede ocurrir sinovitis de la articulación facetaria lumbar, pero es una manifestación rara.⁷²

La afectación simétrica de las articulaciones es una característica distintiva de la AR, aunque esta simetría puede no ser evidente en las primeras etapas de la enfermedad. La gravedad del daño articular y la deformidad resultante a veces pueden presentar una asimetría significativa. Este fenómeno puede atribuirse al aumento del daño estructural en las articulaciones sometidas a un uso excesivo unilateral debido al dominio de una extremidad en particular o, por el contrario, a la protección articular del lado afectado por una enfermedad neurológica. La presencia de dolor al

apretar las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsfalángicas, junto con un engrosamiento sinovial palpable en estos sitios, son hallazgos clínicos característicos de la AR.

Manifestaciones de las manos en la artritis reumatoide son con frecuencia los sitios iniciales demostrablemente afectados por la AR. Los primeros hallazgos suelen incluir derrames articulares simétricos e inflamación de los tejidos blandos que afectan a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Estas articulaciones presentan sensibilidad a la palpación y rango de movimiento restringido, como la incapacidad de formar un puño completo. La fuerza de agarre reducida es un indicador sensible pero no específico de la actividad de la enfermedad que afecta las manos y las muñecas. También puede estar presente eritema palmar, un hallazgo que se observa comúnmente en la artritis periférica.

En ocasiones, la sinovitis de las vainas de los tendones flexores ("tenosinovitis") puede palparse como un engrosamiento dentro de la palma. Estas vainas inflamadas pueden provocar la formación de nódulos a lo largo de su recorrido, lo que resulta en un "dedo en gatillo", una afección caracterizada por atrapar o bloquear el dedo afectado y la incapacidad de extenderlo por completo. Los nódulos también pueden comprometer la integridad del tendón, en particular el extensor largo del pulgar (responsable de la extensión de la articulación interfalángica distal del pulgar), lo que podría provocar una rotura.

Los hallazgos adicionales del examen físico incluyen:

- Disminución de la fuerza de agarre: esto ocurre con frecuencia y puede ser un indicador sorprendentemente sensible de la actividad temprana de la enfermedad, así como un parámetro valioso para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la multitud de factores que contribuyen a un agarre débil (dolor articular, afectación de tendones, compresión nerviosa y atrofia muscular) limita su especificidad.
- Mano en "guante de boxeo": en presentaciones muy agudas de AR, toda la mano puede presentar hinchazón con edema con fóvea en el dorso, lo que da como resultado una apariencia característica. El rango de movimiento en las articulaciones afectadas es significativamente limitado y la flexión activa puede verse tan gravemente comprometida que los pacientes no pueden tocar la palma con las yemas de los dedos.
- Síndrome del túnel carpiano: un pequeño porcentaje (1-5%) de pacientes presentan síndrome del túnel carpiano, caracterizado por alteraciones sensoriales (disestesia) y debilidad en el pulgar, índice, medio y mitad radial del dedo anular. El signo de Tinel o el signo de Phalen positivos suelen estar presentes en el examen físico.

La AR crónica establecida a menudo se asocia con deformidades articulares características. Estos incluyen la subluxación del MCP, la desviación cubital (también conocida como "deriva cubital"), deformidades en cuello de cisne y en ojal de los dedos, y el "signo de la cuerda del arco" (prominencia de los tendones extensores en el dorso de la mano). En ocasiones, los pacientes pueden presentar rotura del tendón extensor, que afecta más comúnmente al pulgar, el meñique o el anular de cualquiera de las manos. En casos de vasculitis reumatoide, las uñas y las yemas de los dedos pueden mostrar evidencia de infartos digitales.

La artritis reumatoide (AR) puede afectar todas las articulaciones sinoviales de las extremidades superiores, incluidas las muñecas, los codos y los hombros. La afectación de la muñeca se observa con frecuencia en las primeras etapas del curso de la enfermedad.

- Muñecas: La muñeca es la segunda articulación de la extremidad superior más comúnmente afectada después de las pequeñas articulaciones de la mano. Las primeras manifestaciones suelen incluir pérdida de la extensión de la muñeca. El daño erosivo crónico puede provocar subluxación palmar y desviación radial de los huesos del carpo, lo que produce un aumento de la prominencia de la estiloides cubital y una desviación lateral de la muñeca. La rotura del tendón también puede ocurrir en la articulación de la muñeca.⁷³
- Codos: la afectación del codo es frecuente, con pérdida de extensión (contractura en flexión) que se presenta tanto en las etapas tempranas como tardías de la enfermedad. Se puede palpar derrame o sinovitis como una hinchazón entre la apófisis olécraneana del cúbito y la cabeza del radio. La sinovitis del codo puede comprimir el nervio cubital, provocando alteraciones sensoriales (disestesias) en el cuarto y quinto dedo. La bursitis del olécranon es otro hallazgo común. La destrucción del cartílago y el hueso articular puede ocurrir debido a procesos erosivos. La superficie extensora del codo es la ubicación más frecuente de los nódulos reumatoides subcutáneos, que son cruciales para el diagnóstico y pronóstico y siempre deben examinarse cuidadosamente.
- Hombros: debido a su ubicación proximal, la afectación del hombro generalmente ocurre más adelante en el curso de la enfermedad. Un estudio prospectivo realizado antes del uso generalizado de agentes biológicos evaluó la afectación del hombro a lo largo del tiempo en 74 pacientes con AR. A los 15 años de seguimiento, se identificaron erosiones radiográficas de la articulación glenohumeral en el 55% de los pacientes. La cara superolateral del húmero fue el sitio más frecuente de erosiones. La enfermedad de la articulación glenohumeral se manifiesta con una limitación dolorosa del movimiento, que imita la inflamación capsular (capsulitis), y puede progresar a una presentación de "hombro congelado". Esta afección generalmente causa dolor nocturno al acostarse sobre el lado afectado y una restricción significativa del rango de movimiento debido al dolor que lo acompaña. Las lesiones del manguito rotador son comunes en pacientes con AR. Los derrames de la articulación del hombro son relativamente infrecuentes, pero cuando están presentes, pueden detectarse anteriormente como un llenado de la fosa debajo de la clavícula, anterior a la cabeza humeral.⁷⁴

Las articulaciones de las extremidades inferiores se ven afectadas con frecuencia en la AR, siendo el antepié y los tobillos las articulaciones más comúnmente afectadas. Sin embargo, las rodillas y las caderas también pueden verse afectadas, aunque la afectación de la cadera es más típica en pacientes con enfermedad grave o de larga duración.

Pies y tobillos: la artritis reumatoide (AR) puede afectar los pies con un patrón similar al observado en las manos, siendo la afectación de las articulaciones metatarsofalángicas (MTP) una característica temprana común. Los médicos deben examinar cuidadosamente los pies descalzos de los pacientes con AR, ya que la afectación del pie puede pasarse por alto fácilmente. Las articulaciones MTF suelen estar sensibles y los pacientes pueden soportar peso sobre los talones mientras hiperextienden los dedos de los pies para evitar molestias. La quinta articulación MTP es la articulación del pie más comúnmente afectada. El daño erosivo crónico puede provocar una

desviación lateral de los dedos de los pies y una subluxación plantar de las cabezas de los metatarsianos, lo que provoca deformidades en "encogimiento". Estas deformidades pueden ser palpables como bultos óseos en la planta del pie y también pueden estar presentes callosidades. También puede producirse afectación de la articulación tarsal e inflamación de las vainas tendinosas asociadas, lo que provoca dolor con la inversión o eversión del pie, junto con edema difuso y eritema sobre el dorso del pie. El dolor en el talón puede ser causado por bursitis retrocalcánea o síndrome del túnel tarsiano, una afección resultante de la compresión del nervio tibial posterior. El síndrome del túnel tarsiano también puede presentarse con parestesia de los dedos de los pies y es importante diagnosticarlo, ya que puede tratarse con inyección local o liberación quirúrgica. La artritis del tobillo puede manifestarse como hinchazón difusa, enrojecimiento y edema alrededor de las articulaciones tibioastragalina, que pueden confundirse con celulitis o retención de líquidos.⁷⁵

Rodillas: el engrosamiento sinovial, los derrames articulares y la restricción del movimiento, particularmente la flexión, son hallazgos comunes en las rodillas de los pacientes con AR. Si la sinovitis de la rodilla no se controla adecuadamente, puede provocar laxitud de los ligamentos, deformidades y atrofia del cuádriceps. Las erosiones de los cóndilos femorales y de la meseta tibial pueden provocar deformidades en genu varo o genu valgo. En algunos pacientes con AR se pueden desarrollar quistes poplíteos (de Baker) detrás de la rodilla. Estos quistes pueden romperse y extenderse hacia la pantorrilla, imitando la presentación de una trombosis venosa profunda o una tromboflebitis aguda. Los antecedentes de artritis, rigidez matinal y ausencia de un cordón venoso ocluido palpable en la pierna sugieren un quiste de Baker más que un coágulo venoso. La ecografía es una herramienta útil para diagnosticar quistes de Baker intactos o rotos, mientras que la resonancia magnética (MRI) también se puede utilizar para obtener imágenes de estos quistes. En el pasado, la artrografía se utilizaba para diagnosticar la rotura de quistes de Baker.⁷⁶

Caderas: la afectación de la cadera es una manifestación menos común de la AR y generalmente ocurre solo en pacientes con enfermedad avanzada. El dolor de cadera suele ser el síntoma de presentación y puede irradiarse a la ingle, el muslo, la espalda baja o la rodilla. También puede haber restricción del movimiento de la articulación de la cadera. La bursitis trocantérea puede causar dolor lateral de cadera.

Afectación del esqueleto axial en la artritis reumatoide

- Columna cervical: La afectación de la columna cervical es una ocurrencia relativamente frecuente en la AR, particularmente en pacientes con enfermedad de larga duración. Esto contrasta marcadamente con la muy rara afectación observada en la columna toracolumbar o las articulaciones sacroilíacas. Las manifestaciones clínicas más típicas de afectación de la columna cervical incluyen dolor de cuello y rigidez. Sin embargo, la AR que afecta las articulaciones de la columna cervical puede tener implicaciones clínicas importantes. La enfermedad crónica puede provocar inestabilidad y causar síntomas relacionados con la subluxación, como dolor de cuello, rigidez y dolor que se irradia a lo largo de los nervios (dolor radicular). En casos graves, la subluxación puede comprimir la médula espinal, lo que produce signos de afectación del tracto largo, como hiperreflexia (aumento de reflejos) o reflejo plantar extensor (dedos de los pies hacia arriba durante la prueba de Babinski). La

presentación clínica específica, el diagnóstico y el tratamiento de la subluxación de la columna cervical se abordan en detalle en otra parte.

- Columna lumbar: Los estudios radiográficos y post mortem han documentado la afectación de las articulaciones facetarias y la discitis ocasional (inflamación del disco intervertebral) en la columna lumbar de pacientes con AR. Sin embargo, en la práctica clínica, es fundamental descartar causas más comunes y graves de dolor de espalda antes de atribuirlo a una afectación reumatoide de la columna lumbar. Estas causas más comunes incluyen fracturas por compresión vertebral asociadas con la osteoporosis (baja densidad mineral ósea).⁷⁷

Afectación de la articulación cricoaritenoidea: La artritis reumatoide (AR) puede afectar la articulación cricoaritenoidea, una articulación diartrodial entre los cartílagos cricoides y aritenoides de la laringe, responsable de la vibración de las cuerdas vocales y la modulación del tono. La laringoscopia indirecta, una técnica de visualización que emplea un espejo o un endoscopio de fibra óptica, identifica la afectación de la articulación cricoaritenoidea en aproximadamente el 30% de los pacientes con AR. Sin embargo, esta prevalencia puede estar subestimada, ya que las modalidades de imágenes avanzadas pueden revelar una mayor proporción de individuos afectados. Por ejemplo, un estudio de 1984 que investigó a 45 pacientes con AR informó una tasa de detección del 32 % mediante laringoscopia, mientras que la tomografía computarizada (TC) identificó la afectación en el 54 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de la afectación de la articulación cricoaritenoidea en la AR pueden incluir ronquera y estridor inspiratorio, un sonido respiratorio agudo causado por la obstrucción de las vías respiratorias durante la inhalación.⁷⁸

2.2.13.3 Manifestaciones extraarticulares y comorbilidades

La artritis reumatoide (AR) se acompaña frecuentemente de manifestaciones extraarticulares y comorbilidades, que contribuyen significativamente al aumento de la morbilidad y la mortalidad prematura de los pacientes. El estado inflamatorio crónico inherente a la AR puede manifestarse como manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoides y vasculitis. Además, puede aumentar la susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares (CV), pulmonares, neurológicas, gastrointestinales, renales y hematológicas. Para prevenir y controlar complicaciones graves, todos los pacientes con AR deben someterse a pruebas de detección de rutina para detectar factores de riesgo asociados con y comorbilidades. La literatura existente sugiere que tanto la predisposición genética del paciente como los procesos inflamatorios en curso desempeñan un papel importante en el desarrollo de manifestaciones extraarticulares y comorbilidades. Además, lograr un control óptimo de la enfermedad es crucial para prevenir y limitar la gravedad de estas complicaciones y su posible progresión hasta convertirse en eventos potencialmente mortales.⁷⁹

La enfermedad cardiovascular (ECV) como principal causa de mortalidad en la artritis reumatoide (AR): La ECV es la principal causa de muerte en pacientes con AR. Los estudios indican un riesgo dos veces mayor de infarto de miocardio (IM) y hasta un 50% mayor de riesgo de mortalidad CV en esta población en comparación con el público en general. Si bien los factores de riesgo CV tradicionales incluidos en el sistema de Evaluación de Riesgo Coronario Sistémico (SCORE),

como la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus y el tabaquismo, explican parcialmente este mayor riesgo, los procesos inflamatorios inherentes a la AR probablemente también contribuyan significativamente. La cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) son las manifestaciones clínicas más frecuentes de ECV en pacientes con AR.⁸⁰

Un estudio de 2015 de Mantel et al. investigó a 1135 pacientes con AR junto con un grupo de control de 3184 individuos. Sus hallazgos demostraron que los pacientes con AR experimentan síndromes coronarios agudos más graves y presentan peores resultados después de tales eventos (HR = 1,50 [IC 95% 1,19-1,90]) en comparación con la población general. Estas observaciones no pueden atribuirse enteramente a la gravedad del evento inicial, lo que sugiere un impacto más profundo de la AR en la salud cardiovascular.⁸¹

La ECV ejemplifica cómo la inflamación sistémica en la AR puede afectar negativamente a sistemas de órganos más allá del sistema musculoesquelético. Más allá de los factores de riesgo CV establecidos, el estado inflamatorio en la AR, caracterizado por marcadores inflamatorios elevados, citocinas y anticuerpos, predispone a los pacientes a diversas comorbilidades y contribuye a la mortalidad y la discapacidad.

Mecanismos compartidos entre la AR y la aterosclerosis

Tanto la AR como la aterosclerosis comparten una cantidad significativa de factores de riesgo genéticos y ambientales, lo que potencialmente conduce a una disfunción endotelial. Se ha establecido una asociación entre la disfunción endotelial y el epítipo compartido HLA-DRB1*04 (P = 0,01). Múltiples marcadores inflamatorios, incluida la velocidad de sedimentación globular (VSG), los niveles de proteína C reactiva (PCR), el número de articulaciones afectadas y las puntuaciones de actividad/gravedad de la enfermedad, se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular. Los niveles séricos elevados de factor reumatoide (RF) y anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) son características distintivas de la AR y se correlacionan directamente con un mayor riesgo de ECV.⁸²

La circulación y el depósito de complejos inmunes (CI) generados por la RF juegan un papel clave en la patogénesis de la vasculitis. Además, la positividad de ACPA se asocia con un curso de AR más agresivo y con la presencia de manifestaciones extraarticulares (ME). Un estudio reciente de Twigg et al. El estudio que involucró a más de mil pacientes con AR demostró que el perfil de comorbilidad de los individuos ACPA positivos sin evidencia clínica de artritis inflamatoria es similar al observado en pacientes con artritis inflamatoria en etapa temprana. Esto sugiere que el desarrollo de comorbilidades en individuos ACPA positivos puede preceder a la aparición de signos inflamatorios manifiestos. En particular, la positividad de ACPA parece contribuir al desarrollo de ECV y puede inducir daño aterosclerótico subclínico.⁸³

Los infiltrados celulares inflamatorios característicos de la sinovitis en la AR comparten muchas similitudes con los procesos inflamatorios que contribuyen al daño de la pared arterial y a la formación de placa aterosclerótica. Las mismas citoquinas proinflamatorias, enzimas que degradan la matriz y moléculas de señalización han sido implicadas en el inicio y la progresión de la sinovitis y de las lesiones vasculares ateroscleróticas.⁸⁴

El endotelio desempeña un papel fundamental en la regulación del tono vascular y el mantenimiento de la homeostasis entre las células sanguíneas circulantes y la pared del vaso mediante la producción de sustancias vasoactivas. El óxido nítrico (NO) es una sustancia vasoactiva clave. La inflamación puede alterar el equilibrio entre la producción de NO y la producción de otras sustancias vasoactivas, lo que provoca disfunción endotelial y promueve la aterogénesis.⁸⁵

La artritis reumatoide (AR) afecta significativamente al sistema respiratorio, afectando al 30-40% de los pacientes y siendo la segunda causa de muerte en esta población. La afectación pulmonar puede incluso preceder a los síntomas articulares en un 20-30% de los casos. La inflamación crónica y los medicamentos inmunosupresores aumentan la susceptibilidad a las infecciones respiratorias, lo que contribuye aún más al riesgo de mortalidad. Además, la enfermedad pulmonar en la AR puede ser asintomática, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento.⁸⁶

Los mecanismos exactos de la enfermedad pulmonar en la AR no están claros y probablemente impliquen una combinación de factores como la genética, el tabaquismo, la desregulación inmunitaria, la exposición ambiental, las infecciones, la toxicidad de los fármacos y el envejecimiento celular prematuro. La manifestación más común y grave es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), a veces acompañada de nódulos reumatoides en el tejido pulmonar. Es fundamental distinguir la EPI primaria de las formas secundarias causadas por medicamentos, infecciones o tumores.⁸⁷

La afectación laríngea, en particular la artritis de la articulación cricoaritenoides, también puede ocurrir en pacientes con AR. Al igual que en otras articulaciones afectadas, esto se manifiesta como hipertrofia sinovial, derrame articular, erosión del cartílago y subluxación. El reconocimiento temprano de la artritis cricoaritenoides es esencial para prevenir complicaciones como dificultades para tragar (disfagia), dificultad para respirar inducida por el ejercicio (disnea), estrechamiento de las vías respiratorias (estenosis glotal) e incluso insuficiencia respiratoria aguda que requiere cirugía.⁸⁸

Las complicaciones pleurales asociadas con la AR incluyen engrosamiento, derrames, infecciones (empiema), nódulos, colapso pulmonar (neumotórax) y síndrome de pulmón atrapado.⁸⁹

Manifestaciones gastrointestinales en la artritis reumatoide (AR): La AR afecta con frecuencia el tracto gastrointestinal (GI), ya sea directa o indirectamente a través de enfermedades o medicamentos autoinmunes asociados. La disfunción hepática es la comorbilidad gastrointestinal más común en pacientes con AR, con enzimas hepáticas elevadas identificadas en 18-50% de esta población. Otras manifestaciones hepáticas incluyen hemorragia intrahepática, hepatoesplenomegalia (agrandamiento del hígado y del bazo), cirrosis y pancreatitis necrotizante. Estas complicaciones suelen ser inducidas por fármacos o relacionadas con infiltración grasa o hepatitis reactiva inespecífica con infiltración de linfocitos. Un estudio reciente de Kim et al. (2023), que investigaron a 2812 pacientes con AR, descubrieron que el aumento de la fibrosis hepática es un factor de riesgo independiente de mortalidad por todas las causas, junto con factores como el sexo masculino, la hipertensión, la diabetes, la velocidad de sedimentación globular (ESR) elevada y la exposición a altas dosis de glucocorticoides. La disfunción hepática es particularmente frecuente en el síndrome de Felty, un subtipo de AR caracterizado por esplenomegalia y

neutropenia. Aproximadamente el 75-95% de los pacientes con síndrome de Felty presentan hepatomegalia, hiperplasia nodular hepática regenerativa, linfadenopatía periférica y nódulos reumatoides.⁹⁰

La alteración de la masticación puede deberse a la afectación de la articulación temporomandibular (ATM) en la AR o a úlceras bucales y sequedad asociadas con el síndrome de Sjogren o la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII). La dismotilidad esofágica (alteración de la deglución) puede ocurrir debido a enfermedades coexistentes del tejido conectivo, amiloidosis o compresión nerviosa en el contexto de una subluxación atlantoaxial (desalineación entre la primera y la segunda vértebra cervical). La vasculitis reumatoide, que afecta los vasos del tracto gastrointestinal de tamaño pequeño y mediano, ocurre en el 0,5% de los pacientes con AR y puede provocar hemorragia o perforación intestinal, úlceras esofágicas o gástricas o incluso apendicitis.⁹¹

Manifestaciones neurológicas de la artritis reumatoide (AR): La AR puede afectar tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema nervioso periférico (SNP), con presentaciones que pueden ser sutiles o imitar síntomas musculoesqueléticos, lo que retrasa el diagnóstico. La afectación del SNC es causada con mayor frecuencia por mielopatía cervical secundaria a subluxación atlantoaxial (desalineación entre la primera y la segunda vértebra cervical). Esto ocurre en el 43-86% de los pacientes con AR, y la erosión y la laxitud de los ligamentos provocan inestabilidad vertebral. Si bien es asintomático en la mitad de los pacientes, los síntomas pueden variar de agudos a crónicos e incluyen dolores de cabeza, vértigo, déficits sensoriales y debilidad. Los casos graves no tratados pueden provocar un rápido deterioro neurológico y una alta mortalidad. La detección de afectación cervical es crucial para prevenir complicaciones.⁹²

La evidencia emergente sugiere un vínculo entre la inflamación crónica en la AR y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se observan marcadores proinflamatorios elevados en pacientes con EA, y algunos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) pueden reducir el riesgo de EA.⁹³

La meningitis reumatoide y la mielitis transversa son complicaciones neurológicas raras pero graves. La meningitis se presenta con dolores de cabeza, neuropatía y alteración de la conciencia, mientras que la mielitis se manifiesta como dolor de espalda, debilidad en las piernas y disfunción de la vejiga, y potencialmente progresa a parálisis.⁹⁴

Varios medicamentos para la AR pueden causar efectos secundarios neurológicos. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden provocar psicosis, disfunción cognitiva y meningitis aséptica en pacientes de edad avanzada. El metotrexato puede provocar dolores de cabeza y fatiga, mientras que la ciclosporina puede provocar temblores, convulsiones y una rara complicación cerebral llamada leucoencefalopatía posterior. La terapia anti-TNF se ha relacionado con neuropatías autoinmunes como el síndrome de Guillain-Barré. Los mecanismos pueden implicar ataques de células T y anticuerpos a la mielina de los nervios periféricos, junto con isquemia causada por vasculitis.⁹²

Finalmente, los pacientes con AR son más susceptibles a trastornos del estado de ánimo como ansiedad y depresión (prevalencia del 13 al 20% y del 21 al 70%, respectivamente). El dolor, la fatiga y las limitaciones funcionales contribuyen a estas condiciones. Investigaciones recientes

sugieren una correlación entre la actividad de la enfermedad, los marcadores de inflamación y la depresión/ansiedad, en la que la deficiencia de vitamina D podría desempeñar un papel.⁹⁵

Manifestaciones renales en la artritis reumatoide (AR): En el pasado, la glomerulonefritis, específicamente las presentaciones mesangiales o membranosas y la nefropatía de cambios mínimos, eran las complicaciones renales más frecuentes asociadas con la AR, consideradas manifestaciones extraarticulares de la enfermedad. Sin embargo, el panorama ha cambiado. Actualmente, la disfunción renal se atribuye con mayor frecuencia a complicaciones farmacológicas del tratamiento de la AR y con menor frecuencia a la amiloidosis.⁹⁶

La nefropatía inducida por fármacos es una preocupación importante, particularmente asociada con el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales como el metotrexato. Más recientemente, los productos biológicos también han estado implicados. Tras el informe inicial de Kemp et al. Al describir a dos pacientes con AR tratados con anti-TNF-alfa que desarrollaron glomerulonefritis, se han documentado casos adicionales de afectación renal autoinmune paradójica asociada con la terapia biológica. Si bien es poco común, con una incidencia de 0,9 casos por 1000 pacientes-año, los médicos deben ser conscientes de esta complicación potencialmente mortal.⁹⁷

Manifestaciones cutáneas de la artritis reumatoide (AR)

- **Nódulos reumatoides:** La manifestación cutánea (piel) más frecuente de la AR es el desarrollo de nódulos reumatoides palpables. Estos ocurren en una minoría de pacientes con AR seropositiva y generalmente se forman en la piel y los tejidos subcutáneos, particularmente sobre puntos de presión como la bolsa del olécranon (punta del codo). Sin embargo, los nódulos pueden surgir en cualquier parte del cuerpo, incluso internamente dentro de órganos como los pulmones.
- **Úlceras en la piel:** Las lesiones ulcerosas pueden desarrollarse debido a varios factores: estasis venosa, flujo sanguíneo arterial comprometido, infiltración neutrofílica o vasculitis. Las úlceras crónicas en pacientes con AR suelen ser una combinación de estos factores y pueden requerir una terapia inmunosupresora intensiva para promover la curación. Los estudios han demostrado una incidencia acumulada anual de aproximadamente el 1% de úlceras en las extremidades inferiores en pacientes con AR después del diagnóstico. La curación suele tardar un mes, pero las úlceras asociadas con la vasculitis pueden provocar complicaciones graves como amputación y mayor riesgo de mortalidad.⁹⁸
- **Dermatitis neutrofílicas:** Las manifestaciones cutáneas poco comunes incluyen dermatitis neutrofílicas caracterizadas por infiltración estéril de neutrófilos. Los ejemplos incluyen el síndrome de Sweet, el pioderma gangrenoso y la dermatitis neutrofílica reumatoide.
- **Cambios en la piel inducidos por medicamentos:** Los medicamentos utilizados para tratar la AR pueden tener efectos secundarios cutáneos. Los glucocorticoides pueden causar atrofia de la piel y equimosis (moretones), mientras que los medicamentos que inducen trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas) pueden provocar petequias (pequeñas manchas rojas).
- **Otras manifestaciones cutáneas:** Las presentaciones cutáneas raras incluyen eritema elevatum diutinum (lesiones cutáneas inflamatorias crónicas), bandas lineales o lesiones

anulares, erupciones urticaria (urticaria) y pápulas dérmicas con características histológicas variables (edema, vasculitis o inflamación granulomatosa en empalizada). El fenómeno de Raynaud, caracterizado por decoloración y cambios de temperatura en los dedos de manos y pies, es relativamente común en pacientes con AR y afecta a casi una cuarta parte de los individuos en algunos estudios.⁹⁹

Manifestaciones oculares en la artritis reumatoide (AR): Las manifestaciones oculares de la AR son más prevalentes en pacientes con enfermedad activa y grave, así como en aquellos con complicaciones extraarticulares. El síndrome del ojo seco, o queratoconjuntivitis seca, es la manifestación ocular más común y afecta entre el 10 y el 35% de los pacientes con AR. No se ha establecido ninguna correlación entre la gravedad de los síntomas y la actividad de la enfermedad.

Presentaciones clínicas:

- Más allá del ojo seco, otras manifestaciones oculares asociadas con la AR incluyen:
- Epiescleritis: Inflamación de la epiesclerótica, la capa superficial de la esclerótica (parte blanca del ojo).
- Escleritis: Inflamación de la propia esclerótica.
- Úlceras corneales periféricas: Úlceras (llagas) en la periferia de la córnea (parte frontal clara del ojo).

Asociación con la actividad de la enfermedad: Tanto la epiescleritis como la escleritis se asocian con la actividad de la enfermedad en la AR.

Algunas consideraciones adicionales si bien no se comprenden completamente los mecanismos exactos que subyacen a las manifestaciones oculares en la AR, se cree que los procesos mediados por el sistema inmunológico desempeñan un papel importante. El diagnóstico y tratamiento tempranos de estas manifestaciones pueden ayudar a prevenir el deterioro de la visión y otras complicaciones.¹⁰⁰

2.2.14 Diagnóstico de artritis reumatoide

Diagnóstico temprano de la artritis reumatoide (AR): Lograr un diagnóstico temprano de la AR depende de tres elementos clave:

- **Accesibilidad:** Los pacientes deben tener acceso a servicios médicos y de diagnóstico adecuados.
- **Sospecha clínica:** los proveedores de atención médica necesitan un alto índice de sospecha basado en las características de presentación de la enfermedad.
- **Pruebas serológicas juiciosas:** Las pruebas serológicas, como el factor reumatoide (RF) y los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA), deben usarse estratégicamente para respaldar un diagnóstico clínico, no solo definirlo.

Escenarios clínicos sugestivos de AR:

- Poliartritis persistente: dolor, hinchazón y rigidez en las articulaciones que duran al menos 12 semanas y que generalmente afectan a varias articulaciones.
- Antecedentes familiares: pacientes con un familiar de primer grado diagnosticado con AR, que presenta en particular síntomas articulares crónicos en las articulaciones interfalángica proximal (IFP), metacarpofalángica (MCF), muñeca y metatarsofalángica (MTF) (excluyendo la columna inferior y las articulaciones interfalángicas distales)..
- Síndrome del túnel carpiano: síndrome del túnel carpiano de nueva aparición acompañado de hinchazón e inflamación de la muñeca.
- Poliartritis simétrica aditiva: poliartritis simétrica, crónica y progresiva que afecta las articulaciones IFP, MCF, muñeca y MTF.

Criterios de clasificación: Cumplir con los criterios establecidos para el diagnóstico de AR.

Características necesarias para el diagnóstico temprano:

- Dolor y rigidez en las articulaciones: síntomas que mejoran con la actividad.
- Hinchazón o derrame articular: Presencia de hinchazón o acumulación de líquido dentro de la articulación.
- Posible Calor o Eritema: Aumento de temperatura o enrojecimiento de las articulaciones afectadas.

Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010: Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) de 2010 representan un cambio significativo hacia el diagnóstico más temprano de la AR. Estos criterios incorporan características inflamatorias y marcadores serológicos (RF y ACPA) para facilitar la identificación más temprana de la enfermedad. Por el contrario, los criterios más antiguos dependían en gran medida de características establecidas de la enfermedad, como cronicidad, presencia de nódulos reumatoides y evidencia radiográfica de erosiones. Los criterios ACR/EULAR de 2010 asignan mayor peso a factores como la afectación de múltiples articulaciones, títulos altos de RF y ACPA, y menos énfasis en los reactivos de fase aguda (ESR o CRP), la duración de la enfermedad y la afectación de grandes articulaciones solas. Se requiere una puntuación de seis puntos o más para clasificar a un paciente con AR según estos criterios.³²

Criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 para artritis reumatoide	
Patrón articular	Puntaje
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (excluir articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (excluir articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR o ACPA positivo bajo (≤ 3 veces el límite superior de la normalidad)	2
FR o ACPA positivo alto (> 3 veces el límite superior de la normalidad)	3

Duración de los síntomas	
< de 6 semanas	0
≥ de 6 semanas	1
Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG alterada	1

2.2.15 Diagnóstico diferencial de artritis reumatoide

Diferenciar la AR de otras afecciones inflamatorias y no inflamatorias es crucial para un tratamiento óptimo del paciente. Aquí hay un desglose de algunos diferenciales clave:

Espondiloartritis (periférica):

- Similitudes: Ambos pueden presentarse con dolor y rigidez en las articulaciones periféricas, particularmente en las extremidades inferiores. En ambos se puede observar rigidez matutina y dolor de espalda inflamatorio.
- Diferencias: La SpA a menudo afecta las articulaciones sacroilíacas y tiene una prueba HLA-B27 positiva en una proporción significativa de pacientes. La afectación de las articulaciones periféricas tiende a ser asimétrica y oligoarticular (afecta a pocas articulaciones) en las SpA, mientras que la AR es típicamente simétrica y poliarticular (afecta a múltiples articulaciones).

Artritis psoriásica (APs):

- Similitudes: Ambos pueden causar dolor, hinchazón y deformidades en las articulaciones. La afectación de la articulación interfalángica distal (IFD) (que afecta las puntas de los dedos de manos y pies) es más común en la PsA, pero también puede ocurrir en la AR.
- Diferencias: La PsA se presenta frecuentemente con distrofia ungueal (picaduras, decoloración o separación de la uña del lecho ungueal) y antecedentes personales o familiares de psoriasis. Si bien ambos pueden tener entesitis (inflamación de las inserciones de tendones o ligamentos), la PsA tiene predilección por entesis específicas como el tendón de Aquiles.

Lupus eritematoso sistémico (LES):

- Similitudes: Ambos pueden provocar fatiga, fiebre y malestar. Los autoanticuerpos están presentes en ambas enfermedades.
- Diferencias: El LES tiene una gama más amplia de manifestaciones extraarticulares como erupción en mariposa, fotosensibilidad y pleuresía (inflamación del revestimiento pulmonar). El perfil serológico difiere, siendo los anticuerpos antinucleares (ANA) más prevalentes en el LES, mientras que la AR se asocia con el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA).

Polimiositis/Dermatomiositis:

- Similitudes: Ambos pueden causar debilidad muscular y dolor en las articulaciones.
- Diferencias: La debilidad muscular es la característica predominante en la polimiositis/dermatomiositis, mientras que el dolor articular suele ser secundario. Las enzimas musculares elevadas (creatina quinasa) se observan con más frecuencia en estas afecciones en comparación con la AR.

Artritis reactiva:

- Similitudes: Ambos pueden presentarse con artritis inflamatoria aguda después de una infección previa, particularmente genitourinaria o gastrointestinal.
- Diferencias: La artritis reactiva suele tener un inicio rápido y afectación articular asimétrica, y a menudo afecta articulaciones grandes como las rodillas y los tobillos. Tiende a ser autolimitada en comparación con la naturaleza progresiva crónica de la AR.

Fibromialgia:

- Similitudes: Ambos pueden causar dolor y rigidez generalizados. La fatiga es un síntoma común en ambos.
- Diferencias: La fibromialgia carece de signos objetivos de inflamación, como hinchazón, calor o enrojecimiento de las articulaciones que se observan en la AR. Los puntos sensibles son característicos de la fibromialgia y no están presentes en la AR.

Osteoartritis (OA):

- Similitudes: Ambos pueden causar dolor y rigidez en las articulaciones.
- Diferencias: la OA generalmente afecta las articulaciones que soportan peso, como las rodillas y las caderas, mientras que la AR puede afectar cualquier articulación. La rigidez matinal en la OA suele durar menos de 30 minutos, mientras que en la AR puede durar horas. Los hallazgos radiológicos son distintivos: la OA muestra estrechamiento del espacio articular y osteofitos (espolones óseos), mientras que la AR demuestra erosiones y osteopenia yuxtaarticular (pérdida de hueso cerca de la articulación).

Consideraciones adicionales:

- Artritis viral: las infecciones virales agudas pueden causar dolor e hinchazón transitorios en las articulaciones, imitando la AR. Sin embargo, el curso clínico suele ser autolimitado y las pruebas serológicas para AR son negativas.
- Gota: los ataques agudos de gota pueden causar dolor e hinchazón repentinos en las articulaciones, que a menudo afectan la primera articulación metatarsal (base del dedo gordo del pie). El análisis del líquido articular revela la presencia de cristales de urato, lo que la diferencia de la AR.

2.2.16 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales

La selección del objetivo terapéutico en la artritis reumatoide (AR) es un proceso individualizado. Esto está impulsado por un consenso entre el paciente y el médico, considerando resultados alcanzables informados por el paciente. Los objetivos de los resultados alcanzables informados por el paciente pueden abarcar varios aspectos, como la remisión de la enfermedad, la baja actividad de la enfermedad, la prevención del daño estructural de las articulaciones, la mitigación de la discapacidad funcional, la reducción de la mortalidad y la minimización de los eventos cardiovasculares. En la AR establecida, es primordial lograr rápidamente un control estricto de la enfermedad. Esto requiere evaluaciones frecuentes de los pacientes y ajustes del tratamiento hasta que se alcance y mantenga el objetivo acordado.¹⁰¹

2.2.16.1 Metotrexato

El metotrexato comenzó como un tratamiento contra el cáncer en dosis altas (alrededor de 1 gramo) dirigido a una enzima específica (DHFR) en la vía del folato. Sin embargo, sorprendentemente mostró eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en dosis mucho más bajas (15-25 mg por semana).

El mecanismo de dosis altas para el cáncer implica bloquear la producción de purinas, detener la división celular y, en última instancia, provocar la muerte celular. Este efecto puede contrarrestarse con altas dosis de calcio o ácido fólico. Curiosamente, los beneficios del metotrexato en dosis bajas en la AR no se ven afectados por el ácido fólico, que a menudo se incluye en el tratamiento de la AR para disminuir los efectos secundarios. Esto sugiere que la supresión de purinas podría no ser la principal forma en que actúa el metotrexato en la AR, y probablemente exista otro mecanismo responsable de su eficacia.¹⁰²

La principal hipótesis actual sobre la eficacia del metotrexato en pacientes con AR se centra en la vía de señalización de la adenosina. El ATP intracelular se puede convertir en adenosina a través de dos rutas principales¹⁰³:

- Descomposición intracelular: el ATP se metaboliza a adenosina a través de enzimas intracelulares. Esta vía implica la inhibición de la adenosina desaminasa (ADA) por AICAR, lo que conduce a un aumento de los niveles de adenosina intracelular y extracelular. El propio AICAR se genera por la inhibición de ATIC por la adenosina.
- Descomposición extracelular: la adenosina extracelular se genera principalmente a través de la siguiente cascada:

El ATP se transporta fuera de la célula mediante transportadores de ATP. Las ectoenzimas, específicamente la nucleósido trifosfato fosfohidrolasa (NTTPasa o CD39), desfosforilan el ATP extracelular a ADP y luego a AMP. La ecto-5'nucleotidasa (CD73) escinde aún más el AMP en adenosina. Esta adenosina extracelular puede entonces:

- Activa la señalización celular a través de los receptores de adenosina.

- Ser metabolizado aún más a inosina por la adenosina desaminasa.

2.2.16.2 Leflunomida

La leflunomida es un medicamento clasificado como profármaco. Tras la administración oral y la absorción, sufre una rápida conversión a su metabolito activo, teriflunomida (A77 1726). La teriflunomida ejerce su efecto antiproliferativo al inhibir la síntesis de novo de pirimidina mediante el bloqueo específico de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH). Los linfocitos T, que se sabe que se activan en la patogénesis de la AR, dependen críticamente de la síntesis de pirimidina para su proliferación. La inhibición de esta vía por parte de la leflunomida detiene eficazmente la proliferación de células T.¹⁰⁴

Aprobada por la FDA en 1998 para el tratamiento de la AR activa, seguida de una adopción más amplia en todo el mundo desarrollado en 2000, la leflunomida fue recibida calurosamente por médicos y pacientes como una nueva opción terapéutica para personas que demostraron una respuesta inadecuada a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad establecidos. (FAME). Múltiples ensayos controlados aleatorios (ECA) de fase III han comparado la leflunomida con otras monoterapias con FARME, demostrando una eficacia equivalente en términos de resultados informados por los pacientes (PRO), marcadores bioquímicos inflamatorios y progresión radiográfica del daño articular en varios momentos (3, 6, 12 y 24 meses).¹⁰⁵

2.2.16.3 Glucocorticoides

La administración de glucocorticoides (GC) ejerce un efecto inmunosupresor dosis dependiente, disminuyendo la activación, proliferación, diferenciación y supervivencia de varios tipos de células inflamatorias. Las dosis más altas de GC amplifican estos efectos así como los efectos adversos. En la AR, dosis más bajas son suficientes para lograr eficacia.

Curiosamente, a pesar de una disminución en el número absoluto de subconjuntos de células inflamatorias específicas, el recuento total de glóbulos blancos puede aumentar. Este fenómeno se puede atribuir a la regulación negativa mediada por GC de las moléculas de adhesión en los leucocitos. Esta reducción dificulta la migración de neutrófilos desde el torrente sanguíneo a los tejidos, lo que lleva a un aumento paradójico de los niveles circulantes de neutrófilos. En particular, todos los subconjuntos de leucocitos, excepto las células B, presentan una disminución en número después de la administración de GC. Además, los GC se dirigen específicamente a las células T colaboradoras 1 (Th1), lo que lleva a su inhibición. Esto se traduce en una reducción en la producción de citocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina (IL)-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, factor de necrosis tumoral- α , interferón- γ e IL-17. Esta supresión de la liberación de citocinas proinflamatorias contribuye al efecto antiinflamatorio general de los GC.¹⁰⁶

2.2.16.4 Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina (HCQ) cuenta con una larga historia de uso en la AR, pero su impacto modificador de la enfermedad parece modesto. Con la introducción de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (csDMARD) sintéticos convencionales más eficaces como el metotrexato (MTX), la monoterapia con HCQ ya no es el tratamiento de primera línea preferido para los pacientes con AR.

Sin embargo, algunas pruebas sugieren un posible efecto sinérgico cuando la HCQ se combina con MTX. Intrigados por la posibilidad de los beneficios metabólicos de la HCQ en el tratamiento de la AR, realizamos una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar la literatura actual sobre la influencia de la HCQ en el perfil metabólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en personas con AR.¹⁰⁷

2.2.17 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

La vía de señalización JAK-STAT es una cascada de señalización intracelular altamente conservada que orquesta diversos procesos celulares, incluida la inmunidad innata y adaptativa, la proliferación celular, la diferenciación y la muerte celular programada (apoptosis). La unión del ligando desencadena la activación de la vía. Estos ligandos abarcan interleucinas, interferones, hormonas y factores de crecimiento. La unión se produce a receptores transmembrana específicos, como los receptores de citoquinas, los receptores acoplados a proteína G (GPCR), los receptores tirosina quinasas (RTK) y los receptores de hormonas homodiméricas. En última instancia, la vía culmina en la transcripción de genes diana.

Tres actores clave gobiernan esta vía: JAK, STAT y receptores de la superficie celular. Las JAK son una familia de cuatro tirosina quinasas citoplasmáticas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que se asocian selectivamente con los dominios citoplasmáticos de los receptores celulares. JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de forma ubicua, mientras que la expresión de JAK3 está restringida principalmente a células hematopoyéticas.

La vía JAK-STAT desempeña un papel fundamental en la transducción de señales de numerosas citocinas fundamentales implicadas en la patogénesis de la AR y otros trastornos inflamatorios. Dado su papel central en las respuestas inmunes y su asociación con múltiples receptores de citoquinas, la inhibición de JAK surgió como una estrategia terapéutica prometedora en enfermedades autoinmunes.

Los inhibidores de JAK (JAKi) representan una nueva clase de fármacos biodisponibles por vía oral desarrollados en la última década. Suprimen directamente la actividad enzimática de los miembros de la familia JAK, bloqueando así la señalización JAK-STAT. Si bien los FARME biológicos existentes se dirigen eficazmente a citoquinas individuales, son proteínas grandes que pueden inducir inmunogenicidad y requieren administración mediante infusión intravenosa o inyección subcutánea. Por el contrario, los inhibidores de JAK son moléculas pequeñas con biodisponibilidad oral, lo que permite la supresión simultánea de múltiples acciones de citocinas.

Hasta la fecha, cinco inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, peficitinib y filgotinib) han recibido aprobación para el tratamiento de la AR.¹⁰⁸

2.2.17.1 Tofacitinib

Tofacitinib funciona inhibiendo las enzimas Janus quinasa (JAK1 y JAK3). Las JAK son una familia de tirosina quinasas intracelulares que desempeñan un papel fundamental en la vía de señalización JAK-STAT. Esta vía es esencial para estimular la hematopoyesis (producción de células sanguíneas) y regular la función de las células inmunitarias. Cuando el ligando (citocina o factor de crecimiento) se une a sus receptores afines en la superficie celular, las JAK se activan. Esta activación conduce a la fosforilación de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Los STAT fosforilados luego se trasladan al núcleo, donde regulan la expresión de genes específicos y, en última instancia, influyen en la actividad intracelular¹⁰⁹.

- La inhibición de las JAK por parte de tofacitinib interrumpe esta cascada de señalización. Esto previene la expresión genética mediada por citoquinas o factores de crecimiento y la actividad intracelular posterior dentro de las células inmunes. En consecuencia, tofacitinib puede provocar:
- Una reducción de las células asesinas naturales CD16/56+ circulantes, un tipo de linfocito citotóxico.
- Disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA), que son anticuerpos implicados en la respuesta inmune humoral.
- Niveles más bajos de proteína C reactiva (PCR), un marcador inflamatorio.
- Paradójicamente, un aumento de células B.

2.2.17.2 Baricitinib

Baricitinib exhibe inhibición selectiva de JAK. Los estudios in vitro e in vivo que utilizan modelos de artritis en roedores han demostrado que baricitinib inhibe reversiblemente JAK1 y JAK2 con alta potencia, inhibe moderadamente TYK2 y tiene un efecto mínimo sobre JAK3. Esto se traduce en administración oral a través de tabletas.

- Inhibición de JAK1: Baricitinib suprime la señalización de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y los interferones tipo I (IFN) junto con el interferón gamma (IFN- γ).
- Inhibición de JAK2: esta acción modera la actividad de factores de crecimiento como la eritropoyetina, la trombopoyetina y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Las aprobaciones de tratamiento para baricitinib varían geográficamente. Fuera de los Estados Unidos, está indicado para pacientes con AR en los que no han funcionado los FAME sintéticos

convencionales (csDMARD). En los EE. UU., la aprobación es para pacientes con AR que no respondieron adecuadamente a la terapia con inhibidores del TNF.

El perfil de inhibición selectiva de JAK1/2 de baricitinib lo convierte en un tratamiento candidato para enfermedades autoinflamatorias impulsadas por la producción y señalización de IFN (interferonopatías). Esto se debe a que los IFN de tipo I envían señales parcialmente a través de JAK1. Baricitinib, disponible comercialmente en Europa para la dermatitis atópica, se dirige a citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que se cree que desempeñan un papel en esta afección.

Además, baricitinib se ha mostrado prometedor en el tratamiento de las manifestaciones autoinmunes de la candidiasis mucocutánea crónica asociada con mutaciones de ganancia de función en el transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1).¹¹⁰

2.2.17.3 Upadacitinib

Upadacitinib exhibe selectividad *in vitro* para la inhibición de JAK1. Esto se traduce en una supresión eficaz de las vías de señalización impulsadas por la IL-6 y el interferón gamma (IFN- γ), con un impacto reducido en el agotamiento de las células asesinas naturales (NK) en comparación con tofacitinib. Upadacitinib se administra en forma de tableta oral de liberación prolongada de 15 mg una vez al día.¹¹¹

Al igual que baricitinib, la selectividad JAK1 de upadacitinib lo convierte en un candidato terapéutico potencial para las interferonopatías. Se trata de enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por una producción y señalización desreguladas de IFN tipo I, que depende parcialmente de JAK1 para sus efectos. Upadacitinib ha recibido aprobación regulatoria para una gama más amplia de afecciones, incluida la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica, la dermatitis atópica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

2.2.17.4 Filgotinib

Galápagos fue pionero en filgotinib, un inhibidor selectivo de JAK1, mediante un enfoque de detección dirigido. Se analizó una biblioteca de compuestos centrados en quinasas de BioFocus frente al dominio de quinasas JAK1 aislado mediante un ensayo bioquímico *in vitro*. Los compuestos que superaban el 75 % de inhibición se evaluaron adicionalmente para determinar su potencia (valores de CI50). Este proceso condujo a la identificación de una estructura central de triazolopiridina como una pista inicial prometedora. A través de una serie de modificaciones químicas, filgotinib (GLPG0634) surgió como el inhibidor de JAK1 más selectivo de la serie.

La ventaja teórica de la selectividad JAK1 de filgotinib radica en una toxicidad potencialmente reducida en comparación con inhibidores JAK más amplios. Sin embargo, debido a la naturaleza

heterodimérica de las enzimas JAK (lo que significa que pueden asociarse entre sí) y al perfil farmacológico único de filgotinib, predecir su perfil de toxicidad exacto sigue siendo un desafío.

Si bien se han observado algunas variaciones en parámetros de células sanguíneas específicas, un juicio definitivo sobre la seguridad clínica de filgotinib en relación con otros inhibidores de JAK espera la exposición en poblaciones de pacientes mucho más grandes. De manera similar, evaluar su eficacia relativa requeriría ensayos clínicos directos con los inhibidores de JAK existentes.

A pesar de estas incertidumbres, los datos de los ensayos clínicos de filgotinib han sido prometedores y han demostrado una eficacia comparable a la de otros inhibidores de JAK. Es probable que el futuro depare una gama cada vez mayor de inhibidores de JAK aprobados para uso clínico. Sin embargo, diferenciar los perfiles de seguridad y eficacia entre estos diversos agentes puede resultar una tarea compleja.¹¹²

2.2.18 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

La nomenclatura estandarizada para una clase de productos biofarmacéuticos conocidos como anticuerpos terapéuticos utilizados en el tratamiento de trastornos autoinmunes. Los productos biofarmacéuticos son moléculas complejas derivadas o diseñadas mediante sistemas biológicos. Los trastornos autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmune desregulada, donde el sistema inmunológico del cuerpo ataca erróneamente a los tejidos sanos.

El sufijo añadido al nombre del fármaco transmite información estructural específica¹¹³:

- "-cept": este sufijo indica una proteína de fusión, creada combinando un receptor de la superficie celular con el dominio Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IgG1).
- "-mab": Esto simplemente indica un anticuerpo monoclonal (mAb). Los mAb son proteínas del sistema inmunológico altamente específicas producidas en laboratorio y diseñadas para atacar moléculas particulares.
- "-ximab": Esto significa un mAb quimérico. Los anticuerpos quiméricos se construyen a partir de una combinación de componentes de anticuerpos humanos y animales.
- "-zumab": este sufijo indica un mAb humanizado. Los mAb humanizados se derivan de mAb quiméricos, pero se han sometido a ingeniería adicional para reemplazar las secuencias derivadas de animales con secuencias humanas, lo que podría reducir la inmunogenicidad (la capacidad de desencadenar una respuesta inmune contra el fármaco).
- "-umab": Esto indica un mAb completamente humano, diseñado enteramente a partir de material genético humano.

Estrategias terapéuticas para la inhibición de citocinas: Se han establecido tres enfoques principales para regular negativamente o inhibir las funciones efectoras de las citocinas in vivo:

Antagonistas de receptores solubles: son versiones truncadas de receptores de la superficie celular que carecen de los dominios transmembrana e intracelular. A pesar de este truncamiento, conservan una afinidad de unión comparable a la de los receptores de longitud completa para sus citoquinas diana. El ejemplo prototípico es el etanercept, una proteína de fusión que combina el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) p75 con la porción Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IgG1). Los antagonistas de receptores solubles como el etanercept se unen a las citoquinas diana en el suero, impidiendo su interacción con los receptores de la superficie celular. Estas proteínas de fusión requieren una vida media en circulación de varios días para lograr eficacia terapéutica. La vida media prolongada de etanercept en comparación con el receptor soluble natural se atribuye a su estrecha unión al dominio IgG-Fc.¹¹⁴

Anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos a citoquinas o sus receptores: este enfoque utiliza mAb con una afinidad aún mayor por citoquinas específicas en comparación con receptores solubles como etanercept. Los mAb terapéuticos utilizados en reumatología suelen consistir en el dominio Fc de la IgG1 humana (a veces IgG4) unido a fragmentos Fab quiméricos, humanizados o completamente humanos. Los ejemplos de enfermedades reumatológicas incluyen infliximab, adalimumab, ustekinumab y secukinumab. Además, se han desarrollado certolizumab, un fragmento Fab pegilado (PEGilado) que carece de un dominio Fc, y otros anticuerpos terapéuticos derivados de IgG2 e IgG4.

Proteínas antagonistas del receptor de la superficie celular: son proteínas biológicamente inactivas producidas de forma recombinante que se unen competitivamente al receptor de la superficie celular de la citoquina, previniendo la interacción de la citoquina. Los ejemplos en reumatología incluyen anakinra y rilonacept, que son antagonistas recombinantes del receptor de interleucina (IL)-1. Brodalumab, un anticuerpo anti-receptor de IL-17, es un ejemplo de otro mAb dirigido a un receptor.¹¹⁵

2.2.18.1 Anti TNF

Cinco inhibidores del TNF se han convertido en piedras angulares del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y otros trastornos reumáticos e inmunomediados a nivel mundial. Estos agentes han sido objeto de una evaluación exhaustiva a través de numerosos ensayos clínicos, otros estudios y metanálisis.

Por ejemplo, una revisión sistemática y un metanálisis que investigaron los agentes bloqueadores del TNF en la AR demostraron que, como monoterapia, estos medicamentos mostraron una eficacia comparable y respuestas clínicas similares al metotrexato. Sin embargo, cuando se combinaron con metotrexato, los inhibidores del TNF produjeron resultados superiores en comparación con el metotrexato solo. Esto resalta el efecto sinérgico de combinar un bloqueador del TNF con metotrexato, lo que lleva a una estrategia de tratamiento más eficaz que cualquiera de los fármacos utilizados individualmente. Además, el análisis indicó un perfil de seguridad favorable para los bloqueadores del TNF en comparación con el metotrexato.¹¹⁶

Etanercept: es una proteína de fusión diseñada utilizando tecnología de ADN recombinante. Consiste en el dominio del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) unido al fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IgG1). El mecanismo de acción de etanercept implica la unión al factor de necrosis tumoral (TNF), inhibiendo así su interacción con los receptores de la superficie celular. El TNF es una citocina crítica que se sabe que desempeña un papel destacado en los procesos inflamatorios y el daño articular asociado observado en la artritis reumatoide (AR), la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), la espondilitis anquilosante (EA) y la psoriasis en placas.

Infliximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico (mAb) dirigido al factor de necrosis tumoral (TNF). El término "quimérico" significa que el anticuerpo se construye a partir de componentes tanto humanos como de ratón. En infliximab, las regiones variables del fragmento de unión al antígeno (fragmento Fv), específicamente la región variable de la cadena ligera kappa (VK) y la región variable de la cadena pesada (VH), se derivan de un anticuerpo de ratón. Por el contrario, la región constante, el dominio Fc, es de origen humano. La administración de infliximab se realiza mediante infusión intravenosa, generalmente a intervalos de seis semanas después del establecimiento de una concentración del fármaco en estado estacionario.

Las agencias reguladoras, incluida la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), han aprobado una versión biosimilar de infliximab disponible por vía subcutánea. Esta formulación subcutánea también está disponible en Canadá y Corea.

Infliximab demuestra eficacia en el tratamiento de diversas afecciones, incluida la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Adalimumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante (mAb) totalmente humano administrado por vía subcutánea. A diferencia del infliximab, no requiere infusión intravenosa. El esquema de dosificación recomendado es quincenal (cada dos semanas).

Debido a su estructura totalmente humana, adalimumab se asocia con un riesgo potencialmente menor de inmunogenicidad (formación de anticuerpos antidrogas) en comparación con infliximab. Sin embargo, la formación de anticuerpos antifármaco aún puede ocurrir con adalimumab, particularmente el tipo neutralizante dirigido al idiotipo del anticuerpo. Este riesgo puede mitigarse mediante la coadministración con metotrexato.¹¹⁷

Adalimumab tiene un amplio espectro de indicaciones aprobadas, que incluyen: Artritis reumatoide, Psoriasis en placas, Enfermedad de Crohn (adulta y pediátrica), Colitis ulcerosa, Artritis psoriásica, Hidradenitis supurativa, Espondilitis anquilosante, Artritis idiopática juvenil poliarticular, Intermedia no infecciosa, posterior y panuveítis.

Las versiones biosimilares de adalimumab han recibido aprobación regulatoria en numerosos países y regiones, incluidos India, Canadá, Europa y Estados Unidos.¹¹⁸

Certolizumab Pegol: es un fragmento de anticuerpo humanizado pegilado dirigido al TNF-alfa. Es un fragmento Fab', una porción diseñada específicamente de la molécula de anticuerpo que carece de la región Fc. Luego, este fragmento se une covalentemente al polietilenglicol (PEG). Certolizumab pegol neutraliza el TNF-alfa tanto soluble como unido a la membrana.

La inyección subcutánea es la vía de administración de certolizumab pegol, con un calendario de dosificación recomendado quincenal (cada dos semanas). Para algunos pacientes que reciben terapia de mantenimiento, puede resultar eficaz ampliar el intervalo entre inyecciones a cuatro semanas.¹¹⁹

Certolizumab pegol ha recibido aprobación formal en los Estados Unidos para: artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y se ha informado su uso no autorizado para uveítis y colitis ulcerosa.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha ampliado la etiqueta aprobada para certolizumab pegol, convirtiéndolo en el primer agente anti-TNF potencialmente adecuado para su uso durante el embarazo y la lactancia en mujeres con enfermedades reumáticas crónicas. Esta aprobación se basa en datos de dos ensayos clínicos.

Al igual que otros inhibidores del TNF, el certolizumab pegol está disponible en todo el mundo.

Golimumab: es un anticuerpo monoclonal humano (mAb) que pertenece a la subclase IgG1 kappa. Se dirige específicamente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) humano y neutraliza su actividad biológica. Golimumab se une a las formas soluble y transmembrana del TNF-alfa humano, inhibiendo eficazmente su función. La administración de golimumab se realiza mediante inyección subcutánea mensual.

Golimumab ha sido aprobado para su uso en varios países para tratar varias afecciones, entre ellas: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa.

2.2.18.2 Anti IL-6

IL-6 una citocina pleiotrópica con propiedades proinflamatorias y profibróticas

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina conocida por sus diversas funciones biológicas (pleiotrópica). Originalmente identificado por su papel en la diferenciación de las células B, ejerce una amplia gama de efectos en las respuestas inmunes, la inflamación, la producción de células sanguíneas (hematopoyesis) e incluso el desarrollo de tumores (oncogénesis). Curiosamente, la IL-6 puede exhibir propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias.¹²⁰

Vías de activación y señalización celular: La IL-6 activa varios tipos de células inmunitarias, incluidas las células T, las células B, los macrófagos y los osteoclastos. Desempeña un papel central en la respuesta de fase aguda del hígado durante la inflamación. Junto con el TNF-alfa y la IL-1, la IL-6 promueve la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y

metaloproteinasas, ambas implicadas en la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) y la descomposición de los tejidos.

IL-6 interactúa con dos componentes del receptor: Receptor alfa de IL-6 (IL-6R α): esta subunidad del receptor se une a la IL-6 pero carece de capacidad de señalización por sí sola.

Glicoproteína 130 (gp130): esta subunidad receptora ubicua transmite señales tras la interacción con el complejo IL-6/IL-6R α . Esta formación compleja conduce a la activación genética y a una cascada de respuestas celulares.

La señalización a través del sistema IL-6 puede ocurrir a través de tres vías distintas: Señalización cis clásica: esta vía implica la unión de IL-6 a complejos IL-6R α /gp130 unidos a la membrana en las células diana. Este se considera el modo "clásico" de señalización de IL-6.¹²¹

- Transseñalización soluble: en esta vía, la IL-6 soluble unida al IL-6R α liberado puede activar células que expresan gp130 en su superficie, incluso en ausencia de IL-6R α unido a la membrana. Esto permite que los complejos IL-6/IL-6R α circulantes ejerzan efectos más amplios.
- Transpresentación: las células dendríticas (DC), un tipo de célula presentadora de antígenos, pueden mostrar IL-6 unida a su superficie IL-6R α . Luego, este complejo puede interactuar con la gp130 en las células T, activando la señalización en estas células inmunes.

Expresión diferencial y roles funcionales de los componentes del receptor:

El patrón de expresión de los componentes del receptor de IL-6 determina el tipo de vía de señalización activada:

IL-6R α : esta subunidad se expresa en un número limitado de tipos de células, principalmente células hematopoyéticas y células hepáticas (hepatocitos). Se cree que es responsable de la vía clásica, asociada con la respuesta de fase aguda, la defensa contra infecciones y la regeneración de tejidos.

gp130: esta subunidad se expresa ampliamente en la mayoría de los tipos de células. La vía de transseñalización soluble, que se cree que es más crucial para la inflamación, utiliza gp130.

IL-6 en inmunidad e inflamación:

- La IL-6 desempeña un papel regulador en el sistema inmunológico, particularmente en el desarrollo y función de las células T y B. También activa los macrófagos, esenciales para eliminar patógenos, y los osteoclastos, implicados en la remodelación ósea. Además, la IL-6 es un mediador clave de la respuesta de fase aguda en el hígado durante la inflamación.
- Al igual que el TNF-alfa y la IL-1, la IL-6 promueve la producción de VEGF y metaloproteinasas, contribuyendo a los procesos inflamatorios. En colaboración con el factor de crecimiento transformante (TGF)-beta, la IL-6 también influye en el desarrollo

de células T reguladoras, un subconjunto que ayuda a amortiguar las respuestas inmunitarias.

- La IL-6, al igual que la IL-1, está implicada en la inflamación tanto sistémica como localizada, a menudo acompañada de síntomas como fiebre, fatiga y pérdida de apetito. También puede alterar los niveles de proteínas de fase aguda en la sangre, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno.

IL-6 y enfermedades autoinmunes:

- Los niveles elevados de IL-6 se han relacionado con la patogénesis de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR). En la AR, la IL-6 se expresa en el tejido sinovial (revestimiento de las articulaciones) y contribuye a varios procesos patológicos:
- Aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, favoreciendo la infiltración de células inmunitarias en la articulación.
- Maduración de los osteoclastos, que conduce a la erosión ósea, un sello distintivo de la AR.
- Características sistémicas de la AR, que incluyen fatiga, disfunción cognitiva y cambios metabólicos.¹²²

Tocilizumab: un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor de IL-6 (mAb) que pertenece a la clase de inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1). Está diseñado específicamente para apuntar al receptor de interleucina-6 (IL-6R). El proceso de ingeniería para tocilizumab implica injertar las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de un mAb anti-IL-6R humano derivado de ratón en una estructura de anticuerpo IgG1 humano.

Mecanismo de acción: Tocilizumab se une tanto a las formas solubles como a las unidas a membrana del receptor de IL-6 humano. Al hacerlo, impide que la citoquina IL-6 natural se una a su receptor. Esto bloquea eficazmente la señalización de IL-6 y sus efectos biológicos posteriores.¹²³

Sarilumab: es un anticuerpo monoclonal (mAb) recombinante totalmente humano que pertenece a la clase de inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1). Al igual que el tocilizumab, se dirige tanto a las formas solubles como a las unidas a la membrana del receptor de interleucina-6 (IL-6R).

Mecanismo de acción:

Al unirse al receptor de IL-6, sarilumab evita que la citocina natural IL-6 interactúe con su receptor. Esto inhibe eficazmente la señalización de IL-6 y sus efectos biológicos posteriores, reflejando el mecanismo de acción observado con tocilizumab.¹²⁴

2.2.18.3 Abatacept

Es una proteína de fusión dirigida a la coestimulación de células T en enfermedades autoinmunes

Abatacept es un agente biológico empleado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. Actúa interfiriendo con una vía crítica implicada en la activación de las células T. Los investigadores también están investigando su eficacia en otras enfermedades reumáticas.

La vía coestimuladora en la activación de las células T:

Dos moléculas, CD28 y CTLA-4 (CD152), desempeñan un papel crucial en la regulación de la activación y función de las células T. Facilitan la comunicación entre las células T y las células presentadoras de antígenos (APC). CD28 y CTLA-4 interactúan con sus respectivos ligandos, CD80 y CD86 (también conocidos como B7-1 y B7-2), expresados en la superficie de las APC.¹²⁵

Unión de CD28: Se ha demostrado que la unión de CD28 a su ligando disminuye la actividad de las células T reguladoras (Tregs), células que amortiguan las respuestas inmunitarias, y al mismo tiempo aumenta la actividad de las células T efectoras, que impulsan las respuestas inmunitarias.¹²⁶

Unión a CTLA-4: por el contrario, la unión a CTLA-4 podría en última instancia activar las células T efectoras sin suprimir las Treg.

Por lo tanto, la manipulación de estas vías puede afectar significativamente la función del sistema inmunológico.

Mecanismo de acción de Abatacept: es una molécula de diseño, una proteína de fusión soluble. Combina el dominio extracelular de CTLA-4 con la porción Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1), creando CTLA4-Ig. Al unirse a CD80 y CD86 en las APC, abatacept impide que CD28 interactúe con sus ligandos. Esto bloquea eficazmente la señal coestimuladora necesaria para la activación completa de las células T.

2.2.18.4 Rituximab

Terapias dirigidas a células B para el tratamiento de diversos trastornos mediados por el sistema inmunológico: Los agentes biológicos que se dirigen a las células B se han convertido en la piedra angular del tratamiento de numerosas enfermedades reumáticas y otras enfermedades inmunomediadas. Estos agentes se pueden clasificar en dos clases principales según su mecanismo de acción¹²⁷:

- Agentes de agotamiento de células B: Estos agentes, como el rituximab, agotan directamente las células B de la circulación y los órganos linfoides. Esto se puede lograr dirigiéndose a antígenos de superficie de células B específicos.
- Inhibidores del factor activador de células B (BAFF): estos agentes, ejemplificados por belimumab, inhiben la actividad de BAFF, un factor crítico de supervivencia y activación de las células B. Al prevenir la señalización mediada por BAFF, estos agentes suprimen indirectamente la función de las células B.

Más allá de su conocido papel en la producción de anticuerpos, las células B poseen diversas funciones inmunorreguladoras:

- Presentación de antígenos: las células B pueden procesar y presentar antígenos a las células T, facilitando la activación de las células T y las respuestas inmunes adaptativas.
- Coestimulación de células T: las células B expresan moléculas coestimuladoras que interactúan con los receptores de las células T, lo que mejora aún más la activación de las células T.

Producción de citocinas proinflamatorias: las células B pueden secretar una variedad de citocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina (IL) -1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12. Estas citocinas desempeñan un papel importante en la regulación y amplificación de las respuestas inmunitarias.

Mediadores inflamatorios adicionales: las células B también pueden contribuir a la inflamación al producir factores como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) y el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF).

Por lo tanto, al atacar las células B o sus factores activadores, los agentes biológicos pueden modular eficazmente el sistema inmunológico y proporcionar beneficios terapéuticos en diversos trastornos mediados por el sistema inmunológico.

Rituximab: Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (mAb) que pertenece a la subclase de inmunoglobulina G1 (IgG1). Es un agente terapéutico utilizado para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos (proliferación anormal de células B) y diversas enfermedades reumáticas.

Mecanismo de acción: Rituximab ejerce sus efectos principalmente dirigiéndose al CD20, un antígeno de superficie celular específico que se expresa abundantemente en las células B durante todas las etapas del desarrollo de las células B, excepto en las células plasmáticas. Esta focalización conduce a¹²⁸:

Agotamiento de las células B: Rituximab se une a CD20, lo que lleva a la eliminación de las células B a través de varios mecanismos, que incluyen:

- Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC): Rituximab recluta componentes del complemento, un grupo de proteínas en la sangre, que atacan y destruyen las células B CD20 positivas.
- Inducción de apoptosis (muerte celular programada): Rituximab desencadena una cascada de señales dentro de la célula B que, en última instancia, conduce a la autodestrucción.
- Impacto mínimo sobre los anticuerpos existentes: en particular, rituximab tiene un efecto mínimo o nulo sobre los niveles de anticuerpos protectores existentes (títulos de autoanticuerpos). Sin embargo, suprime significativamente la formación de nuevos anticuerpos, como los generados en respuesta a la vacunación (por ejemplo, la vacuna COVID-19).

Los efectos combinados del agotamiento de las células B y el impacto mínimo sobre los anticuerpos existentes probablemente contribuyan a la eficacia del rituximab en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Capítulo 3: Diseño metodológico

3.1 Contexto

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica que surge cuando el sistema inmune, por error, ataca las articulaciones del cuerpo. Esta inflamación puede afectar no solo las articulaciones, sino también otros órganos. Si bien la enfermedad puede manifestarse en diferentes partes del cuerpo, el impacto principal se observa en la membrana sinovial, un tejido que recubre las articulaciones y las mantiene con un adecuado funcionamiento. Al ser la artropatía inflamatoria más común, la artritis reumatoide tiene un gran impacto en la salud y la calidad de vida de las personas que la padecen.

La sarcopenia es una condición en la que se ve comprometida la fuerza muscular del paciente debido a una baja masa muscular esto trae consigo el nefasto resultado de un pobre funcionamiento global lo que lleva al paciente a tener una reducción en su capacidad de realizar sus quehaceres cotidianos, así como un aumento en el riesgo de caídas y fracturas que puede aumentar la morbimortalidad de los mismos en gran manera.

En el Hospital Padre Billini se atiende un gran volumen de pacientes ya que el mismo brinda sus servicios sin costo alguno para toda la población que lo requiera, el hecho también de que el hospital cuente con la unidad de terapia biológica en reumatología más grande del país hace de este hospital un lugar en el que convergen pacientes de todos los estratos sociales en el mismo son atendidos sin discriminación de sexo, estatus económico, migratorio o racial.

Este estudio busca evaluar cuáles son los índices en el cual se presenta la sarcopenia en los pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide que asisten al servicio de reumatología del Hospital Padre Billini.

3.2 Modalidad del estudio

El presente estudio está diseñado como un proyecto de evaluación en el que se detallarán con claridad el plan de investigación con el fin de establecer cuáles son los índices de sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide que acuden al servicio de reumatología del Hospital Padre Billini.

3.3 Tipo de estudio

Este es un estudio observacional, de cohorte transversal con una muestra no probabilística para evaluar la sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide.

3.4 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo y subtipo	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de inclusión en el estudio	Cuantitativa Discreta	18-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años ≥71 años
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde que se diagnostica la enfermedad hasta el momento de inclusión en el estudio	Cuantitativa Discreta	≤ 4 años 5-9 años ≥ 10 años
Tabaquismo	Persona que consume productos con contenido de nicotina	Cualitativa Nominal	Si No
Sedentarismo	Periodos de seis o más horas consecutivas del día mientras este despierto que transcurran sentado o acostado	Cualitativa Nominal	Si No
Ejercicio	Tiempo total superior a los 120 minutos semanales en el que realiza algún tipo de actividad física con fines recreativos o de condicionamiento físico	Cualitativa Nominal	Si No
EWGSOP	Escala de medición de sarcopenia	Cualitativa Ordinal	No sarcopenia Presarcopenia Sarcopenia Sarcopenia severa
Factor Reumatoide	Auto anticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G.	Cualitativa Dicotomica	Positivo Negativo

Anti CCP	Anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos.	Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Velocidad de sedimentación globular	Medida indirecta del grado de inflamación mediante la medición de la velocidad con la que sedimentan los eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra sanguínea.	Cuantitativa Continua	Valor reportado
DAS28	Índice de actividad de artritis reumatoide.	Cualitativa Ordinal	Remisión: ≤ 2.6 Baja actividad: 2.6-3.2 Moderada actividad: 3.3 -5.1 Alta actividad: ≥ 5.2
Fármaco antirreumático	Fármaco modificador de la enfermedad utilizado	Cualitativa Nominal	FAMEsc FAMEb FAMEsd Esteroides
Comorbilidad	Enfermedad concomitante presentada por el paciente al momento de la inclusión en el estudio	Cualitativa Nominal	Hipertensión arterial Diabetes Mellitus Enfermedad renal crónica Dislipidemia Patología tiroidea Osteoporosis

3.5 Métodos y técnicas de recolección

Se verificará en la agenda tanto de consulta como de medicación los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que han de asistir cada día al servicio de reumatología, los mismos cuando acudan a la consulta serán evaluados donde se medirá el índice de actividad de la enfermedad DAS28, clasificado de la siguiente manera Remisión: ≤ 2.6 , Baja actividad: 2.6-3.2, Moderada actividad: 3.3 -5.1, Alta actividad: ≥ 5.2 , así como una revisión de sus analíticas, se les procederá explicar el estudio y a solicitar su participación y hacerlo constar mediante la firma del consentimiento informado. luego se procederá a aplicar el cuestionario de SACR-F y EWGSOP (Grupo europeo de sarcopenia) y ya realizar las pruebas de composición corporal y la prueba de fuerza de agarre mediante bioimpedancia y dinamometría respectivamente. Se establece como un bajo rendimiento pacientes con SARC-F mayor o igual a 4, la baja fuerza de prensión o de agarre cuando es menor de 20 Kg en mujeres y menor de 30kg en hombres, la masa muscular será ajustada atendiendo al sexo y la edad con la siguiente estratificación:

Sexo	Edad (Años)	Bajo (-)	Normal (0)	Elevado (+)	Muy elevado (++)
Femenino	18-39	<24.3	24.3-30.3	30.4-35.3	≥35.4
	40-59	<24.1	24.1-30.1	30.2-35.1	≥35.2
	60-80	<23.9	23.9-29.9	30.0-34.9	≥35.0
Masculino	18-39	<33.3	33.3-39.3	39.4-44.0	≥44.1
	40-59	<33.1	33.1-39.1	39.2-43.8	≥43.9
	60-80	<32.9	32.9-38.9	39.0-43.6	≥43.7

3.6 Instrumento de recolección de datos

Toda la información será captada en formularios por escrito y luego serán plasmado en una base de datos en SPSSV23, Se describirá la muestra en cuanto a la distribución de las variables mediante medidas de tendencia central y con las mismas se realizará un análisis multivariable.

3.7 Consideraciones éticas

Este estudio se lleva a cabo siguiendo los principios éticos internacionales establecidos en la Declaración de Helsinki y las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo y los instrumentos del estudio fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética del Hospital Padre Billini, la Coordinación de la Unidad de Investigación y la Unidad de Enseñanza del mismo hospital. Esta aprobación fue fundamental para iniciar la recolección y verificación de datos.

Se utilizaron datos identificativos del archivo del Hospital Padre Billini, manejándolos con extrema precaución. Se almacenaron en bases de datos creadas para este propósito, protegidas por una contraseña exclusiva para los investigadores. Antes de iniciar el estudio, todos los pacientes fueron evaluados por los investigadores en consulta y, tras su consentimiento para participar, se completaron los cuestionarios clínicos.

La confidencialidad de los datos recopilados se mantuvo en todo momento. La identidad de los pacientes en los expedientes clínicos fue protegida, y los datos que podrían identificar al personal de salud se manejaron de forma independiente del resto de la información. Toda la información utilizada en este estudio, incluyendo citas de otros autores, está debidamente referenciada.

Este estudio se realiza con estricto apego a los principios éticos y legales, asegurando la confidencialidad de los datos de los participantes.

Se hace énfasis en la importancia del cumplimiento de las normas éticas internacionales en la investigación científica, la protección de la confidencialidad de los datos de los participantes y el manejo cuidadoso de la información sensible.

3.8 Selección de población y muestra

3.8.1 Universo

Este está compuesto por un total de 605 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que acudieron al servicio de reumatología del Hospital Padre Billini en el periodo Marzo-Mayo 2024

3.8.2 Población

El estudio incluyó a pacientes con artritis reumatoide, tanto hombres como mujeres, que fueron atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini y cuyo diagnóstico se basó en los criterios ACR/EULAR 2010.

3.8.3 Muestra

Este estudio está compuesto por 105 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión al momento del estudio.

3.8.4 Criterios de inclusión

- Edad \geq 18 años.
- Satisfacer criterios diagnósticos de artritis reumatoide según los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010.
- Haber acudido a consulta médica durante el tiempo de estudio.

3.8.5 Criterios de exclusión

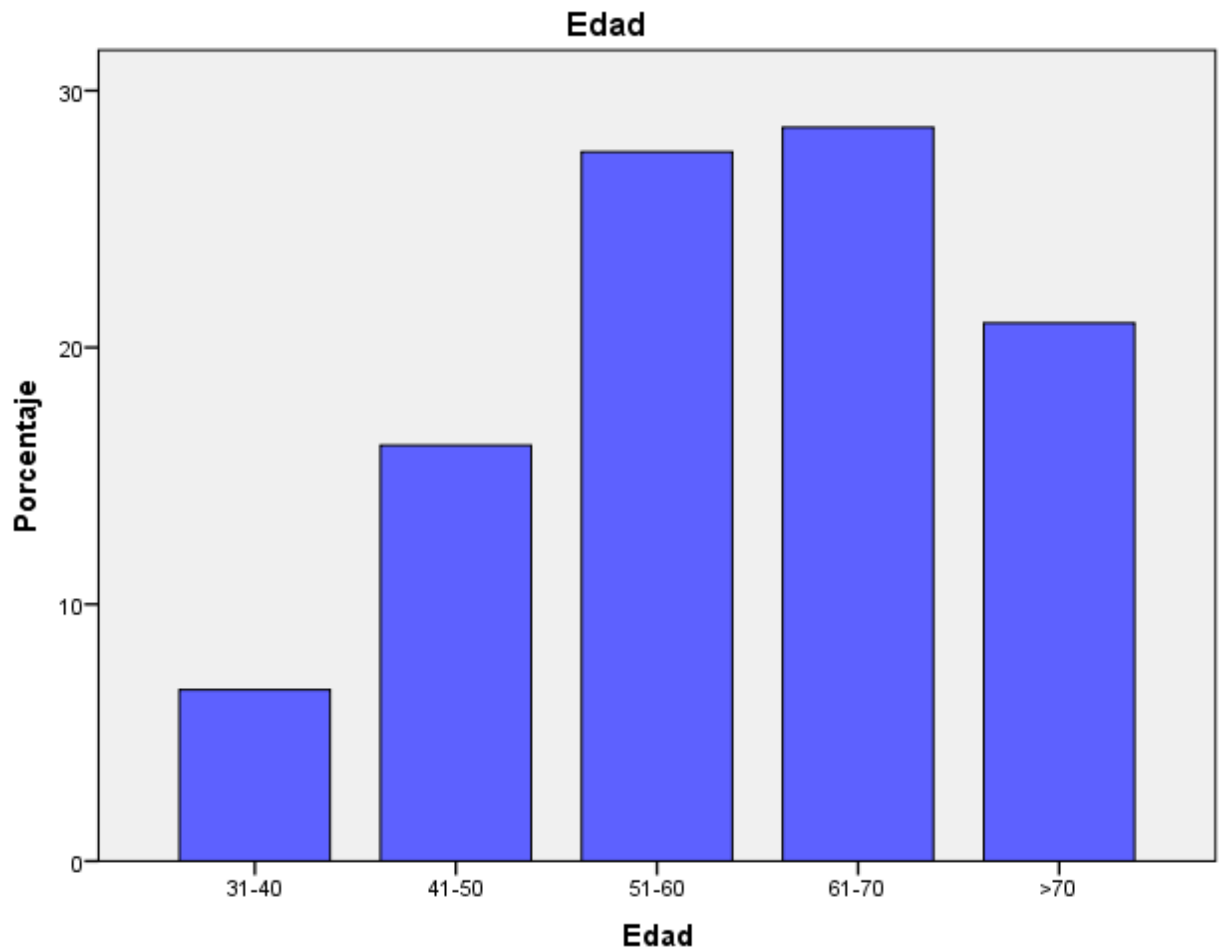
- Paciente que cumpla criterios clasificatorios de otra entidad autoinmune.
- Edad mayor a 80 años
- Tener prótesis metálicas o cualquier dispositivo implantado que contenga metal.
- Artritis activa en manos.
- Deformidades severas de manos.
- Amputación de alguna extremidad.
- Pacientes en estado de embarazo.

3.9 Procedimiento para el procesamiento y análisis de datos

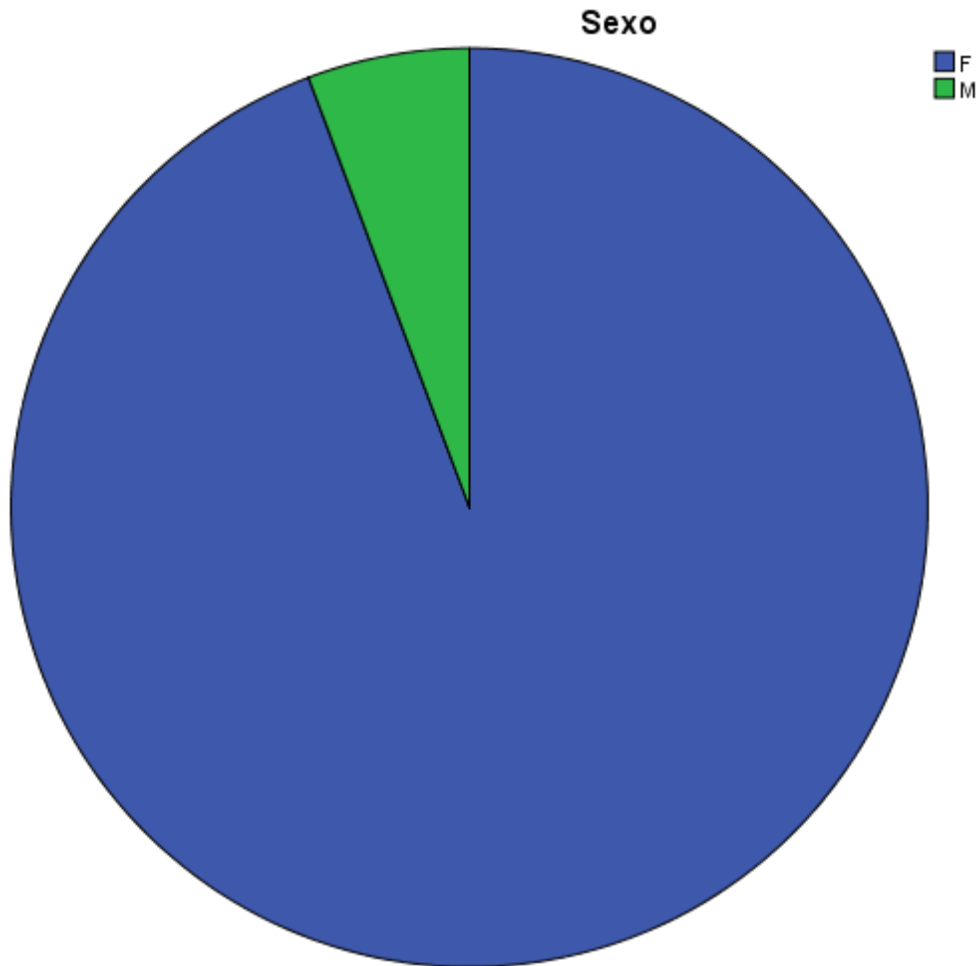
Para recopilar información, se diseñó un cuestionario que se completó a partir de las historias clínicas de pacientes con artritis reumatoide registrados en la base de datos del Servicio de Reumatología del Hospital Padre Billini. El cuestionario se aplicó a todos los pacientes con este diagnóstico durante el período de estudio. Previamente, se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente, explicando el uso de la información y omitiendo datos personales. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS 23.

Capítulo 4: Resultados

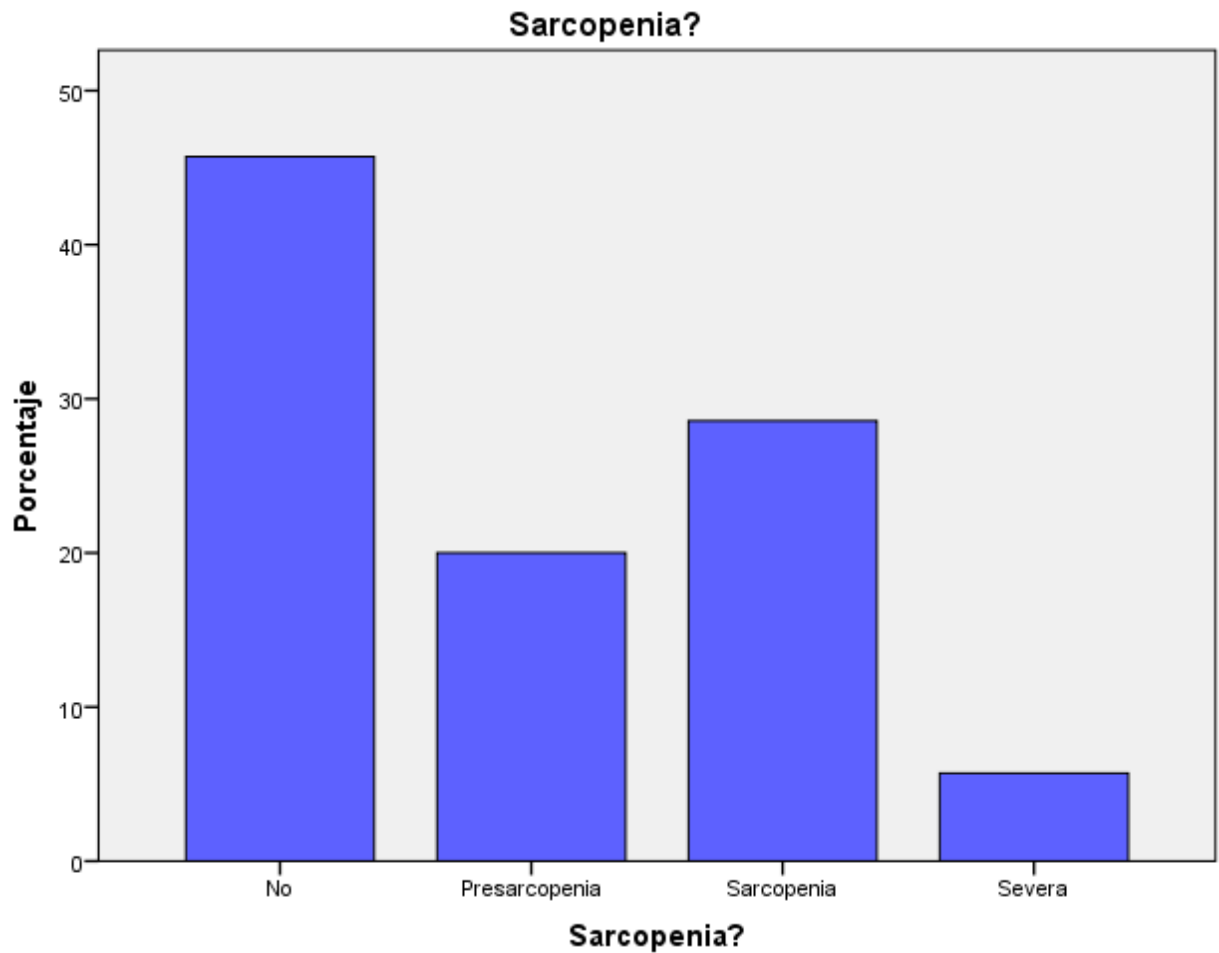
Grafica 1: Frecuencia por rango de edad de los pacientes evaluados para valorar el índice de sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



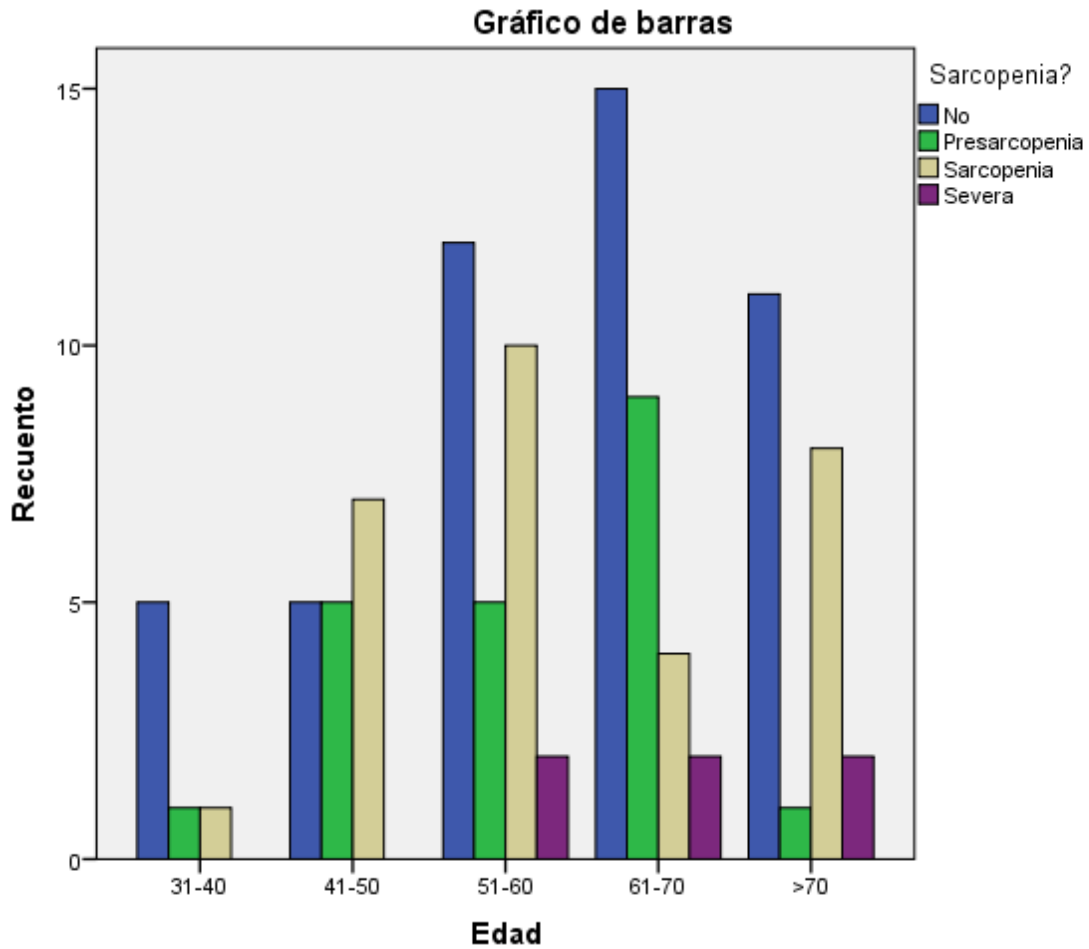
Grafica 2: Distribución por sexo de los pacientes evaluados para valorar el índice de sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



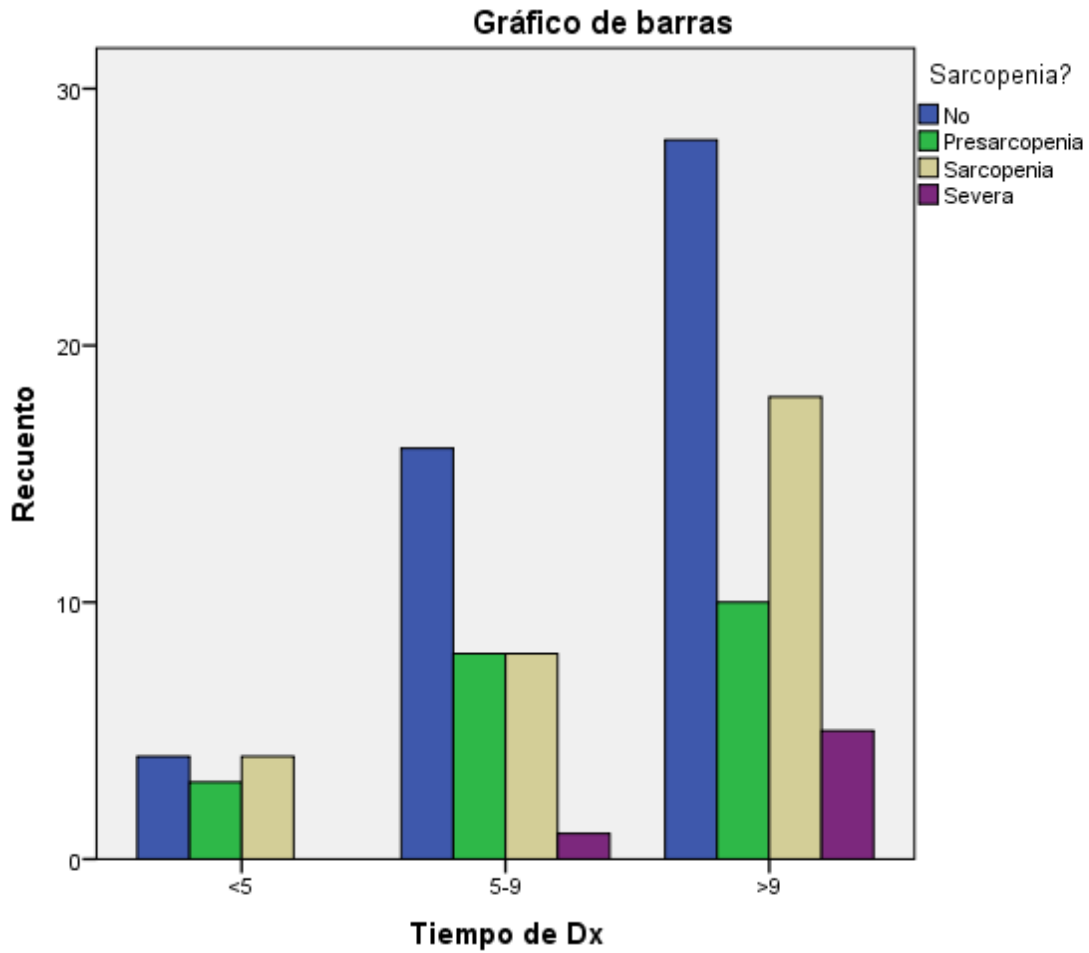
Grafica 3: Frecuencia de pacientes que presentaron sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



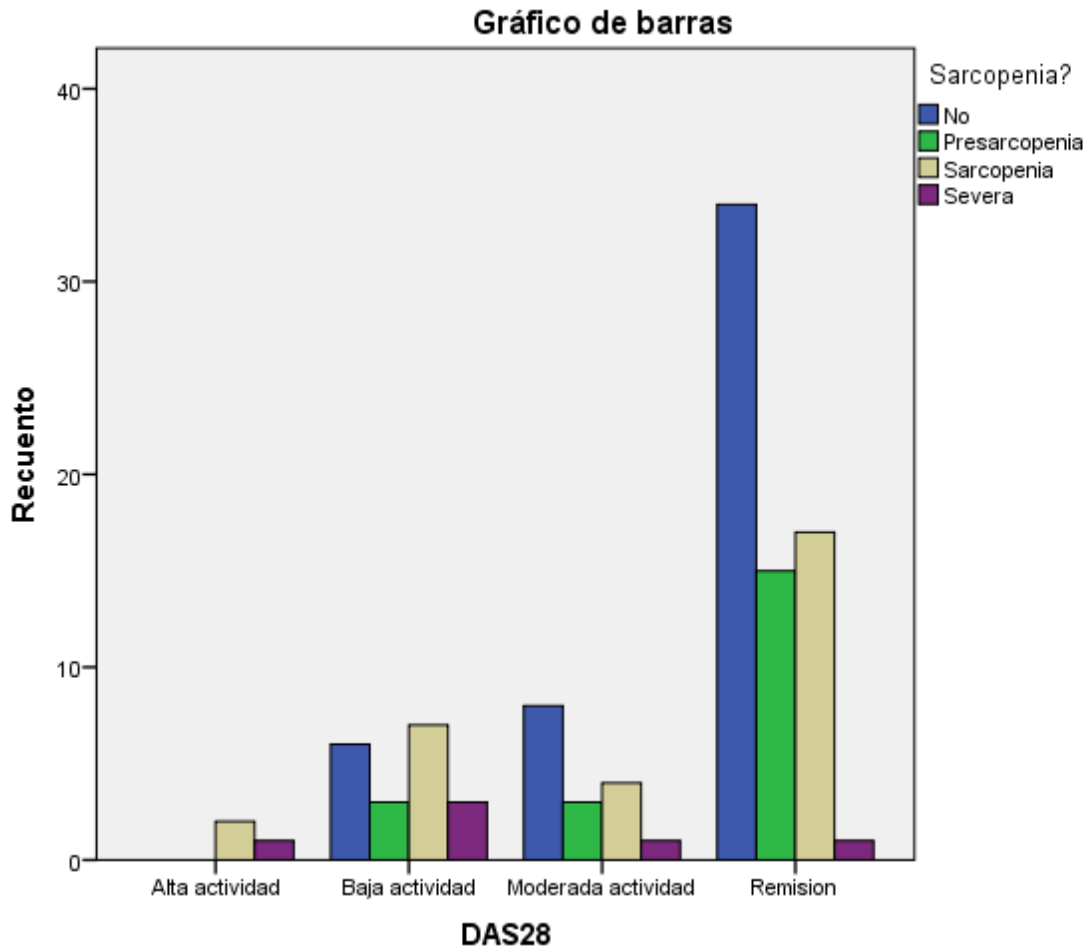
Grafica 4: Frecuencia de pacientes agrupados por edad que presentaron sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



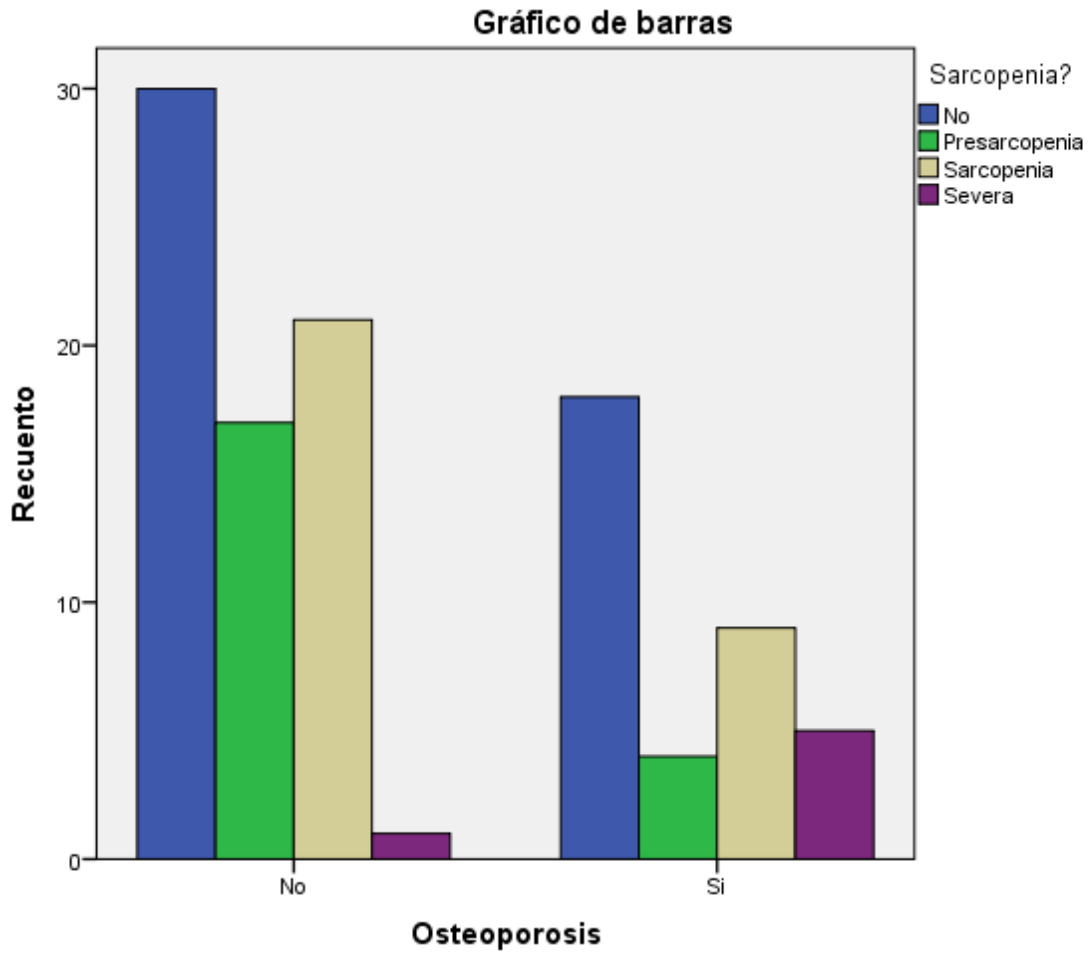
Grafica 5: Frecuencia de pacientes agrupados por tiempo de diagnóstico que presentaron sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



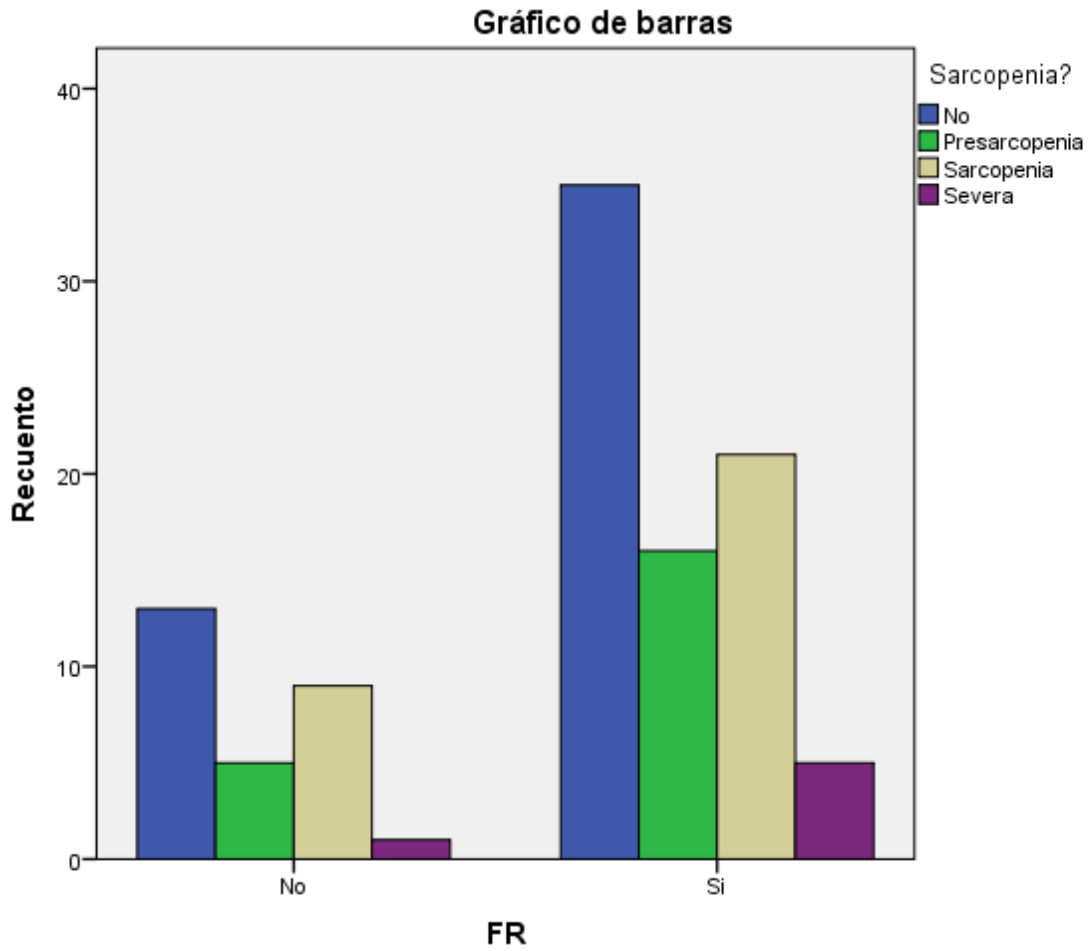
Grafica 5: Distribución por actividad la enfermedad por DAS28 de los pacientes evaluados para valorar el índice de sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



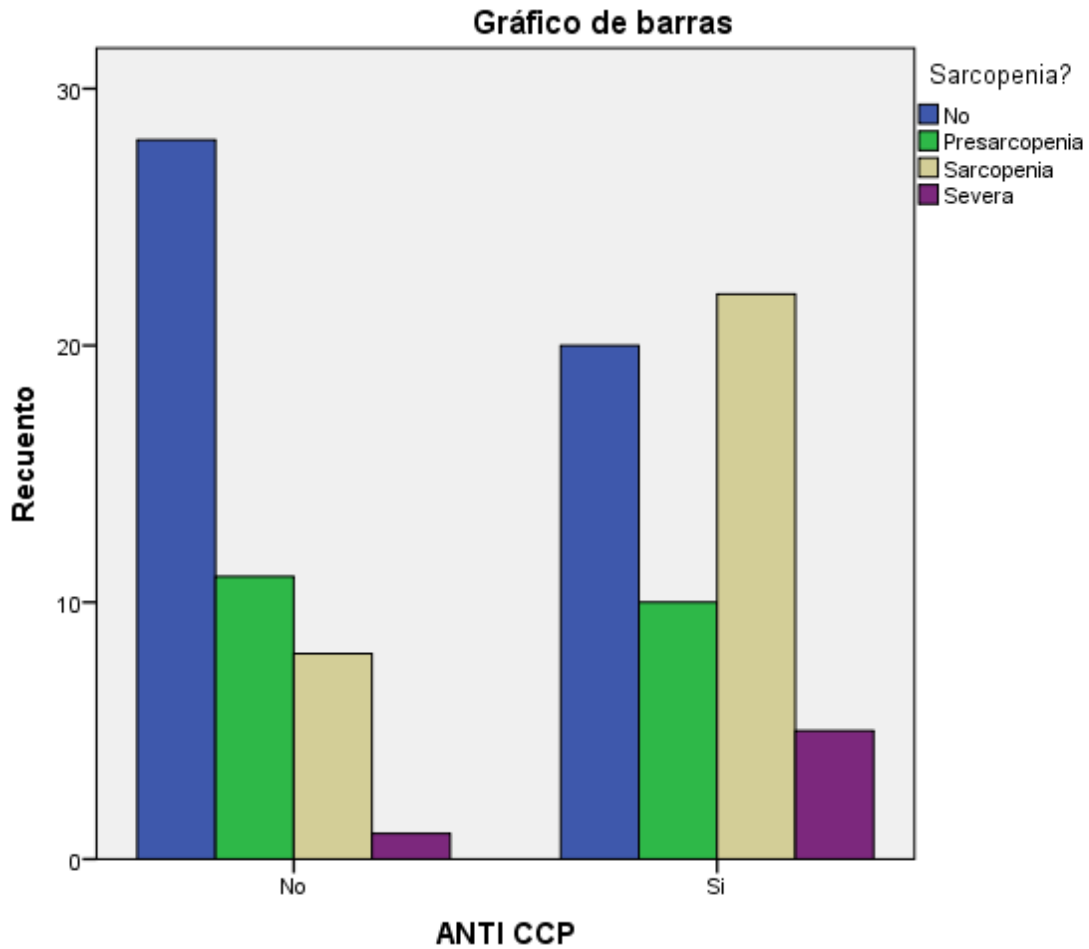
Grafica 6: Cruce de variables de osteoporosis con sarcopenia de los pacientes evaluados para valorar el índice de sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



Grafica 7: Cruce de variables de Factor Reumatoide (FR) con sarcopenia de los pacientes evaluados para valorar el índice de sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



Grafica 8: Cruce de variables de Anti Péptido Citrulinado Cíclico (Anti CCP) con sarcopenia de los pacientes evaluados para valorar el índice de sarcopenia según EWGSOP en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del hospital padre Billini periodo marzo-mayo 2024.



Capítulo 5: Discusión de los resultados

Durante el periodo marzo mayo del 2024 se estuvieron evaluando los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que asistieron al servicio de reumatología del Hospital Padre Billini para determinar el índice de sarcopenia presentado en los mismos. Esto se hizo con la finalidad de determinar cuán importante es valorar la presencia de sarcopenia en estos pacientes y poder tomar acción de manera oportuna para disminuir la morbimortalidad de estos.

En un estudio publicado en el 2023 por Moschou D, reporto que se evidencio sarcopenia en 66% de los pacientes con artritis reumatoide evaluados lo que se asemeja a resultados obtenidos por este estudio en el que 20% de los pacientes presentaron presarcopenia, 28.6% sarcopenia, 5.7% sarcopenia severa, para un total de 54.3% de pacientes afectados en nuestra población

Los resultados de este estudio distan a los obtenidos por Bennett y colaboradores en 2023 donde reportaron una prevalencia superior a 25%, así como Tzu-Hao L. en 2021 quien reporto una cifra de 31% asociado a sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide. Esto asociado a mayores niveles de actividad de la enfermedad así también como a niveles más elevados de reactantes inflamatorios como posibles desencadenantes para la sarcopenia en los pacientes con artritis reumatoide.

Mientras que en un metaanálisis conducido por Santo R. y colaboradores en 2016 La prevalencia estimada general de la sarcopenia reumatoide fue del 19%, una diferencia de marcada con respecto a los resultados obtenidos en este estudio.

Petermann-Rocha, F. y colaboradores publicaron en 2021 usando los criterios EWGSOP encontraron índices de sarcopenia entre 8-36% en pacientes menores de 60 años, mientras que en pacientes mayores de 60 años el rango fue 10-27%, reportando una mayor prevalencia de sarcopenia en los hombres concordando con los datos de este estudio donde de los hombres evaluados 66% cursa con sarcopenia en comparación a 53% de las mujeres evaluadas presentaron sarcopenia.

En 2021 Ekici, R. y colaboradores publicaron un estudio que investigó la pérdida muscular (sarcopenia) en pacientes con artritis reumatoide (AR). Descubrieron que más del 30% (31,5%) de los pacientes con AR tenían sarcopenia cuando se les diagnosticó por primera vez. Sin embargo, ¡hubo buenas noticias! Después de iniciar el tratamiento, la tasa de sarcopenia disminuyó significativamente en tres meses (del 31,5% al 8,7%). Sería interesante evaluar de manera prospectiva a los pacientes con recién diagnóstico de artritis reumatoide concomitante con sarcopenia debido a que si pudiéramos demostrar que un inicio de tratamiento oportuno y un buen control de la enfermedad ayuda a mejorar los índices de sarcopenia en estos pacientes.

Torii, M. en su investigación publicada en 2018 establece una alta prevalencia de sarcopenia en personas con artritis reumatoide (AR): casi el 37%. Lo que discrepa del 54.3% obtenido en este estudio, la socia que los pacientes que son evaluados y seguidos concomitantemente con servicios de apoyo nutricional, así como el uso de medicamentos biológicos disminuye la probabilidad de los pacientes de presentar sarcopenia. En este estudio pese a que el porcentaje total de pacientes

con sarcopenia fue 54.3%, dentro de los pacientes que utilizan fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos o de tipo sintéticos dirigidos presentan índices de sarcopenia en 52% lo cual no es una diferencia significativa, distando de los hallazgos reportados por el autor previamente citado.

Capítulo 6: Recomendaciones

Luego de haber minuciosamente realizado este estudio y analizado con mucha cautela los resultados obtenidos en el mismo es propicio realizar las siguientes recomendaciones:

1. Al ministerio de salud pública y asistencia social se les exhorta a crear protocolos eficientes que permitan a los pacientes acudir a una consulta reumatológica de manera temprana para sí no retrasar el diagnóstico y tomar conductas oportunas para evitar complicaciones, así también desarrollar de manera nacional servicios de reumatología multidisciplinarios que cuenten con el apoyo de herramientas diagnósticas y terapéuticas así como propiciar que se pueda manejar de manera conjunta con departamentos de nutrición y fisioterapia para terapia física y ocupacional adecuada y oportuna.
2. A los directores de hospitales que entiendan la importancia de un adecuado servicio de reumatología como casi el 1% de la población cursa con artritis reumatoide, los retrasos en diagnóstico y tratamiento conllevan pérdida de productividad porque esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad que todavía pueden ser productivas económicamente así como morbimortalidad.
3. Al servicio de reumatología del Hospital Padre Billini continuar la gran labor con el manejo de los pacientes con artritis reumatoide tratar de implementar herramientas que permitan una detección temprana de la sarcopenia y un protocolo de referimientos tanto a nutrición como fisioterapia para que estos pacientes tengan un mejor desenlace.
4. A los reumatólogos: Recomendar el uso de terapias no farmacológicas como la fisioterapia, la terapia ocupacional y la acupuntura para controlar el dolor y mejorar la movilidad articular. Educar a los pacientes sobre la importancia del manejo adecuado del dolor para optimizar la participación en actividades físicas y mejorar la calidad de vida.
5. A cualquier médico que atienda un paciente con artritis reumatoide: Promover una dieta rica en proteínas de alta calidad para estimular la síntesis de músculo. Aconsejar el consumo adecuado de calorías para mantener un peso corporal saludable y prevenir la pérdida de masa muscular. Recomendar suplementos de vitamina D y calcio para mejorar la salud ósea y muscular, especialmente en pacientes con deficiencias.
6. Implementar programas de ejercicio físico supervisado que incluya entrenamiento de resistencia dos o tres veces por semana, adaptado a la condición física y las limitaciones articulares de cada paciente. Enfatizar la importancia de la progresión gradual de la intensidad y el volumen del ejercicio para evitar lesiones y promover la adherencia a largo plazo. Considerar la incorporación de actividades acuáticas o de bajo impacto para minimizar el dolor articular y mejorar la tolerancia al ejercicio.
7. Incluir intervenciones psicosociales para el apoyo emocional y la adherencia al tratamiento: Brindar apoyo psicológico individual o grupal para abordar los aspectos emocionales de la sarcopenia y la artritis reumatoide, como la ansiedad, la depresión y la baja autoestima. Implementar programas de educación para pacientes que proporcionen información sobre la sarcopenia, su manejo y estrategias para afrontar la enfermedad. Fomentar la participación en grupos de apoyo para pacientes con sarcopenia y artritis reumatoide para compartir experiencias y ofrecer apoyo mutuo.
8. A toda la comunidad de la salud se les exhorta a continuar las investigaciones sobre sarcopenia en pacientes con artritis reumatoide así como en otras enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias para poder garantizarles un mejor pronóstico a todos estos pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1 Wiedmer P, Jung T, Castro JP, Pomatto LCD, Sun PY, Davies KJA, et al. Sarcopenia – molecular mechanisms and open questions. *Ageing Research Reviews*. 2021 Jan;65:101200. doi:10.1016/j.arr.2020.101200
- 2 Cruz-Jentoft AJ, Romero-Yuste S, Chamizo Carmona E, Nolla JM. Sarcopenia, immune-mediated rheumatic diseases, and nutritional interventions. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021 Feb 10;33(11):2929–39. doi:10.1007/s40520-021-01800-7
- 3 Keller K. Sarcopenia. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2018 Feb 6;169(7–8):157–72. doi:10.1007/s10354-018-0618-2
- 4 Li TH, Chang YS, Liu CW, Su CF, Tsai HC, Tsao YP, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021;51(1):236–45
- 5 Santo RCE, Fernandes KZ, Lora PS, Filippin LI, Xavier RM. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9:816–25
- 6 Moschou D, Krikelis M, Georgakopoulos C, Mole E, Chronopoulos E, Tournis S, et al. Sarcopenia in Rheumatoid arthritis. A narrative review. *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls*. 2023;8(1):44-52
- 7 Bennett JL, Pratt AG, Dodds R, Sayer AA, Isaacs JD. Rheumatoid sarcopenia: Loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2023 Feb 17;19(4):239–51. doi:10.1038/s41584-023-00921-9
- 8 Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;132:42-49
- 9 Dennison EM, Sayer AA, Cooper C. Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017 May 4;13(6):340–7. doi:10.1038/nrrheum.2017.60
- 10 An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Nam SW, et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020 Aug 7;21(16):5678. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21165678>
- 11 Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [Internet]. 2021 Nov 23;13(1):86–99. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12783>
- 12 L L, Jx W, Yc X, Hx Z, Yz T, Sq X. Sarcopenia May Be a Risk Factor for Osteoporosis in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *International Journal of General Medicine* [Internet]. 2022 Feb 1;Volume 15:2075–85. Available from: <https://doi.org/10.2147/ijgm.s349435>
- 13 Ekici R, Erden A, Güven SC, Armağan B, Özdemir B, Karakaş Ö, et al. Prevalence of sarcopenia and clinical implications in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Nutrition* [Internet]. 2021 Oct 1;90:111353. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111353>

- 14 Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* [Internet]. 2018 Sep 11;29(4):589–95. Available from: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1510565>
- 15 Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2019 May 1;86(3):309–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.08.001>
- 16 Pan L, Xie W, Fu X, Lu W, Jin H, Lai J, et al. Inflammation and sarcopenia: A focus on circulating inflammatory cytokines. *Experimental Gerontology* [Internet]. 2021 Oct 1;154:111544. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556521003260>
- 17 Picca A, Calvani R. Molecular mechanism and pathogenesis of Sarcopenia: an overview. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Mar 16;22(6):3032. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22063032>
- 18 Jacobson JA. Sarcopenia: relevance and assessment. *Academic Radiology* [Internet]. 2021 Apr 1;28(4):524–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.08.034>
- 19 Tagliafico AS, Ameri P, Bovio M, Puntoni M, Capaccio E, Murialdo G, et al. Relationship between fatty degeneration of thigh muscles and vitamin D status in the elderly: a preliminary MRI study. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2010 Mar 1;194(3):728–34. Available from: <https://doi.org/10.2214/ajr.09.3130>
- 20 Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, Van Der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [Internet]. 2017 Jul 12;8(5):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12210>
- 21 Cruz-Montecinos C, Guajardo-Rojas C, Montt E, Contreras-Briceño F, Torres-Castro R, Díaz O, et al. Sonographic measurement of the quadriceps muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 2016 Oct 3;35(11):2405–12. Available from: <https://doi.org/10.7863/ultra.15.11032>
- 22 Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine* [Internet]. 2017 Feb 1;33(1):17–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002>
- 23 Robinson S, Denison H, Cooper C, Sayer AA. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clinical Interventions in Aging* [Internet]. 2015 May 1;859. Available from: <https://doi.org/10.2147/cia.s55842>
- 24 Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and Age-Related endocrine function. *International Journal of Endocrinology* [Internet]. 2012 Jan 1;2012:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/127362>
- 25 Wakabayashi H, Sakuma K. Comprehensive approach to sarcopenia treatment. *Current Clinical Pharmacology* [Internet]. 2014 Apr 1;9(2):171–80. Available from: <https://doi.org/10.2174/157488470866613111192845>
- 26 Dingemans AMC, De Vos-Geelen J, Langen R, Schols AM. Phase II drugs that are currently in development for the treatment of cachexia. *Expert Opinion on Investigational Drugs* [Internet]. 2014 Jul 24;23(12):1655–69. Available from: <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.942729>
- 27 Coats AJS, Srinivasan V, Surendran J, Chiramana H, Vangipuram SRKG, Bhatt NN, et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia

- related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [Internet]. 2011 Oct 16;2(4):201–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0046-2>
- 28 Rondanelli M, Miccono A, Peroni G, Guerriero F, Morazzoni P, Riva A, et al. A systematic review on the effects of botanicals on skeletal muscle health in order to prevent sarcopenia. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2016 Jan 1;2016:1–23. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/5970367>
 - 29 Konishi M, Ishida J, Haehling S, Anker SD, Springer J. Nutrition in cachexia: from bench to bedside. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [Internet]. 2016 Mar 11;7(2):107–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12111>
 - 30 Relph WL. Addressing the nutritional needs of older patients. *Nursing Older People* [Internet]. 2016 Mar 31;28(3):16–9. Available from: <https://doi.org/10.7748/nop.28.3.16.s22>
 - 31 Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: protein requirements and optimal intakes in aging: Are we ready to recommend more than the recommended daily allowance? *Advances in Nutrition* [Internet]. 2018 May 1;9(3):171–82. Available from: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy003>
 - 32 Cush JJ. Rheumatoid arthritis. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2021 Mar 1;105(2):355–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mena.2020.10.006>
 - 33 Rheumatoid arthritis [Internet]. *Arthritis*. 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/arthritis/rheumatoid-arthritis/index.html>
 - 34 Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 2016 Apr 5; Available from: <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14290>
 - 35 Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2018 Feb 8;4(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
 - 36 Kawatkar AA, Gabriel SE, Jacobsen SJ. Secular trends in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis within members of an integrated health care delivery system. *Rheumatology International* [Internet]. 2019 Jan 17;39(3):541–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-04235-y>
 - 37 Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2006 Jun 1;45(Supplement 2):ii7–22. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei500>
 - 38 Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2016 Oct 1;388(10055):2023–38. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8)
 - 39 Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis Severity, mortality, and treatment response. *JAMA* [Internet]. 2015 Apr 28;313(16):1645. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3435>
 - 40 Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* [Internet]. 2017 Feb 1;46(2):183–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
 - 41 Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology/Current Opinion in Rheumatology, With Evaluated MEDLINE* [Internet]. 2015 Jan 1;27(1):76–82. Available from: <https://doi.org/10.1097/bor.000000000000128>

- 42 Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunology* [Internet]. 2011 Apr 1;23(2):92–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.01.014>
- 43 Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* [Internet]. 2010 Aug 31;62(9):2662–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.27552>
- 44 Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *Journal of Medical Microbiology/Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2000 Apr 1;49(4):305–11. Available from: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-4-305>
- 45 Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2015 Dec 23;68(1):35–45. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.39259>
- 46 Kronzer VL, Davis JM. Etiologies of Rheumatoid arthritis: Update on mucosal, genetic, and cellular pathogenesis. *Current Rheumatology Reports* [Internet]. 2021 Mar 1;23(4). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00993-0>
- 47 Giles JT, Ferrante AW, Broderick R, Zartoshti A, Rose J, Downer K, et al. Adipose tissue Macrophages in rheumatoid arthritis: Prevalence, Disease-Related Indicators, and Associations with cardiometabolic risk factors. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2018 Jan 5;70(2):175–84. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.23253>
- 48 Ramos MI, Garcia S, Helder B, Aarrass S, Reedquist KrisA, Jacobsen SE, et al. cDC1 are required for the initiation of collagen-induced arthritis. *Journal of Translational Autoimmunity* [Internet]. 2020 Jan 1;3:100066. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100066>
- 49 Ford JA, Liu X, Marshall AA, Zaccardelli A, Prado MG, Wiyarand C, et al. Impact of cyclic citrullinated peptide antibody level on progression to rheumatoid arthritis in clinically tested cyclic citrullinated peptide Antibody-Positive patients without rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2019 Nov 29;71(12):1583–92. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.23820>
- 50 Titcombe PJ, Wigerblad G, Sippl N, Zhang N, Shmagel AK, Sahlström P, et al. Pathogenic Citrulline-Multispecific B cell receptor clades in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2018 Oct 18;70(12):1933–45. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.40590>
- 51 Sahlström P, Hansson M, Steen J, Amara K, Titcombe PJ, Forsström B, et al. Different hierarchies of Anti-Modified Protein autoantibody reactivities in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2020 Sep 10;72(10):1643–57. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.41385>
- 52 Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomedical Journal* [Internet]. 2021 Apr 1;44(2):172–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010>
- 53 Saferding V, Blüml S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2020 Jun 1;110:102382. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102382>

- 54 McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis — shaping the immunological landscape. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2015 Dec 10;12(1):63–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.171>
- 55 Ardura JA, Rackov G, Izquierdo E, Alonso V, Gortazar AR, Escribese MM. Targeting macrophages: friends or foes in disease? *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2019 Oct 23;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01255>
- 56 Siouti E, Andreacos E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 2019 Jul 1;165:152–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.029>
- 57 Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2016 Jul 7;12(8):472–85. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.91>
- 58 Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis* [Internet]. 2015 Jul 22;18(4):433–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10456-015-9477-2>
- 59 Yu MB, Langridge WHR. The function of myeloid dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* [Internet]. 2017 Feb 24;37(7):1043–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3671-z>
- 60 Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2018 Nov 21;19(2):89–103. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0088-1>
- 61 Fousert E, Toes R, Desai J. Neutrophil extracellular traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 8;9(4):915. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells9040915>
- 62 Jiang Q, Yang G, Liu Q, Wang S, Cui D. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Apr 1;12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626193>
- 63 Yamada H. Adaptive immunity in the joint of rheumatoid arthritis. *Immunological Medicine* [Internet]. 2021 May 30;45(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1930371>
- 64 Kondo Y, Yokosawa M, Kaneko S, Furuyama K, Segawa S, Tsuboi H, et al. Review: Transcriptional Regulation of CD4+ T cell differentiation in experimentally induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2018 Mar 13;70(5):653–61. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.40398>
- 65 Firestein GS. Kelley and Firestein's Text book of Rheumatology. 11th ed. 2018.
- 66 Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2001 Sep 1;358(9285):903–11. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06075-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06075-5)
- 67 Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *PubMed* [Internet]. 1999 May 1;26(5):1052–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332967>
- 68 Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, Cooper BL, Degeus C, Thompson M, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *PubMed* [Internet]. 2002 Nov 1;29(11):2319–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12415587>

- 69 Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967–84. *the Journal of Rheumatology/Journal of Rheumatology* [Internet]. 2009 Jul 31;36(9):1873–5. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.090025>
- 70 Sanmartí R, Cabrera-Villalba S, Gómez-Puerta JA, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Salvador G, et al. Palindromic Rheumatism with Positive Anticitrullinated Peptide/Protein Antibodies Is Not Synonymous with Rheumatoid Arthritis. A Longterm Followup Study. *the Journal of Rheumatology/Journal of Rheumatology* [Internet]. 2012 Aug 1;39(10):1929–33. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.120568>
- 71 Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *PubMed* [Internet]. 2000 Jan 1;27(1):41–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10648016>
- 72 Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MUK. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *PubMed* [Internet]. 1999 Jun 1;26(6):1239–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381036>
- 73 Hastings D, Evans J. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume/the Journal of Bone and Joint Surgery American Volume* [Internet]. 1975 Oct 1;57(7):930–4. Available from: <https://doi.org/10.2106/00004623-197557070-00009>
- 74 Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MUK. Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *PubMed* [Internet]. 2000 Feb 1;27(2):347–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685795>
- 75 Gerber NJ, Dixon AStJ. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [Internet]. 1974 Jun 1;3(4):323–48. Available from: [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(74\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0049-0172(74)90004-3)
- 76 Torreggiani WC, Al-Ismail K, Munk PL, Roche C, Keogh C, Nicolaou S, et al. The imaging spectrum of Baker’s (Popliteal) cysts. *Clinical Radiology* [Internet]. 2002 Aug 1;57(8):681–91. Available from: <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0917>
- 77 Sims-Williams H, Jayson MI, Baddeley H. Rheumatoid involvement of the lumbar spine. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 1977 Dec 1;36(6):524–31. Available from: <https://doi.org/10.1136/ard.36.6.524>
- 78 Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* [Internet]. 1984 Aug 1;27(8):873–82. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.1780270806>
- 79 Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2021 Apr 1;20(4):102776. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776>
- 80 Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology* [Internet]. 2014 Jun 6;53(12):2143–54. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu224>
- 81 Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, Wållberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term

- outcome. *European Heart Journal* [Internet]. 2015 Sep 23;36(48):3413–22. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv461>
- 82 Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *the American Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Jun 1;114(8):647–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00133-5)
 - 83 Twigg S, Nikiphorou E, Nam JL, Hunt L, Mankia K, Pentony PE, et al. Comorbidities in Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positive At-Risk Individuals Do Not Differ from Those Patients with Early Inflammatory Arthritis. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2018 Feb 19;5. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00035>
 - 84 Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: Two faces of the same coin. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2011 Jan 28;63(2):178–83. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.20322>
 - 85 Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function. *Circulation* [Internet]. 2005 Jan 25;111(3):363–8. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000153339.27064.14>
 - 86 Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: A comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2013 Sep 1;12(11):1076–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.05.001>
 - 87 Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2019 Apr 1;40(02):194–207. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683995>
 - 88 Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in rheumatoid arthritis. *BioMed Research International* [Internet]. 2017 Jan 1;2017:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/7915340>
 - 89 Komarla A, Yu GH, Shahane A. Pleural effusion, pneumothorax, and lung entrapment in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2015 Jun 1;21(4):211–5. Available from: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000000244>
 - 90 Rozin A, Hoffman R, Hayek T, Balbir-Gurman A. Felty's syndrome without rheumatoid arthritis? *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2013 Jan 5;32(5):701–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2157-3>
 - 91 Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal manifestations of rheumatological diseases. *the American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jun 12;114(9):1441–54. Available from: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000260>
 - 92 Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2011 Sep 20;31(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1841-z>
 - 93 Lynch MA, Mills KHG. Immunology meets neuroscience – Opportunities for immune intervention in neurodegenerative diseases. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. 2012 Jan 1;26(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.013>
 - 94 Lubomski M, Sy J, Buckland M, Lee AS, Richards B, Thompson E, et al. Rheumatoid leptomeningitis presenting with an acute neuropsychiatric disorder. *Practical Neurology* [Internet]. 2018 Aug 10;19(1):68–71. Available from: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001978>

- 95 Pu D, Luo J, Wang Y, Ju B, Lv X, Fan P, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2017 Oct 23;37(1):179–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3874-4>
- 96 Ponticelli C, Doria A, Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (part 2. Arthridides). *JN Journal Of Nephrology* [Internet]. 2020 Jun 16;34(4):1081–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00776-3>
- 97 Piga M, Chessa E, Ibba V, Mura V, Floris A, Cauli A, et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: Systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2014 Aug 1;13(8):873–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.005>
- 98 Öien RF, Håkansson A, Hansen BU. Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis—a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology* [Internet]. 2001 Jul 1;40(7):816–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.7.816>
- 99 Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud’s phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *the Journal of Rheumatology/Journal of Rheumatology* [Internet]. 2008 Dec 1;35(12):2329–33. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.071025>
- 100 Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Zivković M, Dorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. 2010 Nov 20;10(4):323–7. Available from: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2010.2680>
- 101 Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2017 Jun 1;389(10086):2338–48. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31491-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31491-5)
- 102 Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2019 May 1;86(3):301–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
- 103 Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2016 Nov 10;13(1):41–51. Available from: [http://refhub.elsevier.com/S1297-319X\(18\)30181-7/sbref0070](http://refhub.elsevier.com/S1297-319X(18)30181-7/sbref0070)
- 104 Keen HI, Conaghan PG, Tett SE. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety* [Internet]. 2013 May 14;12(4):581–8. Available from: <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.798299>
- 105 Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Library* [Internet]. 2002 Jul 22;2010(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002047>
- 106 Ferreira JF, Mohamed AAA, Emery P. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* [Internet]. 2016 Feb 1;42(1):33–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.006>
- 107 Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2017 Sep 25;77(1):98–103. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211836>

- 108 Moura RA, Fonseca JE. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2021 Feb 5;7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.607725>
- 109 Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *the Journal of Rheumatology/Journal of Rheumatology* [Internet]. 2014 Apr 1;41(5):837–52. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.130683>
- 110 McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2019 Aug 2;21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1964-1>
- 111 Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatology* [Internet]. 2018 Aug 28;2(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0031-x>
- 112 Taylor PC, Azeez MA, Kiriakidis S. Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* [Internet]. 2017 Aug 29;26(10):1181–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1372422>
- 113 Balocco R, De Sousa Guimaraes Koch S, Thorpe R, Weisser K, Malan S. New INN nomenclature for monoclonal antibodies. *Lancet* [Internet]. 2022 Jan 1;399(10319):24. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02732-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02732-x)
- 114 Heaney M, Golde D. Soluble cytokine receptors. *Blood* [Internet]. 1996 Feb 1;87(3):847–57. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.v87.3.847.bloodjournal873847>
- 115 Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. *the Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1991 Nov 1;88(5):1445–51. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci115453>
- 116 Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DCE, Blom M. Systematic Review and Meta-Analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PloS One* [Internet]. 2012 Jan 17;7(1):e30275. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>
- 117 Goss SL, Klein CE, Jin Z, Locke CS, Rodila RC, Kupper H, et al. Methotrexate dose in patients with early rheumatoid arthritis Impacts Methotrexate polyglutamate pharmacokinetics, adalimumab pharmacokinetics, and efficacy: pharmacokinetic and exposure-response analysis of the CONCERTO trial. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2018 Feb 1;40(2):309–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.01.002>
- 118 Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2015 Aug 18;11(12):713–24. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.110>
- 119 Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2017 Oct 13;77(2):228–33. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196>
- 120 Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What’s the difference? *BioDrugs* [Internet]. 2018 Nov 29;32(6):531–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0320-3>

- 121Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2020 Apr 23;16(6):335–45. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
- 122Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A Comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology and Therapy* [Internet]. 2020 Jul 30;7(3):473–516. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00219-2>
- 123Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics* [Internet]. 2008 Mar 1;75. Available from: <https://doi.org/10.2147/btt.s1828>
- 124Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a Phase III study. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2015 May 25;67(6):1424–37. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.39093>
- 125Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 SYSTEM OF T CELL COSTIMULATION. *Annual Review of Immunology* [Internet]. 1996 Apr 1;14(1):233–58. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.14.1.233>
- 126Larsen CP, Elwood ET, Alexander DZ, Ritchie SC, Hendrix R, Tucker-Burden C, et al. Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature* [Internet]. 1996 May 1;381(6581):434–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/381434a0>
- 127Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacological Reviews* [Internet]. 2011 Jan 18;63(1):127–56. Available from: <https://doi.org/10.1124/pr.109.002006>
- 128Pateinakis P, Pyrpasopoulou A. CD20+ B cell depletion in Systemic autoimmune diseases: Common Mechanism of Inhibition or Disease-Specific Effect on humoral immunity? *BioMed Research International* [Internet]. 2014 Jan 1;2014:1–5. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/973609>

Cronograma:

Variables	Tiempo
Inicio de curso de tesis	Enero 2024
Revisión bibliográfica	Febrero 2024
Esquema de proyecto	Febrero 2024
Elaboración de instrumento	Febrero 2024
Recolección de datos	Marzo-Mayo 2024
Procesamiento y análisis de datos	Junio 2024
Redacción de trabajo final	Junio 2024
Revisión por asesor clínico	Julio 2024
Presentación definitiva	Mayo 2025
Encuadernación	Mayo 2025

Presupuesto

Actividad	Costo (en pesos dominicanos)
Trasporte	25000
Impresión de instrumentos de recolección	2000
Impresión trabajos	12000
Material gastable	2000
Total	41,000

Apéndice

Anexo 1: Consentimiento informado

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A continuación, se detallan los datos a obtener durante el estudio, en el cual el paciente estará orientado en la toma de sus datos de forma voluntaria, donde los datos generales se mantendrán en el anonimato. Se explica que no obtendrá beneficio o represalia alguna. Este formulario será aplicado para recolección de datos del siguiente estudio:

INDICE DE SARCOPENIA SEGÚN EWGSOP EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL PADRE BILLINI PERIODO MARZO-MAYO 2024

Número de expediente:

Edad en años:

Género:

Tiempo de diagnóstico de artritis reumatoide:

Resultado de laboratorio:

- 1 Proteína C Reactiva cuantitativa actual:
- 2 Eritrosedimentación actual:
- 3 Terapia reumatológica medicamentosa actual:
- 4 FAME sintético ___ FAME biológico ___ FAME sintético dirigido ___

Actividad de la enfermedad por DAS28:

a) Remisión o baja actividad c) Moderada actividad d) Alta actividad

Resultados de Sarcopenia:

a) No Sarcopenia b) Sarcopenia c) Sarcopenia Severa

La presente investigación será ejecutada con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para la misma serán sometidos a la revisión de los Comité de Ética correspondientes.

El estudio implicará el manejo de datos identificativos obtenidos del archivo del Hospital Padre Billini, los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador.

Firma:

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos



PROTOCOLO DE SARCOPENIA EN ENFERMEDADES REUMATICAS SERVICIO DE REUMATOLOGIA HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI 2023

Datos generales/administrativos			
Cedula:		Fecha:	
Nombre:		Apellido:	
Teléfono:		Diagnostico:	
Variables demográficas y hábitos			
Sexo: Femenino () Masculino ()		Edad:	
Ocupación:			
Asalariado ()	Estudiante ()	Ama de casa ()	
Autónomo ()	Jubilado ()	Desempleado ()	
1Tabaquismo:	Alcoholismo:	Ejercicio:	Horas al día sentado o acostado (sin dormir):
Nunca fumó ()	No ()	No ()	< 6 hrs ()
Tabaquismo actual ()	Sí ()	Sí ()	≥ 6 hrs ()
Extaquista ()			
Comorbilidades			
Hipertensión Arterial ()	Patología Tiroidea ()	Otros: _____	
Diabetes Mellitus ()	Enfermedad Renal ()		
Variables antropométricas y sarcopenia			
Peso (Kg):		Talla (Cm):	
Puntaje SARC-F: (ver anexo)		Fuerza muscular (dinamómetro) (Kg) :	
IMC:	Edad metabólica:	Masa muscular (%):	
Grasa visceral (%):		Grasa corporal (%):	



PROTOCOLO DE SARCOPENIA EN ENFERMEDADES REUMATICAS

SERVICIO DE REUMATOLOGIA HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI 2023

E5. CUESTIONARIO SARC-F

Score total:

Fuerza:

1. ¿Qué tanta dificultad tiene para llevar o cargar 4.5kg?

Ninguna (0)	Alguna (1)	Mucha o incapaz (2)
-------------	------------	---------------------

Asistencia para caminar:

2. ¿Qué tanta dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?

Ninguna (0)	Alguna (1)	Mucha, usando auxiliares o incapaz (2)
-------------	------------	--

Levantarse de una silla:

3. ¿Qué tanta dificultad tiene para levantarse de una silla o la cama?

Ninguna (0)	Alguna (1)	Mucha o incapaz sin ayuda (2)
-------------	------------	-------------------------------

Subir escalones:

4. ¿Qué tanta dificultad tiene para subir 10 escalones?

Ninguna (0)	Alguna (1)	Mucha o incapaz (2)
-------------	------------	---------------------

Caídas:

5. ¿Cuántas veces se ha caído en el último año? (1-3 caídas = 1, 4 o más caídas = 2)

Alta probabilidad de sarcopenia = 4 o más probabilidades.
1, 2 ó 3 puntos = Baja probabilidad de sarcopenia

Sarcopenia (sarcopenia): presencia de masa muscular baja más al menos uno de los siguientes: fuerza muscular baja y/o rendimiento físico bajo.

Sexo	Edad	Bajo (-)	Normal (0)	Elevado (+)	Muy elevado (++)
Femenino	18-39	< 24.3	24.3 - 30.3	30.4 - 35.3	≥ 35.4
	40-59	< 24.1	24.1 - 30.1	30.2 - 35.1	≥ 35.2
	60-80	< 23.9	23.9 - 29.9	30.0 - 34.9	≥ 35.0
Masculino	18-39	< 33.3	33.3 - 39.3	39.4 - 44.0	≥ 44.1
	40-59	< 33.1	33.1 - 39.1	39.2 - 43.8	≥ 43.9
	60-80	< 32.9	32.9 - 38.9	39.0 - 43.6	≥ 43.7

Fuente: Omron Healthcare

Anexo3: Tablas de distribución

Edad en años

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	31-40	7	6.7	6.7	6.7
	41-50	17	16.2	16.2	22.9
	51-60	29	27.6	27.6	50.5
	61-70	30	28.6	28.6	79.0
	>70	22	21.0	21.0	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	99	94.3	94.3	94.3
	M	6	5.7	5.7	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada Sexo*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Sexo	F	46	18	29	6	99
	M	2	3	1	0	6
Total		48	21	30	6	105

Frecuencia de Sarcopenia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	48	45.7	45.7	45.7
	Presarcopenia	21	20.0	20.0	65.7
	Sarcopenia	30	28.6	28.6	94.3
	Severa	6	5.7	5.7	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada Edad*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Edad	31-40	5	1	1	0	7
	41-50	5	5	7	0	17
	51-60	12	5	10	2	29
	61-70	15	9	4	2	30
	>70	11	1	8	2	22
Total		48	21	30	6	105

Tabla cruzada Tiempo de Diagnostico*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Tiempo de Dx	<5	4	3	4	0	11
	5-9	16	8	8	1	33
	>9	28	10	18	5	61
Total		48	21	30	6	105

DAS28

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Alta actividad	3	2.9	2.9	2.9
	Baja actividad	19	18.1	18.1	21.0
	Moderada actividad	16	15.2	15.2	36.2
	Remisión	67	63.8	63.8	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada DAS28*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
DAS28	Alta actividad	0	0	2	1	3
	Baja actividad	6	3	7	3	19
	Moderada actividad	8	3	4	1	16
	Remisión	34	15	17	1	67
Total		48	21	30	6	105

Tabla cruzada Osteoporosis*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Osteoporosis	No	30	17	21	1	69
	Si	18	4	9	5	36
Total		48	21	30	6	105

Tabla cruzada Factor Reumatoide*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
FR	No	13	5	9	1	28
	Si	35	16	21	5	77
Total		48	21	30	6	105

Tabla cruzada Anti CCP*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
ANTI CCP	No	28	11	8	1	48
	Si	20	10	22	5	57
Total		48	21	30	6	105

Ocupación

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ama de casa	47	44.8	44.8	44.8
	Asalariado	26	24.8	24.8	69.5
	Autónomo	4	3.8	3.8	73.3
	Desempleado	20	19.0	19.0	92.4
	Estudiante	1	1.0	1.0	93.3
	Jubilado	7	6.7	6.7	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Alcoholismo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	90	85.7	85.7	85.7
	Si	15	14.3	14.3	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Hábito tabáquico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Extabaquista	18	17.1	17.1	17.1
	Nunca fumo	87	82.9	82.9	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada Ejercicio*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Ejercicio	No	36	14	20	4	74
	Si	12	7	10	2	31
Total		48	21	30	6	105

Tabla cruzada Sedentarismo*Sarcopenia

		Sarcopenia?				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Sedentarismo (?6H)	No	20	9	17	3	49
	Si	28	12	13	3	56
Total		48	21	30	6	105

HTA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	51	48.6	48.6	48.6
	Si	54	51.4	51.4	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada HTA*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
HTA	No	22	12	15	2	51
	Si	26	9	15	4	54
Total		48	21	30	6	105

Diabetes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	83	79.0	79.0	79.0
	Si	22	21.0	21.0	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada Diabetes*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Diabetes	No	36	19	23	5	83
	Si	12	2	7	1	22
Total		48	21	30	6	105

Osteoporosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	69	65.7	65.7	65.7
	Si	36	34.3	34.3	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada Osteoporosis*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Osteoporosis	No	30	17	21	1	69
	Si	18	4	9	5	36
Total		48	21	30	6	105

FR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	28	26.7	26.7	26.7
	Si	77	73.3	73.3	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

ANTI CCP

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	48	45.7	45.7	45.7
	Si	57	54.3	54.3	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

MTX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	25	23.8	23.8	23.8
	Si	80	76.2	76.2	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Leflunomida

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	94	89.5	89.5	89.5
	Si	11	10.5	10.5	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Glucocorticoides

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	63	60.0	60.0	60.0
	Si	42	40.0	40.0	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Otro FAME

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Adalimumab	14	13.3	13.3	13.3
	Etanercept	3	2.9	2.9	16.2
	Golimumab	4	3.8	3.8	20.0
	No	34	32.4	32.4	52.4
	Rituximab	2	1.9	1.9	54.3
	Tocilizumab EV	36	34.3	34.3	88.6
	Tocilizumab SC	1	1.0	1.0	89.5
	Tofacitinib	11	10.5	10.5	100.0
	Total	105	100.0	100.0	

Tabla cruzada Otro FAME*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
Otro FAME	Adalimumab	6	4	3	1	14
	Etanercept	1	1	1	0	3
	Golimumab	2	1	1	0	4
	No	14	3	13	4	34
	Rituximab	0	0	2	0	2
	Tocilizumab EV	19	9	7	1	36
	Tocilizumab SC	0	1	0	0	1
	Tofacitinib	6	2	3	0	11
Total		48	21	30	6	105

Tabla cruzada IMC Resultado*Sarcopenia

		Sarcopenia				Total
		No	Presarcopenia	Sarcopenia	Severa	
IMC Resultado	Bajo Peso	1	0	0	0	1
	Normo Peso	24	2	6	1	33
	Obesidad	6	11	14	2	33
	Sobre Peso	17	8	10	3	38
Total		48	21	30	6	105

República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Sustentante

Dra. Lucia Nathalie Pérez Rodríguez

ASESORES:

Dra. Lory Concepción

Asesor Clínico

Dr. Angel S. Campusano M.

Asesor Metodológico

JURADOS

Dra. Ismely Paulino

Dra. Ingrit Mercedes

AUTORIDADES

Dra. Teresandris Polanco

Coordinador Residencia de Reumatología,
Hospital Docente Padre Billini

Dr. Roberto Muñoz Louis

Jefe de servicio de Reumatología, Hospital
Docente Padre Billini

Dra. Carmen Mateo Boyer

Gerente de Enseñanza e Investigaciones
Científicas, Hospital Docente Padre Billini

Dr. Cosme Rafael Nazario Lora

Coordinador Departamento de Residencias
Médicas, UNIBE

Dr. Marcos Antonio Núñez Cuervo

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud
UNIBE

Calificación: _____

Fecha de presentación: _____