



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Relación entre poliautoinmunidad y obesidad sarcopénica en pacientes con artritis reumatoide



Natalia Mena-Vázquez^{a,b,*}, Sara Manrique-Arija^{a,b,**}, María Carmen Ordoñez-Cañizares^{a,b}, Rocio Redondo-Rodríguez^{a,b}, José Rioja Villodres^{a,c}, Laura Cano-García^{a,b}, Francisco Javier Godoy-Navarrete^{a,b}, Francisco Gabriel Jiménez Nuñez^{a,b}, Gisela Díaz-Cordovés Rego^{a,b}, Inmaculada Ureña Garnica^{a,b} y Antonio Fernández-Nebro^{a,b,c}

^a Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^b UGC de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^c Departamento de Medicina y Dermatología, Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES), Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de marzo de 2021

Aceptado el 17 de junio de 2021

On-line el 28 de octubre de 2021

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Poliautoinmunidad
Sarcopenia
Obesidad

R E S U M E N

Objetivo: Analizar si la poliautoinmunidad en los pacientes con artritis reumatoide (AR) se asocia con sarcopenia y alteraciones de la composición corporal total.

Métodos: Estudio observacional transversal de una serie de casos de pacientes con AR, reclutados consecutivamente de la consulta de reumatología. Se evaluó la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Las variables de interés fueron la poliautoinmunidad (AR asociada a otras enfermedades autoinmunes), sarcopenia, masa grasa e índice de masa corporal. Otras variables incluidas fueron clínico-analíticas y citoquinas inflamatorias y adipocinas. La relación entre obesidad sarcopénica y la presencia de poliautoinmunidad se estudió mediante análisis multivariable.

Resultados: De los 94 pacientes con AR incluidos en el estudio, 15 (16%) tenían poliautoinmunidad. Un total de 23 (24,5%) pacientes con AR presentaron sarcopenia, la cual fue más prevalente en los pacientes con poliautoinmunidad en comparación con los demás (46,7 vs. 20,3%; $p = 0,029$). La sarcopenia no se asoció con el contenido corporal de grasa en la composición corporal ($p = 0,870$) ni con el índice de masa corporal (IMC) ($p = 0,998$). En el análisis multivariante, los factores asociados a la poliautoinmunidad en AR fueron la sarcopenia (odds ratio [IC 95%], 4,80 [1,49- 13,95]), el IMC (1,18 [1,04-1,35]), y la resistina (1,249 [1,01-1,53]).

Conclusión: Los pacientes con AR con poliautoinmunidad mostraron una mayor prevalencia de sarcopenia y obesidad, además tuvieron valores más elevados de resistina en comparación con pacientes con AR sin poliautoinmunidad.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Relationship between polyautoimmunity and sarcopenic obesity in rheumatoid arthritis patients

A B S T R A C T

Objective: Sarcopenia is a major cause of morbidity in rheumatoid arthritis patients. Our purpose was to determine whether polyautoimmunity is associated with sarcopenia and alterations in whole body composition in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: We performed a cross-sectional observational study of a series of cases of RA. All patients were recruited consecutively from a rheumatology clinic. Body composition by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) was assessed. The variables of interest were polyautoimmunity (RA associated with other autoimmune diseases), sarcopenia, fat mass, and body mass index (BMI). Other variables included were clinical-analytical and inflammatory cytokines and adipokines. The relationship between sarcopenic obesity and the presence of polyautoimmunity was studied using multivariate analysis.

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Polyautoimmunity
Sarcopenic
Obesity

* Autor para correspondencia.

** Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: nataliamenavazquez@gmail.com (N. Mena-Vázquez), sarama.82@hotmail.com (S. Manrique-Arija).

Results: Of the 94 patients with RA included in the study, 15 (16%) had polyautoimmunity. A total of 23 patients with RA (24.5%) had sarcopenia, which was more prevalent in patients with polyautoimmunity than in patients without polyautoimmunity (46.7% vs 20.3%; $p = .029$). Sarcopenia was not associated with body fat content ($p = .870$) or with BMI ($p = .998$). The multivariate analysis showed the factors associated with polyautoimmunity in RA to be sarcopenia (odds ratio [95% CI], 4.80 [1.49-13.95]), BMI (1.18 [1.04-1.35]), and resistin (1.249 [1.01-1.53]).

Conclusión: Sarcopenia and obesity were more prevalent in patients with RA and polyautoimmunity. Resistin values were also higher in this group than in patients with RA without polyautoimmunity.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada de origen desconocido que afecta principalmente a las articulaciones, aunque también es frecuente la afectación sistémica. La sarcopenia es un síndrome caracterizado por una pérdida progresiva y generalizada de masa y función muscular esquelética que se asocia con mayor riesgo de caídas, debilidad muscular, discapacidad física, mala calidad de vida y mortalidad¹⁻⁴. Aunque la sarcopenia es un fenómeno multifactorial asociado a la edad, puede observarse en los estados inflamatorios crónicos asociados a la AR y otras enfermedades sistémicas^{5,6}. Estudios previos muestran que el 20-40% de los pacientes con AR tienen una masa magra disminuida, baja fuerza muscular, sarcopenia y obesidad sarcopénica según los siguientes criterios diagnósticos: *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)^{1,4,5,7}. Entre los factores que se han asociado a la sarcopenia en AR se encuentran la actividad inflamatoria y una mayor gravedad de la enfermedad⁴.

La poliautoinmunidad se caracteriza por la presencia de dos o más enfermedades autoinmunes (EAI) bien definidas en un mismo paciente. Este fenómeno se ha descrito con frecuencia en el lupus eritematoso sistémico (LES) o el síndrome de Sjögren (SS) en torno a un 40%⁸ y en el 15-20% en los pacientes con AR^{9,10}. Con frecuencia agravan la presentación clínica de enfermedades como el LES o el SS y se asocian con factores como sexo femenino, afectación articular, positividad de los anticuerpos anti-Ro y menor toma de hidroxicloroquina^{8,11}. Los factores asociados con poliautoinmunidad en la AR han sido menos estudiados^{9,12}. Barragán-Martínez et al. observaron una asociación de la poliautoinmunidad con la obesidad abdominal, pero esto sólo fue así en el sexo femenino¹². En otro estudio reciente la obesidad fue el único factor independiente asociado con poliautoinmunidad en pacientes con AR, con independencia del sexo¹⁰. Asimismo, en una revisión sistemática sobre factores asociados a poliautoinmunidad en diferentes EAI, el sexo femenino se asoció a poliautoinmunidad con LES, SS y esclerosis sistémica, mientras que la enfermedad cardiovascular y el sobrepeso se asoció solo con poliautoinmunidad en AR⁹.

El mecanismo exacto por el cual la obesidad se asocia con poliautoinmunidad en AR sigue siendo desconocido, aunque las posibles explicaciones incluyen los desequilibrios en las adipocinas y las citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 6 (IL-6)¹³, junto con una mayor polarización de células Th1^{7,14} y un aumento del inhibidor de la apoptosis de los macrófagos¹⁵. El objetivo de nuestro estudio fue¹ analizar si la poliautoinmunidad en los pacientes con AR se asocia con sarcopenia y alteraciones de la composición corporal total y² si el perfil de adipocinas y citoquinas proinflamatorias puede tener un papel.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Realizamos un estudio transversal de una serie de casos de pacientes con AR. El estudio fue realizado en el Instituto de

Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) por el Departamento de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) en España. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CREC) de HRUM (Código 112-N-19).

Sujetos

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente entre junio de 2017 y septiembre de 2019 de las consultas externas de reumatología. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad ≥ 16 años AR según la clasificación 2010 ACR/EULAR criterios¹⁶. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según la presencia o ausencia de poliautoinmunidad, si cumplían las definiciones operativas.

Protocolo

Los pacientes con AR son habitualmente seguidos y tratados en una consulta específica cada tres a seis meses de acuerdo con un protocolo de recogida prospectivo de datos. Todos los sujetos fueron entrevistados y explorados por un reumatólogo en la fecha índice para este estudio. Las muestras biológicas se recogieron después de 12-16 h de ayuno antes de las 10:00 a.m. y posteriormente se realizó una exploración de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de cuerpo entero.

Variables y definiciones operativas

La variable principal fue poliautoinmunidad y las variables secundarias incluyeron medidas antropométricas y composición corporal mediante exploración DXA de cuerpo entero. Se definió poliautoinmunidad cuando cumplían simultáneamente criterios de clasificación de AR según los ACR/EULAR 2010¹⁶ y de otra enfermedad autoinmune (EAI)^{9,11,17,18}. Las EAI consideradas fueron las siguientes: enfermedades reumáticas (LES, espondiloartritis, miopatía inflamatoria, esclerosis sistémica, SS y síndrome antifosfolípido), enfermedades de la piel (alopecia areata, psoriasis y vitiligo), enfermedades endocrinas (diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, enfermedad de Graves-Basedow y tiroiditis de Hashimoto), enfermedades digestivas (enfermedad celíaca, colangitis biliar primaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y hepatitis autoinmune), enfermedades del sistema nervioso (esclerosis múltiple). El síndrome autoinmune múltiple (SAM) se definió como la concurrencia de tres o más enfermedades autoinmunes en un solo paciente.

Las medidas antropométricas incluyeron el índice de masa corporal (IMC) calculado como peso corporal (kg/altura [m²]) y los pacientes se clasificaron como infrapeso ($< 18,5$), normopeso (18,5-24,9), sobrepeso (25-29,9) y obesidad (> 30), según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹, y mediante los criterios adaptados para AR emitidos por Stavropoulos-Kalinoglou et al. como infrapeso (< 18), normopeso (18,0-22,9), sobrepeso (23-27,9) y obesidad (> 28)²⁰, junto con los perímetros de cintura (cm) y cadera (cm), y el índice cintura-cadera²¹.

Tabla 1
Características de los pacientes con AR sin poliautoinmunidad (n = 79) con los pacientes con AR y poliautoinmunidad (n = 15)

| Variable | AR sin poliautoinmunidad (n = 79) | AR con poliautoinmunidad (n = 15) | Valor p |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Epidemiológicas | | | |
| Sexo, mujer, n (%) | 59 (74,7) | 14 (93,3) | 0,112* |
| Edad años, media (DE) | 55,8 (11,8) | 60,1 (8,6) | 0,185* |
| Comorbilidades | | | |
| Tabaco | | | |
| No fumador, n (%) | 39 (39,4) | 9 (60,0) | 0,748* |
| Historia de tabaco, n (%) | 40 (50,6) | 6 (40,0) | |
| Obesidad, n (%) | 34 (30,4) | 9 (60,0) | 0,028* |
| Dislipemia, n (%) | 16 (20,3) | 5 (33,3) | 0,265* |
| Hipertensión arterial, n (%) | 20 (25,3) | 4 (26,7) | 0,912* |
| Diabetes mellitus, n (%) | 4 (5,1) | 0 (0,0) | 0,373* |
| Clínicas | | | |
| Duración enfermedad, media (DE), meses | 98,6 (27,1) | 93,0 (29,4) | 0,518** |
| Retraso diagnóstico, mediana (RIC), meses | 11,3 (5,7-27,6) | 6,8 (4,1-20,8) | 0,383* |
| Erosiones, n (%) | 48 (61,5) | 11 (73,3) | 0,385* |
| Factor reumatoide +, n (%) | 64 (81,0) | 14 (93,3) | 0,244* |
| ACPA +, n (%) | 58 (73,4) | 13 (86,7) | 0,274* |
| ANA +, n (%) | 0 (0,0) | 8 (53,3) | <0,001* |
| Anti-Ro +, n (%) | 0 (0,0) | 8 (53,3) | <0,001* |
| Anti-La +, n (%) | 0 (0,0) | 5 (33,3) | <0,001* |
| DAS28-VSG, media (DE) | 2,8 (1,1) | 3,1 (0,7) | 0,361** |
| HAQ, media (DE) | 0,6 (0,8) | 0,8 (0,4) | 0,691** |
| Tratamientos | | | |
| FAME sintéticos, n (%) | 67 (84,8) | 13 (86,7) | 0,853* |
| Metotrexato, n (%) | 56 (70,9) | 10 (66,7) | 0,743* |
| Hidroxicloroquina, n (%) | 5 (6,3) | 0 (0,0) | 0,317* |
| Leflunomida, n (%) | 6 (7,6) | 2 (13,3) | 0,465* |
| Sulfasalazina, n (%) | 8 (7,6) | 2 (13,3) | 0,712* |
| FAME biológico, n (%) | 31 (39,2) | 9 (60,0) | 0,099* |
| Anti-TNF, n (%) | 23 (29,1) | 7 (46,7) | 0,181* |
| Tocilizumab, n (%) | 5 (6,3) | 2 (13,3) | 0,344* |
| Abatacept, n (%) | 1 (1,3) | 0 (0,0) | 0,661* |
| Rituximab, n (%) | 2 (2,6) | 0 (0,0) | 0,531* |

* Test estadístico χ^2 .

** Test estadístico t de Student,

ª test estadístico de la U de Mann-Whitney.

ACPA: anticuerpos antipeptido C citrulinado; ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; DAS28-VSG: 28-joint Disease Activity Score; DE: desviación estándar; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HAQ: Health Assessment Questionnaire VSG: velocidad de sedimentación globular.

La composición corporal fue medida por DXA (GE Lunar Prodigy software CORETM 2006) e incluyó masa total (kg), masa grasa (g), masa magra (g) y medición de masa magra y grasa androide y ginoide. El índice de masa grasa se definió como la masa grasa (kg)/altura al cuadrado (m²) y el índice de masa libre de grasa como la masa libre de grasa (kg)/altura al cuadrado (m²). Se calculó la masa de músculo esquelético apendicular (ASM) como la suma de la masa del músculo esquelético en los brazos y las piernas, asumiendo que todo el tejido no graso y no óseo es músculo esquelético^{22,23}. La sarcopenia se definió como un índice de masa esquelética relativo (RSMI) < 5,5 kg/m² para mujeres y < 7,26 kg/m² para hombres^{4,22}. El RSMI fue calculado con la masa del músculo esquelético apendicular en kilogramos dividida por el cuadrado de la altura en metros, según la ecuación antropométrica de Baumgartner et al.^{22,24}.

Otras variables estudiadas fueron: datos demográficos, clínicos, analíticos y de tratamiento. Se midieron en todos los pacientes las siguientes citoquinas y adipocinas: los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), TNF- α , IL-6 e IL-1- β ? adiponectina, resistina, leptina y el *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). En el material complementario se especifican los kits de laboratorio usados y los valores de normalidad. Los instrumentos utilizados para la evaluación transversal de la AR fueron la puntuación de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones DAS28-CRP (*Disease Activity Score 28-Proteína C Reactiva*)²⁵ y el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ)²⁶. La actividad física se midió por el cuestionario *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) por Unidad Metabólica de Reposo (MET)²⁷. La adherencia a la dieta

mediterránea se evaluó por cuestionario validado, considerando adherente un puntaje > 9 sobre 14²⁸.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables. Las frecuencias de las variables cualitativas se expresaron como número de observaciones y su porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) si se distribuían normalmente y de lo contrario como mediana \pm rango intercuartil (RIC). Se confirmó la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk²⁹. Las principales variables se compararon en sujetos con y sin poliautoinmunidad en pacientes con AR usando las prueba de χ^2 , t de Student para variables cuantitativas normales y el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no normales. Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística binaria para identificar los factores asociados con la poliautoinmunidad en pacientes con AR como variable dependiente. Las variables incorporadas al modelo fueron las significativas en el análisis bivariable y las de interés clínico. La multicolinealidad de las variables independientes se comprobó usando el coeficiente de correlación de Pearson. Si el coeficiente r entre dos variables era > 0,4, las incluimos separadamente en los modelos y elegimos la que tuviera mejor comportamiento para explicar la variable dependiente. Se consideró significativo un valor p < 0,05 y se usó el programa estadístico R 2.4-0.

Tabla 2
Características antropométricas y metabólicas de los pacientes con AR y poliautoinmunidad

| Variable | AR sin poliautoinmunidad (n = 79) | AR con poliautoinmunidad (n = 15) | Valor p |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Características antropométricas | | | |
| IMC (kg/m ²), media (DE) | 27,7 (4,6) | 31,0 (5,8) | 0,016** |
| Clasificación IMC (OMS) | | | 0,014* |
| Bajo peso (IMC < 18,5), n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Peso normal (IMC 18,5-24,9), n (%) | 27 (34,2) | 2 (13,3) | |
| Sobrepeso (IMC 25,0-29,9), n (%) | 28 (35,4) | 2 (13,3) | |
| Obesidad grado I (IMC 30,0-34,5), n (%) | 20 (25,3) | 9 (60,0) | |
| Obesidad grado II (IMC 35,0-39,9), n (%) | 2 (2,5) | 0 (0,0) | |
| Obesidad grado III (IMC ≥ 40), n (%) | 2 (2,5) | 2 (13,3) | |
| Perímetro cintura (cm), media (DE) | 90,4 (11,3) | 93,0 (14,1) | 0,343** |
| Perímetro de cadera (cm), media (DE) | 103,0 (6,7) | 105,0 (9,5) | 0,213** |
| Índice cintura cadera, media (DE) | 0,8 (0,0) | 0,8 (0,1) | 0,745** |
| Clasificación de Stavropoulos-Kalinoglou et al. ²⁰ | | | 0,025* |
| Bajo peso (IMC < 18), n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Peso normal (IMC 18,0-22,9), n (%) | 12 (15,2) | 1 (6,7) | |
| Sobrepeso (IMC 23,0-27,9), n (%) | 34 (43,0) | 2 (13,3) | |
| Obesidad (IMC ≥ 28), n (%) | 33 (41,8) | 12 (80,0) | |
| Composición corporal medida por DXA | | | |
| Sarcopenia, n (%) | 16 (20,3) | 7 (46,7) | 0,029* |
| RSMI, media (DE) | 6,8 (2,8) | 6,4 (1,5) | 0,470** |
| Masa grasa total (kg), media (DE) | 28,5 (9,5) | 35,6 (10,1) | 0,036** |
| IMG (kg/m ²), media (DE) | 39,9 (11,8) | 43,8 (13,1) | 0,019** |
| Masa magra total (kg), media (DE) | 40,8 (9,2) | 38,0 (4,9) | 0,198** |
| Masa magra (%), media (DE) | 0,57 (0,1) | 0,51 (0,1) | 0,028** |
| IMLG (kg/m ²), media (DE) | 52,4 (9,4) | 48,9 (8,5) | 0,106** |
| Masa grasa brazos (kg), mediana (RIC) | 2,6 (1,9-3,3) | 3,7 (2,0-4,1) | 0,090 ^a |
| Masa grasa piernas (kg), media (DE) | 9,7 (3,8) | 11,6 (3,9) | 0,046** |
| Masa grasa tronco (kg), media (DE) | 14, 9 (5,5) | 17,8 (4,8) | 0,032** |
| Masa grasa androide (kg), media (DE) | 2,5 (1,0) | 2,9 (1,2) | 0,119** |
| Masa grasa ginoide (kg), media (DE) | 4,9 (1,6) | 6,1 (1,4) | 0,033** |
| Masa magra brazos (kg), mediana (RIC) | 3,7 (3,2-5,1) | 3,3 (3,2-4,4) | 0,067 ^a |
| Masa magra piernas (kg), media (DE) | 1,2 (3,0) | 1,1 (1,4) | 0,051** |
| Masa magra tronco (kg), media (DE) | 2,0 (4,5) | 1,9 (2,7) | 0,438** |
| Masa magra androide (kg), media (DE) | 2,9 (0,7) | 2,8 (0,4) | 0,816** |
| Masa magra ginoide (kg), media (DE) | 5,8 (1,2) | 5,6 (0,8) | 0,643** |
| Actividad física y dieta Mediterránea | | | |
| METs, mediana (RIC) | 495,0 (230,0-792,0) | 214,5 (141,0-669,5) | 0,038 ^a |
| Predimed (> 9), n (%) | 19 (24,1) | 3 (20,0) | 0,734** |

* Test estadístico χ^2 .

** Test estadístico t de Student.

^a test estadístico de la U de Mann-Whitney.

AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; IMC: índice de masa corporal; IMG: índice de masa grasa; IMLG: índice de masa libre de grasa; MET: unidad metabólica de reposo; OMS: Organización Mundial de la Salud; RIC: rango intercuartílico RSMI: índice de masa esquelética relativo.

Resultados

Entre junio de 2017 y septiembre de 2019 se reclutaron consecutivamente 94 pacientes con AR, la mayoría mujeres (78%) con una media de edad (DS) de 56,5 (11,4) años.

Poliautoinmunidad

Como muestra la **tabla 1**, 15 de los 94 (16,0%) pacientes con AR tenían poliautoinmunidad y sólo dos (2,1%) de ellos tenía SAM. La mayoría de los pacientes eran mujeres (93,3%) y más de la mitad tenían obesidad (60%). El 90% presentó FR y anticuerpos antipéptido C citrulinado (ACPA) positivos y una mayor frecuencia de anticuerpos antinucleares (ANA) con especificidades anti-Ro y anti-La. Casi todos estaban en tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos clásicos (FAMEsc) (86%) y más de la mitad con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEb).

Las EAI más comúnmente asociadas con la AR fueron el SS (8/94 [8,5%]) seguido de la tiroiditis autoinmune (4/94 [4,2%]) y psoriasis (3/94 [3,1%]) (material suplementario). Diecinueve (20,2%) pacientes con AR tenían antecedentes familiares de EAI.

Características antropométricas y metabólicas de pacientes con AR y poliautoinmunidad

En la **tabla 2** se muestran las características antropométricas y de composición corporal por DXA de los pacientes con AR con y sin poliautoinmunidad. Como puede verse, los pacientes con poliautoinmunidad tenían valores mayores de IMC (p = 0,016), encontrándose más de la mitad de los pacientes con obesidad grado I según criterios de la OMS y de Stavropoulos-Kalinoglou et al.

Un total de 23 (24,5%) pacientes con AR presentaron sarcopenia, la cual fue más prevalente en los pacientes con poliautoinmunidad en comparación con los demás (46,7% vs. 20,3%; p = 0,029). Como puede observarse en la **tabla 3**, los pacientes con poliautoinmunidad presentaban un menor porcentaje de masa magra total (p = 0,028), masa magra en brazos (p = 0,047) y masa magra en piernas (p = 0,051). Sin embargo, la sarcopenia no se asoció con el IMC, observándose que de los siete pacientes con poliautoinmunidad que tenían sarcopenia, 1/7 tenía normopeso, 3/7 sobrepeso y 3/7 obesidad (p = 0,998).

También hay que destacar que los pacientes con poliautoinmunidad presentaban valores superiores de masa grasa total (p = 0,036), índice de masa grasa (p = 0,019), masa grasa en piernas (p = 0,046), masa grasa en tronco (p = 0,032) y masa grasa ginoide (p = 0,033). El IMC mostró una correlación positiva tanto con la masa grasa total (r = 0,818; p < 0,001) como con el índice de masa grasa (r = 0,884; p < 0,001). Sin embargo, la sarcopenia no se asoció con el contenido corporal de grasa en la composición corporal (p = 0,870).

Tabla 3
Perfil de citoquinas inflamatorias y adipoquinas de pacientes con AR y poliautoinmunidad

| Variable | AR sin poliautoinmunidad (n = 79) | AR con poliautoinmunidad (n = 15) | Valor p ^b |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Interleuquinas y adipoquinas | | | |
| Leptina, p 5-p95 ^a | 21,8 (18,0) | 35,4 (22,6) | 0,022 |
| Resistina, ng/mL* | 7,2 (2,6) | 9,6 (5,4) | 0,027 |
| Adiponectina, µg/mL** | 11.265,6 (7.767,6-15.045,5) | 12.132,2 (7.926,1-14.802,5) | 0,886 |
| IL6, pg/mL** | 10,5 (5,4-19,2) | 15,8 (5,1-113,4) | 0,526 |
| PCR, mg/L** | 3,1 (2,9-6,2) | 4,3 (3,4-4,5) | 0,430 |
| IL-1-β, pg/mL** | 4,3 (4,1-4,4) | 4,4 (4,1-4,7) | 0,560 |
| TNF-α, pg/mL** | 5,0 (3,7-23,6) | 9,8 (3,4-92,8) | 0,256 |
| IGF-1, pg/mL* | 184,2 (101,6) | 165,4 (102,2) | 0,606 |
| LDL oxidada, UI/mL** | 2,5 (0,8-5,6) | 1,0 (0,1-4,0) | 0,302 |

* Media ± desviación estándar (DE).

** Mediana (rango intercuartílico [IQR]).

^a según el fabricante, los valores normales se encuentran entre los percentiles 5 y 95 después de ajustar por sexo e IMC.

^b Test estadístico: χ^2 , t de Student y test de la U de Mann-Whitney.

AR: artritis reumatoide; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina-1; IL-1-β: interleuquina 1 beta; IL-6: interleucina 6; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Tabla 4
Modelo 1 de regresión logística de características asociadas a la poliautoinmunidad en pacientes con AR

| Variable | Bivariante OR (IC 95%) | Multivariante OR* (IC 95%) | Valor p |
|-------------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| Edad en años | 1,036 (0,983-1,091) | | |
| Sexo, mujer | 4,746 (0,586-18,414) | | |
| Índice de masa corporal | 1,133 (1,017-1,262) | 1,186 (1,041-1,351) | 0,011 |
| Sarcopenia | 3,445 (1,087-7,338) | 4,800 (1,497-13,952) | 0,013 |
| Mets | 0,998 (0,996-1,000) | | |
| Leptina | 1,032 (1,003-1,062) | | |
| Resistina | 1,201 (1,015-1,422) | 1,249 (1,016-1,535) | 0,035 |

Nagelkerke R2 = 0,304; ómnibus test = 0,001; Hosmer-Lemeshow test = 0,565.

* Variables incluidas en el análisis: edad, sexo, índice de masa corporal, sarcopenia, leptina y resistina.

AR: artritis reumatoide; IC: intervalo de confianza.

Aunque la tasa de adherencia a la dieta mediterránea fue similar en ambos grupos (24,1 vs. 20,0%; p = 0,734), los pacientes con poliautoinmunidad tenían menor actividad física (mediana [RIC]) que los pacientes sin poliautoinmunidad medida por METs (median [IQR]: 214,5 [141,0–669,5] vs. 495,0 [230,0–792,0] months; p = 0,038).

Características de citoquinas inflamatorias y adipoquinas de pacientes con AR y poliautoinmunidad

Las concentraciones de leptina y resistina fueron claramente mayores en los pacientes con poliautoinmunidad que en el resto, pero no se encontraron diferencias en las concentraciones de adiponectina ni en los niveles de IL-6, IL-1-β, TNF-α, IGF-1 o LDL-oxidada (tabla 3).

Multivariante

En la tabla 4 se muestra un análisis multivariante de regresión logística para la variable dependiente poliautoinmunidad en pacientes con AR. Aunque el IMC y la resistina se asociaron de forma independiente, la probabilidad de sarcopenia fue casi cinco veces mayor en los pacientes con poliautoinmunidad. Asimismo, se realizó un modelo alternativo donde se incluyó el índice de masa grasa en lugar del IMC mostrando resultados similares.

Discusión

La AR es una EAI sistémica que puede coexistir con otras EAI bien definidas en un mismo paciente, lo que se ha denominado poliautoinmunidad⁹. El estudio de la poliautoinmunidad es importante ya que la concurrencia de dos enfermedades autoinmunes en un mismo paciente puede influir en su pronóstico^{9,30,31}. Aunque la poliautoinmunidad ha sido poco investigada en la AR⁹, recientemente se ha descrito una asociación con la obesidad que merece ser investigada en mayor profundidad¹⁰.

En nuestro estudio el IMC se correlacionó con la masa grasa y los índices de masa grasa, pero no con sarcopenia. La mayoría de los pacientes con AR y poliautoinmunidad que presentaron sarcopenia no correspondían al grupo de obesidad según IMC, lo cual ya solo había sido descrito en pacientes con AR no poliautoinmunes⁴.

Al comparar la composición corporal de forma exhaustiva por DEXA observamos que 23/94 (24,5%) de nuestros pacientes con AR tenían sarcopenia y que ésta se asociaba de manera independiente a la poliautoinmunidad. De acuerdo con este hallazgo, los pacientes con AR y poliautoinmunidad tuvieron un porcentaje significativamente más bajo de masa magra total y masa magra en extremidades. No obstante, la masa grasa total también se asoció con poliautoinmunidad en los pacientes con AR. Estudios previos han evaluado la prevalencia de sarcopenia en pacientes con AR entre el 20% y el 43,3%^{1,4}. Estos datos son concordantes con el porcentaje de sarcopenia encontrado en nuestra muestra total de pacientes (24,5%), aunque son algo inferiores al compararlos con los pacientes con AR y poliautoinmunidad (46,7%). La sarcopenia y el aumento de masa grasa se ha asociado en pacientes con AR a un aumento de riesgo cardiovascular, mayor morbilidad y mortalidad³²⁻³⁵.

Entre los factores que han sido relacionados con sarcopenia y aumento de masa grasa en pacientes con AR se encuentran la falta de actividad física, la discapacidad, la actividad inflamatoria de la enfermedad y el efecto de adipoquinas y quimiocinas¹. Con relación a esto, nuestros pacientes con poliautoinmunidad mostraron menor actividad física medida por Mets que el resto. La fatiga y la reducción de la actividad física pueden provocar la pérdida de fuerza y función, lo que podría conducir a una pérdida progresiva de masa muscular con un mayor riesgo de desarrollar sarcopenia³⁶. Otro estudio asoció la actividad inflamatoria en AR medida por DAS28 con mayor porcentaje de sarcopenia y aumento de masa grasa¹. En nuestro estudio, a pesar de que los

pacientes con AR y poliautoinmunidad presentaron unos valores de DAS28-VSG más elevados, estas diferencias no fueron significativas. Esto podría deberse a que el 60% de pacientes con AR y poliautoinmunidad recibían fármacos biológicos en comparación con 39% de AR sin poliautoinmunidad, y esto podría influir en un mayor control de la actividad inflamatoria y de citoquinas inflamatorias.

También se ha descrito previamente que la elevación de citoquinas inflamatorias durante el curso de la AR promueve la migración de precursores mesenquimales del tejido adiposo, estimulan la diferenciación de adipocitos y consecuentemente elevan adipocinas agravando la sarcopenia^{37,38}. En este sentido, en nuestro estudio la resistina se asoció de manera independiente a la poliautoinmunidad. El aumento de las concentraciones de resistina no sólo se ha observado en otros estudios de AR¹, sino también en otras enfermedades autoinmunes como en el SS^{39,40} o LES^{41,42}. Las adipocinas secretadas por el tejido adiposo, han mostrado una participación activa como mediadores de enfermedades reumáticas⁴³. La resistina es una adipocina involucrada en la provocación de la respuesta inflamatoria mediante activación de células del sistema inmune y producción de citocinas inflamatorias⁴⁴. Se ha descrito una correlación positiva de resistina con marcadores inflamatorios y marcadores de daño a nivel cardiovascular, metabólicos, artritis y enfermedades renales así como de inflamación glandular en el SS⁴⁰. De esta forma, la resistina y otras adipocinas podrían actuar tanto estimulando la inflamación y autoinmunidad como alterando la composición corporal (más sarcopenia e incremento masa grasa), y esto a su vez incrementar aún más el proceso inflamatorio y la mayor producción de adipocinas. De hecho, en un trabajo se mostró que la resistina producía una alteración de la miogénesis del músculo esquelético humano, y altera el metabolismo muscular en los miotubos en desarrollo. Estos hallazgos pueden tener implicaciones importantes para el mantenimiento de la masa muscular en personas mayores con enfermedades inflamatorias crónicas o mayores obesas o con sobrepeso⁴⁵.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar se trata de un estudio transversal por lo que no podemos establecer relación causal. Sin embargo, nos permite conocer factores asociados a la poliautoinmunidad en AR que no han sido previamente estudiados. Por otro lado, puede que el pequeño número de hombres de nuestro estudio no haya permitido ver la asociación entre poliautoinmunidad en AR y el sexo femenino, ya que en otros estudios la poliautoinmunidad ha sido asociada al sexo femenino. A pesar de esto, hemos podido observar que el dato numérico de mujeres con AR y poliautoinmunidad era muy elevado. La observación en el análisis univariante de que pacientes con AR y poliautoinmunidad tuvieron un porcentaje significativamente más bajo de masa magra total y masa magra en extremidades así como más masa grasa total e IMC, presenta la limitación de no estar ajustado por otras variables. Además el análisis multivariante tiene como limitación el bajo número de pacientes con AR que presentan poliautoinmunidad. Sin embargo, a pesar de que la poliautoinmunidad es un fenómeno poco frecuente en la AR, pudimos observar en el análisis multivariante la asociación de la poliautoinmunidad en AR con el IMC, la sarcopenia y los niveles de resistina.

En conclusión, los pacientes con AR con poliautoinmunidad mostraron una mayor prevalencia de sarcopenia y obesidad (según IMC), además tuvieron valores más elevados de masa grasa y resistina en comparación con pacientes con AR sin poliautoinmunidad. Por lo que la poliautoinmunidad en los pacientes con AR puede asociarse a trastornos metabólicos que pueden tener un efecto negativo sobre la perpetuación de los procesos inflamatorios y autoinmunes, así como asociar una mayor morbimortalidad en estos pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los servicios de microbiología, a la Dra. Yolanda Aguilar Lizarralde, servicio de urgencias e infecciosas de los centros hospitalarios participantes.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.reuma.2021.06.005.

Bibliografía

1. Brance ML, Di Gregorio S, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, et al. Prevalence of Sarcopenia and Whole-Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001549>.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412–23.
3. Greenlund LJ, Nair KS. Sarcopenia-consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mech Ageing Dev*. 2003;124:287–99.
4. Ngeuleu A, Allali F, Medrara L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37:1015–20.
5. Doğan SC, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoğlu E, Erselcan T, Güler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2015;2:57–61.
6. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:433–50.
7. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:807–15.
8. Rojas-Villarraga A, Toro CE, Espinosa G, Rodríguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9:229–32.
9. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodríguez-Rodríguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:254319.
10. Ordoñez-Cañizares MC, Mena-Vázquez N, Redondo-Rodríguez R, Manrique-Arija S, Jimenez-Núñez FG, Ureña-Garnica I, et al. Frequency of Polyautoimmunity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001574>.
11. Mena-Vázquez N, Fernández-Nebro A, Pego-Reigosa JM, Galindo M, Melissa-Anzola A, Uriarte-Isacelay E, et al. Hydroxychloroquine is associated with a lower risk of polyautoimmunity: data from the RLESSER Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;59:2043–51.
12. Barragán-Martínez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-de la Hoz J, Bernal-Macías S, et al. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gend Med*. 2012;9:490–510.e5.
13. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol*. 2014;5:576.
14. Winer S, Paltser G, Chan Y, Tsui H, Engleman E, Winer D, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol*. 2009;39:2629–35.
15. Arai S, Miyazaki T. Impacts of the apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) on obesity-associated inflammatory diseases. *Semin Immunopathol*. 2014;36:3–12.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81.
17. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gomez-Puerta J, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune autology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43:256–64.
18. Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3:623–35.
19. WHO. Obesity Preventing and managing the global epidemic. Geneva: OMS; 1997.

20. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:450–62.
21. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. Geneva: OMS; 1995.
22. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755–63.
23. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:769–74.
24. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2006;17:61–7.
25. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–8.
26. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol*. 1993;20:2116–22.
27. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country Reliability and Validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381–95.
28. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med*. 2013;368:1353–4.
29. Filion GJ. The signed Kolmogorov-Smirnov test: why it should not be used. *Gigascience*. 2015;4:9.
30. Valerio G, Maiuri L, Troncone R, Buono P, Lombardi F, Palmieri R, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45:1719–22.
31. Avouac J, Airò P, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Diot E, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol*. 2010;37:608–14.
32. Bianchi G, Rossi V, Muscari A, Magalotti D, Zoli M. Physical activity is negatively associated with the metabolic syndrome in the elderly. *QJM*. 2008;101:713–21.
33. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Jimenez Nuñez FG, Manrique-Arija S, Rioja J, Ruiz-Limón P, et al. Postprandial Apolipoprotein B48 is Associated with Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020;9.
34. Delgado-Frías E, González-Gay MA, Muñoz-Montes JR, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, Díaz-González F, et al. Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:516–23.
35. Delgado-Frías E, López-Mejías R, Genre F, Ubilla B, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, et al. Relationship between endothelial dysfunction and osteoprotegerin, vitamin D, and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:241–9.
36. Montero-Fernández N, Serra-Rexach JA. Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49:131–43.
37. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:200–21.
38. Gálvez BG, San Martín N, Rodríguez C. TNF-alpha is required for the attraction of mesenchymal precursors to white adipose tissue in Ob/ob mice. *PLoS One*. 2009;4:e4444.
39. Augusto KL, Bonfa E, Pereira RM, Bueno C, Leon EP, Viana VS, et al. Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. *Clin Rheumatol*. 2016;35:639–47.
40. Boström EA, d'Elia HF, Dahlgren U, Simark-Mattsson C, Hasséus B, Carlsten H, et al. Salivary resistin reflects local inflammation in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:2005–11.
41. Chougule D, Nadkar M, Venkataraman K, Rajadhyaksha A, Hase N, Jamale T, et al. Adipokine interactions promote the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2018;111:20–7.
42. Baker JF, Morales M, Qatanani M, Cucchiara A, Nackos E, Lazar MA, et al. Resistin levels in lupus and associations with disease-specific measures, insulin resistance, and coronary calcification. *J Rheumatol*. 2011;38:2369–75.
43. Gómez R, Conde J, Scotecce M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:528–36.
44. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmnan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690–7.
45. O'Leary MF, Wallace GR, Davis ET, Murphy DP, Nicholson T, Bennett AJ, et al. Obese subcutaneous adipose tissue impairs human myogenesis, particularly in old skeletal muscle, via resistin-mediated activation of NFκB. *Sci Rep*. 2018;8:15360.