



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Sarcopenia y fatiga en la artritis reumatoide. Prevalencia y factores determinantes

Lídia Valencia Muntalà

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Título de la tesis: Sarcopenia y fatiga en la artritis reumatoide. Prevalencia y factores determinantes.

Memoria de tesis doctoral presentada por **LIDIA VALENCIA MUNTALÀ** para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona.

Dirigida por:

- **Dr. Joan Miquel NOLLA SOLÉ**, catedrático del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona,
- **Dra. Carmen GÓMEZ VAQUERO**, profesora asociada del del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona

Tutor:

- **Dr. Joan Miquel NOLLA SOLÉ**, catedrático del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona

Programa de doctorado: MEDICINA E INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

Diciembre de 2024

A Miguel por seguir caminando juntos

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joan Miquel Nolla i Solé, gracias por su compromiso e insistencia en dirigir este proyecto y llevarlo a cabo, sin él no hubiera sido posible. Gracias por su paciencia infinita y todos los conocimientos recibidos. Gracias por la confianza y no perderla.

A la Dra. Carmen Gómez Vaquero, gracias por su capacidad docente, su paciencia y esfuerzo para lograr que la Tesis viera hoy la luz. Me has demostrado que soy capaz de lograr muchas cosas.

Al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Bellvitge por acogerme en mis inicios en la Reumatología y todo el acompañamiento en este proyecto.

A Cristina por estar siempre apoyándome y dando el aliento en cada momento que lo he necesitado.

A Francisco y Natividad, mi pasado, mis raíces, que seguro que estarían orgullosos de su hija.

A Toni por su apoyo incondicional.

A Miguel, mi presente y mi conexión con la realidad, por su pleno apoyo.

A Guillem y Àlex, vosotros sois mi futuro, gracias por darme puntos de vista diferentes, aprendo cada día de vosotros.

ÍNDICE

Índice de tablas	1
Índice de figuras	2
Abreviaturas y acrónimos	3
Enumeración de los artículos de la tesis	5
Resumen.....	7
Introducción	13
1. Artritis reumatoide	15
1.1. Concepto	15
1.2. Prevalencia. Incidencia. Factores de riesgo	15
1.3. Patogenia	16
1.4. Manifestaciones clínicas	17
1.4.1. Manifestaciones articulares.....	17
1.4.2. Manifestaciones extraarticulares.....	18
1.4.3 Comorbilidades	19
1.5. Diagnóstico	20
1.6. Evaluación clínica	21
1.6.1. Anamnesis. Exploración física	21
1.6.2. Parámetros analíticos.....	22
1.6.3. Índices de valoración.....	23
1.6.4. Evaluación del daño estructural.....	27
1.7. Tratamiento	30
1.7.1. Principios básicos y recomendaciones generales	30
1.7.2. Tratamiento precoz.....	31
1.7.3. Definición de un objetivo terapéutico	31
1.7.4. Tratamiento farmacológico.....	32
1.7.4.1. Arsenal terapéutico	32
1.7.4.2. Estrategias generales del tratamiento farmacológico	33
1.7.5. Tratamiento no farmacológico.....	35
1.7.6. Identificación y tratamiento de las comorbilidades	36
1.8. Pronóstico	37
1.9. Papel de la enfermería en el cuidado del paciente con artritis reumatoide	37
2. Sarcopenia	38
2.1. Concepto. Factores de riesgo. Formas clínicas	38

2.2. Etiopatogenia.....	40
2.3. Diagnóstico	42
2.4. Evaluación en la práctica asistencial.....	45
2.5. Diagnóstico diferencial	47
2.6. Sarcopenia en la AR	48
2.7. Tratamiento	49
3. Fatiga	50
3.1 Concepto. Relevancia clínica.....	50
3.2. Etiopatogenia.....	52
3.3. Diagnóstico	53
3.4. Fatiga en la AR	56
3.5. Tratamiento	57
Hipótesis.....	59
Objetivos	63
Material, Métodos y Resultados	67
Primer estudio	71
Segundo estudio	81
Discusión	91
Conclusiones	103
Bibliografía	107

ÍNDICE DE TABLAS

1. Estadificación de la sarcopenia.	40
2. Causas de sarcopenia.	41
3. Contenido del cuestionario SARC-F.....	42
4. Definiciones de sarcopenia según diferentes grupos de trabajo y sociedades científicas.	45
5. Instrumentos de medida de fatiga.	54
6. Contenido del cuestionario FACIT-F.....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Evaluación de la composición corporal mediante DXA..... 43
2. Prueba de la velocidad de la marcha para el análisis de la función física..... 44
3. Estrategia diagnóstica escalonada para la detección de sarcopenia (EWGSOP-1)... 46
4. Estrategia diagnóstica escalonada para la detección de sarcopenia (EWGSOP-2)... 47

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **ACPA:** anticuerpos antipéptidos citrulinados
- **ACR:** *American College of Rheumatology*
- **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos
- **AR:** artritis reumatoide
- **BIA:** bioimpedanciometría
- **DXA:** absorciometría dual de rayos X
- **DAS28:** *Disease Activity Score 28*
- **EWGSOP:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People*
- **EULAR:** *European League Against Rheumatism*
- **ESPEN SIG:** *European Society on Clinical Nutrition and Metabolism special interest groups*
- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **FAMEs:** fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
- **FNIH:** *Foundation for the National Institutes of Health*
- **FR:** factor reumatoide
- **GC:** glucocorticoides
- **HAQ:** *Health Assessment Questionnaire*
- **HLA:** antígeno leucocitario humano
- **HCQ:** hidroxicloroquina
- **ICC:** insuficiencia cardíaca crónica
- **ICD-10-CM:** clasificación internacional de enfermedades, 10ª Revisión,
- **IL-1:** interleucina 1
- **IL-6:** interleucina 6
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **IWGS:** *International Working Group on Sarcopenia*
- **LFN:** leflunomida
- **MTX:** metotrexato
- **OMERACT:** *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*
- **PAD:** peptidil arginina desaminasa
- **PCR:** proteína C reactiva
- **PROM:** *Patient-Reported Outcome Measure*
- **RANK:** receptor activador del factor nuclear kappa-B
- **RANKL:** ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B
- **RAPID3:** *Routine Assessment of Patient Index Data 3*
- **RM:** resonancia magnética
- **SARC-F:** cuestionario específico para evaluar la sarcopenia
- **SDAI:** *Simplified Disease Activity Index*
- **SMI:** *Skeletal Muscle Index*
- **SZP:** salazopirina
- **TC:** tomografía computarizada
- **TNF:** factor de necrosis tumoral
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

La tesis se ha realizado en formato de compendio de publicaciones. Consta de cuatro objetivos principales, dos objetivos secundarios y dos artículos.

Los artículos son los siguientes:

- **Valencia-Muntalà L, Gómez-Vaquero C, Mora M, Berbel-Arcobé L, Benavent D, Narváez J, Juanola X, Nolla JM.** *Evaluating sarcopenia prevalence and SARC-F effectiveness in elderly Spanish women with RA: a comparative study of EWGSOP criteria. Front Med (Laussane) 2024; 11: 1392604.*

Revista de primer cuartil (Q1)- SJR 2023- *Medicine (miscellaneous)*

Factor de Impacto (2023): 3,1

- **Valencia-Muntalà L, Gómez-Vaquero C, Berbel-Arcobé L, Benavent D, Vidal-Montal P, Juanola X, Narváez J, Nolla JM.** *Assessing fatigue in women over 50 years with rheumatoid arthritis: a comprehensive case-control study using the FACIT-F scale. Front Med (Lausanne) 2024; 11:1418995.*

Revista de primer cuartil (Q1)- SJR 2023- *Medicine (miscellaneous)*

Factor de Impacto (2023): 3,1

RESUMEN

Introducció

Aquesta tesi doctoral aborda dues comorbiditats clau en pacients amb artritis reumatoide (AR): la sarcopènia i la fatiga. Ambdues condicions representen importants reptes clínics a causa de la seva prevalença, impacte en la qualitat de vida i la seva associació amb la malaltia subjacent. Es van desenvolupar dos estudis, cadascun amb un enfocament, objectius, població i metodologia específics.

El primer estudi analitza la prevalença de la sarcopènia en dones majors amb AR segons dos criteris diagnòstics diferents proposats pel European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). A més, avalua la utilitat del qüestionari SARC-F per identificar la sarcopènia en aquesta població.

El segon estudi se centra en la prevalença de la fatiga en l'era dels tractaments biològics, la seva relació amb paràmetres clínics de l'AR i el seu impacte en la qualitat de vida. Ambdós estudis pretenen aportar evidència sobre condicions poc explorades en dones amb AR, subratllant la importància de la seva avaluació sistemàtica en la pràctica clínica.

Objectius

Estudi 1 (Sarcopènia):

- Determinar la prevalença de la sarcopènia en dones majors amb AR segons els criteris EWGSOP-1 i EWGSOP-2.
- Avaluar l'eficàcia del qüestionari SARC-F com a eina de detecció de sarcopènia en aquesta població.

Estudi 2 (Fatiga):

- Establir la prevalença de la fatiga en dones majors amb AR comparades amb una població control.
- Identificar les principals variables clíniques associades amb la fatiga, incloent l'activitat de la malaltia, discapacitat funcional i qualitat de vida.

Mètodes

Estudi 1 (Sarcopènia):

- Disseny: Observacional transversal.
- Població: 67 dones ≥ 65 anys amb diagnòstic d'AR segons criteris ACR 2010, ateses al Servei de Reumatologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge.

- Variables:
 - Variables sociodemogràfiques i antropomètriques.
 - Paràmetres relacionats amb l'AR: activitat de la malaltia, discapacitat i qualitat de vida.
 - Paràmetres relacionats amb la sarcopènia: força muscular, velocitat de marxa, massa muscular esquelètica i qüestionari SARC-F.
- Anàlisi: Comparació de prevalença utilitzant els criteris EWGSOP-1 i EWGSOP-2, i anàlisi de la sensibilitat, especificitat i precisió diagnòstica del qüestionari SARC-F segons criteris EWGSOP-2.

Estudi 2 (Fatiga):

- Disseny: Cas-control.
- Població: 191 dones majors de 50 anys amb AR segons criteris ACR 2010, comparades amb una població control de la mateixa edat.
- Variables:
 - Fatiga: Escala FACIT-F.
 - Qualitat de vida: Qüestionari SF-12.
 - Paràmetres clínics de l'AR: DAS28, RAPID3, HAQ i proteïna C reactiva (PCR).
- Anàlisi: Comparacions entre grups per a la prevalença i puntuacions FACIT-F. Correlacions entre fatiga i paràmetres clínics. Anàlisi multivariant per identificar factors determinants de la fatiga.

Resultats

Estudi 1 (Sarcopènia):

- La prevalença de sarcopènia va ser del 43% amb els criteris EWGSOP-1 i del 16% amb els criteris EWGSOP-2.
- Totes les pacients diagnosticades amb sarcopènia segons EWGSOP-2 complien també els criteris EWGSOP-1, però la concordança entre ambdós conjunts de criteris va ser baixa.

- El qüestionari SARC-F va mostrar una sensibilitat del 100%, especificitat del 75% i una precisió diagnòstica del 79% en la detecció de sarcopènia segons criteris EWGSOP-2.

Estudi 2 (Fatiga):

- La prevalença de fatiga en dones amb AR va ser del 61%, significativament superior a la de la població control (37%, $p < 0,001$).
- Les pacients amb AR van tenir puntuacions FACIT-F menors que els controls ($36,0 \pm 10,6$ vs. $40,0 \pm 9,6$, $p < 0,001$).
- La fatiga es va correlacionar amb l'activitat de la malaltia (DAS28, RAPID3), discapacitat funcional (HAQ), qualitat de vida (SF-12) i nivells de PCR.
- L'anàlisi multivariant va mostrar que RAPID3, SF-12 i l'edat explicaven el 81,7% de la variabilitat en les puntuacions de fatiga.

Conclusions

Estudi 1 (Sarcopènia):

- La prevalença de sarcopènia varia significativament depenent del criteri diagnòstic utilitzat, sent menor amb els criteris EWGSOP-2.
- El qüestionari SARC-F és una eina eficaç per a la detecció de sarcopènia en combinació amb els criteris EWGSOP-2, els quals són actualment el estàndard més acceptat.
- És fonamental seleccionar criteris diagnòstics adequats i eines pràctiques com el SARC-F per millorar la identificació i maneig de la sarcopènia en dones majors amb AR.

Estudi 2 (Fatiga):

- La fatiga segueix sent prevalent i intensa en dones majors amb AR, fins i tot en l'era dels tractaments biològics.
- La seva forta associació amb l'activitat de la malaltia, la discapacitat funcional i la qualitat de vida subratlla la necessitat d'avaluar la fatiga de manera sistemàtica en la pràctica clínica.
- La implementació d'estratègies específiques per reduir la fatiga podria millorar significativament la qualitat de vida d'aquestes pacients.

Implicacions clíniques i futures línies d'investigació

Estudi 1: Donat que els criteris EWGSOP-2 són més restrictius, poden ser més adequats per identificar pacients amb més risc de complicacions. Això, juntament amb l'ús del SARC-F, permet una identificació més precisa i pràctica en entorns clínics.

Estudi 2: La inclusió de l'avaluació de la fatiga en l'atenció habitual de pacients amb AR podria millorar el maneig integral de la malaltia, permetent abordar un aspecte clau que impacta la qualitat de vida.

Futures investigacions haurien d'explorar intervencions específiques per a la sarcopènia i la fatiga, i analitzar la seva efectivitat en millorar els desens de la malaltia en pacients amb AR.

Aquest treball reforça la necessitat d'un enfocament holístic per al maneig de l'AR, que abasti no només l'activitat inflamatòria sinó també les comorbiditats associades com la sarcopènia i la fatiga.

Paraules clau: artritis reumatoide, sarcopènia, fatiga

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Artritis reumatoide

1.1. Concepto

La artritis reumatoide (AR) (**Smolen JS, 2016; Di Matteo A, 2023; Sanmartí R, 2024**) es una enfermedad que afecta, de forma habitualmente simétrica, a las articulaciones sinoviales, si bien también puede interesar a otros órganos y sistemas corporales. El estado de inflamación sinovial persistente determina la destrucción del cartílago articular y de las epífisis óseas. Puede comportar deformidades articulares, discapacidad funcional y disminución de la esperanza de vida. La enfermedad puede empezar a cualquier edad, aunque su pico de incidencia se sitúa en la 4ª y 5ª décadas de la vida. Afecta de forma predominante al sexo femenino (3:1).

1.2. Prevalencia. Incidencia. Factores de riesgo

En España, mediante el estudio EPISER se ha observado una prevalencia del 0,5% (**Carmona L, 2002**). En Gran Bretaña (**Symmons DP, 1994**), se ha estimado una incidencia anual de 36/100.000 en mujeres y 14/100.000 en hombres, lo que supone 0,5 nuevos casos por 1.000 personas y año.

La predisposición a padecer AR es multifactorial, de tal manera que se requiere la interacción de diversos factores genéticos y ambientales actuando sobre el paciente para que éste desarrolle la enfermedad.

La gran mayoría de los casos de AR son esporádicos, pero se conocen diferentes factores genéticos de predisposición (**Sharma SD, 2024**). Dentro de los genes estudiados, los que confieren mayor predisposición son los genes HLA del sistema mayor de histocompatibilidad y, en especial, el alelo de clase II HLA-DRB1*04.

El tabaco es el factor ambiental más considerado en relación a la predisposición a padecer la enfermedad (**Wang Z, 2024**). Existe una interacción con el sistema HLA, aumentando el riesgo en fumadores portadores de HLA-DRB1*04. Este riesgo se incrementa con la cantidad y duración del hábito tabáquico.

Además, otros factores ambientales como infecciones virales (parvovirus humano B19, virus de Epstein-Barr) y bacterianas (*Proteus mirabilis*) también se han asociado, aunque con resultados inconsistentes (Takei M, 2022). En particular, la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, responsable de la periodontitis crónica, se ha relacionado con un mayor riesgo de AR (Korzeniowska A, 2024). Esta bacteria produce una enzima, la peptidil arginina deaminasa (PAD), que citrulina proteínas y favorece el desarrollo de autoanticuerpos en individuos predispuestos genéticamente. Otros factores predisponentes incluyen la obesidad, factores hormonales y la microbiota. (Ermencheva P, 2024)

1.3. Patogenia

El mecanismo patogénico que caracteriza a la AR es el propio de todas las enfermedades autoinmunes sistémicas. Existe una activación anómala de procesos normalmente implicados en las respuestas inmune e inflamatoria de naturaleza defensiva (Smolen JS, 2016).

De forma tradicional se acepta que sobre una base genética actuarían uno o varios agentes ambientales, infecciosos o tóxicos, que desencadenarían una reacción inflamatoria que se perpetuarían por mecanismos autoinmunitarios (Di Matteo A, 2023).

En la mayoría de los pacientes con AR se constata una respuesta de autoanticuerpos que reconocen determinados autoantígenos (Derksen VFAM, 2017). La generación inapropiada de células B autorreactivas parece ser la alteración del sistema inmune más evidente en estos enfermos. Los autoanticuerpos más relevantes son el *factor reumatoide* (FR), un autoanticuerpo que reconoce como autoantígeno la región constante (Fc) de la IgG, y los *anticuerpos antipeptidos citrulinados* (ACPA por su acrónimo en inglés), que reconocen diferentes proteínas citrulinadas. Sin embargo, en un 20% de los pacientes no se detectan estos dos autoanticuerpos (“AR seronegativa”) (Perera J, 2024).

El infiltrado inflamatorio de la membrana sinovial está constituido por linfocitos T, linfocitos B, fibroblastos, mastocitos y células del estroma mesenquimatoso. Las

citocinas (**McInnes IB, 2017**) secretadas por los linfocitos T y los macrófagos, juegan un rol fundamental en la respuesta inflamatoria. Cabe destacar el papel que ejerce el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas 1 (IL-1), así como la interleucina 6 (IL-6) producida por los fibroblastos (**Díaz González, F 2023**). Las citocinas estimulan a las células sinoviales para formar colagenasas y otras proteasas, a los condrocitos para formar enzimas proteolíticas y a los osteoclastos, que se acumulan en las zonas de resorción ósea y provocan erosiones.

El desarrollo de los osteoclastos depende de la diferenciación en la membrana sinovial de sus precursores mononucleares, presumiblemente reclutados desde la circulación. En esta diferenciación (**Meednu N, 2016**) es crítica la activación de un receptor presente en los precursores osteoclásticos, denominado RANK, mediante la unión de su ligando RANKL presente en la membrana, tanto de linfocitos T activados como de fibroblastos sinoviales (**Yang M, 2024**).

1.4. Manifestaciones clínicas

La AR (**Smolen JS 2016; Di Matteo A, 2023; Díaz-González F 2023; Sanmartí R, 2024**), es una enfermedad sistémica que afecta básicamente a las articulaciones. Es por ello que se definen por un lado las manifestaciones articulares y por otro las manifestaciones extraarticulares. Puede acompañarse también de manifestaciones generales. La fatiga es frecuente y se relaciona con el grado de extensión de la artritis. Puede haber febrícula, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes con AR suelen tener debilidad generalizada y atrofia muscular, sobre todo las formas más evolucionadas.

1.4.1. Manifestaciones articulares

Existen diversas formas de comienzo. La AR suele tener un inicio insidioso lento, aunque hasta un 15% puede debutar de forma aguda. Las articulaciones que se afectan inicialmente son las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y muñecas.

Cuando la forma de comienzo es la habitual, ya desde las primeras semanas los síntomas facilitan el diagnóstico: dolor y tumefacción de varias articulaciones, sobre todo en muñecas y pequeñas articulaciones de las manos, pies y rodillas, con tendencia a la

simetría. Esta forma de comienzo se presenta en las tres cuartas partes de los casos. Otras formas de comienzo son: monoartritis, que puede ser una forma de presentación aislada, y así puede permanecer meses, formas poliarticulares asimétricas, formas rizomiélicas, formas con aparición de tendosinovitis, rigidez matutina, síndrome de túnel carpiano (relacionado con la tendosinovitis de la cara palmar de la muñeca), un reumatismo palindrómico (**Sanmartí R, 2021**) o manifestaciones extrarticulares

Las manifestaciones clínicas de la AR se deben a la sinovitis y a la destrucción articular que ésta conlleva. La sinovitis es la alteración inicial de la AR, clínicamente se expresa como dolor, tumefacción y disminución de la movilidad. En articulaciones grandes, como la rodilla, es fácil detectar líquido sinovial. La tensión intrarticular ocasionada y el dolor son causa de la limitación de la movilidad. La rigidez articular es muy frecuente tras periodos de inactividad. En las manos es criterio diagnóstico. Las muñecas se afectan en casi todos los casos, así como las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de las manos, metatarsofalángicas y rodillas. Los tobillos, los hombros, los codos, la columna cervical o las caderas se afectan con menor frecuencia, y también se puede afectar la articulación temporomandibular ocasionando patología en la boca (**González-Chávez SA, 2020**). Es importante destacar que normalmente no se afectan las articulaciones interfalángicas distales. La AR se caracteriza por la simetría. La destrucción del cartílago y del hueso subcondral provoca deformación articular.

1.4.2. Manifestaciones extraarticulares

Las manifestaciones extraarticulares tienen gran protagonismo en el cuadro clínico de la AR. (**Bonfiglioli KR, 2021**) La prevalencia oscila entre un 35% - 40%. Estas manifestaciones son más habituales en pacientes con AR grave y pueden afectar a múltiples sistemas del cuerpo, complicando el manejo de la enfermedad y empeorando el pronóstico general del paciente.

Una de las manifestaciones extraarticulares más comunes es la afectación ocular, que incluye condiciones como el síndrome de Sjögren (**Maleki-Fischbach M, 2024**), la escleritis y la epiescleritis. El síndrome de Sjögren se caracteriza por la sequedad de ojos y boca, debido a la infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales y salivales. La

escleritis y la episcleritis son inflamaciones de las estructuras externas del ojo, que pueden causar dolor ocular, enrojecimiento y, en casos severos, comprometer la visión.

El sistema cardiovascular también puede verse afectado (**Sanghavi, 2024**), se manifiesta en forma de pericarditis y de miocarditis. Asimismo, la AR puede afectar otros órganos y sistemas, incluyendo los pulmones y la piel. La enfermedad pulmonar intersticial (**Pugashetti JV, 2024**) es una complicación grave que puede causar fibrosis pulmonar, reduciendo la capacidad respiratoria y la calidad de vida del paciente. En la piel (**Diaz MJ, 2023**) los nódulos reumatoides son lesiones firmes que pueden aparecer en áreas de presión como los codos y los dedos. Estos nódulos son más comunes en pacientes con niveles elevados de factor reumatoide y pueden ser dolorosos o causar problemas estéticos. Otras complicaciones cutáneas pueden incluir vasculitis, que puede causar úlceras cutáneas y necrosis tisular.

1.4.3 Comorbilidades

Las comorbilidades aparecen esencialmente como consecuencia directa del proceso inflamatorio crónico o del tratamiento instaurado para controlar la actividad de la enfermedad. Como se ha comentado, resulta fundamental reconocer y tratar estas comorbilidades para mejorar la calidad de vida y los resultados a largo plazo de los pacientes.

Una de las comorbilidades más frecuentes es la enfermedad cardiovascular (**Sanghavi, 2024, Farhat H, 2022**). La inflamación sistémica crónica característica de la AR contribuye al desarrollo de aterosclerosis, aumentando el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. Los pacientes con AR tienen un riesgo cardiovascular similar al de personas con diabetes mellitus, lo que subraya la importancia de un control riguroso de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes, incluyendo la hipertensión, la dislipidemia y el tabaquismo.

La inflamación crónica puede interferir con el metabolismo del calcio y la función de los osteoblastos y osteoclastos, células esenciales para el mantenimiento de la salud ósea. Esto determina que otra comorbilidad común sea la osteoporosis, una condición que causa una disminución de la densidad ósea y aumenta el riesgo de fracturas (**Gómez**

Vaquero, 2023). La AR y su tratamiento con corticosteroides contribuyen significativamente a la pérdida ósea.

Las infecciones (**Ota R, 2024**) representan otra comorbilidad relevante en la AR. Se deben tanto a la inmunosupresión causada por la enfermedad misma como al uso de tratamientos inmunomoduladores como los corticosteroides y los medicamentos biológicos. Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias, urinarias y de piel, así como de infecciones oportunistas.

Las enfermedades psiquiátricas (**Doumen M, 2023**), como la depresión y la ansiedad, son significativamente más prevalentes en personas con AR. El dolor crónico, la discapacidad física y las limitaciones funcionales pueden contribuir al desarrollo de estos trastornos. La depresión y la ansiedad no solo afectan la calidad de vida, sino que también pueden interferir con el manejo adecuado de la AR, ya que los pacientes deprimidos pueden ser menos adherentes a sus tratamientos y menos propensos a seguir las recomendaciones de estilo de vida saludable.

En un estudio realizado en nuestro país (**Balsa A, 2019**). se describe que el 22% de los pacientes presentan al menos una comorbilidad, principalmente depresión (27%) y obesidad (26%). Además se observa que una puntuación de Framingham >20% (51%), la hipercolesterolemia (46%), la hipertensión (41%) y el hábito tabáquico (25%) fueron los factores de riesgo cardiovasculares más comunes.

1.5. Diagnóstico

Resulta crucial diagnosticar la AR en las primeras etapas de la enfermedad, ya que iniciar el tratamiento lo antes posible aumenta las probabilidades de controlar la inflamación. Además, se sabe que el daño estructural se manifiesta en la mayoría de los pacientes durante los dos primeros años de la enfermedad (**Baker JF, 2016**), siendo este periodo en el que el daño progresa con mayor rapidez. Por lo tanto, para controlar la inflamación y minimizar el daño estructural, deberíamos comenzar el tratamiento de manera muy temprana, considerando la denominada "ventana de oportunidad terapéutica" (**Breedveld F, 2011**).

Dado que el pronóstico de AR depende en gran medida de la instauración temprana del tratamiento, es fundamental derivar al paciente lo antes posible desde atención primaria a reumatología. Este enfoque permite diferenciar rápidamente la AR de otras formas de artritis. Por ello, surge el concepto de las unidades de artritis de inicio (*early arthritis clinic*) (O'Neil LJ, 2024). Estas son consultas especializadas dentro de los servicios de reumatología, que están funcionalmente conectadas con la atención primaria. Su objetivo es recibir y evaluar a los pacientes con síntomas o signos de corta duración sugestivos de artritis, con la finalidad de establecer un diagnóstico certero e iniciar rápidamente un tratamiento eficaz.

El diagnóstico de la AR se basa en una combinación de síntomas, signos, y pruebas biológicas y de imagen. Tradicionalmente, se han utilizado criterios de clasificación que han mostrado buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar casos avanzados de AR, como los criterios de clasificación de la ACR de 1987; tienen una sensibilidad que varía entre el 75% y el 95% y una especificidad del 73% – 95% (Arnett FC, 1988) y sirven para identificar pacientes con enfermedad establecida. Aunque estos criterios han sido útiles en la práctica clínica durante muchos años y ampliamente utilizados en estudios históricos, no son adecuados para identificar a pacientes que podrían beneficiarse de una intervención temprana y eficaz. Por esta razón, en 2010, los expertos propusieron nuevos criterios de clasificación, conocidos como los criterios de clasificación EULAR/ACR (Aletaha A, 2010).

1.6. Evaluación clínica

1.6.1. Anamnesis. Exploración física.

La primera evaluación de un enfermo con AR debe incluir: historia clínica, exploración física, analítica de sangre y estudio elemental de orina.

En la historia clínica (Nolla JM, 2022) debe constar: antecedentes familiares y personales, datos sociodemográficos, desarrollo de la enfermedad actual y tratamientos (previos y concomitantes).

La exploración física debe incluir el examen habitual por órganos y aparatos y una evaluación detallada del aparato locomotor recogiendo si hay presencia de dolor, tumefacción, deformidades, nódulos y explorando la movilidad.

1.6.2. Parámetros analíticos

El estudio analítico (**Nolla JM, 2024**) debe incluir: hemograma, reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), parámetros inmunológicos, bioquímica hepática (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina), datos de función renal (creatinina) y calcio. En orina bastaría con un análisis elemental. Se recomienda evaluar la presencia de virus de hepatitis B y C (con vistas a la hepatotoxicidad de algunos de los fármacos usados en el tratamiento).

Los reactantes de fase aguda están por lo general aumentados cuando la enfermedad está en fase activa. Asimismo, en paralelo a la actividad de la AR suele constatarse anemia, habitualmente normocrómica normocítica y, en menor medida, trombocitosis. El líquido sinovial presenta características inflamatorias (tipo II).

En cuanto a los parámetros inmunológicos, en práctica clínica se utiliza la detección del FR y de los ACPA.

a) Factor reumatoide

Se trata, como se ha comentado, de un anticuerpo dirigido contra el fragmento Fc de la IgG. Habitualmente son anticuerpos de clase IgM, aunque pueden detectarse isotipos IgG e IgA. Son característicos de la AR, se observan en un 70%-80% de los pacientes, pero no son patognomónicos. Con menor frecuencia se observan en pacientes afectos de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico, en pacientes afectos de infecciones, neoplasias o enfermedades hepáticas y pulmonares e incluso en individuos sanos (su prevalencia aumenta con la edad).

b) *Anticuerpos antipéptidos citrulinados*

Son anticuerpos frente a las proteínas citrulinadas, denominadas así porque contienen citrulina, aminoácido sintetizado a partir de la arginina, mediante la acción de PAD. Se observan en el 60%-70% de los pacientes con AR y son muy específicos (91%-98%). Su detección es especialmente útil para establecer un diagnóstico de certeza de AR en los pacientes con poliartritis de inicio reciente.

La presencia o la ausencia de FR y de ACPA, define la existencia de una AR seropositiva o seronegativa. Esta distinción tiene especial sentido desde un punto de vista clínico, dado que las AR seropositivas, especialmente si se evidencia la presencia de ACPA tienen un curso más agresivo (**Koga T, 2017**), con superior tendencia a la aparición de daño estructural y con una mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares.

Cabe mencionar que los anticuerpos antinucleares son positivos, a títulos bajos, en un 20% de los casos.

1.6.3. Índices de valoración.

El grupo de trabajo OMERACT (*Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) (**Tugwell P, 1993**) recomienda evaluar un conjunto mínimo de parámetros para realizar una evaluación óptima de la AR:

- Número de articulaciones dolorosas
- Número de articulaciones tumefactas
- Dolor
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el enfermo
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico
- Reactantes de fase aguda
- Capacidad funcional física
- Daño radiológico

a) Recuentos articulares

Evalúan el grado de dolor y tumefacción articular por medio de un recuento del número de articulaciones dolorosas y de articulaciones tumefactas mediante una escala dicotómica (presencia/ausencia) y de acuerdo a una sistemática conocida y previamente validada.

b) Escala analógica visual.

El dolor y la enfermedad en su totalidad se evalúan mediante una escala analógica visual, tanto desde la perspectiva del paciente como desde la del médico.

El dolor es una experiencia subjetiva y su evaluación debe basarse en la percepción del propio paciente. Este dolor autopercibido se puede medir utilizando una escala analógica visual, que consiste en una línea horizontal de 10 centímetros con descriptores en sus extremos: "ningún dolor" y "máximo dolor".

La evaluación global de la enfermedad debe abordarse tanto desde el punto de vista del médico como desde la perspectiva del paciente. Para esta medición, se recomienda usar una escala analógica visual horizontal de 10 centímetros, dividida en 10 segmentos iguales de 1 centímetro mediante marcas verticales. Las mediciones estarán acompañadas de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marcan "muy bien" (0) y "muy mal" (10).

Es importante considerar la evaluación global de la enfermedad desde ambos puntos de vista debido a que estas evaluaciones pueden diferir significativamente. La evaluación global es muy sensible a los cambios clínicos y la evaluación realizada por el médico es la única forma de cuantificar su opinión a lo largo de la enfermedad. Esta se recoge en una escala idéntica a la utilizada para la evaluación global de la enfermedad por parte del paciente.

c) Reactantes de fase aguda

La respuesta de fase aguda a los estímulos inflamatorios incluye varios fenómenos, entre los cuales destaca un aumento de las concentraciones plasmáticas de las denominadas

proteínas de fase aguda. Este incremento se debe a una mayor síntesis por parte de los hepatocitos, mediada por la acción de la IL- 6, en sinergia con la IL- 1 y el TNF.

La VSG se encuentra elevada en las fases activas de la AR y es útil como predictora del pronóstico y como marcador de la eficacia del tratamiento. Valores muy elevados pueden sugerir complicaciones como infecciones, vasculitis o amiloidosis. Sin embargo, debido a su escasa especificidad, debe interpretarse siempre en el contexto clínico adecuado.

La PCR tiene la ventaja de ser una proteína con niveles prácticamente inexistentes en ausencia de inflamación y de estar poco influenciada por factores como anemia, edad, forma de los hematíes, función renal o concentraciones de inmunoglobulinas. El pico de producción de la PCR se alcanza aproximadamente en 50 horas y también disminuye rápidamente una vez que desaparece el estímulo. La PCR se correlaciona con la concentración de IL-6 en el líquido sinovial, con los índices articulares y con la progresión radiológica de la AR.

d) Capacidad funcional

La capacidad funcional autopercebida por el paciente, especialmente en cuanto a la función física, se evalúa mediante cuestionarios específicos para enfermedades reumáticas. El más utilizado por su fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio es el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Este cuestionario autoaplicado consta de 20 ítems que evalúan el grado de dificultad (discapacidad física) autopercebida para realizar 20 actividades de la vida diaria, agrupadas en 8 áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo.

Para obtener la puntuación final del cuestionario, se elige el ítem con la mayor puntuación en cada área y se calcula la media de las 8 áreas, resultando en una puntuación que va de 0 (sin incapacidad) a 3 (máxima incapacidad). Existe una versión validada para España (**Esteve-Vives J, 1993**).

Existe una versión abreviada del HAQ, que se denomina HAQ8, Incluye únicamente los 8 ítems principales de los dominios, omitiendo las subpreguntas y detalles adicionales. Reduce el tiempo necesario para responder y facilitar la aplicación en entornos clínicos o estudios epidemiológicos donde el tiempo es limitado **(Wolfe F, 1990)**.

e) Evaluación de la actividad de la enfermedad

El DAS28 (*Disease Activity Score 28*) es una herramienta clínica utilizada para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide **(Mäkinen H, 2007)**. Esta evaluación se basa en la inspección y palpación de 28 articulaciones para detectar signos de inflamación y dolor. Las articulaciones evaluadas incluyen las manos, muñecas, codos, hombros y rodillas. Además, el DAS28 incorpora parámetros adicionales como la VSG o la PCR. También se tiene en cuenta la evaluación global del estado de salud del paciente, realizada mediante una escala visual analógica (EVA), donde el paciente puntúa su percepción de la actividad de la enfermedad.

La puntuación del DAS28 se calcula utilizando una fórmula específica que integra los datos obtenidos en las 28 articulaciones, los reactantes de fase aguda y la evaluación global del paciente. Los resultados se expresan en una escala de 0 a 9, donde una puntuación más baja indica menor actividad de la enfermedad y una puntuación más alta indica mayor actividad. Se consideran los siguientes rangos: una puntuación menor de 2,6 indica *remisión*, de 2,6 a 3,2 indica *actividad baja de la enfermedad*, de 3,2 a 5,1 señala *actividad moderada*, y mayor de 5,1 refleja *actividad alta*. El DAS28 se utiliza en la práctica clínica para monitorizar el estado de la AR y evaluar la eficacia de los tratamientos, facilitando así la toma de decisiones terapéuticas.

El SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) es una herramienta que posibilita la evaluación de la actividad de la AR de manera sencilla y directa **(Aletaha D, 2012)**. Se basa en la suma de cinco componentes: a) el número de articulaciones dolorosas (28 articulaciones), el número de articulaciones tumefactas (28 articulaciones), la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (mediante una escala visual analógica de 0 a 10), la evaluación global por parte del médico (también mediante una escala visual analógica de 0 a 10) y el nivel PCR en mg/dL. El SDAI

proporciona una puntuación que permite clasificar la actividad de la enfermedad en: a) remisión (≤ 3), b) actividad baja (3,4-11), c) actividad moderada (11,1-26) y d) actividad alta (> 26).

El RAPID3 (*Routine Assessment of Patient Index Data 3*) es una herramienta de evaluación de la actividad de la enfermedad, que se enfoca desde la perspectiva del paciente (**Pincus T, 2008**). No requiere conteo de articulaciones tumefactas o dolorosas ni análisis de laboratorio, lo que lo hace más fácil y rápido de administrar. Este índice se basa en tres componentes: la función física, la valoración del dolor por parte del paciente y la valoración global del estado de salud por parte del paciente, ambos mediante escalas visuales analógicas de 0 a 10.

Una de las características más destacadas del RAPID3 es que es un PROM (*Patient-Reported Outcome Measure*), lo que significa que la información se obtiene directamente del paciente sin la intermediación del médico (**Gwinnutt JM, 2018**). Los PROMs capturan la percepción del paciente sobre su salud y el impacto de la enfermedad en su vida diaria, proporcionando una visión integral de su bienestar que pueden no ser evidente a través de evaluaciones clínicas tradicionales. La simplicidad y la naturaleza autoaplicada del RAPID3 facilitan su uso en entornos asistenciales.

La puntuación total del RAPID3 se calcula sumando las puntuaciones de los tres componentes, con un rango posible de 0 a 30. Los resultados se interpretan como sigue: a) 0-3, indica remisión, b) 3,1-6, actividad baja, c) 6,1-12, actividad moderada y d) mayor de 12, actividad alta.

1.6.4. Evaluación del daño estructural

a) Radiografía

Las radiografías constituyen una herramienta diagnóstica de gran ayuda en AR, siempre y cuando la información que proporcionan se valore adecuadamente (**Nolla JM, 2024**). Es recomendable realizar proyecciones de frente y perfil, y cuando sea posible, un estudio bilateral de las articulaciones simétricas. En las fases iniciales de la enfermedad, la expresividad radiológica es mínima, manifestándose principalmente como un

aumento del tamaño y de la densidad de las partes blandas periarticulares debido a la inflamación y derrame articular. Con la persistencia de la artritis, aparece osteopenia en las epífisis y, eventualmente, se observan daños estructurales como erosiones, geodas, disminución del espacio articular y subluxaciones.

Las erosiones son particularmente evidentes en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies y se detectan en hasta un 70% de los pacientes durante los primeros dos o tres años de la enfermedad, especialmente en aquellos casos no controlados. Estas erosiones constituyen una de las manifestaciones más características de la AR. La presencia y la rapidez de aparición de las erosiones se asocian a un peor pronóstico. Por ello, se aconseja realizar radiografías de manos y pies en la valoración inicial de los pacientes con AR y repetirlas anualmente, especialmente durante los primeros años de la enfermedad. El daño radiológico está claramente relacionado con la persistencia de la actividad inflamatoria, predominante en las etapas iniciales de la enfermedad, y tiene una relación moderada con la discapacidad física, que aumenta con el tiempo **(Drossaers-Bakker KW, 1999)**.

Cabe tener presente que se han descrito patrones radiográficos diferentes entre artritis seropositivas y seronegativas **(Gadeholt O, 2019)**.

Adicionalmente, se debería realizar una radiografía de tórax al inicio, para establecer un estado inicial de referencia, y en caso de aparición de síntomas respiratorios.

b) Ecografía

Cada vez son más los estudios que demuestran la utilidad de la ecografía en la evaluación de pacientes con AR, considerándose una técnica complementaria a la exploración física **(Mandl P, 2019)**. La ecografía es una técnica inocua, de bajo coste, accesible e inmediata, que permite realizar exploraciones repetidas. Sus inconvenientes radican en la dependencia del operador y una curva de aprendizaje especialmente larga.

Con la ecografía es posible detectar inflamación con mayor sensibilidad que con la exploración física, así como evidenciar inflamación en articulaciones asintomáticas. La técnica de *Power Doppler* es particularmente útil para localizar el aumento de

vascularización sinovial, lo cual está relacionado con la actividad inflamatoria. Esta herramienta es valiosa en el diagnóstico de las fases iniciales de la artritis, especialmente cuando la exploración física plantea dudas sobre la existencia de signos inflamatorios en una articulación, y en la evaluación de la extensión de la artritis.

Además, la ecografía aporta información relevante en casos de AR establecida y facilita la toma de decisiones terapéuticas, ayudando en la monitorización de la enfermedad **(Filippucci E, 2019)**. También permite detectar erosiones en fases más precoces que la radiografía convencional. La ecografía es útil para reevaluar la remisión y, según numerosos estudios, ha demostrado la existencia de inflamación subclínica en pacientes con AR que están en remisión según índices clínicos **(Di Matteo A, 2020)**.

c) Resonancia magnética

Al igual que con la ecografía, la resonancia magnética (RM) ha demostrado ser más sensible que el examen físico y la radiografía convencional a la hora de detectar cambios inflamatorios y destructivos en las articulaciones, en etapas tempranas de la enfermedad **(Ranganath VK, 2020)**. La presencia de edema óseo articular se asocia con la inflamación y con la posterior aparición de erosiones. La RM permite identificar sinovitis, tenosinovitis, erosiones óseas y edema óseo, siendo un método muy sensible para la detección y el seguimiento del daño articular estructural **(Ørnbjerg LM, 2019)**.

A pesar de sus ventajas, el elevado coste y la difícil accesibilidad de la RM, junto con el hecho de que su papel en el diagnóstico de AR aún no está completamente definido, la convierten en una técnica reservada para situaciones especiales. Por esta razón, no se justifica su uso de manera rutinaria en la práctica clínica diaria. La RM se utiliza principalmente en casos donde otras modalidades de imagen no proporcionan suficiente información o en situaciones donde se necesita una evaluación más detallada del daño articular y la inflamación.

1.7. Tratamiento

1.7.1. Principios básicos y recomendaciones generales

Los objetivos del tratamiento en la AR son aliviar el dolor, reducir la inflamación, prevenir el daño estructural, mantener la capacidad funcional y controlar las manifestaciones clínicas, tanto las derivadas de la enfermedad como las causadas por comorbilidades.

Es fundamental involucrar al paciente en su autocuidado y en las decisiones clínicas. Para ello, se debe explicar la naturaleza crónica de la enfermedad, la importancia del cumplimiento de la medicación prescrita y la necesidad de comunicar rápidamente cualquier efecto secundario. Además, se debe informar sobre la importancia de alternar adecuadamente periodos de reposo y ejercicio para preservar la movilidad, mantener el tono muscular y evitar deformidades articulares. También es crucial proporcionar orientación laboral y apoyar en los cambios de estilo de vida que la enfermedad impone.

Las guías nacionales e internacionales recomiendan que las decisiones terapéuticas sean compartidas entre el paciente y el reumatólogo, un proceso conocido como “*shared decision-making*” (Barton JL, 2020). El paciente debe estar informado sobre los beneficios y riesgos del tratamiento y las ventajas de alcanzar los objetivos terapéuticos frente a la evolución natural de la enfermedad sin tratar adecuadamente.

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, es imposible proponer una estrategia única aplicable a todos los pacientes y en todas las fases de la enfermedad. No existe un tratamiento que sea eficaz a largo plazo para todos, y hasta un 20-30% de los pacientes tratados con placebo experimentan mejoría, por lo que cada nuevo tratamiento debe ser comparado adecuadamente. Además, todos los tratamientos tienen una supervivencia limitada, con solo el 50% de los pacientes continuando con el tratamiento después de 5 años, lo que refleja una gran variabilidad.

La estrategia piramidal fue tradicionalmente la base del tratamiento de la AR, comenzando con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con o sin glucocorticoides (GC), seguidos por fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs),

que se sustituían en caso de respuesta insuficiente o toxicidad. Sin embargo, esta estrategia generalmente se asociaba con una evolución desfavorable, progresión del daño estructural y discapacidad, por lo que ha sido abandonada.

Actualmente, el tratamiento de la AR se basa en una intervención temprana y agresiva para controlar la inflamación y prevenir el daño estructural, adaptándose a las necesidades específicas de cada paciente **(Di Matteo A, 2023; Sanmartí R, 2024)**.

1.7.2. Tratamiento precoz

El inicio precoz del tratamiento con FAMES es fundamental, subrayando la importancia del diagnóstico temprano. Los criterios de clasificación de la AR de 1987 no permitían diagnosticar a algunos pacientes con enfermedad de corta duración, ya que su principal propósito era distinguir la AR de otras formas de artritis. Como se ha expuesto, en 2010, ACR y EULAR propusieron nuevos criterios de clasificación aplicables a pacientes con síntomas de corta evolución, permitiendo clasificar a aquellos con síntomas de menos de seis semanas si presentaban otras características de AR. Estos nuevos criterios están diseñados para reconocer la enfermedad en fases iniciales y permitir el inicio temprano del tratamiento, lo cual es crucial para evitar la progresión del daño estructural y aprovechar la “ventana terapéutica” **(Van der Helm-van Mil AH, 2012)**.

1.7.3. Definición de un objetivo terapéutico

El objetivo principal en el tratamiento de la AR es lograr la remisión de la enfermedad **(Mack ME, 2017)** o, en su defecto, mantener un mínimo grado de actividad. La intervención temprana es crucial para obtener buenos resultados, y se debe mantener una estrategia de control estricto con revisiones frecuentes para asegurar que se están alcanzando los objetivos terapéuticos planificados. La remisión se caracteriza por la ausencia de síntomas clínicos y la falta de progresión del daño estructural o de la discapacidad. Los pacientes en remisión presentan menos progresión del daño estructural y discapacidad que aquellos con alguna actividad inflamatoria residual, por lo que alcanzar la remisión lo antes posible mejora significativamente el pronóstico **(Nikiphorou E, 2020)**. Aunque la remisión es el objetivo ideal, en casos de enfermedad

avanzada, una baja actividad puede ser aceptable debido al daño estructural y la discapacidad preexistentes.

Existe un debate sobre la definición de remisión en AR, con diferencias entre las perspectivas objetivas de los médicos y las subjetivas de los pacientes. Es necesario acercar estas preferencias para establecer criterios de remisión ajustados a la realidad **(Acebes C, 2017)**. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, hay poca evidencia sobre la estrategia a seguir. Reducir el tratamiento para minimizar efectos secundarios y costos es aconsejable, aunque no hay consenso sobre el momento adecuado para comenzar la reducción, que suele situarse entre 6 y 12 meses tras alcanzar la remisión. Se recomienda primero reducir y eliminar los glucocorticoides, seguido de la reducción del tratamiento biológico, especialmente en los casos de enfermedad precoz y tratamiento temprano con biológicos anti-TNF.

1.7.4. Tratamiento farmacológico

1.7.4.1. Arsenal terapéutico

Para el control de la enfermedad se utilizan tres grupos principales de fármacos **(Shah P, 2022)**: AINE, GC y FAMEs, también denominados fármacos inductores de remisión. Los FAMEs son de dos tipos: a) de síntesis química y b) biológicos. En práctica asistencial, se diferencia entre tratamiento con fármacos convencionales (AINE, GC y FAMEs de síntesis química) y fármacos biológicos. También se dispone de las pequeñas moléculas, también denominados FAMEs sintéticos específicos, de naturaleza química, dirigidos a inhibir la señalización intracelular de diversas moléculas (*jakinibs*); en la actualidad se dispone de cuatro de ellos: tofacitinib, baricitinib , upadacitinib y filgotinib.

Los FAMEs de síntesis química, convencionales, que forman parte del arsenal terapéutico son el metotrexato (MTX), la leflunomida (LEF), la hidroxicloroquina (HCQ) y la salazopirina (SSZ).

Los FAMEs biológicos con indicación en ficha técnica para el tratamiento de la AR se subdividen en dos grandes grupos según estén dirigidos o no a contrarrestar la acción del factor de necrosis tumoral (TNF). Los fármacos disponibles frente al TNF son:

infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab. Los fármacos biológicos con dianas diferentes de TNF son: tocilizumab y sarilumab , que actúan frente a la IL-6, anakinra, que actúa frente a la IL-1, abatacept (inhibición de la co-estimulación de los linfocitos T) y rituximab (anti-CD20).

De forma progresiva se han introducido en el mercado los fármacos biosimilares, que comportan indudables ventajas en términos de eficiencia. Se dispone de biosimilar de infliximab, etanercept, adalimumab, tocilizumab y rituximab.

1.7.4.2. Estrategias generales del tratamiento farmacológico

a) Tratamiento de la AR de inicio reciente

En pacientes recientemente diagnosticados de AR, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente con MTX en monoterapia, aumentando la dosis de manera rápida (**O'Neil LJ, 2024**). Los AINE pueden emplearse de forma sintomática y se recomienda el uso de GC como terapia puente mientras se espera la respuesta al MTX. Durante esta fase inicial, es esencial realizar un control clínico cada 4-6 semanas, manteniendo un "control estricto" hasta alcanzar el objetivo terapéutico. Si el metotrexato está contraindicado o el paciente presenta intolerancia, otros FAMES sintéticos como la LFN o la SZP pueden ser alternativas viables.

b) Tratamiento de la AR tras no respuesta a una primera estrategia con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

En estos casos (**di Matteo A, 2023; Sanmartí R, 2024**) las opciones terapéuticas incluyen: a) el uso de FAMES sintéticos, generalmente en combinación (como MTX + LFN), o mediante la denominada triple terapia (MTX + SZP + HCQ); b) la introducción de FAMES biológicos; o c) la introducción de FAMES sintéticos dirigidos, siempre y cuando no existan contraindicaciones para su uso. La elección de la estrategia dependerá de las características del paciente, la vía de administración preferida (oral o parenteral), la presencia de factores pronósticos, las comorbilidades y los costos. Aunque no se ha demostrado que una estrategia sea claramente superior a otra, cada vez es más común optar por un FAME biológico (excepto rituximab, que no tiene indicación en esta fase) o, en menor medida, un FAME sintético dirigido. Aproximadamente el 70% de los pacientes

responden favorablemente al tratamiento en esta fase, aunque menos de la mitad logra la remisión completa de la enfermedad.

c) Tratamiento de la AR tras no respuesta con un fármaco modificador de la enfermedad biológico

Las evidencias disponibles (**di Matteo A, 2023; Sanmartí R, 2024**) se centran principalmente en casos de fracaso con un antagonista del TNF, el fármaco biológico más utilizado como primera línea de tratamiento. En tales situaciones, se puede recurrir a otro FAME biológico, incluso dentro de la misma familia de antagonistas del TNF, ya que el fracaso con uno no implica necesariamente una falta de respuesta a otro. Sin embargo, cada vez es más común optar por un biológico con un mecanismo de acción diferente o un *jakinib*, siempre que no haya contraindicaciones. En esta fase del tratamiento, las tasas de respuesta son generalmente inferiores, independientemente del fármaco utilizado. El rituximab también está indicado en esta etapa, especialmente beneficiando a los pacientes seropositivos. Si el paciente no responde a varios FAME biológicos con diferentes mecanismos de acción o *jakinibs*, se considera que presenta una “AR refractaria”, una situación compleja que puede afectar al 10%-20% de los casos.

d) Tratamiento de la AR en pacientes en quienes se ha cumplido el objetivo terapéutico

Los pacientes que logran una remisión mantenida de la enfermedad deben continuar con el tratamiento farmacológico, ya que su retirada suele provocar una reactivación del proceso en prácticamente todos los casos. Sin embargo, es posible mantener un buen control de la enfermedad con dosis reducidas de los fármacos (**Braverman G, 2022**). En el caso de los FAME biológicos y de los sintéticos dirigidos se puede ajustar la dosis de manera progresiva, siempre de forma juiciosa. Si ocurre una recidiva clínica, la mayoría de los pacientes responden bien a la reintroducción de la dosis inicial. No se recomienda retirar el MTX en pacientes tratados con FAME biológico o FAME sintético dirigido, aunque se pueden utilizar dosis menores.

1.7.5. Tratamiento no farmacológico

a) Rehabilitación

La rehabilitación juega un papel importante en el manejo de los pacientes con AR, complementando el tratamiento farmacológico y mejorando la calidad de vida de los pacientes (**Mohapatra A, 2023**). Mediante la rehabilitación, se pueden preservar y mejorar la movilidad articular, la fuerza muscular y la función física general, lo que ayuda a minimizar la discapacidad. Las intervenciones de rehabilitación, como la fisioterapia, la terapia ocupacional y los ejercicios específicos, están diseñadas para reducir el dolor, disminuir la inflamación y prevenir deformidades articulares. Además, la rehabilitación educa a los pacientes sobre cómo manejar su enfermedad, fomentar el autocuidado y promover hábitos saludables que pueden ralentizar la progresión de la AR.

La rehabilitación también incluye el uso de dispositivos de asistencia y ortesis, que pueden aliviar el estrés en las articulaciones afectadas y mejorar la funcionalidad en las actividades diarias.

b) Infiltraciones locales

En los casos en que se logra una buena respuesta clínica general, pero persiste la actividad inflamatoria en una articulación específica, se puede recurrir a la administración de GC de acción lenta por vía intraarticular (infiltración). Esta técnica suele lograr una mejora local del proceso inflamatorio, con una duración variable. En ocasiones, puede ser necesario realizar una infiltración guiada por ecografía para mayor precisión. De manera muy excepcional, se puede considerar la sinoviortesis química como una opción terapéutica.

c) Cirugía

Aunque el tratamiento médico ha reducido la necesidad de intervenciones quirúrgicas, la cirugía sigue siendo una opción para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los fármacos o que presentan deformidades severas y daño articular irreversible. Los procedimientos quirúrgicos pueden aliviar el dolor, corregir deformidades, mejorar la función articular y, en algunos casos, restaurar la movilidad.

Las intervenciones quirúrgicas fundamentales son: la artroplastia, la artrodesis y la reconstrucción de tejidos blandos. Especialmente relevante es la artroplastia (**Zhang Y, 2022**) o reemplazo total de la articulación, particularmente efectiva en casos de daño articular avanzado, fundamentalmente en las rodillas, caderas y hombros; mejora significativamente la calidad de vida del paciente. La artrodesis (fusión articular) se utiliza en situaciones donde la estabilidad articular es prioritaria y se ha perdido la funcionalidad. La cirugía reconstructiva de tejidos blandos puede corregir las deformidades de los tendones y ligamentos, restaurando la función y mejorando la apariencia estética. Aunque la decisión de someterse a una cirugía debe ser cuidadosamente evaluada por un equipo multidisciplinario, considerando factores como la edad del paciente, el estado general de salud y las expectativas de recuperación, la cirugía sigue siendo una herramienta esencial en el arsenal terapéutico contra la AR, proporcionando alivio y mejorando la funcionalidad en pacientes seleccionados.

1.7.6. Identificación y tratamiento de las comorbilidades

El valor clínico de identificar las comorbilidades (**Katz J, 2024**) radica en la posibilidad de prevenir complicaciones graves y reducir la mortalidad. Por ejemplo, dado que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, se requiere una evaluación regular y un manejo agresivo de los factores de riesgo como la hipertensión, la hiperlipidemia y el tabaquismo. La osteoporosis también es frecuente, por lo que la densitometría ósea y el tratamiento preventivo con calcio, vitamina D y bifosfonatos son esenciales. Además, la inmunosupresión asociada al tratamiento de la AR aumenta el riesgo de infecciones, lo que subraya la necesidad de una vigilancia rigurosa y la práctica de una adecuada estrategia de vacunación.

El manejo integral de las comorbilidades en la AR requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a reumatólogos, especialistas de otras disciplinas y a personal de enfermería con conocimiento específico. De hecho, la coordinación de cuidados y la comunicación efectiva entre los distintos profesionales de la salud son vitales para abordar todos los aspectos de la enfermedad y sus complicaciones.

1.8. Pronóstico

La AR es una enfermedad crónica que presenta un curso generalmente progresivo. Sólo en un pequeño porcentaje de casos (10%), se consigue un auténtico estado de remisión (“libre de fármacos”). Entre un 30% y un 50% de los pacientes presentan discapacidad, en mayor o menor medida, después de 10 años desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, evidencias recientes indican una clara mejoría en el pronóstico gracias a los nuevos modelos de atención y a los avances terapéuticos **(Di Matteo A, 2023; Díaz-González F 2023)**

Los factores asociados a peor pronóstico son sociodemográficos (sexo femenino, tabaquismo, bajo nivel educativo), clínicos (alta actividad), analíticos (presencia de ACPA y FR) y radiológicos (presencia precoz de erosiones).

La mortalidad está aumentada, con un riesgo relativo de alrededor de 1,6 en comparación con la población general.

1.9. Papel de la enfermería en el cuidado del paciente con artritis reumatoide

El papel de la enfermería en el cuidado de la artritis reumatoide es esencial, abarcando la educación del paciente, el apoyo psicosocial, la coordinación del tratamiento y la participación en la mejora continua del cuidado. Su contribución es crucial para el manejo eficaz de esta enfermedad crónica y para la mejora de la calidad de vida de los pacientes **(Lois P, 2023)**.

La educación es una de las principales responsabilidades de la enfermería en el cuidado de los pacientes con AR. Las enfermeras los educan sobre la naturaleza crónica de la enfermedad, la importancia del cumplimiento del tratamiento y las estrategias para el autocuidado. Esto incluye técnicas de manejo del dolor y recomendaciones sobre la práctica de ejercicios adecuados y la importancia de una dieta equilibrada. Además, las enfermeras ayudan a los pacientes a comprender sus medicamentos, incluidos los posibles efectos secundarios y la necesidad de adherencia a los regímenes prescritos; asimismo, les instruyen acerca de la forma de administración de los FAMES biológicos.

El apoyo psicosocial es otro componente esencial del cuidado de la AR proporcionado por las enfermeras. Vivir con una enfermedad crónica como la AR puede ser emocionalmente desafiante, y las enfermeras están capacitadas para ofrecer apoyo emocional y asesoramiento. Este apoyo puede incluir la ayuda para manejar el estrés, la ansiedad y la depresión que a menudo acompañan a la AR. Además, las enfermeras coordinan el cuidado entre diferentes profesionales de la salud, incluyendo reumatólogos, fisioterapeutas y trabajadores sociales, garantizando un enfoque integral y coherente en el manejo del paciente.

Las enfermeras también están involucradas en la innovación y mejora continua del cuidado de pacientes con AR. Participan en programas de investigación y ensayos clínicos que buscan nuevas terapias y mejores estrategias de manejo y se implican específicamente en el control de las comorbilidades.

2. Sarcopenia

2.1. Concepto. Factores de riesgo. Formas clínicas.

El concepto “sarcopenia” ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. Inicialmente se identificó como una pérdida de masa muscular. Con posterioridad se consideró que también debía incluirse en la definición la disminución de la fuerza muscular y la incapacidad física que condiciona.

La definición de sarcopenia **(Cruz-Jentoft AJ, 2019)** que rige en la actualidad es la siguiente: *un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de la fuerza y de la masa muscular que comporta consecuencias adversas como incapacidad física, deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y muerte*

La sarcopenia es, desde el año 2016, una enfermedad reconocida que se incluye en la ICD-10. Se trata de un proceso en buena medida relacionado con la edad, que comporta un aumento del número de caídas y de la incidencia de fracturas, una disminución de la

capacidad de realizar actividades de la vida diaria, un empeoramiento de la calidad de vida relacionado con la salud y un aumento de la fragilidad y de la mortalidad.

Los datos existentes acerca de la magnitud de la sarcopenia en la comunidad son muy variables. En una revisión sistemática reciente (**Mayhew AJ, 2019**), la prevalencia osciló entre un 12,9% y un 40,4%. Al margen de esta variabilidad, que en buena parte se debe a la inexistencia de un criterio uniforme para diagnosticar la enfermedad, resulta evidente que la sarcopenia es un trastorno frecuente.

Además, dado que la masa muscular disminuye linealmente a partir de la cuarta década de la vida y que se está evidenciado un progresivo envejecimiento de la población, se prevé que su prevalencia vaya en ascenso y que aumenten las necesidades sanitarias asociadas.

Clásicamente se ha establecido una diferenciación entre sarcopenia primaria y secundaria. Se considera que la sarcopenia es “primaria” si la edad es el único elemento causal y “secundaria” cuando existen otros factores determinantes como enfermedades o tratamientos. Si bien es un concepto un tanto anacrónico, en tanto que en la actualidad se acepta que la etiopatogenia es multifactorial, sirve para poner de manifiesto que, en ocasiones, la sarcopenia puede aparecer como proceso asociado a una enfermedad de base concreta. Así, se ha identificado como una comorbilidad relevante en el curso de enfermedades neoplásicas, hepáticas, cardíacas, endocrinológicas o renales entre otras.

En las enfermedades reumáticas inmunomediadas (**Cruz-Jentoft AJ, 2021; Nolla JM, 2024**), especialmente cuando acontecen en personas de edad avanzada, concurren diversos factores que, como la inflamación mantenida y la discapacidad funcional, pueden favorecer la aparición de sarcopenia. No obstante, por lo general, en práctica asistencial no suelen analizarse en estos pacientes las dimensiones que definen la enfermedad: fuerza muscular, masa muscular y función física.

El *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (**Cruz-Jentoft AJ, 2019**), el grupo de trabajo que marca la pauta en el estudio de la enfermedad, ha postulado una estadificación de la sarcopenia en tres categorías (tabla 1).

Tabla 1. Estadificación de la sarcopenia.

	Fuerza muscular	Masa muscular	Función muscular
Probable sarcopenia	Baja	Normal	Normal
Sarcopenia	Baja	Baja	Normal o baja
Sarcopenia grave	Baja	Baja	Baja

Así, se acepta la existencia de una “probable sarcopenia” si el enfermo presenta una baja fuerza muscular. La sarcopenia se considera probada si el paciente presenta a la vez una baja fuerza muscular y una baja masa muscular y/o una alteración de la calidad del músculo. Si el enfermo presenta concomitantemente una baja fuerza muscular, una baja masa muscular y/o una alteración de la calidad del músculo, y una función muscular disminuida, se considera que presenta una “sarcopenia grave”. Debe tenerse en cuenta que en la práctica clínica la distinción entre “sarcopenia” y “sarcopenia grave” no suele realizarse y que el análisis de la calidad del músculo (cambios en su arquitectura, objetivables con RM o TC ultrasensible), hoy por hoy, únicamente se realiza en laboratorios de experimentación

Adicionalmente, se contempla la existencia de una entidad denominada “obesidad sarcopénica” que se caracteriza por la presencia simultánea de un exceso de grasa corporal y por una significativa disminución de masa muscular, y de otra, denominada “presarcopenia”, que se define por la presencia de baja masa muscular sin afección de la fuerza muscular o del rendimiento físico.

La relación entre la sarcopenia y la osteoporosis es muy estrecha. La etiopatogenia es muy similar y ambas enfermedades coexisten en pacientes con fracturas. Se ha acuñado el término “osteosarcopenia” para definir aquella situación clínica en que coexisten ambas enfermedades (**Hirschfield HP; 2017**).

2.2. Etiopatogenia

Como se ha comentado, se considera que la sarcopenia es un proceso de naturaleza multifactorial (**Bauer J, 2019**) en cuya génesis intervienen, además de una predisposición genética, factores hormonales (disminución de los valores de HG, de IGF-

I, de vitamina D, de testosterona y de estrógenos, aumento de miostatina, resistencia a la insulina), factores nutricionales (disminución del aporte proteico) y factores dependientes del sistema músculo-esquelético (disminución del número de fibras musculares, de unidades motoras y de neuronas motoras alfa), así como elementos relacionados con el estilo de vida (sedentarismo, hábito tabáquico) y con los procesos inflamatorios (citoquinas).

En la tabla 2 se expone una relación de posibles causas de sarcopenia (**Cruz-Jentoft AJ, 2019**).

Tabla 2. Causas de sarcopenia.

Nutricionales

- Baja ingesta proteica
- Deficiencia de micronutrientes
- Malabsorción y otros trastornos gastrointestinales
- Anorexia relacionada con la edad (problemas orales)

Asociadas con la inactividad

- Encamamiento prolongado
- Baja actividad física
- Estilo de vida sedentario

Enfermedades

- Trastornos cardiorespiratorios (ICC, EPOC)
- Trastornos metabólicos (diabetes mellitus)
- Enfermedades endocrinas (deprivación androgénica)
- Trastornos neurológicos
- Cáncer
- Trastornos renales (IRC) y hepáticos
- Enfermedades reumáticas inmunomediadas

Yatrogenia

- Ingreso hospitalario
 - Fármacos
-

Cabe destacar que está perfectamente establecido que la inflamación crónica es un factor de riesgo para desarrollar sarcopenia, en tanto que facilita el catabolismo muscular. Así, en una revisión sistemática con metanálisis (**Bano G, 2017**), se observó una correlación entre los niveles de proteína C reactiva (PCR) y la presencia de sarcopenia.

2.3. Diagnóstico

En la práctica clínica la evaluación de la sarcopenia descansa en dos pilares:

a) Anamnesis

El instrumento que se recomienda para llevar a cabo una búsqueda activa de casos de sarcopenia es el cuestionario SARC-F (**Malmstrom TK, 2013; Woo J, 2014**), que dispone de una versión en español. Se evalúan 5 componentes (Tabla 3) y puede autoadministrarse. Una puntuación superior a 4 es indicativa de sarcopenia.

Tabla 3. Contenido del cuestionario SARC-F.

COMPONENTE	PREGUNTA	PUNTUACIÓN
Fuerza	¿Cuánta dificultad tiene usted para levantar y cargar 5 kg?	Ninguna: 0 Alguna: 1 Mucha o incapaz: 2
Ayudas en la deambulación	¿Cuánta dificultad tiene usted para recorrer una habitación?	Ninguna: 0 Alguna: 1 Mucha, usando ayudas o incapaz: 2
Levantarse de las sillas	¿Cuánta dificultad tiene usted para levantarse de la silla o de la cama?	Ninguna: 0 Alguna: 1 Mucha o incapaz sin ayuda: 2
Subir escaleras	¿Cuánta dificultad tiene usted para subir 10 escalones?	Ninguna: 0 Alguna: 1 Mucha o incapaz: 2
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído usted en el último año?	Ninguna: 0 1 -3 caídas: 1 4 o más caídas: 2

b) Análisis de la fuerza muscular, la masa muscular y la función física

Existen diferentes formas de valoración de las tres dimensiones que definen la sarcopenia (Cruz-Jentoft AJ, 2019).

En la evaluación de la fuerza muscular puede emplearse: a) el dinamómetro de mano (*handgrip strength*), b) la prueba de flexo-extensión de las rodillas y c) el flujo espiratorio máximo (*peak expiratory flow*). La valoración mediante dinamómetro de mano es la que se utiliza con mayor frecuencia.

La evaluación de la masa muscular puede realizarse mediante: a) DXA, b) tomografía axial computadorizada, c) resonancia magnética, d) bioimpedanciometría (BIA) y e) medidas antropométricas. La DXA es la técnica que se considera de elección; el parámetro que se evalúa es el denominado *Skeletal Muscle Index (SMI)*, que se define por el cociente *masa muscular apendicular/altura²* (Figura 1).

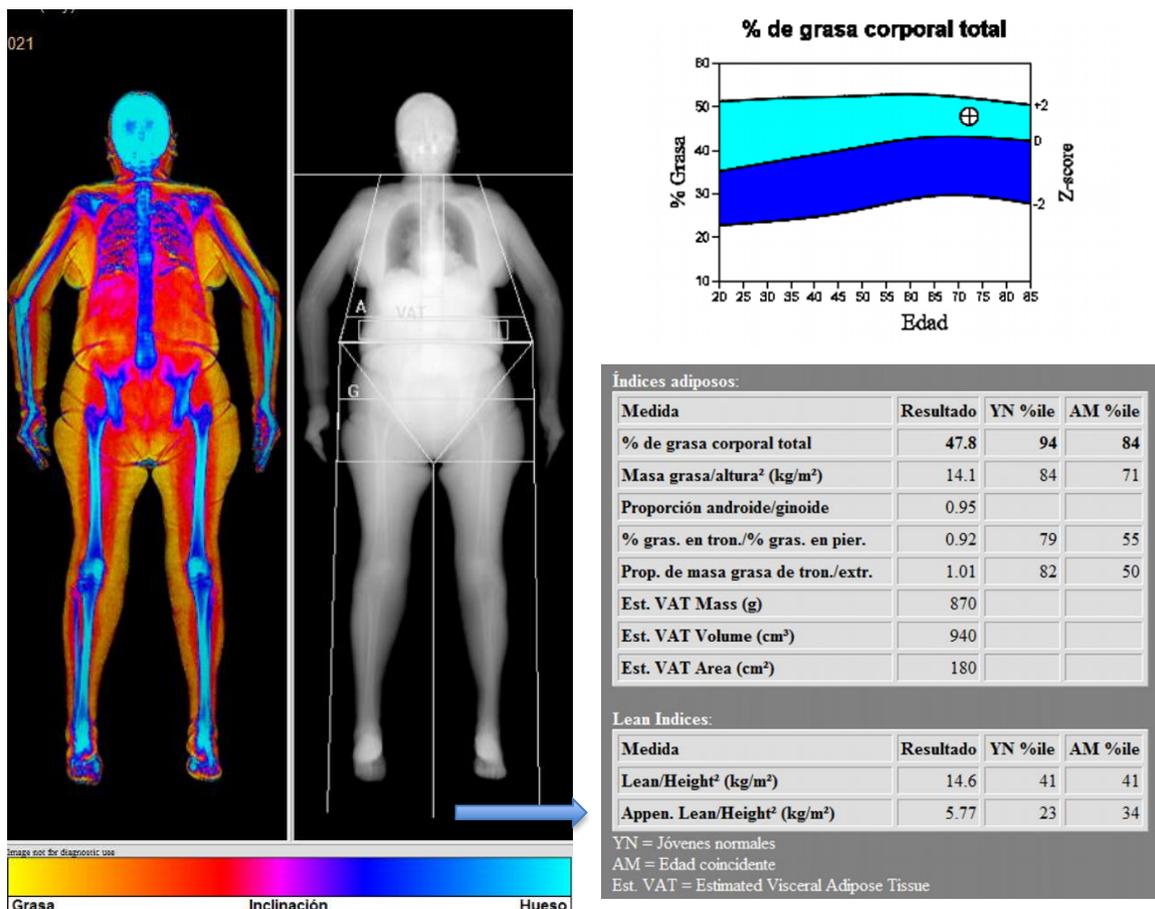


Figura 1. Evaluación de la composición corporal mediante DXA. La flecha señala el valor del SMI. Fuente: elaboración propia

En la evaluación de la función física se utilizan toda una serie de pruebas encaminadas a analizar la deambulación del paciente. Entre ellas cabe destacar: a) la prueba de la “velocidad de la marcha” (*usual gait speed*), b) la prueba de “levántate y anda” (*timed get-up and go test*) y c) la prueba de “subir la escalera” (*stair climb power test*). La prueba de la “velocidad de la marcha” (figura 2) es la que se emplea en la mayoría de ocasiones.



Figura 2. Prueba de la velocidad de la marcha para el análisis de la función física. Se cronometra el tiempo (en segundos) que el paciente tarda en recorrer 4 metros en línea recta a velocidad “normal (confortable)”; el primer metro previo al test se considera como zona de aceleración y el metro posterior como zona de desaceleración. Fuente: elaboración propia

Los puntos de corte que marcan la presencia de patología no están universalmente aceptados. En la tabla 4 se exponen los utilizados por diferentes grupos de trabajo y sociedades científicas.

Se está generalizando el uso de los puntos de corte propuestos por el EWGSOP: a) evaluación de la masa muscular mediante DXA; SMI: $\leq 7,23 \text{ kg/m}^2$ en varones y $\leq 5,67 \text{ kg/m}^2$ en mujeres, b) evaluación de la fuerza mediante dinamómetro de mano: $< 27 \text{ kg}$ en varones y $< 16 \text{ kg}$ en mujeres, y c) evaluación de la función física mediante la velocidad de paso: $\leq 0,8$ metros por segundo.

Tabla 4. Definiciones de sarcopenia según diferentes grupos de trabajo y sociedades científicas.

Grupo de consenso	Masa muscular	Fuerza muscular	Función física
ESPEN SIG	>2 SD por debajo de la masa muscular media en adultos 18-39 años en la cohorte NHANES III	No aplicable	Velocidad de paso $\leq 0,8$ m/s
IWGS	SMI: Hombres: $\leq 7,23$ kg/m ² Mujeres: $\leq 5,67$ kg/m ²	No aplicable	Velocidad de paso < 1 m/s
EWGSOP	SMI: Hombres: $\leq 7,23$ kg/m ² Mujeres: $\leq 5,67$ kg/m ²	Fuerza de agarre con la mano Hombres: < 27 kg Mujeres: < 16 kg	Velocidad de paso $\leq 0,8$ m/s
FNIH	Masa muscular/IMC Hombres: $\leq 0,789$ Mujeres: $\leq 0,512$	Fuerza de agarre con la mano Hombres: < 26 kg Mujeres: < 16 kg	Velocidad de paso $\leq 0,8$ m/s

Abreviaturas: ESPEN SIG: *European Society on Clinician Nutrition and Metabolism special interest groups*. IWGS: *International Working Group on Sarcopenia*. EWGSOP: *European Working Group on Sarcopenia in Older*. FNIH: *Foundation for the National Institutes of Health*). NHANES III: *3rd National Health and Nutrition Examination Survey*. SMI: *Skeletal Muscle Index*. IMC: índice de masa corporal.

2.4. Evaluación en la práctica asistencial

Se considera que, en la actualidad, la mayoría de casos de sarcopenia no están diagnosticados. Dado que el despistaje universal de la enfermedad no puede considerarse, en la práctica se recomienda llevar a cabo una estrategia de *case – finding* (Cruz-Jentoft AJ, 2019) es decir una detección oportunista basada en la búsqueda activa de casos. Esta forma de actuar resulta especialmente relevante cuando se dan situaciones en las que es de esperar que exista una elevada prevalencia de sarcopenia, como edad avanzada y/o enfermedades crónicas.

En la figura 3, se expone la estrategia de detección de casos que se ha venido aplicando en práctica clínica desde que la propuso el EWGSOP en 2010. Este grupo de trabajo recomendaba aplicarla en las personas de más de 65 años y establecía que la medición de la “velocidad de marcha” era el primer parámetro a evaluar.

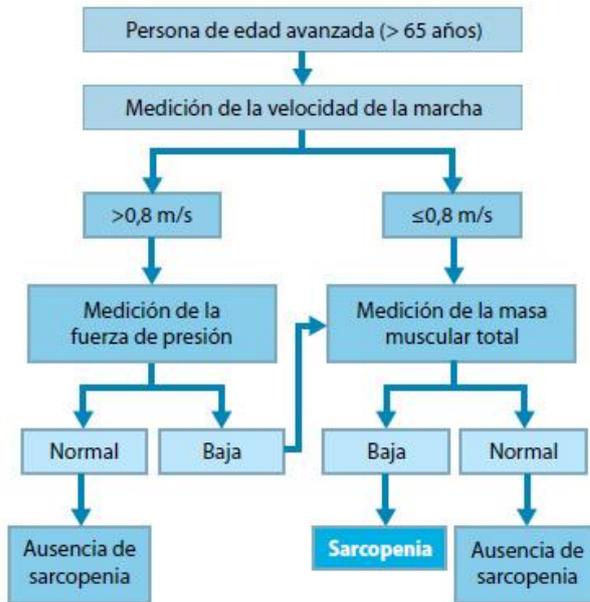


Figura 3. Estrategia diagnóstica escalonada para la detección de sarcopenia (EWGSOP-1). (Cruz-Jentoft AJ, 2010). Obtenida de Nolla JM. Sarcopenia. EN. Nolla JM: Comorbilidades en la artritis reumatoide. Barcelona, Permanyer, 2020.

En el año 2019, el EWGSOP ha publicado un documento consenso (Cruz-Jentoft AJ, 2019), en el que se propone una nueva estrategia diagnóstica (figura 4). Es también una estrategia escalonada. En esta ocasión, se empieza por la administración del cuestionario SARC-F. Dado el peso específico de este grupo de trabajo a la hora de marcar tendencias, posiblemente es la que regulará la práctica asistencial en los próximos años.

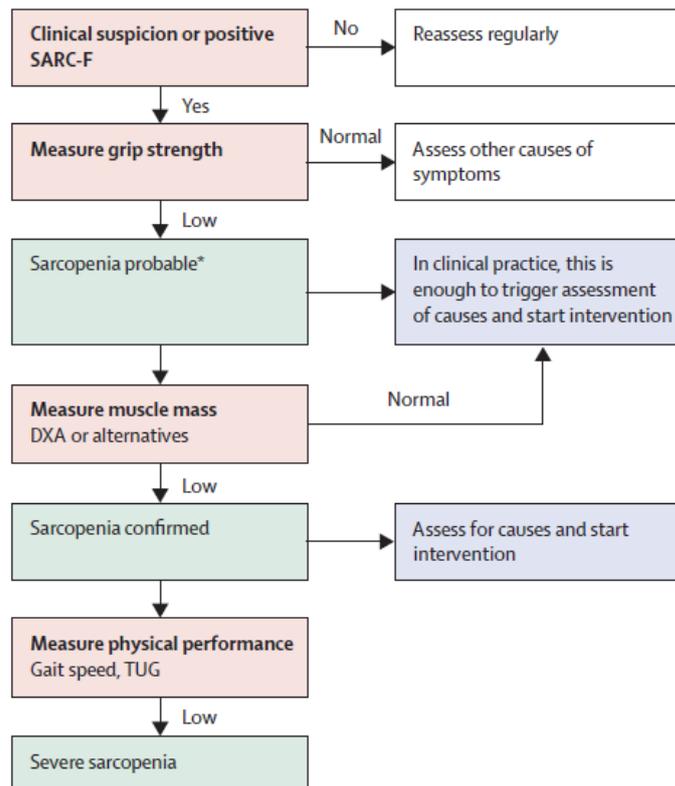


Figura 4. Estrategia diagn3stica escalonada para la detecci3n de sarcopenia (EWGSOP-2). Obtenida de Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. *Sarcopenia. Lancet* 2019; 393: 2636 – 46.

Es probable que la aplicaci3n de una u otra comporte diferencias relevantes en cuanto al manejo de la enfermedad en el 3mbito cl3nico.

Cabe considerar que los pacientes con AR establecida y da1o estructural relevante en manos, tienen una gran dificultad para utilizar el dinam3metro. Los resultados obtenidos en estos enfermos han de ser interpretados con cautela.

2.5. Diagn3stico diferencial

La sarcopenia debe diferenciarse, esencialmente, de otros tres procesos que tambi3n pueden afectar al paciente de edad avanzada: la caquexia, la fragilidad y la malnutrici3n.

La caquexia (**Muscaritoli M, 2010**) es un s3ndrome metab3lico complejo asociado con una enfermedad de base (c3ncer, insuficiencia card3aca e insuficiencia renal cr3nica entre otras) que se caracteriza por una p3rdida relevante de peso corporal, de masa muscular y de masa grasa y por un aumento del catabolismo proteico.

La fragilidad (**Fried LP, 2001**) es un s3ndrome cl3nico, en gran medida asociado a la edad caracterizado por la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 criterios: a) p3rdida de

peso, b) pérdida de fuerza muscular, c) fatigabilidad, d) lentitud de la marcha y e) nivel bajo de actividad física. De hecho, existe un gran solapamiento entre la sarcopenia y la fragilidad de tal manera que la mayoría de los pacientes que presentan sarcopenia pueden también ser considerados frágiles.

El grado de fragilidad está condicionado por el envejecimiento biológico, por las enfermedades crónicas y por el estilo de vida previo de la persona.

Debe tenerse en cuenta que existe un gran solapamiento entre sarcopenia y fragilidad de tal manera que buena parte de los pacientes que presentan sarcopenia pueden también ser considerados frágiles. La fragilidad, la sarcopenia y las caídas, completan un círculo de potenciación de la comorbilidad que tiene graves consecuencias para el paciente

No existe un acuerdo unánime sobre la forma de definir la malnutrición. Está establecido **(Vázquez Martínez, C, 2020)** que la malnutrición comienza cuando el aporte de nutrientes no es suficiente para cubrir las demandas del organismo y progresa hasta producir alteraciones anatómicas y funcionales. La forma más común y de repercusiones más graves es la que afecta al aporte energético y proteico. Así, se habla de malnutrición proteico – energética cuando se produce un insuficiente aporte de calorías y de proteínas en relación con las necesidades, y/o una inadecuada absorción, digestión o metabolismo. La sarcopenia es una de las manifestaciones clínicas fundamentales de los estados de malnutrición.

2.6. Sarcopenia en la AR

Entre las enfermedades reumáticas inmunomediadas, la AR es la que ha centrado la mayoría de los estudios que se han llevado a cabo **(Cruz-Jentoft AJ, 2021; Nolla JM, 2024)**.

La prevalencia de sarcopenia en la artritis reumatoide oscila entre un 10% y un 45%, con valores medios situados alrededor del 30%. Las razones de esta variabilidad radican, por un lado, en el método de evaluación utilizado y, por otro, de las características de la

serie analizada en cuanto a edad, género, duración y grado de actividad de la enfermedad y tratamiento recibido.

No existe ningún estudio en el que se haya evaluado la prevalencia de sarcopenia atendiendo a la estrategia EGWSOP-1. La prevalencia, atendiendo a la estrategia EWGSOP-2, se ha analizado en tres estudios (**Brance ML, 2021; Dietzel R, 2022; Cano-García L, 2023**). Los valores han oscilado entre 4,5% y 19%.

Los factores que se ha considerado que se asocian a la presencia de sarcopenia en pacientes con AR son el género masculino, la edad, la actividad de la enfermedad, el daño estructural, la discapacidad funcional y el tratamiento glucocorticoideo. Cabe tener en cuenta que la mayoría de los estudios que se han realizado son de carácter transversal.

El análisis de la relación entre la presencia de sarcopenia y la actividad de la enfermedad ha arrojado resultados controvertidos. En diversos estudios (**Ngeuleu A, 2017; Mochizuki T, 2019**), no se ha evidenciado relación entre la presencia de sarcopenia y el DAS28. En un análisis transversal, Barone et al (**Barone M, 2018**), observaron que la discapacidad y la edad se asociaban positivamente con la sarcopenia, pero no así la actividad. Park et al (**Park D-J, 2019**), en un estudio longitudinal llevado a cabo con 294 pacientes, demostraron que la presencia de sarcopenia tiene valor pronóstico sobre la existencia de una actividad aumentada de la enfermedad (DAS28-VSG) a los 3 años.

En diversos estudios transversales se ha puesto de manifiesto una mayor prevalencia de sarcopenia en pacientes con AR en comparación con controles sanos. Cabe tener en cuenta que la gran mayoría de los casos se ha evaluado únicamente la masa muscular (mediante la determinación del SMI).

2.7. Tratamiento

Los pilares sobre los que se sustenta el tratamiento de la sarcopenia son el ejercicio y la dieta.

El efecto del ejercicio (**Talar K, 2021**) sobre la masa muscular es la intervención sobre la que existe mayor cantidad de información. El entrenamiento con ejercicios de

resistencia tiene un efecto positivo tanto en términos de ganancia ósea como de mejoría de masa muscular y de la fuerza muscular, circunstancias que redundarán en un aumento de la velocidad de paso y de la coordinación y en una reducción del número de caídas.

El conocimiento existente acerca del efecto de la dieta es mucho menor (**Cruz-Jentoft A, 2021**). Hay evidencia acerca del efecto beneficioso de la suplementación con proteínas, con ácidos omega-3 y, especialmente, con vitamina D.

Es muy posible que la intervención combinada con ejercicio y suplementación dietética, comportes mejores resultados que la intervención con sólo una de estas dos medidas terapéuticas.

Únicamente se ha realizado un ensayo clínico (**Wilkinson TJ, 2016**) en el ámbito de la AR. Cuarenta pacientes entraron en el estudio y recibieron creatina (n: 18) o placebo (n: 22); 35 pacientes, 15 del grupo que recibió creatina y 20 del grupo que recibió placebo, completaron las 12 semanas de tratamiento. Se observó un aumento significativo de la masa muscular, pero no se constató ningún efecto sobre la fuerza ni sobre la función muscular.

Circunstancia interesante, la terapia biológica parece ejercer un efecto beneficioso sobre la sarcopenia. En un estudio prospectivo (**Hasegawa E, 2019**) llevado a cabo con 41 pacientes con AR que iniciaban tratamiento biológico constataron, tras 6 meses de tratamiento con distintos fármacos una mejoría significativa de la actividad física y de la calidad de vida relacionada con la salud y una tendencia a la reducción del número de pacientes con sarcopenia.

3. Fatiga

3.1 Concepto. Relevancia clínica.

La fatiga es una sensación persistente de falta de energía. Se experimenta como una sensación abrumadora de agotamiento que disminuye significativamente la capacidad de una persona para realizar actividades diarias (**Seifert O, 2019**). Es una experiencia común que afecta a personas de todas las edades y condiciones de salud, caracterizada

por una disminución significativa en la capacidad física y mental para llevar a cabo actividades diarias. A diferencia del cansancio normal, que suele resolverse mediante un periodo de reposo, la fatiga puede ser crónica y debilitante, interfiriendo profundamente en la vida cotidiana.

La importancia de la fatiga radica en su impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud. Las personas que la padecen a menudo encuentran difícil concentrarse, experimentan una disminución en la productividad y pierden la capacidad de realizar actividades del día a día. En casos graves, puede afectar la capacidad de una persona para trabajar, mantener relaciones sociales y llevar una vida independiente. Este impacto puede ser aún más relevante cuando la fatiga se asocia con enfermedades crónicas, ya que puede exacerbar los síntomas del proceso subyacente y dificultar su manejo clínico **(Chmielewski G, 2023)**.

La fatiga es un síntoma relevante en una amplia gama de condiciones, incluidas enfermedades oncológicas **(Zeinali N, 2024)**, neurológicas **(Zhan J, 2023)** y renales **(Wilund KR, 2021)**. Tradicionalmente, se subestimaba la importancia de la fatiga en las enfermedades reumáticas. No obstante, la conferencia OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*), celebrada en 2002 **(Kirwan J, 2003)** marcó un hito en este ámbito al reconocer formalmente la importancia de la fatiga en los trastornos musculoesqueléticos y sus profundos efectos en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Posteriormente, en la conferencia OMERACT de 2007 **(Kirwan JR, 2007)** se recomendó incorporar la medición de la fatiga en los ensayos clínicos de AR siempre que fuera posible. Desde entonces, la fatiga ha sido reconocida como un síntoma clínico clave **(Chmielewski G, 2023)** en esta enfermedad reumática inflamatoria y se ha identificado como un objetivo crítico para la intervención terapéutica. En la actualidad, está fuera de toda duda que la fatiga destaca como un síntoma significativo para las personas con AR **(Primdahl J, 2019)**, que se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad y una peor calidad de vida **(Sparks JA, 2023)**. A pesar de este reconocimiento, no hay una recomendación clara sobre si se debe analizar sistemáticamente la fatiga en los entornos clínicos.

3.2. Etiopatogenia

La fatiga, muy probablemente tiene un origen multifactorial, consecuencia de un amplio grupo de procesos patológicos y fisiológicos. En términos generales **(Seifert O, 2019)**, la etiopatogenia de la fatiga puede implicar alteraciones en el sistema nervioso central SNC, el sistema inmunológico, el metabolismo energético y el sistema endocrinológico. Cada uno de estos componentes puede contribuir de manera independiente o sinérgica a la manifestación de la fatiga en las diferentes situaciones clínicas.

En relación al SNC **(Stefanov K, 2023)**, se ha propuesto que la fatiga podría estar relacionada con disfunciones en los niveles de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y la norepinefrina, que son fundamentales en la regulación del sueño, la motivación y el estado de ánimo. Han sido implicadas en la aparición de fatiga, especialmente en condiciones como la depresión, la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y algunas enfermedades neurológicas.

En cuanto al sistema inmunológico, cabe considerar que, durante los procesos inflamatorios **(Tanaka Y, 2024)**, se liberan citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 y la IL-6. Estas citoquinas pueden afectar al SNC y alterar el metabolismo energético, contribuyendo a la sensación de fatiga. Este mecanismo es particularmente relevante en enfermedades inflamatorias crónicas como la AR, el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes.

En el ámbito del metabolismo energético, la fatiga puede estar relacionada con la disfunción mitocondrial **(Picard M, 2018)** y el desequilibrio entre la demanda y la producción de energía en las células. La incapacidad de las mitocondrias para producir suficiente adenosina trifosfato, la principal fuente de energía celular, puede llevar a una sensación de agotamiento. Este mecanismo es común en enfermedades metabólicas, así como en condiciones de estrés crónico.

Por último, el sistema endocrino está implicado en la etiopatogenia de la fatiga, especialmente a través de las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal **(Cleare AJ, 2004)**. La disfunción en la secreción de hormonas como el cortisol puede afectar la respuesta al estrés, el metabolismo y la regulación del sueño, exacerbando la sensación

de fatiga. Esta conexión es evidente en trastornos como la insuficiencia suprarrenal o el hipotiroidismo

En práctica clínica, las principales causas físicas de fatiga son las enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y insuficiencia hepática), las enfermedades oncológicas, los síndromes de hipersensibilización central, como la fibromialgia y la fatiga crónica, y las enfermedades autoinmunes sistémicas. Además, ciertos tratamientos médicos, como la quimioterapia (Keane KF, 2024) y la radioterapia, están asociados con niveles elevados de fatiga.

Por otro lado, entre las causas psicológicas se incluyen el estrés, la ansiedad, la depresión (Lee SY, 2021) y, en menor medida, otros trastornos de salud mental.

3.3. Diagnóstico

La fatiga es un fenómeno complejo, multifactorial y multidimensional, que carece de una definición universalmente aceptada (Tiesinga LJ, 1996). La naturaleza inherentemente subjetiva de la fatiga, junto con el desafío de cuantificarla, ha impulsado la creación de diversas herramientas de evaluación (Dures E, 2023). A pesar de estos esfuerzos, el establecimiento de pautas claras para elegir instrumentos adecuados para la investigación y la práctica clínica en enfermedades reumáticas ha sido difícil. En una revisión exhaustiva (Elera-Fitcarrald C, 2020), no se pudo identificar una sola escala o instrumento que se pudiera considerar como el instrumento óptimo para medir la fatiga en diferentes enfermedades reumáticas. Las medidas comunes para evaluar la fatiga en la AR (Pope JE, 2020) incluyen escalas de calificación numérica, como la Escala Visual Analógica (EVA), y cuestionarios como el *Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire* (BRAFM-DQ), el *Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numeric Rating Scales* (BRAFN-RS) y el *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* (FACIT-F). En la tabla 5 (Castrejon I, 2021) se exponen las características de diversos elementos de medida que se han utilizado en ensayos clínicos y en práctica asistencial para cuantificar la fatiga.

Tabla 5. Instrumentos de medida de fatiga.

Nombre del instrumento	Nº de ítems	Contenido	Formato de la respuesta	Rango
Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFM-DQ)	20	Fatiga física, vivir con fatiga, fatiga intelectual y emocional	4 opciones: no presente, un poco, bastante, mucho	0-10 por ítem 1 0-7 por ítem 2 0-2 por ítem 3 0-3 los demás
Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numeric Rating scales (BRAFN-RS)	3	Severidad, impacto y adaptación a la fatiga	Escala de 0-10	0-10 para cada ítem
Checklist of Individual Strength (CIS20)	20	Aspectos de la fatiga en pacientes con síndrome de fatiga crónica	20 preguntas sobre fatiga	Cada pregunta en una escala de 7 puntos
Fatigue Severity Inventory (FSI)	14	Aspectos físicos y mentales de la fatiga	Escala de 0-10	Evaluado en una escala de 11 puntos
Fatigue Severity Scale (FSS)	9	Efectos físicos, sociales y cognitivos	Los ítems se evalúan de 1 a 7 y se suman	Puntuación total de 0 a 7
Fatigue-VAS	1	Severidad	100mm ó 10cm	0-100 ó 0-10
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)	13	Inicialmente en pacientes oncológicos y adaptado a enfermos crónicos	Cada ítem se evalúa de 0-4 con dos evaluados a la inversa	0-52
Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF)	15	Gravedad, interferencia con actividades cotidianas, frecuencia y cambios	Punto 1 y 4-14: de nada/mucho Punto 2 (severidad): leve/severo Punto 3 (distres): no/extremo	Se suman los 3 componentes Suma de 1-3 Media de 4-14 Se transforman en el 15

De entre ellos, al *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* (FACIT-F) (Webster K, 2003), se le reconoce una capacidad especial para medir la fatiga en pacientes con enfermedades crónicas (Elera-Fitzcarrald C, 2020), con un buen balance entre la evaluación del bienestar físico y emocional.

El cuestionario FACIT-F (tabla 6) contiene diversos ítems, valorados en una escala de 0 a 4, con una puntuación total posible que varía de 0 a 52, donde las puntuaciones más bajas indican mayores niveles de fatiga. Si bien no existe un punto de corte universalmente aceptado para indicar la presencia de fatiga, en estudios recientes se establece en 40 (Pilgaard T, 2019; Wagan AA, 2021). Algunos autores (Corominas H, 2019) consideran que existe una “fatiga significativa” cuando la puntuación se sitúa por debajo de 30.

Tabla 6. Contenido del cuestionario FACIT-F.

Pregunta	Nunca	Rara vez	Algunas veces	A menudo	Siempre
Me siento fatigado(a)					
Me siento débil en general					
Me siento frustrado(a) por sentirme cansado(a)					
Me siento demasiado cansado(a) para hacer las cosas que necesito hacer					
Tengo problemas para comenzar cosas debido al cansancio					
Necesito descansar más					
Estoy demasiado cansado(a) para comer					
Estoy demasiado cansado(a) para caminar por la habitación					
Estoy demasiado cansado(a) para salir de la cama					
Estoy demasiado cansado(a) para hacer mis actividades diarias					
Necesito ayuda para hacer mis actividades personales debido al cansancio					
Tengo problemas para mantener mi atención debido al cansancio					
Me siento agotado(a)					

Recientemente, el cuestionario FACIT-F se ha utilizado en la valoración de la fatiga en diversos ensayos clínicos de *jakinibs* (**Genovese MC 2019; Strand V, 2021; Bartlett SJ, 2022**), circunstancia que resalta el valor de sus propiedades psicométricas.

3.4. Fatiga en la AR

La prevalencia estimada de fatiga de en la AR (**Katz P, 2017**) varía entre un 40% y un 70%, según las características de la población estudiada y la herramienta de medida utilizada.

Diversos marcadores de inflamación, como el TNF, la IL-6 y la PCR, se han relacionado con la aparición de fatiga (**Karshikoff B, 2017**). La depresión también ha sido asociada a ciertos factores de inflamación, como la PCR y la IL-6 (**Miller AH, 2016**) Dada la asociación de fatiga, depresión e inflamación, en ocasiones es difícil discernir cuál de estos componentes tiene más peso. Otros efectos que puede tener la depresión en la aparición de fatiga se producen por un empeoramiento en la calidad del sueño (**Steffey MA, 2023**) y cambios en el humor.

El dolor está estrechamente vinculado a la fatiga, no solo en la AR, sino también en otras enfermedades inflamatorias (**Castrejon I, 2016**). De hecho, muchos pacientes asocian su fatiga con la persistencia del dolor. La sensibilización central también desempeña un papel crucial en la aparición del dolor relacionado con la fatiga, lo que subraya la importancia de identificar la fibromialgia (FM) secundaria en pacientes con enfermedades reumáticas (**Khot S, 2024**).

La obesidad, una comorbilidad frecuente en pacientes con AR, también ha sido asociada a la aparición de fatiga (**Miller AH, 2016**). Además de aumentar el esfuerzo físico debido al sobrepeso, la obesidad también contribuye a una mayor inflamación y depresión

Debe tenerse presente que Los pacientes con mayor discapacidad funcional experimentan niveles más altos de fatiga (**Nikolaus S, 2013**) y que ésta puede dificultar significativamente la consecución de la remisión, el objetivo terapéutico principal en los pacientes con AR. Al menos el 41% de los pacientes con AR considera esencial la reducción o eliminación de la fatiga para percibir la remisión (**Van Tuyl LH, 2013**).

Aunque este síntoma no se incluye en la mayoría de los índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad, puede influir notablemente en la valoración global del paciente, afectando así las puntuaciones totales de dichos índices. A pesar de su importancia, la mayoría de los pacientes no recuerda haber sido consultada sobre la fatiga, ya que no se mide de forma habitual en las consultas **(Minnock P, 2017)**.

3.5. Tratamiento

De entrada, cabe considerar que la evaluación y el manejo de la fatiga requiere un enfoque multidimensional. Una evaluación exhaustiva permite una mejor comprensión del problema y ayuda a diseñar intervenciones personalizadas. Por otro lado, resulta fundamental identificar y tratar las causas subyacentes, ya sean médicas o psicológicas.

Las estrategias para manejar la fatiga pueden incluir cambios en el estilo de vida, como mejorar los hábitos de sueño, mantener una dieta equilibrada y realizar ejercicio físico regular. El ejercicio **(Minton O, 2019)**, aunque puede parecer contradictorio, ha demostrado ser eficaz para reducir la fatiga al mejorar la condición física y el estado de ánimo; diversas intervenciones han demostrado eficacia como el ejercicio en piscina, yoga, ejercicio de bajo impacto, y ejercicio aeróbico **(Rongen-van Dartel SA, 2015)**.

También es importante abordar los factores emocionales y de estrés, posiblemente con el apoyo de terapia psicológica **(Bower JE, 2016)**. Técnicas de manejo del estrés, como la meditación, la atención plena y la terapia cognitivo-conductual, pueden ser muy útiles.

En algunos casos, puede ser necesario el uso de medicamentos para tratar condiciones subyacentes que contribuyan a la fatiga. Por ejemplo, los suplementos de hierro **(Auerbach M, 2016)** pueden ser necesarios en casos de anemia, y los tratamientos para trastornos del sueño **(Winkelman JW, 2013)** pueden mejorar significativamente los niveles de energía.

En el ámbito específico de la AR, debe tenerse en cuenta que, a pesar de la relación demostrada entre fatiga e inflamación, el efecto de los distintos tratamientos sobre este síntoma es solo moderado **(Chauffier K, 2012)**. Buena parte de los pacientes en remisión

tras iniciar tratamiento con FAMEs, convencionales o biológicos, siguen experimentando fatiga. Algunos tratamientos como el abatacept y los *jakinibs* han mostrado cierto efecto beneficioso en el tratamiento de la fatiga en ensayos clínicos (**Fleischmann R, 2016; Choy EH, 2019**). Sin embargo, es difícil saber si este efecto es consecuencia de un mejor control de la actividad inflamatoria o se debe a otros mecanismos ya que estos estudios no fueron diseñados específicamente para valorar fatiga como una medida de desenlace primaria.

Recientemente (**Khoo T, 2024**), se está explorando el valor de distintos suplementos que han mostrado potencial terapéutico. Entre ellos se incluyen antioxidantes, ácidos grasos omega-3, y otros compuestos antiinflamatorios naturales. Podrían tener utilidad a partir de la reducción del estrés oxidativo y de la inflamación, así como por su impacto en la modulación de la respuesta inmunológica. A pesar de algunos resultados prometedores, la evidencia es aún limitada y se necesitan ensayos clínicos más robustos para establecer la efectividad y seguridad de estos suplementos en el manejo de la fatiga en pacientes con enfermedades reumáticas.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Hipótesis principales

- La prevalencia de sarcopenia en mujeres mayores de 65 años con AR varía de forma notable según el criterio diagnóstico utilizado (EWGSOP1 vs. EWGSOP2), siendo menor cuando se aplican los criterios EWGSOP-2 debido a su enfoque más estricto en la detección de la sarcopenia.
- El cuestionario SARC-F es una herramienta efectiva para la detección de sarcopenia en mujeres mayores de 65 años con AR cuando se utiliza en combinación con los criterios EWGSOP-2, presentando una alta sensibilidad y una buena especificidad.
- La prevalencia de la fatiga en mujeres mayores de 50 años con AR es significativamente mayor que en una población control sin la enfermedad, debido a los efectos de la inflamación crónica, el dolor persistente y la discapacidad funcional que caracterizan la AR.
- Los factores principales que influyen en la fatiga en pacientes mayores de 50 años con AR incluyen la mayor actividad de la enfermedad, la discapacidad funcional, el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y factores demográficos como la edad avanzada.

Hipótesis secundarias:

- Los criterios EWGSOP1 y EWGSOP2 presentan una baja concordancia en la identificación de la sarcopenia en mujeres mayores de 65 años con AR.
- La presencia de sarcopenia en mujeres mayores de 65 años con AR está significativamente asociada con una mayor actividad de la enfermedad, una mayor discapacidad funcional y una peor calidad de vida relacionada con la salud.

Hipótesis

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Establecer la prevalencia de sarcopenia en mujeres mayores de 65 años con AR utilizando los criterios EWGSOP1 y EWGSOP2.
- Evaluar la efectividad del cuestionario SARC-F para la detección de sarcopenia en mujeres mayores con AR.
- Evaluar la prevalencia de la fatiga en mujeres mayores de 50 años con AR, utilizando la escala FACIT-F, comparándola con una población control.
- Identificar los factores principales que influyen en la fatiga en pacientes con AR, considerando los factores demográficos, así como los relacionados con la actividad de la enfermedad y la discapacidad y la alteración de la calidad de vida relacionada con la salud que condiciona.

Objetivos secundarios:

- Comparar la concordancia entre los criterios EWGSOP1 y EWGSOP2 en la identificación de sarcopenia en mujeres con AR.
- Determinar la asociación existente entre la sarcopenia y los parámetros clínicos de la AR, incluyendo la actividad de la enfermedad, la calidad de vida relacionada con la salud y la discapacidad.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Evaluating sarcopenia prevalence and SARC-F effectiveness in elderly Spanish women with RA: a comparative study of EWGSOP criteria

Evaluación de la prevalencia de sarcopenia y la efectividad del SARC-F en mujeres españolas mayores con AR: un estudio comparativo de los criterios EWGSOP

Introducción

El *European Working Group on Sarcopenia in Older People* ha propuesto dos conjuntos de criterios para el diagnóstico de la sarcopenia: EWGSOP-1 en 2010 y EWGSOP-2 en 2019. Estas propuestas son actualmente las guías más utilizadas para diagnosticar sarcopenia.

La información disponible acerca de la prevalencia de la sarcopenia en pacientes con AR, basados en los criterios EWGSOP, es limitada. Este estudio tiene como objetivos: (a) establecer la prevalencia de la sarcopenia en una cohorte de mujeres españolas mayores con AR utilizando los criterios de EWGSOP-1 y EWGSOP-2; y (b) evaluar la efectividad del cuestionario SARC-F para la detección de sarcopenia.

Métodos

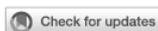
En este estudio observacional y transversal, se incluyeron, consecutivamente, 67 mujeres mayores de 65 años que cumplían los criterios del ACR 2010 para la AR, controladas habitualmente en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitari de Bellvitge. Las evaluaciones incluyeron: (a) datos demográficos y antropométricos; (b) variables relacionadas con la AR (historia de la enfermedad, evaluación analítica, actividad, discapacidad y calidad de vida); y (c) variables relacionadas con la sarcopenia (fuerza muscular, velocidad de la marcha, masa muscular esquelética y el cuestionario SARC-F). La prevalencia de sarcopenia se determinó utilizando ambos criterios, EWGSOP-1 y EWGSOP-2. Adicionalmente, se calculó la efectividad del cuestionario SARC-F para detectar sarcopenia.

Resultados

La prevalencia de la sarcopenia fue del 43% según los criterios EWGSOP-1 y del 16% según los criterios de EWGSOP-2. Todas las pacientes diagnosticadas de sarcopenia según los criterios EWGSOP-2 también cumplían con los criterios de EWGSOP-1. Sin embargo, la concordancia entre ambos criterios fue pobre, indicando diferencias significativas en la detección de sarcopenia según el criterio utilizado. El cuestionario SARC-F mostró una alta sensibilidad (100%), así como una buena especificidad (75%) y precisión diagnóstica (79%) en la detección de sarcopenia de acuerdo con los criterios EWGSOP2.

Conclusiones

La tasa de prevalencia de sarcopenia en mujeres españolas, mayores, con AR varía de forma notable dependiendo de si se aplican los criterios EWGSOP-1 o EWGSOP-2. El cuestionario SARC-F resulta efectivo para predecir la sarcopenia cuando se utiliza junto con los criterios EWGSOP-2, que actualmente constituyen el estándar más aceptado en la práctica clínica. Estos hallazgos subrayan la importancia de seleccionar criterios adecuados para el diagnóstico y de utilizar herramientas de evaluación efectivas, como el SARC-F, para mejorar la identificación y el manejo de la sarcopenia en esta población vulnerable.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Consuelo Borrás,
University of Valencia, Spain

REVIEWED BY
Laura Lorenzo-López,
University of A Coruña, Spain
Jie He,
Clinical Medical College and The First
Affiliated Hospital of Chengdu Medical
College, China

*CORRESPONDENCE
Joan M. Nolla
✉ jm.nolla@bellvitgehospital.cat

†These authors have contributed equally to
this work and share senior authorship

RECEIVED 27 February 2024
ACCEPTED 29 April 2024
PUBLISHED 10 May 2024

CITATION
Valencia-Muntalà L, Gómez-Vaquero C,
Mora M, Berbel-Arcobé L, Benavent D,
Narváez J, Juanola X and Nolla JM (2024)
Evaluating sarcopenia prevalence and SARC-F
effectiveness in elderly Spanish women with
RA: a comparative study of EWGSOP criteria.
Front. Med. 11:1392604.
doi: 10.3389/fmed.2024.1392604

COPYRIGHT
© 2024 Valencia-Muntalà, Gómez-Vaquero,
Mora, Berbel-Arcobé, Benavent, Narváez,
Juanola and Nolla. This is an open-access
article distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License \(CC
BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in
other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication
in this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Evaluating sarcopenia prevalence and SARC-F effectiveness in elderly Spanish women with RA: a comparative study of EWGSOP criteria

Lidia Valencia-Muntalà, Carmen Gómez-Vaquero[†],
Maribel Mora, Laura Berbel-Arcobé, Diego Benavent,
Javier Narváez, Xavier Juanola and Joan M. Nolla^{*†}

Department of Rheumatology, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL)-Hospital Universitari de Bellvitge, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction: The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) has put forward two key proposals for diagnosing sarcopenia: the EWGSOP1 in 2010 and the EWGSOP2 in 2019. These proposals are currently the most widely used guidelines for diagnosing sarcopenia. However, data on the prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis (RA) based on EWGSOP criteria are limited. This study aimed to: (a) establish the prevalence of sarcopenia in an elderly Spanish cohort of women with RA using both EWGSOP1 and EWGSOP2 criteria; and (b) evaluate the effectiveness of the SARC-F questionnaire in detecting sarcopenia.

Methods: In this observational, cross-sectional study, 67 women aged over 65 years who met the ACR 2010 criteria for RA were consecutively recruited from a tertiary university hospital. Assessments included: (a) demographic and anthropometric data; (b) RA-related variables (disease history, analytical evaluation, activity, disability, quality of life); and (c) sarcopenia-related variables (muscle strength, gait speed, skeletal muscle mass, and SARC-F questionnaire). The prevalence of sarcopenia was determined using both EWGSOP1 and EWGSOP2 criteria. Furthermore, the effectiveness of the SARC-F questionnaire for detecting sarcopenia were calculated.

Results: The prevalence of sarcopenia was 43% according to the EWGSOP1 criteria and 16% according to the EWGSOP2 criteria. Patients diagnosed with sarcopenia based on the latter criteria also met the EWGSOP1's criteria for sarcopenia. Agreement between the two sets of EWGSOP criteria was poor. The SARC-F questionnaire demonstrated an inherently high sensitivity (100%) as well as good specificity (75%) and diagnostic accuracy (79%) in detecting sarcopenia according to EWGSOP2 criteria.

Conclusions: The prevalence rate of sarcopenia among elderly Spanish women with RA varies significantly depending on whether EWGSOP1 or EWGSOP2 criteria are applied. The SARC-F questionnaire is effective for predicting sarcopenia when used in conjunction with the EWGSOP2 criteria, which is currently the most accepted standard in clinical practice.

KEYWORDS

sarcopenia, EWGSOP criteria, rheumatoid arthritis, elderly patients, SARC-F questionnaire, prevalence, muscle strength, diagnostic criteria

Introduction

Sarcopenia, a progressive and generalized skeletal muscle disorder characterized by the accelerated loss of muscle mass and function, is associated with increased adverse outcomes such as falls, functional decline, frailty, and mortality (1).

At present, there is no universally accepted operational definition of sarcopenia. However, the proposals published by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), first in 2010 (EWGSOP-1) (2) and subsequently in 2019 (EWGSOP-2) (3), remain the predominant criteria in use. These frameworks advocate for a sequential diagnostic strategy, despite employing different criteria (4). Specifically, EWGSOP-1 defines sarcopenia through the concurrent observation of low muscle mass and diminished muscle function, indicated by reduced muscle strength or compromised physical performance. In contrast, EWGSOP-2 defines sarcopenia by combining low muscle mass and strength, using physical performance evaluations to classify the severity of the condition. Furthermore, EWGSOP-2 recommends use of the SARC-F questionnaire (5) as a tool to identify individuals likely suffering from sarcopenia.

The diagnostic concordance between these two methodologies is recognized as minimal, which has led to disparities in the reported prevalence of sarcopenia, affecting both the general population (6) and individuals with specific conditions (7, 8).

Rheumatoid arthritis (RA), the most commonly diagnosed systemic autoimmune disease, is a complex rheumatic condition characterized by persistent, progressive articular and extra-articular manifestations, ultimately contributing to heightened disability and mortality rates (9, 10).

It is acknowledged that individuals with RA are at an elevated risk for developing sarcopenia compared to the general population (11). Nevertheless, the reported prevalence of sarcopenia among RA patients is highly variable, contingent on the diagnostic definition applied and the demographics of the study population (12).

This study aims to determine the prevalence of sarcopenia within a cohort of elderly Spanish women with RA, examining the application of both EWGSOP-1 and EWGSOP-2 diagnostic criteria. While EWGSOP-2 is the prevailing standard, comparing the two strategies may provide insights into the evolution of diagnostic practices and their potential implications for patient care. Additionally, this research seeks to evaluate the effectiveness of the SARC-F questionnaire in detecting sarcopenia within this demographic.

Materials and methods

Study population

This observational, cross-sectional study recruited women aged over 65 who met the ACR 2010 criteria for RA, as established during routine visits to the rheumatology service of a tertiary university hospital. We excluded patients with diseases that could significantly affect their condition, such as neoplasms, cardiac or respiratory insufficiency, and chronic liver or kidney disease.

All participants provided written consent, and the study received approval from the local ethics committee.

Study variables

Demographic and anthropometric data

- Age.
- Body mass index (BMI). BMI is the ratio of human body weight to squared height expressed in kg/m^2 . It has been categorized as follows: $<18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ is considered underweight; from 18.5 to $25 \text{ kg}/\text{m}^2$, normal range; from 25 to $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, overweight; and $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$, obese.

RA assessment

- Evaluation of RA history: (a) disease duration; (b) current treatment (glucocorticoids, conventional disease-modifying antirheumatic drugs, biological disease-modifying antirheumatic drugs, Jak inhibitors); (c) rheumatoid factor seropositivity; and (d) positivity of anti-citrullinated peptides antibodies (ACPA).
- Analytical evaluation. We considered the following parameters: (a) erythrocyte sedimentation rate (ESR); (b) C-reactive protein (CRP); and (c) hemoglobin levels. The values corresponding to the last analytical study carried out were considered.
- Evaluation of RA activity. We used two indices: (a) the Disease Activity Score 28 (DAS28) and the Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3).
 - a) DAS28 (13) is a composite index of disease activity comprising tender and swollen joint counts in 28 joints, the Patient's Global Assessment of Disease Activity and the ESR. The higher the score, the higher the activity level. A value <2.6 suggests disease remission, a value between ≥ 2.6 – ≤ 3.2 suggests low disease activity, a value >3.2 – ≤ 5.1 suggests moderate disease activity and, finally, a value >5.1 suggests high disease activity.
 - b) RAPID3 (14) is a validated index for measuring disease activity in patients with RA that includes three measures self-reported by the patient: pain, physical function, and global assessment of the disease. The higher the score, the higher the activity level. A value ≤ 3 suggests disease remission, a value between 3.01–6 suggests low disease activity, a value between 6.01–12 suggests moderate disease activity and a value >12 suggests high disease activity.
- Evaluation of disability. We used the Health Assessment Questionnaire (HAQ) (15). This questionnaire assesses physical functioning as difficulty performing daily living activities; the score ranges from 0 to 3. The higher the score, the higher the disability level.
- Evaluation of health-related quality-of-life. We used the SF-12 questionnaire (16), which consists of 12 questions that measure 8 health domains to assess physical and mental health. Physical health-related domains include general health, physical functioning, physical role, and body pain. Mental health-related

scales include vitality, social functioning, emotional role, and mental health. For each participant, we then calculated two summary scores using the SF-12—physical and mental health—utilizing the weighted means of the eight domains.

Sarcopenia assessment

Sarcopenia was assessed by two different methods: EWGSOP-1 and EWGSOP-2 criteria.

Muscle strength was evaluated with a calibrated handheld Jamar type dynamometer (Kern hand grip digital dynamometer 80K1). Two trials for each hand were performed and the best result from the strongest hand was used. The cutoffs points considered were <20 kg for the EWGSOP-1 criteria and <16 kg for the EWGSOP-2 criteria.

Gait speed, measured in meters/second (m/s), was evaluated by the 6-m gait test, where the participant walked along a straight 6-meter track and the time was measured with a stopwatch. The cutoffs points considered were <0.8 m/s, both in the EWGSOP-1 and EWGSOP-2 criteria.

Muscle mass was assessed by calculating the Skeletal Mass Index (SMI). SMI is established by the following formula: appendicular skeletal muscle mass/height². The examinations were made with a densitometer Hologic Horizon W (Hologic Inc., Bedford, MA), recording fat and lean mass in the arms, trunk, and legs. The patient is placed supine, centered on the table with arms stretched to the sides of the body, hands facing the legs without touching them and the thumbs upwards. The cutoff point in both criteria is a value ≤ 5.67 kg/m².

As required by the EWGSOP-2 criteria, the SARC-F (5) was applied as a screening tool for sarcopenia. It includes five components: strength, assistance walking, rising from a chair, climbing stairs, and history of falls. The score ranges from 0 to 10. Cutoff value of ≥ 4 suggest the presence of sarcopenia and indicate the need for further evaluation.

According to the EWGSOP-1 criteria, sarcopenia is considered when a patient presents low muscle mass with low muscle strength or poor physical performance. According to the EWGSOP-2 criteria, sarcopenia is considered possible when a patient presents low muscle strength and low muscle mass. Sarcopenia is considered severe, according to the EWGSOP-1 criteria, when a patient presents any anomaly in the three components analyzed (low muscle mass, low muscle strength, and poor physical performance). Sarcopenia is considered severe, according to the EWGSOP-2 criteria, when a patient with sarcopenia additionally presents poor physical performance.

EWGSOP-2 includes the category of “probable sarcopenia” when a patient presents low muscle strength with normal muscle mass.

Statistical analysis

We calculated the necessary sample size based on a 4.5% expected prevalence of sarcopenia in RA (12), using the formula: $n = Z^2 \times p \times (1-p)/E^2$. Here, Z is the Z-score for a 95%

confidence level (1.96), p is the prevalence rate (0.045), and E is the margin of error (5%). The calculation yielded a sample size of 67 participants.

Data are presented as the mean plus or minus the standard deviation for continuous variables and as a number and percentage for categorical variables. Prevalence rates are given as percentages. Continuous variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences among parametric variables were assessed using ANOVA; for non-parametric variables, we used the U-Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests, when indicated. Differences among categorical variables were evaluated by the chi-squared test.

We assessed the level of agreement between the classifications of sarcopenia according to the two different criteria through Cohen's kappa coefficient. Interpretations based on kappa values are as follows: <0: less agreement than would be expected by chance; $0 \leq k \leq 0.2$: slight agreement; $0.21 \leq k \leq 0.4$: fair agreement; $0.41 \leq k \leq 0.6$: moderate agreement; $0.61 \leq k \leq 0.8$: substantial agreement; $0.81 \leq k \leq 1$: almost perfect agreement.

We also conducted a comprehensive evaluation of the effectiveness and precision of SARC-F. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and diagnostic accuracy were assessed. Sensitivity measures the proportion of true positive cases correctly identified by the test among all actual positive cases. Specificity assesses the test's ability to correctly identify negative cases among those without the studied condition. Positive Predictive Value (PPV) represents the probability that a positive test result is true. Negative Predictive Value (NPV) indicates the probability that a negative test result is true. Diagnostic accuracy reflects the proportion of true results, both positive and negative, in relation to the total results obtained.

Results

Our study included a total of 67 patients, as detailed in [Table 1](#). According to the EWGSOP-1 criteria, 43.3% (29/67) of the patients were diagnosed with sarcopenia, and 7.5% (5/67) exhibited severe sarcopenia. Using the EWGSOP-2 criteria, the prevalence of sarcopenia was found to be lower at 16.4% (11/67), with severe sarcopenia observed in 6% (4/67) of the patients. Additionally, 26.9% (18/67) were classified with probable sarcopenia under EWGSOP-2 criteria.

All patients diagnosed with sarcopenia under EWGSOP-2 criteria also met the EWGSOP-1 criteria for sarcopenia. However, the agreement between the two sets of criteria was poor, as indicated by a Cohen's kappa coefficient of 0.409 ($p < 0.001$), demonstrating significant discrepancies in how each set of criteria categorizes sarcopenia.

The mean SARC-F questionnaire score among the cohort was 2.9 ± 1.9 , with 62.7% (42/67) of patients scoring 4 or higher. Patients identified with sarcopenia by EWGSOP-2 criteria had a significantly higher mean SARC-F score of 5.1 ± 1.5 , compared to 2.5 ± 1.6 for those without sarcopenia ($p < 0.001$).

The diagnostic performance of the SARC-F questionnaire is detailed in [Table 2](#), showing its sensitivity, specificity, predictive values, and diagnostic accuracy for diagnosing sarcopenia using EWGSOP-2 criteria.

TABLE 1 Patient characteristics in accordance with the presence of sarcopenia based on the EWGSOP1 and EWGSOP2 criteria.

	All patients (n: 67)	EWGSOP1			EWGSOP2		
		Without sarcopenia (n: 38)	With sarcopenia (n: 29)	p	Without sarcopenia (n: 56)	With sarcopenia (n: 11)	p
Age (years)	72.6 ± 6.2	71.8 ± 5.0	73.7 ± 7.4	ns	72.6 ± 6.2	72.7 ± 6.2	ns
BMI (kg/m ²)	27.4 ± 4.8	29.6 ± 4.9	24.6 ± 2.9	<0.001	27.7 ± 5.1	26.1 ± 2.7	ns
Underweight (n, %)	0	0	0		0	0	
Normal range (n, %)	23 (34.3%)	8 (21.1%)	15 (51.7%)		19 (33.9%)	4 (36.4%)	
Overweight (n, %)	25 (37.3%)	11 (28.9%)	14 (48.3%)	<0.001	18 (32.1%)	7 (63.6%)	<0.05
Obese (n, %)	19 (28.4%)	19 (50%)	0		19 (34%)	0	
Disease duration (years)	17.9 ± 9.8	15.7 ± 9.8	20.6 ± 9.3	<0.05	16.8 ± 9.6	23.3 ± 9.9	<0.05
RF seropositivity (n, %)	40/57 (70.2%)	21/32 (65.6%)	19/25 (76%)	ns	32/48 (66.6%)	8/9 (88.8%)	ns
ACPA positive (n, %)	44/59 (74.6%)	26/34 (76.5%)	18/25 (72%)	ns	35/50 (70%)	9/9 (100%)	ns
ESR (mm/h)	22.6 ± 16.5	20.5 ± 14.4	25.3 ± 18.7	ns	21.6 ± 15.6	22.6 ± 16.5	ns
CRP (mg/dL)	4.9 ± 7.3	4.4 ± 6.7	5.6 ± 8	ns	4.3 ± 6	8.0 ± 12	ns
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 10.2	13.8 ± 10.2	13.1 ± 8.8	<0.01	13.6 ± 9.8	12.8 ± 10	<0.05
DAS28	2.8 ± 1.0	2.6 ± 1	3 ± 0.98	ns	2.7 ± 1	3 ± 0.9	ns
Remission (n, %)	29 (43.3%)	20 (52.6%)	9 (31%)		26 (46.4%)	3 (27.3%)	
Low disease activity (n, %)	21 (31.3%)	10 (26.3)	11 (37.9)		16 (28.6%)	5 (46.4%)	
Moderate disease activity (n, %)	16 (23.9%)	8 (21.1%)	8 (27.6%)	ns	13 (23.2%)	3 (27.3%)	ns
High disease activity (n, %)	1 (1.5%)	0	1 (3.5%)		1/56 (1.8%)	0	
RAPID3	9.6 ± 7.5	9.4 ± 7.8	9.7 ± 7.2	ns	8.6 ± 7.2	14.3 ± 7.2	<0.05
Remission (n, %)	20/64 (31.2%)	12/35 (34.3%)	8 (27.6%)		18/53(34%)	2 (18.2%)	
Low disease activity (n, %)	3/64 (4.7%)	1/35 (2.9%)	2 (6.9%)		3/53 (5.6%)	0	
Moderate disease activity (n, %)	19/64 (29.7%)	11/35 (31.4%)	8 (27.6%)	ns	18/53 (33.9%)	1 (9.1%)	<0.05
High disease activity (n, %)	22/64 (34.4%)	11/35 (31.4%)	11 (37.9%)		14/53 (26.5%)	8 (73.7%)	
HAQ	0.15 ± 0.34	0.10 ± 0.16	0.22 ± 0.48	ns	0.12 ± 0.32	0.29 ± 0.42	ns
SF-12							
Mental health	44.7 ± 11.4	46.4 ± 10.3	42.4 ± 12.6	ns	45.0 ± 11.2	43.6 ± 13.0	ns
Physical health	37.6 ± 9.3	37.6 ± 9.5	37.6 ± 9.1	ns	38.7 ± 9.2	30.9 ± 7.2	<0.05
Current medication							
Glucocorticoids (n, %)	31 (46.3%)	17 (44.7%)	14 (48.3%)		24 (42.8%)	7 (63.6%)	
cDMARDs (n, %)	56 (83.6%)	36 (94.7%)	23 (79.3%)		50 (89.3%)	9 (81.8%)	
bDMARDs (n, %)	27 (40.3%)	12 (31.6%)	15 (51.7%)	ns	22 (39.3%)	5 (45.5%)	ns
Jak inhibitors (n, %)	1 (1.5%)	0	1 (3.5%)		1(1.8%)	0	
SMI	5.48 ± 0.79	5.86 ± 0.64	4.97 ± 0.69	<0.001	5.61 ± 0.69	4.76 ± 0.93	<0.01
SMI ≤ 5.67 Kg/m ² (n, %)	40 (59.7%)	11 (28.9%)	29 (100%)	<0.001	29 (51.8%)	11 (100%)	<0.01

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

	All patients (n: 67)	EWGSOP1			EWGSOP2		
		Without sarcopenia (n: 38)	With sarcopenia (n: 29)	p	Without sarcopenia (n: 56)	With sarcopenia (n: 11)	p
Grip strength < 16 Kg (n, %)	40 (59.7%)	15 (39.5%)	25 (86.2%)	<0.001	29 (51.8%)	11 (100%)	<0.01
Gait speed <0.8 m/s (n, %)	53 (79.1%)	12 (31.6%)	9 (31%)	ns	17 (30.4%)	4 (36.4%)	ns

BMI, body mass index; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptides antibodies; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score 28; RAPID3, Routine Assessment of Patient Index Data 3; HAQ, Health Assessment Questionnaire; cDMARDs, conventional disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; SMI, Skeletal Mass Index. ns, not significant.

TABLE 2 Sensitivity and specificity of SARC-F with predictive values and diagnostic accuracy.

	Sensitivity	Specificity	PV+	PV-	Diagnostic accuracy
Sarcopenia by EWGSOP-2	100%	75%	44%	100%	79%
Low grip strength	45%	74%	72%	48%	57%
Low SMI	35%	59%	56%	38%	45%
Slow gait speed	57%	72%	48%	79%	67%

PV+, Positive Predictive Value; PV-, Negative Predictive Value.

Discussion

Recent advancements in RA treatment have markedly improved patient outcomes (17), enabling significant reductions in clinical symptoms, and even disease remission, by targeting inflammatory signals. Alongside the progress being made in managing RA activity, there's a growing recognition of associated comorbidities. Beyond traditional ones, conditions such as sarcopenia are now acknowledged as important considerations in clinical practice (18).

Sarcopenia, a condition marked by muscle loss, significantly impacts elderly patients by increasing the incidence of falls and hospitalization risks, reducing daily living activity capabilities, and elevating morbidity and mortality rates. Its prevalence among older populations notably contributes to frailty and disability, presenting substantial social and economic challenges (19).

Sarcopenia is traditionally classified into one of two categories: primary, attributed solely to aging; and secondary, stemming from other conditions like diseases or treatments. Though considered somewhat outdated, this classification system not only highlights sarcopenia's potential role as a symptom of underlying diseases (1), including cancer, liver, heart, endocrine, or kidney disorders, but also emphasizes its importance as a comorbidity.

RA-induced joint inflammation leads to pain, joint destruction, and reduced physical activity (10). Given that reduced physical activity and chronic inflammation are sarcopenia risk factors, assessing its prevalence in RA patients is pertinent.

Currently, sarcopenia is often undiagnosed, and while universal screening is impractical, a case-finding strategy (1) for opportunistic detection is recommended. This approach is crucial in patients with at higher risk of sarcopenia, such as in older adults or those with chronic diseases, as it will help identify and manage this condition more effectively.

It is well established (20) that the prevalence of sarcopenia in free-living older adults is lower when diagnosed according to EWGSOP-2 criteria vs. EWGSOP-1 criteria. To date, only three studies have compared these criteria in patients with specific diseases. Almeida et al. (7) analyzed both sets of criteria in 57 patients with non-alcoholic fatty liver disease (mean age: 52.7 ± 11.3 years; 75.4% females), finding sarcopenia in 3.5% of cases using only the EWGSOP-1 criteria. Valent et al. (8), studying 81 Parkinson's disease patients (mean age: 73.8 ± 5.3 years; 45% females), reported sarcopenia prevalences of 51.9% with EWGSOP-1 and 28.4% with EWGSOP-2. Lastly, de Freitas et al. (21) examined 242 patients with type 2 diabetes mellitus (mean age: 68.3 ± 5.6 years; 54% females), observing sarcopenia prevalences of 16.9% with EWGSOP-1 and 7% with EWGSOP-2.

We have established that, in the context of RA, the prevalence of sarcopenia significantly diverges depending on whether EWGSOP1 or EWGSOP2 criteria are applied, highlighting a marked discrepancy in agreement between these two diagnostic approaches. The question of whether this variance stems from an overestimation by EWGSOP1 or an underestimation by EWGSOP2 remains to be elucidated through longitudinal studies. Importantly, it must be noted that EWGSOP1 (2) prioritizes muscle mass as the principal diagnostic criterion, whereas

TABLE 3 Patient characteristics and prevalence of sarcopenia by EWGSOP-2 criteria in RA studies.

	Brance et al. (23)	Dietzel et al. (12)	Cano-Garcia et al. (24)	Present study
Number of patients	105	289	76	67
Age	53.3 ± 13.4	59.4 ± 11.3	71.0 ± 4.8	72.6 ± 6.2
Female sex	82.9%	80%	78.9%	100%
BMI	26.96 (23.4–29.9)	27.0 ± 4.5	28.1 ± 1.0	27.4 ± 4.8
Disease duration	6.0 (2.5–14)	9 (12)*	18 ± 7.8	17.9 ± 9.8
RF seropositivity	80.4%	79%	75%	70.2%
ACPA positive	ND	87%	72%	74.6%
DAS28	3.6 (2.8–5.0)	2.1 (1.3)*	2.9 ± 1.1	2.8 ± 1.0
HAQ	ND	0.5 (0–1.3)*	1.28 ± 0.79	0.15 ± 0.34
Glucocorticoids	62.9%	53%	57.9%	46.3%
cDMARDs	71.4%	68%	59.2%	83.6%
bDMARDs	28.6%	46%	73.7%	40.3%
Jak inhibitors	0	8%	0	1.5%
Prevalence of probable sarcopenia	ND	24.6%	46.1%	26.9%
Prevalence of confirmed sarcopenia	19%	4.5%	15.8%	16.4%
Prevalence of severe sarcopenia	6.9%	0	1.3%	6%

*The data are presented as the median (Interquartile Range, IQR). BMI, body mass index; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptides antibodies; DAS28, Disease Activity Score 28; HAQ, Health Assessment Questionnaire; cDMARDs, conventional disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; ND: not done.

EWGSOP2 (3) shifts the focus toward low muscle strength as the primary diagnostic measure. Evidence suggests that muscle strength is a more reliable predictor of adverse health outcomes commonly associated with sarcopenia, including diminished quality of life, increased disability, and higher mortality rates in older populations residing in the community (22). This distinction underscores the need for a nuanced understanding of sarcopenia's diagnostic criteria and their implications for patient outcomes.

Furthermore, gender-specific factors and the severity of RA could have also played critical roles in influencing these prevalence rates. Women with RA often exhibit different clinical outcomes compared to men, which might be reflected in their sarcopenic status when assessed under varying diagnostic criteria. Moreover, the systemic inflammation associated with RA and its treatments can variably affect muscle strength and mass, potentially exacerbating sarcopenia under different diagnostic frameworks.

The data observed in this study has revealed a starker contrast between the two diagnostic tools than what has been reported in prior studies (7, 8, 21). Specifically, the prevalence of sarcopenia identified using EWGSOP-2 criteria was nearly one-third of that detected with EWGSOP-1 criteria. This pronounced difference may be attributed not only to potential disease-specific variations, but also to methodological differences in our approach compared to other studies. Unlike previous research that utilized Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) for muscle mass assessment, our study employed Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA), the gold standard technique for analyzing muscle mass. This

methodological distinction likely contributes to the observed discrepancy in sarcopenia prevalence between the two sets of diagnostic criteria.

Information regarding the prevalence of sarcopenia in RA patients, as defined by any of the EWGSOP strategies, remains limited. Specifically, there is a lack of data concerning the frequency of this condition when applying the EWGSOP-1 criteria. Table 3 compiles the primary outcomes from studies published to date (12, 23, 24) that have assessed the prevalence of sarcopenia using the EWGSOP-2 criteria. The prevalence observed has been very close to that reported by Cano-Garcia et al. (24) among a cohort of 77 patients whose clinical and demographic characteristics closely align with those of the current series.

As anticipated, individuals diagnosed with sarcopenia according to both criteria exhibited lower SMI and grip strength. However, it was surprising to note that there were no significant differences in age or gait speed between the groups. Furthermore, while no marked differences were evident in most RA-specific variables, exceptions were noted in terms of disease duration and hemoglobin levels.

Our findings indicate the SARC-F screening questionnaire offers an inherently high sensitivity (100%), a sine qua non condition for diagnosis, as well as good specificity (75%) and diagnostic accuracy (79%) for identifying sarcopenia in RA patients when used alongside the EWGSOP-2 criteria. However, SARC-F is not a good indicator of altered grip strength, SMI or gait speed. Then, in our cohort, the predictive power or SARC-F for decreased muscle strength, mass, and function is notably

low. It is conceivable that structural damage associated with RA may introduce a confounding variable, potentially impacting its predictive accuracy.

In healthcare practice, the SARC-F questionnaire seems useful as a screening tool for the presence of sarcopenia in elderly female patients with RA. From an operational perspective, its administration combined with the determination of muscle strength, would help to identify patients with RA who are at risk of developing sarcopenia, eligible to start a multidisciplinary program to prevent it.

The present study has several limitations: (a) its cross-sectional design precludes establishing causality between RA characteristics or evolution and the presence of sarcopenia; (b) it exclusively involved elderly women, since it focused on the group most at risk for sarcopenia; and (c) it was localized to a single center, though it is believed to reflect typical characteristics of established RA patients.

Moreover, the sample size was determined using the best available prevalence at the time the study was planned, which was 4.5% for sarcopenia in individuals with RA (12). However, the study found an observed prevalence of 16.4%, significantly exceeding expectations. This significant discrepancy suggests that the sample size may have been too small to achieve optimal statistical power and precision, considering the actual variability within the study population.

Considering all these limitations, caution must be exercised in generalizing findings. Indeed, broader, longitudinal studies are needed to confirm these observations and extend them to a more diverse population. Future studies should also consider recalculating the necessary sample size using this newly observed prevalence to enhance the robustness of the findings.

Nevertheless, it makes significant contributions to the field by comparing EWGSOP-1 and EWGSOP-2 criteria for screening sarcopenia in an elderly female RA cohort, thus constituting a novel approach in this area. Additionally, it evaluates the SARC-F questionnaire's effectiveness in detecting sarcopenia among RA patients, an aspect not previously explored.

Conclusion

This study, conducted among elderly Spanish women with RA, highlights that the detected prevalence rates of sarcopenia significantly differ based on the application of EWGSOP1 or EWGSOP2 criteria. Moreover, the SARC-F questionnaire shows good effectivity for predicting sarcopenia following the EWGSOP2 criteria, currently the most widely accepted in clinical practice. This underscores the importance of selecting appropriate diagnostic strategies for sarcopenia in RA patients, which can impact both clinical outcomes and management strategies.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the IDIBELL Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

LV-M: Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing. CG-V: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Software, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing. MM: Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing. LB-A: Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing. DB: Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing. JN: Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing. XJ: Data curation, Investigation, Methodology, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing. JMN: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

The authors thank the Spanish Foundation of Rheumatology for providing editorial assistance during the preparation of the manuscript [FERBT2023]. The authors also thank CERCA programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. (2019) 393:2636–46. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9
- 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. doi: 10.1093/ageing/afq034
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. (2019) 48:16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
- Spexoto MCB, Ramirez PC, de Oliveira Máximo R, Steptoe A, de Oliveira C, Alexandre TDS, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People 2010 (EWGSOP1) and 2019 (EWGSOP2) criteria or slowness: which is the best predictor of mortality risk in older adults? *Age Ageing*. (2022) 51:1–10. doi: 10.1093/ageing/afac164
- Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. (2013) 14:531–2. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018
- Reiss J, Iglseider B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. *Age Ageing*. (2019) 48:719–24. doi: 10.1093/ageing/afz035
- Almeida NS, Rocha R, de Souza CA, da Cruz ACS, Ribeiro BDR, Vieira LV, et al. Prevalence of sarcopenia using different methods in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. (2022) 14:1643–51. doi: 10.4254/wjh.v14.i8.1643
- Valent D, Peball M, Krismer F, Lanbach A, Zemann S, Horlings C, et al. Different assessment tools to detect sarcopenia in patients with Parkinson's disease. *Front Neurol*. (2022) 13:1014102. doi: 10.3389/fneur.2022.1014102
- Romão VC, Fonseca JE. Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: a state-of-the-art review. *Front Med*. (2021) 8:689698. doi: 10.3389/fmed.2021.689698
- Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. (2023) 402:2019–33. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8
- 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. *Semin Arthritis Rheum*. (2021) 51:236–45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.002
- Dietzel R, Wiegmann S, Borucki D, Detzer C, Zeiner KN, Schaumburg D, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWGSOP2 and the FNIH definition. *RMD Open*. (2022) 8:e002600. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002600
- Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Korpela M, Leirisalo-Repo M, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. (2007) 34:1987–91.
- Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K, Maclean R, et al. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3) in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. *Rheumatology*. (2008) 47:345–9. doi: 10.1093/rheumatology/kem364
- Esteve-Vives J, Battle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity, and transcultural equivalency. *J Rheumatol*. (1993) 20:2116–22.
- Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. (1996) 34:220–33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003
- Sparks JA, Harrold LR, Simon TA, Wittstock K, Kelly S, Lozenski K, et al. Comparative effectiveness of treatments for rheumatoid arthritis in clinical practice: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. (2023) 62:152249. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152249
- Espinoza G, Maldonado G, Narvaez J, Guerrero R, Citera G, Rios C, et al. Beyond rheumatoid arthritis evaluation: what are we missing? *Open Access Rheumatol*. (2021) 13:45–55. doi: 10.2147/OARRR.S298393
- Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the international conference on frailty and sarcopenia research task force. *J Frailty Aging*. (2018) 7:2–9. doi: 10.14283/jfa.2017.30
- Fernandes LV, Paiva AEG, Silva ACB, de Castro IC, Santiago AF, de Oliveira EP, et al. Prevalence of sarcopenia according to EWGSOP1 and EWGSOP2 in older adults and their associations with unfavorable health outcomes: a systematic review. *Aging Clin Exp Res*. (2022) 34:505–14. doi: 10.1007/s40520-021-01951-7
- de Freitas MM, de Oliveira VL, Grassi T, Valduga K, Miller ME, Schuchmann RA, et al. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol*. (2020) 132:110835. doi: 10.1016/j.exger.2020.110835
- Rijk JM, Roos PR, Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 16:5–20. doi: 10.1111/ggi.12508
- Branca 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*. (2021) 27:S153–60. doi: 10.1097/RHU.0000000000001549
- Cano-García L, Manrique-Ariza S, Domínguez-Quesada C, Vacas-Pérez JC, Armenteros-Ortiz PJ, Ruiz-Vilchez D, et al. Sarcopenia and nutrition in elderly rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study to determine prevalence and risk factors. *Nutrients*. (2023) 15:2440. doi: 10.3390/nu15112440

Assessing fatigue in women over 50 years with rheumatoid arthritis: a comprehensive case-control study using the FACIT-F scale

Evaluación de la fatiga en mujeres mayores de 50 años con artritis reumatoide: un estudio detallado de casos y controles utilizando la escala FACIT-F"

Introducción

La información disponible acerca de la prevalencia de la fatiga en pacientes con AR en la era de los tratamientos biológicos es limitada, y se carece de estudios de tipo “caso-control” que aborden este aspecto de manera detallada. En este estudio se evalúa la prevalencia de la fatiga en mujeres españolas mayores de 50 años con AR utilizando la herramienta FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*), se explora su asociación con variables relacionadas con la AR y se analizan los factores principales que influyen en esta comorbilidad. El objetivo último es resaltar la relevancia clínica de la fatiga y abogar por su evaluación sistemática en la práctica clínica habitual.

Métodos

En este estudio de tipo “caso-control” realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitari de Bellvitge, se evaluaron 191 mujeres mayores de 50 años (edad media: $67,5 \pm 8,8$ años) que cumplieran con los criterios del ACR 2010 para AR, comparándolas con población control de la misma edad. Se utilizaron la escala FACIT-F para medir la fatiga, el cuestionario SF-12 para analizar la calidad de vida, y se realizaron mediciones clínicas relacionadas con la AR, incluyendo actividad de la enfermedad (DAS28 y RAPID3), discapacidad funcional (HAQ), y parámetros analíticos como la proteína C reactiva (PCR).

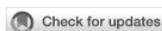
Resultados

Se observó una prevalencia de fatiga significativamente más prevalente en el grupo de pacientes con AR (61%) que en la población control (37%, $p < 0,001$). Las pacientes con AR presentaron una puntuación media significativamente menor en el FACIT-F ($36,0 \pm 10,6$ frente a $40,0 \pm 9,6$ en los controles, $p < 0,001$). Se observaron correlaciones entre las puntuaciones del FACIT-F y los niveles de PCR, DAS28, RAPID3, HAQ, así como con la

puntuación del SF-12, indicando que la fatiga se relacionaba tanto con la actividad de la enfermedad como con la discapacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud disminuidas. Se realizó un análisis multivariante, con el que se identificó que la actividad de la enfermedad (medida con RAPID3), la salud mental y física (SF-12), y la edad explicaban el 81,7% de la variabilidad en la fatiga.

Conclusión

La fatiga sigue siendo notablemente prevalente e intensa en mujeres mayores de 50 años con AR, y está fuertemente vinculada a la actividad de la enfermedad, la discapacidad y la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una evaluación sistemática de la fatiga en los entornos clínicos, así como la implementación de estrategias específicas para reducir este problema.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Rubén Queiro,
Foundation for Biosanitary Research
and Innovation of the Principality of Asturias
(FINBA), Spain

REVIEWED BY
Jose Pinto-Tasende,
A Coruña University Hospital Complex
(CHUAC), Spain
Carlos Montilla,
University Hospital of Salamanca, Spain

*CORRESPONDENCE
Joan M. Nolla
✉ jmn.nolla@bellvitgehospital.cat

†These authors have contributed equally to
this work and share senior authorship

RECEIVED 17 April 2024

ACCEPTED 08 July 2024

PUBLISHED 25 July 2024

CITATION

Valencia-Muntalà L, Gómez-Vaquero C,
Berbel-Arcobé L, Benavent D,
Vidal-Montal P, Juanola X, Narváez J and
Nolla JM (2024) Assessing fatigue in women
over 50 years with rheumatoid arthritis:
a comprehensive case-control study using
the FACIT-F scale.
Front. Med. 11:1418995.
doi: 10.3389/fmed.2024.1418995

COPYRIGHT

© 2024 Valencia-Muntalà, Gómez-Vaquero,
Berbel-Arcobé, Benavent, Vidal-Montal,
Juanola, Narváez and Nolla. This is an
open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

Assessing fatigue in women over 50 years with rheumatoid arthritis: a comprehensive case-control study using the FACIT-F scale

Lidia Valencia-Muntalà, Carmen Gómez-Vaquero[†],
Laura Berbel-Arcobé, Diego Benavent, Paola Vidal-Montal,
Xavier Juanola, Javier Narváez and Joan M. Nolla*[†]

Department of Rheumatology, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction: Data on prevalence of fatigue in rheumatoid arthritis (RA) patients in the era of biological treatments remains scarce, with a lack of case-control studies. This study evaluates the prevalence of fatigue in Spanish women over 50 years with RA using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale, explores its association with RA-related variables, and seeks to identify the primary factors influencing fatigue. Ultimately, our objective is to underscore the clinical significance of fatigue as a comorbidity and to advocate for its systematic evaluation in routine clinical practice.

Methods: In a case-control study at a tertiary university hospital, 191 women over 50 years (mean age: 67.5 ± 8.8 years) meeting ACR 2010 criteria for RA and age-matched controls were assessed using the FACIT-F scale, SF-12 questionnaire, and RA-related clinical measures.

Results: Fatigue was significantly more prevalent in the RA group (61%) compared to controls (37%, $p < 0.001$), with RA patients showing lower mean FACIT-F scores (36.0 ± 10.6 vs. 40.0 ± 0.6 , $p < 0.001$). Correlations were noted between FACIT-F scores and C-reactive protein, DAS28, RAPID3, HAQ, and SF-12 scores. A multivariate analysis was performed and four models generated. The final model, with an R^2 of 0.817, indicates that fatigue is significantly influenced by disease activity (RAPID 3) and mental and physical health (SF12) and age, explaining 81.7% of the variance in fatigue.

Conclusion: Fatigue remains significantly prevalent and severe in women over 50 years with RA, strongly linked to disease activity, disability, and diminished quality of life. Systematic fatigue assessment and targeted strategies in clinical settings are essential to address this widespread issue. Future research should explore targeted interventions tailored to this demographic to enhance quality of care.

KEYWORDS

fatigue, rheumatoid arthritis, FACIT-F scale, comorbidity, case-control study

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA), the most commonly diagnosed systemic autoimmune disease worldwide, manifests as a complex condition with persistent and progressive joint and systemic symptoms, one that significantly elevates the risk of disability and mortality (1). It spans a broad spectrum of manifestations that amplify its overall impact, highlighting the essential need for continuous, integral strategies for disease management.

Recent advances in the treatment of RA have markedly enhanced patient outcomes (2), leading to substantial reductions in disease activity and, in certain instances, achieving remission through the targeting of inflammatory pathways. Concurrently, these improvements in managing RA activity have brought greater awareness to associated comorbidities. Beyond conventional concerns like cardiovascular risks, osteoporosis, and infections, clinical practice (3) is increasingly acknowledging other significant issues, including anxiety, depression, sexual dysfunction, sarcopenia, and fatigue.

Fatigue is a complex phenomenon, multifactorial and multidimensional, lacking a universally accepted definition (4). It is experienced as an overwhelming sense of exhaustion that significantly diminishes an individual's ability to perform daily activities (5). Recognized worldwide, fatigue can occur as an independent condition or in association with medical procedures and treatments. While it is recognized that patients with RA are more likely to experience fatigue (5–7), data on its prevalence in the era of biological treatments remains relatively sparse, with a lack of case-control studies.

The inherently subjective nature of fatigue, coupled with the challenge of quantifying it, has prompted the creation of various assessment tools (8). Despite these efforts, the establishment of clear guidelines for choosing appropriate instruments for research and clinical practice in rheumatic diseases has been challenging. A thorough review (9) was unable to pinpoint a single scale or instrument as the optimal means for measuring fatigue across different rheumatological conditions.

Common measures for assessing fatigue in RA (10) encompass numeric rating scales, such as the Visual Analogue Scale (VAS), and questionnaires, including, among others, the Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multidimensional Questionnaire (BRAFM-DQ), the SF-36 Vitality Domain, the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS-29) Fatigue T-score, and the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F).

Among all, the FACIT-F scale (11), recognized for its detailed measurement of fatigue in individuals with chronic diseases (9), balances assessments of both physical and emotional well-being. Recently, it has been adopted as a patient-reported outcome in several RA clinical trials (12–14) of JAK inhibitors, emphasizing the value of its psychometric properties.

The exact causes of fatigue in RA are not fully understood (15, 16). Although traditionally associated with inflammation, the persistence of fatigue in many RA patients, despite advancements in anti-inflammatory therapies, underscores both its complexity and the need for further investigation.

This study aimed to assess the prevalence of fatigue among a large cohort of elderly Spanish women with RA using the

FACIT-F scale. Additionally, we explored the relationship between FACIT-F scores and critical RA-related variables to develop an understanding of the key determinants of this condition. Ultimately, our objective was to approach the clinical relevance of this comorbidity, evaluating the feasibility of incorporating systematic analysis of this condition into routine clinical practice.

Materials and methods

Study population

This observational case-control study focused on women over 50 with RA, comparing them to age-matched controls. RA patients were diagnosed based on the 2010 ACR criteria and recruited during routine rheumatology visits at a tertiary university hospital. Controls were sourced through three primary methods: accompanying individuals of patients at the rheumatology service, those with non-inflammatory musculoskeletal disorders (mainly soft tissue disorders), and individuals attending the hospital for conditions unrelated to musculoskeletal diseases. We carefully ensured that neither the RA patients nor the control group had any conditions known to cause fatigue, such as cancer, heart or respiratory failure, chronic liver or kidney diseases, or central sensitivity syndromes like fibromyalgia. All participants gave written informed consent, and the local ethics committee approved the study (reference: PR057/20).

Study variables

Sociodemographic and anthropometric data

- Age
- Body mass index (BMI): BMI is the ratio of human body weight to squared height expressed in kg/m². It has been categorized as follows: < 18.5 kg/m² is considered underweight; from 18.5 to 25 kg/m², normal range; from 25 to 30 kg/m², overweight; and > 30 kg/m², obese.
- Tobacco use: We categorized the patient population into three groups based on tobacco use: never smokers, current smokers, and former smokers.
- Physical activity: We categorized the patient population based on their levels of physical activity into four groups: none, sporadic, regular with low intensity, and regular with high intensity.

Fatigue assessment

The FACIT-F scale (11) was employed to measure fatigue levels. This scale includes items rated on a scale from 0 to 4, yielding a total possible score that ranges from 0 to 52, where lower scores signify greater levels of fatigue. While there is no universally accepted cutoff for the presence of fatigue, for the purposes of our study, we pre-established a score below 40 to denote "fatigue" which is in line with the several studies available in the literature (17, 18). Additionally, we have indicated the percentage of patients with a FACIT-F score of < 30, which some authors (19) consider indicative of "significant fatigue."

Evaluation of health-related quality-of-life

We employed the SF-12 questionnaire (20). The SF-12, or Short Form Health Survey, is a 12-item questionnaire designed to measure health-related quality of life. It assesses functional health and well-being from the patient's perspective. The SF-12 includes two composite scores representing physical and mental health. It is a condensed version of the SF-36 survey, aimed at reducing the burden on respondents while preserving essential health status information. For each participant, two summary scores were calculated: one for physical health and another for mental health. The scores range from 0 to 100, where a higher value indicates a better health-related quality of life.

RA assessment

- Evaluation of RA history: (a) disease duration; (b) positivity of rheumatoid factor (RF), along with their titers; (c) positivity for anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA), along with their titers; (d) current treatment (glucocorticoids, conventional disease-modifying antirheumatic drugs, biological disease-modifying antirheumatic drugs, Jak inhibitors).
- Analytical evaluation. We considered the following parameters: (a) albumin levels; (b) erythrocyte sedimentation rate (ESR); (c) C-reactive protein (CRP); and (d) hemoglobin levels. The values corresponding to the last analytical study carried out were considered.
- Evaluation of RA activity using metrological indices. We utilized two indices for this purpose: (a) the Disease Activity Score 28 (DAS28) and (b) the Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3).
 - (a) DAS28 (21) is a composite index of disease activity comprising tender and swollen joint counts in 28 joints, the Patient's Global Assessment of Disease Activity and the ESR. The higher the score, the higher the activity level. A value < 2.6 suggests disease remission, a value between ≥ 2.6 and ≤ 3.2 suggests low disease activity, a value $> 3.2 - \leq 5.1$ suggests moderate disease activity and, finally, a value > 5.1 suggests high disease activity.
 - (b) RAPID3 (22) is a validated index for measuring disease activity in patients with RA that includes three measures self-reported by the patient: pain, physical function, and global assessment of the disease. The higher the score, the higher the activity level. A value ≤ 3 suggests disease remission, a value between 3.01 and 6 suggests low disease activity, a value between 6.01 and 12 suggests moderate disease activity and a value > 12 suggests high disease activity.
- Evaluation of disability. We used the Health Assessment Questionnaire (HAQ) (23). This questionnaire assesses physical functioning as difficulty performing daily living activities; the score ranges from 0 to 3. The higher the score, the higher the disability level.

Statistical analysis

To determine the sample size necessary for our case-control study, we utilized the following parameters: a prevalence of fatigue estimated at 50% among cases and 35% among controls, a significance level (alpha) set at 0.05, and a power (1-beta) of 0.8, reflecting an 80% power to detect a significant difference. The ratio of cases to controls was established at 1:1.

The calculations indicated that a sample size of 169 cases and 169 controls, totaling 338 participants, was required to detect a significant difference in fatigue prevalence between the case group (women with RA) and the control group, at the specified significance and power levels.

Data are presented as the mean plus or minus the standard deviation/median and interquartile range for continuous variables and as a number and percentage for categorical variables. Prevalence rates are given as percentages. Continuous variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences among parametric variables were assessed using ANOVA; for non-parametric variables, we used the U-Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests, when indicated. Differences among categorical variables were evaluated by the chi-squared test.

To assess the relationship between the variables of interest in this study, a correlation analysis using Pearson's correlation coefficient was conducted. This analysis allowed us to examine linear associations between pairs of variables and determine the strength and direction of these relationships.

A multivariate study by multiple regression including all the variables that correlated with FACIT-F plus age, BMI and RA disease duration was used to identify independent factors influencing fatigue.

Results

Table 1 presents the characteristics of the 191 patients with RA included in the study. In the cohort the average age was 67.5 ± 8.8 years, with a mean BMI of 27.9 ± 5.4 kg/m². The average disease duration among the participants was 16.8 ± 10.3 years. DAS28 scores showed 40.5% in remission and 32% with moderate disease activity, while RAPID3 scores revealed 34% in moderate and another 34% in high disease activity. The HAQ score suggested low disability, and 90% were on DMARDs. FACIT-F and SF-12 scores indicated significant fatigue and reduced quality of life, highlighting the substantial impact of RA on patient well-being.

Table 2 shows a comparison between patients with RA and controls. The proportion of patients with fatigue (FACIT-F score < 40) was 61%, significantly higher ($p < 0.001$) than observed in the control group (35%). In 47 patients (25%), fatigue was considered significant.

Mean value of FACIT-F in RA patients was 36.0 ± 10.6 . This value was significantly lower ($p < 0.001$) than that obtained in the control group (40.0 ± 9.6).

Patients with RA presented a significantly lower values of hemoglobin levels. In addition, the scores of both dominions of SF-12 were significantly lower than in the control group.

Table 3 underline the profound impact of fatigue on disease burden. Patients with RA and fatigue displayed significantly higher

TABLE 1 Characteristics of the patients with RA (n: 191) included in the study.

Age (years)	67.5 ± 8.8
BMI (kg/m ²)	27.9 ± 5.4
Underweight (n, %)	0
Normal range (n, %)	64 (33.5%)
Overweight (n, %)	72 (37.5%)
Obese (n, %)	55 (29%)
Smoking (n: 188)	
Never	164 (87.2%)
Former	2 (1.1%)
Current	22 (11.7%)
Physical activity (n: 187)	
None	94 (50.3%)
Sporadic	36 (19.3%)
Regular with low intensity	55 (29.4%)
Regular with high intensity	2 (1.1%)
Albumin (g/L)	44.0 ± 3.4
Albumin < 35 g/L (n, %)	4 (2.1%)
Disease duration (years)	16.8 ± 10.3
RF + (n: 171) (n, %)	122 (71%)
RF titer (only RF+) (UI/L)	208 ± 415
ACPA + (n: 172) (n, %)	122 (71%)
ACPA titer (only ACPA+) (U/L)	369 ± 672
ESR (mm/h)	24.8 ± 20.8
CRP (mg/dL)	5.2 ± 6.1
Hemoglobin (g/dL)	13.3 ± 1.2
DAS28	2.9 ± 1.1
Remission (n, %)	77 (40.5%)
LDA (n, %)	47 (24.5%)
MDA (n, %)	61 (32%)
HDA (n, %)	6 (3%)
RAPID3 (n:161)	9.7 ± 6.9
Remission (n, %)	38 (24%)
LDA (n, %)	13 (8%)
MDA (n, %)	55 (34%)
HDA (n, %)	55 (34%)
HAQ	0.16 ± 0.80
Current medication	
Glucocorticoids (n, %)	89 (46.5%)
cDMARDs (n, %)	172 (90%)
bDMARDs (n, %)	68 (36%)
Jak inhibitors (n, %)	10 (5%)
FACIT-F	
Mean ± SD	36.0 ± 10.6
Median [IQ range]	38 [30; 43]

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

FACIT-F < 40 (n, %)	116 (61%)
FACIT-F < 30 (n, %)	47 (25%)
SF-12	
Mental health	45.1 ± 11.4
Physical health	36.8 ± 9.5

BMI, body mass index; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptides antibodies; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score 28; LDA, low disease activity; MDA, moderate disease activity; HDA, high disease activity; RAPID3, Routine Assessment of Patient Index Data 3; HAQ, Health Assessment Questionnaire; cDMARDs, conventional disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; SD, standard deviation; IQ, interquartile; SF-12, Short Form Health Survey-12.

TABLE 2 Comparison of patients with RA and controls.

	Patients (n: 191)	Controls (n: 198)	p
Age (years)	67.5 ± 8.8	67.3 ± 9.2	ns
BMI (kg/m ²)	27.9 ± 5.4	27.8 ± 5.3	ns
Underweight (n, %)	0	4 (2%)	ns
Normal range (n, %)	64 (34%)	57 (30%)	
Overweight (n, %)	72 (37%)	73 (38%)	
Obese (n, %)	55 (29%)	60 (30%)	
Hemoglobin (g/dL)	13.3 ± 1.2	13.7 ± 1.1	< 0.01
FACIT-F			
Mean ± SD	36.0 ± 10.6	40.0 ± 9.6	< 0.001
Median [IQ range]	38 [30; 43]	35 [42;47]	< 0.001
FACIT-F < 40 (n, %)	116 (61%)	74 (37%)	< 0.001
FACIT-F < 30 (n, %)	47 (25%)	30 (15%)	< 0.05
SF-12			
Mental health	45.1 ± 11.4	50.2 ± 10.1	< 0.001
Physical health	36.8 ± 9.5	44.0 ± 11.5	< 0.001

BMI, body mass index; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; SD, standard deviation; IQ, interquartile; SF-12, Short Form Health Survey-12.

disease activity and poorer quality of life compared to those without fatigue. While demographic and clinical characteristics such as age, BMI, disease duration and RF and ACPA positivity were similar across groups, the impact of fatigue was evident in higher disease activity scores and quality of life measurements.

In RA patients, FACIT-F correlated significantly with clinical and quality of life parameters (Table 4). Negative correlations with CRP, DAS 28, RAPID3 and HAQ highlighted that increased inflammation, disease activity, higher disability and perceived disease severity were associated with greater fatigue. Positive correlations with SF-12 Mental Health and Physical Health demonstrated that lower fatigue levels are associated with better quality of life.

A stepwise multiple regression was conducted to identify factors influencing fatigue measured by FACIT-F, incorporating variables correlated with FACIT-F, age, BMI, and RA disease duration. Four models were generated. Model 1 included RAPID 3, showing a significant negative relationship with fatigue

TABLE 3 Characteristics of the patients with RA and the differences between the ones without and with fatigue.

	Without fatigue (n: 75)	With fatigue (n: 116)	p
Age (years)	67.6 ± 10.0	67.3 ± 8.1	ns
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 5.7	28.3 ± 5.2	ns
Underweight (n, %)	0 (-)	0 (-)	
Normal range (n, %)	31 (41%)	33 (28%)	
Overweight (n, %)	21 (28%)	51 (44%)	
Obese (n, %)	23 (31%)	32 (28%)	ns
Smoking (n: 188)			
Never	66 (90.4%)	98 (85.2%)	
Ever	1 (1.4%)	1 (0.9%)	
Current	6 (8.2%)	16 (13.9%)	ns
Physical activity (n: 187)			
None	33 (45.2%)	61 (53.5%)	
Sporadic	11 (15.1%)	25 (21.9%)	
Regular with low intensity	27 (37.0%)	28 (24.6%)	
Regular with high intensity	2 (2.7%)	0 (-)	ns
Albumin (g/L)	44.1 ± 3.4	44.0 ± 3.5	ns
Albumin < 35 g/L (n, %)	2 (2.7%)	2 (1.7%)	ns
Disease duration (years)	17.1 ± 11.2	16.6 ± 9.8	ns
RF + (n: 171) (n, %)	50 (73%)	72 (71%)	ns
RF titer (only RF+) (UI/L)	144 ± 220	266 ± 531	ns
ACPA + (n: 172) (n, %)	46 (69%)	76 (72%)	ns
ACPA titer (only ACPA+) (U/L)	348 ± 616	386 ± 718	ns
ESR (mm/h)	20.6 ± 18.2	27.4 ± 22.0	ns
CRP (mg/dL)	4.5 ± 4.0	5.7 ± 7.1	ns
Hemoglobin (g/dL)	13.4 ± 1.2	13.3 ± 1.2	ns
DAS28	2.5 ± 0.9	3.2 ± 1.1	< 0.001
Remission (n, %)	44 (58%)	33 (28%)	
LDA (n, %)	17 (23%)	30 (26%)	
MDA (n, %)	14 (19%)	47 (41%)	
HDA (n, %)	0 (-)	6 (5%)	< 0.001
RAPID3	4.6 ± 3.8	12.6 ± 6.6	< 0.001
Remission (n, %)	27 (46%)	11 (11%)	
LDA (n, %)	8 (14%)	5 (5%)	
MDA (n, %)	23 (39%)	32 (32%)	
HDA (n, %)	1 (1%)	54 (54%)	< 0.001
HAQ	0.08 ± 0.19	0.22 ± 0.34	< 0.01

(Continued)

TABLE 3 (Continued)

	Without fatigue (n: 75)	With fatigue (n: 116)	p
Current medication			
Glucocorticoids (n, %)	30 (40%)	59 (51%)	ns
cDMARDs (n, %)	70 (93%)	102 (89%)	ns
bDMARDs (n, %)	24 (32%)	44 (38%)	ns
Jak inhibitors (n, %)	2 (3%)	8 (7%)	ns
SF-12			
Mental health	50.9 ± 9.5	41.5 ± 11.0	< 0.001
Physical health	43.5 ± 8.5	32.7 ± 7.5	< 0.001

BMI, body mass index; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptides antibodies; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score 28; LDA, low disease activity; MDA, moderate disease activity; HDA, high disease activity; RAPID3, Routine Assessment of Patient Index Data 3; HAQ, Health Assessment Questionnaire; cDMARDs, conventional disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; SF-12, Short Form Health Survey-12.

($B = -1.159, p < 0.001$). Model 2 added SF12 mental showing a significant positive relationship ($B = 0.286, p < 0.001$). Model 3 included the physical component of SF12. Model 4 added age, with a smaller effect ($B = 0.153, p = 0.011$). The final model, with an R^2 of 0.817, indicates that fatigue is significantly influenced by disease activity (RAPID 3) and mental and physical health (SF12) and age, explaining 81.7% of the variance in fatigue. The coefficients and significance of each variable in the final model are presented in Table 5.

Discussion

Fatigue is a critical symptom commonly reported across a wide range of conditions, including oncological (24), neurological (25), and renal (26) diseases. Traditionally, the significance of fatigue in rheumatic diseases was underestimated. Nonetheless, the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) conference in 2002 (27) marked a pivotal moment by formally acknowledging the importance of fatigue in musculoskeletal disorders and its profound effects on patients' health-related quality of life. Following this, the 2007 OMERACT conference (28) recommended incorporating fatigue measurements in clinical trials for RA whenever possible. Since then, fatigue has been recognized as a key clinical symptom (29) in this inflammatory rheumatic disease and identified as a critical target for therapeutic intervention. Moreover, it is now established that fatigue stands out as a particularly significant symptom for individuals with RA (30), primarily due to its challenging management and substantial impact on all facets of daily life. Despite this recognition, there is no clear recommendation on whether to systematically analyze fatigue in clinical settings.

The estimated prevalence of fatigue in RA varies from 40 to 70% (31) and data on its prevalence in the "biological era" are limited (6, 17, 18, 32, 33). Our data, collected from elderly women with long-standing RA and assessed using the FACIT-F scale, confirm

TABLE 4 Bivariate correlations between FACIT and the rest of variables.

r	FACIT-F	CRP	DAS28	RAPID3	HAQ	SF-12 MH	SF-12 PH
FACIT-F	–						
CRP	–0.20*	–					
DAS28	–0.38***	0.40***	–				
RAPID3	–0.72***	ns	0.47***	–			
HAQ	–0.33***	ns	0.27***	0.43***	–		
SF-12 MH	0.51***	ns	–0.25**	–0.37***	ns	–	
SF-12 PH	0.59***	ns	–0.40***	–0.62***	–0.30***	ns	–

FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score 28; RAPID3, Routine Assessment of Patient Index Data 3; HAQ, Health Assessment Questionnaire; SF-12, Short Form Health Survey-12; MH, mental health; PH, physical health. **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001.

TABLE 5 Multivariate analysis including all the variables that correlated with FACIT-F plus age, BMI and RA disease duration.

	Constant	Coefficient	<i>p</i>	<i>R</i> ²
Model 1				
RAPID3	46.418	–1.159	< 0.001	0.726
Model 2				
RAPID3	31.979	–0.989	< 0.001	0.775
SF12 MH		0.286	< 0.001	
Model 3				
RAPID3	14.885	–0.674	< 0.001	0.808
SF12 MH		0.322	< 0.001	
SF12 PH		0.341	< 0.001	
Model 4				
RAPID3	3.282	–0.651	< 0.001	0.817
SF12 MH		0.334	< 0.001	
SF12 PH		0.357	< 0.001	
Age		0.153	0.011	

RAPID3, Routine Assessment of Patient Index Data 3; SF-12, Short Form Health Survey-12; MH, mental health; PH, physical health.

that fatigue remains a significant concern. The observed prevalence (61%) was notably high and significantly higher than in the control population (35%). Additionally, we observed that patients with RA had a mean FACIT-F value that was significantly lower than that of the control group, indicating greater fatigue severity.

The value noted in the control group (40.0 ± 9.6) was only marginally lower compared to that seen (42.7 ± 8.9) in a large sample (*n* = 1352) of the general German population (mean age: 49.9 ± 17.5 years) (34). This observation, in our opinion, underscores the appropriateness of our control group, especially in light of evidence showing that fatigue levels tend to increase with age in the general population (35).

To date, only three studies have analyzed the prevalence of fatigue in RA patients using the FACIT-F scale (17, 18, 33). Table 6 shows their main characteristics and compares their findings with those of the present study. The previous studies were cross-sectional, did not incorporate control groups, and to varying degrees, included men in their study populations.

The obtained frequency of fatigue, and the mean FACIT-F value, in our study, was practically the same as in the studies by Pilgaard et al. (17) and Wagan et al. (18), despite differences in patient age and disease duration. In fact, as anticipated, its significantly exceeded the baseline values observed in the three clinical trials (12–14) where fatigue was assessed using this scale. The lowest FACIT-F value was observed in the study by Kozłowska et al. (33), probably because in their cohort the disease activity was clearly higher (mean DAS28: 3.8 ± 0.9).

We observed an inverse relationship between the FACIT-F scores and those of CRP, DAS28, and RAPID3. The relationship was particularly pronounced with the latter parameter, which, to our knowledge, marks the first time it has been associated with fatigue in RA patients. Interestingly, RAPID3, like FACIT-F, is a patient-reported outcome that does not require any clinical or analytical parameters and is solely based on the patient's perception (36).

The multivariate analysis highlights RAPID 3 as a pivotal predictor of fatigue in RA patients. The significant negative relationship between RAPID 3 scores and fatigue emphasizes that higher levels of patient-reported disability and pain are strongly associated with increased fatigue. The consistent significance of RAPID 3 across various models demonstrates its robustness as a predictor, explaining a substantial portion of the variance in fatigue. This finding suggests that targeting reductions in disease activity could be a key strategy in mitigating fatigue in patients with RA.

The data obtained appear to suggest that the activity of RA exerts a deleterious effect on fatigue levels. Indeed, other researchers (4, 29) have found a positive correlation between fatigue and both the ESR and the DAS28, though not with the ratio of swollen to tender joints, with pain emerging as the predominant factor. This raises the possibility that while disease activity may be associated with fatigue, its contribution may not be significant once adjustments for pain are made.

We have not observed a correlation between disease duration and FACIT scores in our study. Research (5–7) indicates that the relationship between disease duration and fatigue in patients with RA can be variable. Some studies report that fatigue is a prevalent symptom irrespective of how long a patient has been diagnosed with RA, suggesting that fatigue can manifest in both early and long-standing cases.

As expected, we observed that patients with RA, have lower hemoglobin levels compared to the control group. However, no correlation was found between FACIT-F and this analytical parameter. This fact could suggest that hemoglobin doesn't play

TABLE 6 Characteristics of studies on fatigue in RA conducted with the FACIT-F scale.

	Pilgaard et al. (17)	Wagan et al. (18)	Kozłowska et al. (33)	Present study
Study type	Cross-sectional	Cross-sectional	Cross-sectional	Case-control
Country	Denmark	Pakistan	Poland	Spain
Number of patients	293	192	128	191
Age (years)	57.4 ± 14	39.9 ± 10.5	53.8 ± 14.5	67.5 ± 8.8
Female	79%	71.9%	85.9%	100%
Disease duration (years)	> 10 yrs: 60%	6.85 ± 4.39	11.0 ± 9.0	16.8 ± 10.3
DAS28	2.48 ± 1.11	< 3.2: 56.8%	3.8 ± 0.9	2.9 ± 1.1
FACIT-F	34.86 ± 11.04	34.94 ± 8.8	24.1 ± 9.1	36.0 ± 10.6
Prevalence of fatigue (FACIT-F < 40)	59%	62%	ND	61%

DAS28, Disease Activity Score 28; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.

a significant role in the etiopathogenesis of fatigue, when no relevant anemia is found.

Finally, a relationship was identified between FACIT-F scores and both HAQ and SF-12, encompassing both the mental and physical components. These findings underscore the significant impact of fatigue on disability (37) and the resulting deterioration in health-related quality of life (38).

This study presents certain noteworthy limitations. Firstly, the patient cohort consisted exclusively of women. This approach, however, allowed us to focus on an often-underrepresented demographic in RA research (women with advanced age). Secondly, while the study's single-center nature might raise questions about the generalizability of our findings, we are confident that our cohort reflects the characteristics of patients with long-standing RA typically followed in university hospitals. Thirdly, we have not systematically evaluated depression in our patients, nor have we considered the presence of this condition as an exclusion criterion. It is estimated that depression is twice as common in patients with RA as in the general population (39); additionally, previous research (40) has reported a strong association between depression and high fatigue scores. Fourthly, although we focused heavily on excluding individuals with diseases capable of inducing fatigue from the control group, the fact that some of them were selected during their hospital visits could mean that the frequency of fatigue is somewhat higher than what would have been obtained had the control group been community-based. Fifthly, given the exclusive inclusion of women in this study, our findings do not offer a comparative gender perspective on fatigue in rheumatoid arthritis; future research should aim to include a more diverse gender representation to fully explore this aspect. Sixthly, although we systematically excluded both patients and controls with conditions clearly associated with fatigue, we did not provide a detailed description of the comorbid conditions present in both groups. Seventhly, the study's design does not allow for the establishment of causal relationships between RA characteristics and the presence of fatigue. Consequently, caution should be applied in the extrapolation of our findings. Broader, longitudinal studies encompassing more diverse populations are needed to validate and expand upon these observations.

Despite its limitations, we believe this study significantly advances the field by employing, for the first time, a case-control

design to analyze fatigue frequency in a clinical setting. By using an internationally recognized and validated scale, our research not only underscores the considerable impact of fatigue on a cohort of long-standing RA patients but also reveals that fatigue prevalence significantly exceeds that of the general population. Moreover, the relationships we have identified offer interesting paths for further investigation aimed at unraveling the etiopathogenesis of fatigue in RA.

In conclusion, our findings highlight the persistent nature of fatigue in RA, demonstrating its substantial prevalence and intensity, which notably surpasses that within the general population and aligns closely with prior research, despite varying patient demographics and disease durations. Fatigue appears to be linked to disease activity, as well as with the disability and the impairment of health-related quality of life that RA entails. Given its clinical impact, in the clinical setting, it seems imperative to systematically include fatigue assessments in patient evaluations and to devise strategies aimed at minimizing the significance of this issue.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the CEI IDIBELL-Bellvitge University Hospital. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

LV-M: Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Writing—original draft, Writing—review

and editing. CG-V: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing—original draft, Writing—review and editing. LB-A: Investigation, Writing—original draft, Writing—review and editing. DB: Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing—original draft, Writing—review and editing. PV-M: Investigation, Writing—original draft, Writing—review and editing. XJ: Investigation, Writing—original draft, Writing—review and editing. JN: Investigation, Writing—original draft, Writing—review and editing. JMN: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing—original draft, Writing—review and editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

We would thank the Spanish Foundation of Rheumatology for providing editorial assistance during the preparation

References

- Di Matteo A, Bathon J, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. (2023) 402:2019–33. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00758-8
- Sparks J, Harrold L, Simon T, Wittstock K, Kelly S, Lozenski K, et al. Comparative effectiveness of treatments for rheumatoid arthritis in clinical practice: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. (2023) 62:152249. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152249
- Espinoza G, Maldonado G, Narvaez J, Guerrero R, Citera G, Rios C. Beyond rheumatoid arthritis evaluation: What are we missing? *Open Access Rheumatol Res Rev*. (2021) 13:45–55. doi: 10.2147/OARRR.S278727
- Tiesinga L, Dassen T, Halfens R. Fatigue: A summary of the definitions, dimensions, and indicators. *Nurs Diagn*. (1996) 7:51–62. doi: 10.1111/j.1744-618x.1996.tb00293.x
- Seifert O, Baerwald C. Impact of fatigue on rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. (2019) 33:101435. doi: 10.1016/j.berh.2019.101435
- Katz P. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. (2017) 19:25. doi: 10.1007/s11926-017-0642-7
- Ifesemen O, McWilliams D, Norton S, Kiely P, Young A, Walsh D. Fatigue in early rheumatoid arthritis: Data from the early rheumatoid arthritis network. *Rheumatology*. (2022) 61:3737–45. doi: 10.1093/rheumatology/keab947
- Dures E, Farisogullari B, Santos E, Molto A, Feldthusen C, Harris C, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. (2023);doi: 10.1136/ard-2023-224514
- Elera-Fitzcarrald C, Rocha J, Burgos P, Ugarte-Gil M, Petri M, Alarcón G. Measures of fatigue in patients with rheumatic diseases: A critical review. *Arthritis Care Res*. (2020) 72:369–409. doi: 10.1002/acr.24246
- Pope J. Management of fatigue in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. (2020) 6:e001084. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001084
- Webster K, Cella D, Yost K. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: Properties, applications, and interpretation. *Health Q Life Outcomes*. (2003) 1:79.
- Genovese M, Kalunian K, Gottenberg J, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies E, et al. Effect of Filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy: The FINCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. (2019) 322:315–25. doi: 10.1001/jama.2019.9055
- Bartlett S, Bingham C, van Vollenhoven R, Murray C, Gruben D, Gold D, et al. The impact of tofacitinib on fatigue, sleep, and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from Phase 3 trials. *Arthritis Res Ther*. (2022) 24:83. doi: 10.1186/s13075-022-02724-x
- Strand V, Tundia N, Bergman M, Ostor A, Durez P, Song I, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes vs placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: Results from SELECT-COMPARE. *Rheumatology*. (2021) 60:583–94. doi: 10.1093/rheumatology/keab158
- Beckers E, Hermans K, Van Tubergen A, Boonen A. Fatigue in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: A scoping review on definitions, measurement instruments, determinants, consequences, and interventions. *RMD Open*. (2023) 9:e003056. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001056
- Tanaka Y, Ikeda K, Kaneko Y, Ishiguro N, Takeuchi T. Why does malaise/fatigue occur? Underlying mechanisms and potential relevance to treatments in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. (2024) 15:1–15. doi: 10.1080/1744666X.2024.2306220
- Pilgaard T, Hagelund I, Stallknecht S, Jensen H, Esbensen B. Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondyloarthritis – Results of a cross-sectional study. *PLoS One*. (2019) 14:e0218831. doi: 10.1371/journal.pone.0218831
- Wagan A, Raheem A, Bhatti A, Zafar T. Fatigue assessment by FACIT-F scale in Pakistani cohort with rheumatoid arthritis (FAF-RA) study. *Pak J Med Sci*. (2021) 37:1025–30. doi: 10.12669/pjms.37.4.3602
- Corominas H, Alegre C, Narváez J, Fernández-Cid C, Torrente-Segarra V, Gómez M, et al. Correlation of fatigue with other disease-related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: ACT-AXIS study. *Medicine*. (2019) 98:26. doi: 10.1097/MD.00000000000015947
- Ware J, Kosinski M, Keller S. A 12-item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. (1996) 34:220–33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003
- Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Korpela M, Leirisalo-Repo M, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. (2007) 34:1987–91.
- Pincus T, Bergman M, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K, Maclean R. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3) in two abatacept clinical trials: Similar results to disease activity

of the manuscript [FERBT2023]. We would also thank CERCA programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The author(s) declared that they were an editorial board member of Frontiers, at the time of submission. This had no impact on the peer review process and the final decision.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. *Rheumatology*. (2008) 47:345–9. doi: 10.1093/rheumatology/kem293
23. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the health assessment questionnaire: Reliability, validity, and transcultural equivalency. *J Rheumatol*. (1993) 20:2116–22.
24. Zeinali N, Youn N, Albashayreh A, Fan W, Gilbertson White S. machine learning approaches to predict symptoms in people with cancer: Systematic review. *JMIR Cancer*. (2024) 10:e52322. doi: 10.2196/52322
25. Zhan J, Zhang P, Wen H, Wang Y, Yan X, Zhan L, et al. Global prevalence estimates of poststroke fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. (2023) 18:1040–50.
26. Wilund K, Thompson S, Viana J, Wang A. Physical activity and health in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. (2021) 199:43–55. doi: 10.1159/000517696
27. Kirwan J, Heiberg T, Hewlett S, Hughes R, Kvien T, Ahlmèn M, et al. Outcomes from the patient perspective workshop at OMERACT 6. *J Rheumatol*. (2003) 30:868–72.
28. Kirwan J, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, de Wit M, et al. Patient perspective: Fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. (2007) 34:1174–7.
29. Chmielewski G, Majewski M, Kuna J, Mikiewicz M, Krajewska-Włodarczyk M. Fatigue in inflammatory joint diseases. *Int J Mol Sci*. (2023) 24:12040. doi: 10.3390/ijms241512040
30. Primdahl J, Hegelund A, Lorenzen A, Loeppenthin K, Dures E, Appel Esbensen B. The Experience of people with rheumatoid arthritis living with fatigue: A qualitative metasynthesis. *BMJ Open*. (2019) 9:e024338. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024338
31. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. (2017) 29:269–76. doi: 10.1097/BOR.0000000000000376
32. Overman C, Kool M, Da Silva J, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: An international study. *Clin Rheumatol*. (2016) 35:409–15. doi: 10.1007/s10067-015-3035-6
33. Kozłowska K, Formanowicz D, Bączyk G. The link between the demographic and clinical factors and fatigue symptoms among rheumatoid arthritis patients. *Int J Environ Res Public Health*. (2022) 19:14681. doi: 10.3390/ijerph192214681
34. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General population norms for the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)-fatigue scale. *Value Health*. (2018) 21:1313–21. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013
35. Watt T, Groenvold M, Björner J, Noerholm V, Rasmussen N, Bech P. Fatigue in the Danish general population: Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Commun Health*. (2000) 54:827–33. doi: 10.1136/jech.54.11.827
36. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. RAPID3, an index to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis, without formal joint counts: Similar results to DAS28 and CDAI in clinical trials and clinical care. *Rheum Dis Clin North Am*. (2009) 35:773–778, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.008
37. Fazaa A, Boussaa H, Ouenniche K, Miladi S, Makhlof Y, Belhadj S, et al. Baseline predictors of fatigue and persistent fatigue in rheumatoid arthritis: A longitudinal observational study. *Musculoskelet Care*. (2023) 21:1068–74. doi: 10.1002/msc.1787
38. Santos E, Duarte C, da Silva J, Ferreira R. The impact of fatigue in rheumatoid arthritis and the challenges of its assessment. *Rheumatology*. (2019) 58:v3–9. doi: 10.1093/rheumatology/kez351
39. Lwin M, Serhal L, Holroyd C, Edwards C. Rheumatoid arthritis: The impact of mental health on disease: A narrative review. *Rheumatol Ther*. (2020) 7:457–71. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4
40. Lee S, Ibrahim E, Tom B, Nikiphorou E, Williams F, Lempp H, et al. Baseline predictors of remission, pain, and fatigue in rheumatoid arthritis: The TITRATE trial. *Arthritis Res Ther*. (2021) 23:278. doi: 10.1186/s13075-021-02653-1

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En las últimas dos décadas, se ha producido una auténtica revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas mediadas por el sistema inmune. Se dispone ahora de fármacos con capacidad de interferir las señales que producen y amplifican los fenómenos inflamatorios, circunstancia que permite atenuar significativamente las manifestaciones clínicas de los distintos procesos e incluso lograr su remisión, algo inconcebible hace unos años (**Brown P, 2024**).

La AR (**Di Matteo A, 2023**) constituye el prototipo de las enfermedades reumáticas mediadas por el sistema inmune. Tiene una alta prevalencia, cursa con síntomas, articulares y sistémicos, persistentes y progresivos, y comporta un evidente riesgo de discapacidad y de mortalidad.

El modelo de atención de los pacientes con AR ha ido cambiando sustancialmente, en paralelo al desarrollo farmacológico. En la actualidad se asume sin reservas que la respuesta al tratamiento debe medirse. Así, han surgido las denominadas “medidas de desenlace” (*outcomes*, en terminología anglosajona), un conjunto de variables que reflejan la situación subyacente y permiten analizar objetivamente los resultados del tratamiento prescrito.

Al disponer de medidas de desenlace, es posible predefinir un objetivo. En cada consulta, el clínico evalúa el estado del paciente y, si el objetivo preestablecido no se ha alcanzado, realiza ajustes o cambios sistemáticos en el tratamiento. Esta estrategia terapéutica, llamada "tratamiento por objetivos" (*treat to target*, en terminología anglosajona), implica la necesidad de contactar frecuentemente con el paciente para evaluar los resultados obtenidos (*tight control*, en terminología anglosajona) (**Drosos AA, 2020**). Cabe considerar que para que la estrategia funcione adecuadamente se precisa que el paciente, informado acerca de la enfermedad y de su tratamiento, se implique de forma decidida en la toma de decisiones.

Más allá del "tratamiento por objetivos" y del "control estricto", el modelo de atención debe necesariamente abarcar la gestión de la comorbilidad del paciente (**Figus FA, 2021**). Gran parte de la morbimortalidad asociada con la AR no se debe únicamente al

daño orgánico directo causado por la enfermedad en sí, sino también a los trastornos secundarios que surgen. Estas afecciones secundarias, denominadas colectivamente como "comorbilidades", tienen un impacto significativo en la práctica asistencial **(Katz J, 2024)**.

De hecho, los procesos comórbidos asociados con la AR determinan en gran medida el pronóstico de la enfermedad. Así, recientemente **(Bertsias A, 2024)**, se ha demostrado que en pacientes con AR difícil de tratar ("D2T"), los patrones de comorbilidad afectan de forma independiente la actividad de la enfermedad y la evolución funcional a largo plazo, y, por otro lado **(Kimbrough BA, 2024)**, que un gran número de comorbilidades se asocian con el riesgo de desarrollar una infección grave, un determinante fundamental del aumento de la mortalidad en la AR.

La idea de que las comorbilidades forman parte del espectro clínico de la AR establecida está arraigando cada vez más y la evaluación periódica de las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis, la depresión y las infecciones se ha incorporado a la práctica asistencial.

Sentado este hecho, cabe considerar que el espectro de procesos asociados a la AR es cada vez más amplio. Además de las comorbilidades tradicionales, se van sumando a la lista otros trastornos que acompañan a la enfermedad y que alteran significativamente la calidad de vida relacionada con la salud del paciente **(Espinoza G, 2021)**. Estas "nuevas comorbilidades" incluyen, entre otras, las disfunciones sexuales, la malnutrición, la sarcopenia y la fatiga. Conocer su prevalencia y su impacto clínico, resulta necesario a la hora de configurar el nuevo paradigma asistencial.

En esta tesis, mediante la realización de dos artículos, nos hemos aproximado al estudio de la sarcopenia y la fatiga, en mujeres controladas de forma habitual en un hospital de tercer nivel, de cierta edad (mayores de 65 años en el caso de la sarcopenia y mayores de 50 años en el caso de la fatiga). Hemos escogido pacientes mayores dado que se conoce que la edad influye sobre la frecuencia y la intensidad de ambos procesos y que, nuestra intención última era evaluar su impacto en el día a día asistencial.

En ambos estudios las características socio-demográficas, clínicas y de tratamiento de las pacientes son las habituales en una población seguida de forma habitual en las consultas externas de un hospital de las características definidas. El número de pacientes que se incluyeron, vino dado en ambos casos por el cálculo del tamaño muestral.

Ambos estudios presentan bastantes similitudes si bien, también, algunas diferencias.

Entre las *similitudes* cabe destacar: a) *población objeto de estudio*: ambos estudios se centraron en mujeres con AR y las participantes fueron invitadas a participar en el mismo entorno; b) *enfoque en comorbilidades*: ambos estudios tienen como objetivo analizar comorbilidades asociadas con la AR (sarcopenia y fatiga), evaluando el impacto que estas tienen en la realidad asistencial; c) *estudio de la asociación con variables clínicas*: en los dos estudios se buscó determinar la relación entre la comorbilidad (sarcopenia o fatiga) y la actividad de la enfermedad, la discapacidad y la calidad de vida relacionada con la salud; en ambos casos, se utilizaron índices similares para medir estas variables; d) *tipo de estudio*: ambos son de tipo observacional, lo que les permitió examinar las características de las pacientes y las asociaciones entre las diferentes variables en un contexto clínico real.

Entre las *diferencias* cabe destacar: a) *población objeto de estudio*: en el estudio de sarcopenia, las participantes fueron mujeres mayores de 65 años, mientras que en el estudio de fatiga se incluyeron mujeres a partir de 50 años; b) *enfoque principal*, el primer estudio se centró en la prevalencia de sarcopenia y la efectividad del cuestionario SARC-F para su detección, mientras que el segundo estudio evaluó la prevalencia de la fatiga y sus factores asociados; c) *tipo de estudio*: El estudio de fatiga incluyó un grupo de control (diseño *caso-control*) para comparar los niveles de fatiga, mientras que el estudio de sarcopenia solo incluyó mujeres con AR, sin grupo de comparación.

El proceso analizado en el primer estudio, la sarcopenia, una condición progresiva y generalizada caracterizada por la pérdida de masa y fuerza muscular, tiene un impacto profundo en los pacientes de edad avanzada, particularmente aquellos que padecen enfermedades crónicas como AR. Esta condición contribuye significativamente al riesgo de caídas, hospitalizaciones y una disminución en las capacidades de las actividades

diarias, aumentando así las tasas de morbilidad y mortalidad (**Cruz-Jentoft AJ, 2019**). Además, su prevalencia en las poblaciones de mayor edad contribuye notablemente a la fragilidad y la discapacidad, lo cual conlleva desafíos sociales y económicos sustanciales (**Vellas B, 2018**).

En el estudio, la prevalencia de sarcopenia varió considerablemente según el criterio diagnóstico utilizado. En nuestro conocimiento, es la primera vez que este análisis comparativo se ha llevado a cabo en la AR. Se observó que el 43% de los pacientes cumplían los criterios de EWGSOP-1, mientras que la frecuencia alcanzaba solo el 16% al considerar los criterios de EWGSOP-2. Este hallazgo coincide con estudios previos, en los que también se constató que la prevalencia de sarcopenia en adultos mayores que viven en la comunidad es menor cuando se aplica EWGSOP-2 en comparación con EWGSOP-1 (**Fernandes LV, 2022**). Estas discrepancias llevan a preguntarse si EWGSOP-1 tiende a sobreestimar la prevalencia o si EWGSOP-2 subestima el proceso, cuestión que precisa ser aclarada mediante estudios longitudinales.

Cabe destacar que los criterios de EWGSOP-1 y EWGSOP-2 difieren significativamente en su enfoque diagnóstico. EWGSOP-1 se centra en la masa muscular como criterio principal, mientras que EWGSOP-2 pone un énfasis mucho mayor en la fuerza muscular como indicador nuclear (**Cruz-Jentoft AJ, 2010; Cruz-Jentoft AJ, 2024**). Esta diferencia fundamental tiene implicaciones clínicas, ya que la evidencia sugiere que la fuerza muscular es un predictor más fiable de los resultados adversos asociados con la sarcopenia, incluyendo la disminución en la calidad de vida, la discapacidad y una mayor mortalidad en la población de edad avanzada (**Rijk JM, 2016**). Por lo tanto, el desplazamiento hacia la evaluación de la fuerza muscular como parámetro principal en EWGSOP-2 podría contribuir a una mejor identificación de los individuos en riesgo y, por consiguiente, a una gestión más efectiva del proceso.

En cuanto al método de valoración, cabe considerar que se utilizó DXA para evaluar la masa muscular, técnica que se considera el estándar de oro para esta medición, circunstancia que puede haber influido en la magnitud de las diferencias de prevalencia observadas, al considerar unos u otros criterios. En estudios previos, como los de Almeida et al., realizado en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, y Valent et

al., en pacientes con enfermedad de Parkinson, y de Freitas et al., en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se utilizó BIA para analizar la masa muscular (**Almeida NS, 2022; Valent D, 2022; de Freitas MM, 2020**). La discrepancia en la técnica de medición puede explicar las diferencias en la prevalencia observada, ya que la DXA proporciona mediciones más precisas de la masa muscular en comparación con la BIA, que puede estar sujeta a mayores variaciones debido al grado de hidratación y otros factores del paciente. Esta circunstancia acentúa la importancia de tener presente el método de análisis utilizado al comparar estudios de prevalencia de sarcopenia.

Además de las diferencias metodológicas y de criterios, factores específicos como el género y la gravedad de la AR también desempeñan un papel relevante a la hora de valorar las tasas de prevalencia. En el estudio, se evaluaron exclusivamente mujeres mayores, ya que la prevalencia de la sarcopenia tiende a ser superior en este grupo debido a múltiples factores, incluyendo cambios hormonales postmenopáusicos y una mayor pérdida de masa muscular con la edad (**Dietzel R, 2022**). Las mujeres con AR tienden a mostrar resultados clínicos diferentes cuando se les compara con los hombres, lo cual puede reflejarse en el estado sarcopénico. Adicionalmente, la inflamación sistémica asociada a la AR, así como sus tratamientos, pueden afectar tanto la masa como la fuerza muscular, exacerbando potencialmente la sarcopenia en diferentes marcos de evaluación.

El cuestionario SARC-F se utilizó en este estudio como herramienta de cribado para la sarcopenia, y de los resultados obtenidos se infiere que, al aplicarlo junto con los criterios de EWGSOP-2, presenta una sensibilidad del 100%, una especificidad del 75%, y una precisión diagnóstica del 79%. Esto sugiere que SARC-F es adecuado para la detección inicial de sarcopenia (**Malmstrom TK, 2013**), permitiendo una identificación temprana de individuos con alto riesgo que podrían beneficiarse de una evaluación más detallada.

No obstante, se observó que **SARC-F** no era un buen indicador de la fuerza de prensión reducida, del SMI o de la velocidad de marcha, lo cual podría deberse a la presencia de daño estructural asociado a la AR, introduciendo un factor de confusión que puede afectar su precisión predictiva.

Pese a las limitaciones señaladas en la eficacia de **SARC-F** para algunos indicadores específicos, su aplicación sigue siendo útil desde una perspectiva operativa, especialmente cuando se utiliza en combinación con mediciones directas de la fuerza muscular. Esta combinación podría facilitar la identificación de pacientes con AR que estén en riesgo de desarrollar sarcopenia, lo cual permitiría implementar estrategias preventivas multidisciplinarias para mejorar su calidad de vida y reducir complicaciones futuras.

El proceso analizado en el segundo estudio, la fatiga, constituye un síntoma relevante en una amplia gama de enfermedades. Tradicionalmente, la importancia de la fatiga en las enfermedades reumáticas fue subestimada. Sin embargo, la conferencia OMERACT de 2002 (**Kirwan J, 2002**) marcó un momento crucial al reconocer formalmente la relevancia de la fatiga en los trastornos musculoesqueléticos y su profundo impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Posteriormente, la conferencia OMERACT de 2007 (**Kirwan J, 2007**) recomendó la incorporación de la medición de la fatiga en los ensayos clínicos para la AR, siempre que fuera posible. Desde entonces, se ha reconocido que la fatiga es un síntoma clínico clave en esta enfermedad (**Chmielewski G, 2023**), identificándose también como un objetivo crucial para la intervención terapéutica.

La fatiga destaca como un síntoma particularmente significativo en los pacientes con AR debido a la dificultad para su manejo y el impacto sustancial en todos los aspectos de la vida diaria (**Primdahl J, 2019**). Aunque, como se ha comentado, la relevancia de la fatiga está fuera de toda duda, no existe una recomendación clara sobre si debería analizarse de manera sistemática en el contexto clínico. La prevalencia estimada de la fatiga en pacientes con AR varía entre el 40% y el 70% (**Katz P, 2017**), y los datos sobre su prevalencia en la "era biológica" son limitados (**Overman C, 2016; Kozłowska K, 2022**).

Los datos del estudio, obtenidos a partir de mujeres mayores con AR de larga evolución evaluadas mediante la escala FACIT-F, confirman que la fatiga sigue siendo un problema importante. La prevalencia observada (61%) fue considerablemente alta y significativamente superior a la del grupo control (35%). Además, se observó que las

pacientes con AR presentaban un valor medio de FACIT-F significativamente inferior al del grupo control, lo cual indica una mayor intensidad de la fatiga.

El valor observado en el grupo control ($40,0 \pm 9,6$) fue solo marginalmente inferior al comunicado en una muestra numerosa ($n= 1352$) de la población general alemana (edad media: $49,9 \pm 17,5$ años) (**Montan I, 2018**). Esta observación, en nuestra opinión, refuerza la adecuación del grupo control empleado en el estudio, especialmente teniendo en cuenta que los niveles de fatiga tienden a aumentar con la edad en la población general (**Watt T, 2000**).

Hasta la actualidad, solo en tres estudios se ha analizado la prevalencia de la fatiga en pacientes con AR utilizando la escala FACIT-F (**Pilgaard T, 2019; Wagan A, 2021; Kozłowska K, 2022**). En el apartado de material, métodos y resultados, se incluye una tabla con los datos obtenidos en ellos. Cabe considerar que estos estudios previos fueron de naturaleza transversal, no incorporaron grupos control, e incluyeron hombres en diferente frecuencia en las poblaciones analizadas.

La frecuencia de fatiga y el valor medio de FACIT-F obtenidos en este estudio fueron prácticamente iguales a los reportados por Pilgaard et al. (**Pilgaard T, 2019**) y Wagan et al. (**Wagan A, 2021**), a pesar de las diferencias en la edad de los pacientes y la duración de la enfermedad. El valor más bajo de FACIT-F se observó en el estudio de Kozłowska et al. (**Kozłowska K, 2022**), probablemente porque la actividad de la enfermedad en su cohorte era claramente más alta (DAS28 medio: $3,8 \pm 0,9$).

Los valores observados en el estudio superaron significativamente los valores basales reportados en los tres ensayos clínicos (**Genovese M, 2019; Strand V 2021 ;Bartlett S, 2022**) en los cuales la fatiga se evaluó mediante la escala FACIT-F.

Se observó una relación inversa entre las puntuaciones de FACIT-F y las de PCR, DAS28 y RAPID3. Esta relación fue particularmente notable con el último parámetro. En nuestro conocimiento, es la primera vez que se analiza esta relación. Resulta interesante poner de manifiesto que RAPID3, al igual que FACIT-F, es un resultado reportado por el paciente que no requiere parámetros clínicos o analíticos, sino que se basa únicamente en la percepción que tiene de su enfermedad (**Pincus T, 2009**).

En el análisis multivariante, RAPID3 destacó como un predictor fundamental de la fatiga en pacientes con AR. La significativa relación negativa entre las puntuaciones de RAPID3 y la fatiga enfatiza que niveles más altos de discapacidad y dolor reportados por el paciente se asocian de manera intensa con un incremento en la fatiga. La consistencia de RAPID3 como un predictor a lo largo de varios modelos demuestra su robustez, explicando una porción sustancial de la varianza en la fatiga. Este hallazgo sugiere que orientar las intervenciones hacia la reducción de la actividad de la enfermedad podría ser una estrategia clave para disminuir la fatiga en pacientes con AR.

En el estudio no se ha observado una relación entre la duración de la enfermedad y las puntuaciones de FACIT-F. En investigaciones previas (**Katz P ,2017; Seifert O, 2019; Ifesemen O, 2022**) se ha indicado que la relación entre la duración de la enfermedad y la fatiga en pacientes con AR puede ser variable. En algunas se expone que la fatiga es un síntoma prevalente independientemente del tiempo que transcurrido desde que un paciente ha sido diagnosticado de AR, lo cual sugiere que la fatiga puede manifestarse tanto en casos iniciales como en casos de larga evolución.

Como era de esperar, se observó que las pacientes con AR presentaban niveles de hemoglobina inferiores en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se encontró correlación entre FACIT-F y este parámetro analítico. Este hecho podría sugerir que la hemoglobina no juega un papel significativo en la etiopatogenia de la fatiga cuando no se encuentra anemia relevante.

Finalmente, comentar que se identificó una relación entre las puntuaciones de FACIT-F y tanto de HAQ como de SF-12, abarcando los componentes mentales y físicos. Estos hallazgos subrayan el impacto significativo de la fatiga en la discapacidad (**Fazaa A, 2023**) y el deterioro resultante en la calidad de vida relacionada con la salud (**Santos E, 2019**).

Ambos estudios presentan ciertas *limitaciones*. En el estudio de sarcopenia se pueden mencionar las siguientes: a) su diseño transversal impide establecer relaciones causales entre las características o evolución de la AR y la presencia de sarcopenia; b) involucró exclusivamente a mujeres mayores, ya que se centró en el grupo con mayor riesgo de sarcopenia; y c) se realizó en un único centro, aunque se considera que refleja características típicas de pacientes con AR establecida. Además, el tamaño de la muestra

se determinó utilizando la mejor prevalencia disponible en el momento de la planificación del estudio, que era del 4,5% para la sarcopenia en individuos con AR. Sin embargo, se encontró una prevalencia observada del 16,4%, superando significativamente las expectativas. Esta discrepancia sugiere que el tamaño de la muestra podría haber sido insuficiente para alcanzar una potencia estadística y precisión óptimas, considerando la variabilidad real dentro de la población de estudio. En vista de todas estas limitaciones, se debe ser cauteloso al generalizar los hallazgos. De hecho, se necesitan estudios más amplios y longitudinales para confirmar estas observaciones y extenderlas a una población más diversa. Los estudios futuros también deberían considerar recalcular el tamaño de la muestra necesario utilizando esta nueva prevalencia observada, con el fin de aumentar la robustez de los hallazgos.

En el estudio de fatiga se pueden considerar las siguientes *limitaciones*: a) la realización en un único centro podría poner en cuestión la aplicabilidad de los resultados a otros contextos, aunque, como se ha expuesto, se estima que la cohorte refleja adecuadamente las características de las pacientes con AR avanzada típicamente atendidas en hospitales universitarios; b) no se evaluó de forma sistemática la depresión en las participantes, ni se consideró este factor como criterio de exclusión. Dado que la depresión es aproximadamente el doble de frecuente en pacientes con AR en comparación con la población general, y está fuertemente relacionada con altos niveles de fatiga, esta omisión podría haber influido en los resultados; c) aunque se hizo un esfuerzo por excluir del grupo control a individuos con enfermedades que pudieran causar fatiga, el hecho de que algunos fueran seleccionados durante visitas hospitalarias podría haber aumentado la frecuencia de fatiga en este grupo, si lo comparamos con un grupo control basado en la comunidad; e) al incluir sólo mujeres, no permite explorar las diferencias de género en la experiencia de la fatiga en la AR; y f) su diseño transversal impide establecer relaciones causales entre las características o evolución de la AR y la presencia de fatiga.

En vista de estas limitaciones, se debe ser cauteloso al generalizar los hallazgos de ambos estudios. De hecho, se necesitan estudios más amplios y longitudinales para confirmar estas observaciones y extenderlas a una población más diversa.

Sentados estos hechos, los estudios presentan notables *fortalezas*, con contribuciones significativas al conocimiento existente.

En el primer estudio, al comparar los criterios EWGSOP-1 y EWGSOP-2, se pone de relieve las importantes diferencias acerca de si existe o no sarcopenia, trascendente a la hora de poner en marcha estrategias terapéuticas de índole individual. Además, se certifica la efectividad del cuestionario SARC-F para detectar sarcopenia en pacientes mayores con AR, un aspecto que no se había explorado previamente.

En el segundo estudio, se aporta información destacada dado que por primera vez se aplica un diseño de “caso-control” para analizar la frecuencia de la fatiga en un contexto clínico. El uso de una escala internacionalmente reconocida y validada, como FACIT-F, permitió resaltar el considerable impacto de la fatiga en una cohorte de mujeres con AR de larga evolución, y poner de manifiesto que la prevalencia de la fatiga en estas pacientes es significativamente mayor que en la población general. Además, las relaciones identificadas en el estudio abren nuevas vías para investigar en profundidad la etiopatogenia de la fatiga en la AR, proporcionando una base para futuras investigaciones que permitan mejorar la comprensión y el tratamiento de este problema

Además, dada la frecuencia observada de ambas comorbilidades, los estudios parecen poner de manifiesto la necesidad de realizar evaluaciones periódicas de su existencia en el contexto asistencial.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En mujeres mayores de 65 años con AR, la prevalencia de sarcopenia varía considerablemente dependiendo del criterio utilizado. Según los criterios EWGSOP1, se estimó en un 43%, notablemente superior a la de la obtenida con los criterios EWGSOP2 (16%).
2. Al aplicar el cuestionario SARC-F, junto con los criterios de EWGSOP-2, se constata una gran sensibilidad (100%), una buena especificidad (75%) y una notable precisión diagnóstica (79%), para el diagnóstico de sarcopenia.
3. La concordancia entre los criterios EWGSOP1 y EWGSOP2 es pobre.
4. La sarcopenia en mujeres mayores con AR se asocia con una mayor actividad de la enfermedad, una mayor discapacidad funcional y una calidad de vida disminuida.
5. En mujeres mayores de 50 años con AR, la fatiga es significativamente más prevalente que en la población general sin la enfermedad (61% frente al 37%).
6. La fatiga se relaciona significativamente con la actividad de la enfermedad (medida mediante DAS28 y RAPID3), con la discapacidad funcional (medida con HAQ), y con el deterioro en la calidad de vida (evaluado mediante SF-12).
7. Mediante análisis multivariante, se ha comprobado que la actividad de la enfermedad, el estado de la salud mental y física y la edad explican el 81,7% de la variabilidad en los niveles de fatiga.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Acebes C, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, de Toro-Santos J, García Llorente F, et al. Exploring the remission concept in rheumatoid arthritis with patients and rheumatologists: time for a new approach? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:816–22.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8.
3. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1190–6.
4. Almeida NS, Rocha R, de Souza CA, da Cruz ACS, Ribeiro BDR, Vieira LV, et al. Prevalence of sarcopenia using different methods in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2022;14:1643–51.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24.
6. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91:31–8.
7. Baker JF, Conaghan PG, Emery P, Baker DG, Østergaard M. Validity of early MRI structural damage endpoints and potential impact on clinical trial design in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1114–9.
8. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15:102–8.
9. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;96:10–15.
10. Bartlett SJ, Bingham CO, van Vollenhoven R, Murray C, Gruben D, Gold DA, et al. The impact of tofacitinib on fatigue, sleep, and health-related quality of life in

- patients with rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of data from Phase 3 trials. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:83.
11. Barone M, Viggiani M, Anelli MG, Fanizzi R, Lorusso O, Lopalco G, et al. Sarcopenia in patients with rheumatic diseases: prevalence and associated risk factors. *J Clin Med.* 2018;7:504.
 12. Barton JL, Kunneman M, Hargraves I, LeBlanc A, Brito JP, Scholl I, et al. Envisioning Shared Decision Making: A Reflection for the Next Decade. *MDM Policy Pract.* 2020;5:2381468320963781.
 13. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:956–61.
 14. Bertias A, Flouri ID, Repa A, Avgoustidis N, Kalogiannaki E, Pitsigavdaki S, et al. Patterns of comorbidities differentially affect long-term functional evolution and disease activity in patients with 'difficult to treat' rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024;10:e003808.
 15. Bonfiglioli KR, de Medeiros Ribeiro AC, Carnieletto AP, Pereira I, Domiciano DS, da Silva HC, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis remain a major challenge: data from a large, multi-centric cohort. *Adv Rheumatol.* 2023;63:34.
 16. Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: a descriptive review. *Brain Behav Immun.* 2016;51:1–11.
 17. 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.* 2021;27:S153–60.
 18. Braverman G, Bridges SL, Moreland LW. Tapering biologic DMARDs in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102308.
 19. Breedveld F. The value of early intervention in RA--a window of opportunity. *Clin Rheumatol.* 2011;30(Suppl 1):S33–9.
 20. Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2024;384:e070856.
 21. Cano-García L, Manrique-Arija S, Domínguez-Quesada C, Vacas-Pérez JC, Armenteros-Ortiz PJ, Ruiz-Vilchez D, et al. Sarcopenia and nutrition in elderly

- rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study to determine prevalence and risk factors. *Nutrients*. 2023;15:2440.
22. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88–95.
 23. Castrejon I. Fatiga. En: Nolla JM. *Artritis reumatoide*. Barcelona: Permanyer; 2021.
 24. Castrejon I, Nikiphorou E, Jain R, Huang A, Block JA, Pincus T. Assessment of fatigue in routine care on a Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): a cross-sectional study of associations with RAPID3 and other variables in different rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:901–9.
 25. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:60–8.
 26. Chmielewski G, Majewski MS, Kuna J, Mikiewicz M, Krajewska-Włodarczyk M. Fatigue in inflammatory joint diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24:12040.
 27. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:v51–5.
 28. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev*. 2004;25:538–52.
 29. Corominas H, Alegre C, Narváez J, Fernández-Cid CM, Torrente-Segarra V, Gómez MR, et al. Correlation of fatigue with other disease-related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: ACT-AXIS study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16126.
 30. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393:2636–46.
 31. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16–31.
 32. Cruz-Jentoft AJ, Romero-Yuste S, Chamizo Carmona E, Nolla JM. Sarcopenia, immune-mediated rheumatic diseases, and nutritional interventions. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:2929–39.

33. de Freitas MM, de Oliveira VL, Grassi T, Valduga K, Miller ME, Schuchmann RA, et al. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol.* 2020;132:110835.
34. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39:437–46.
35. Diaz MJ, Natarelli N, Wei A, Rechdan M, Botto E, Tran JT, et al. Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment. *J Pers Med.* 2023;13:1479.
36. Díaz-González F, Hernández-Hernández MV. Rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc).* 2023;161:533–42.
37. Dietzel R, Wiegmann S, Borucki D, Detzer C, Zeiner KN, Schaumburg D, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWGSOP2 and the FNIH definition. *RMD Open.* 2022;8:e002600.
38. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2023;402:2019–33.
39. Doumen M, Pazmino S, Verschueren P, Westhovens R. Viewpoint: supporting mental health in the current management of rheumatoid arthritis: time to act! *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(Suppl S13):SI274–81.
40. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1854–60.
41. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Treatment strategies are more important than drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39:1363–8.
42. Dures E, Farisoğulları B, Santos EJJ, Molto A, Feldthusen C, Harris C, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;ard-2023-224514.

43. Elera-Fitzcarrald C, Rocha J, Burgos PI, Ugarte-Gil MF, Petri M, Alarcón GS. Measures of fatigue in patients with rheumatic diseases: a critical review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(Suppl 10):369–409.
44. Ermencheva P, Kotov G, Shumnalieva R, Velikova T, Monov S. Exploring the role of the microbiome in rheumatoid arthritis: a critical review. *Microorganisms*. 2024;12:1387.
45. Espinoza G, Maldonado G, Narváez J, Guerrero R, Citera G, Ríos C. Beyond rheumatoid arthritis evaluation: what are we missing? *Open Access Rheumatol*. 2021;13:45–55.
46. Farhat H, Irfan H, Muthiah K, Pallipamu N, Taheri S, Thiagaraj SS, et al. Increased risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Cureus*. 2022;14:e32308.
47. Fazaa A, Boussaa H, Ouenniche K, Miladi S, Makhlof Y, Belhadj S, et al. Baseline predictors of fatigue and persistent fatigue in rheumatoid arthritis: a longitudinal observational study. *Musculoskelet Care*. 2023;21:1068–74.
48. Fernandes LV, Paiva AEG, Silva ACB, de Castro IC, Santiago AF, de Oliveira EP, et al. Prevalence of sarcopenia according to EWGSOP1 and EWGSOP2 in older adults and their associations with unfavorable health outcomes: a systematic review. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34:505–14.
49. Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A, et al. Patient-reported outcomes from a two-year head-to-head comparison of subcutaneous abatacept and adalimumab for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:907–13.
50. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102776.
51. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–56.
52. Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, Klink T, Pfeil A. Differing X-ray patterns in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38:2403–10.

53. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy: the FINCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:315–25.
54. Gómez-Vaquero C, Hernández JL, Olmos JM, Cerdà D, Calleja CH, López JAM, et al. High incidence of clinical fragility fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Bone*. 2023;168:116654.
55. González-Chávez SA, Pacheco-Tena C, de Jesús Caraveo-Frescas T, Quiñonez-Flores CM, Reyes-Cordero G, Campos-Torres RM. Oral health and orofacial function in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40:445–53.
56. Gwinnutt JM, Sharp CA, Symmons DPM, Lunt M, Verstappen SMM. Baseline patient-reported outcomes are more consistent predictors of long-term functional disability than laboratory, imaging or joint count data in patients with early inflammatory arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:384–98.
57. Hasegawa E, Ito S, Kurosawa Y, Kobayashi D, Abe A, Otani H, et al. Secondary sarcopenia in rheumatoid arthritis patients treated by biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1622.
58. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28:2781–90.
59. Ifesemen O, McWilliams D, Norton S, Kiely P, Young A, Walsh D. Fatigue in early rheumatoid arthritis: data from the Early Rheumatoid Arthritis Network. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:3737–45.
60. Karshikoff B, Sundelin T, Lasselín J. Role of inflammation in human fatigue: relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms. *Front Immunol*. 2017;8:21.
61. Katz J, Bartels CM. Multimorbidity in rheumatoid arthritis: literature review and future directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2024;26:24–35.
62. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:269–76.

63. Keane KF, Wickstrom J, Livinski AA, Blumhorst C, Wang TF, Saligan LN. The definitions, assessment, and dimensions of cancer-related fatigue: a scoping review. *Support Care Cancer*. 2024;32:457.
64. Khoo T, Jani M, Chinoy H. Is there a role for novel supplements in the management of fatigue in rheumatic diseases? *RMD Open*. 2024;10:e004529.
65. Khot S, Tackley G, Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in RA? *Curr Rheumatol Rep*. 2024;9:11926-024-01159-4.
66. Kimbrough BA, Crowson CS, Lennon RJ, Davis JM 3rd, Strangfeld A, Myasoedova E. Multiple morbidities are associated with serious infections in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;65:152386.
67. Kirwan J, Heiberg T, Hewlett S, Hughes R, Kvien T, Ahlmèn M, et al. Outcomes from the patient perspective workshop at OMERACT 6. *J Rheumatol*. 2003;30:868–72.
68. Kirwan JR, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, de Wit M, et al. Patient perspective: fatigue as a recommended patient-centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:1174–7.
69. Korzeniowska A, Bryl E. Infectious and commensal bacteria in rheumatoid arthritis: role in the outset and progression of the disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25:3386.
70. Kozłowska K, Formanowicz D, Baczyk G. The link between the demographic and clinical factors and fatigue symptoms among rheumatoid arthritis patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:14681.
71. Lee SY, Ibrahim F, Tom BDM, Nikiphorou E, Williams FMK, Lempp H, et al. Baseline predictors of remission, pain, and fatigue in rheumatoid arthritis: the TITRATE trial. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:278.
72. Lois P, López Pedraza L, Rodero M, Mulero T, Lajas C, Toledano E, et al. Emerging trends in nurse-led programs of care for management of patients with established rheumatoid arthritis: systematic literature review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023;19:579–92.
73. Mack ME, Hsia E, Aletaha D. Comparative assessment of the different American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism remission definitions for rheumatoid arthritis for their use as clinical trial endpoints. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:518–28.

74. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, de Souza RJ, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing*. 2019;48:48–56.
75. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Korpela M, Leirisalo-Repo M, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:1987–91.
76. Maleki-Fischbach M, Kastsianok L, Koslow M, Chan ED. Manifestations and management of Sjögren's disease. *Arthritis Res Ther*. 2024;26:43.
77. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:531–2.
78. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328–37.
79. Meednu N, Zhang H, Owen T, Sun W, Wang V, Cistrone C, et al. Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:805–16.
80. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:22–34.
81. Minnock P, Ringner A, Bresnihan B, Veale D, FitzGerald O, McKee G. Perceptions of the cause, impact, and management of persistent fatigue in patients with rheumatoid arthritis following tumour necrosis factor inhibition therapy. *Musculoskelet Care*. 2017;15:23–35.
82. Minton O, Stone P, Scott A, Stevens A, Maher EJ. Cancer-related fatigue and its impact on functioning. *Cancer*. 2019;125(Suppl 10):1874–8.
83. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:907–12.
84. Mohapatra A, Patwari S, Pansari M, Padhan S. Navigating pain in rheumatology: a physiotherapy-centric review on non-pharmacological pain management strategies. *Cureus*. 2023;15:e51416.

85. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General population norms for the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)-fatigue scale. *Value Health*. 2018;21:1313–21.
86. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia, and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29:154–9.
87. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain N, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity, and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37:1015–20.
88. Nikiphorou E, Norton SJ, Carpenter L, Walsh DA, Creamer P, Dixey J, et al. Remission vs low disease activity: function, quality of life, and structural outcomes in the Early Rheumatoid Arthritis Study and Network. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:1272–80.
89. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1128–46.
90. Nolla JM. Anamnesis y exploración física en reumatología. En: Balsa A, Díaz González F. *Tratado de enfermedades reumáticas*. Madrid: Panamericana; 2022. p. 99–104.
91. Nolla JM. Exploración y diagnóstico del paciente con enfermedad reumática. En: Rozman C. *Medicina Interna*. Barcelona: Elsevier; 2024.
92. Nolla JM. Sarcopenia: a hidden comorbidity of established rheumatoid arthritis. *Explor Musculoskeletal Dis*. 2024;2:293–9.
93. O'Neil LJ, Alpízar-Rodríguez D, Deane KD. Rheumatoid arthritis: the continuum of disease and strategies for prediction, early intervention, and prevention. *J Rheumatol*. 2024;51:337–49.
94. Ørnbjerg LM, Østergaard M. Assessment of structural damage progression in established rheumatoid arthritis by conventional radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33:101481.

95. Ota R, Hirata A, Hata T, Nishihara M, Neo M, Katsumata T. Incidence of serious infections in the working-age Japanese adult population with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors and interleukin-6 inhibitors: a nationwide retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2024;44:570–80.
96. Overman C, Kool M, Da Silva J, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:409–15.
97. Park DJ, Kang JH, Xu H, Lee KE, Lee SS. Sarcopenia is associated with persistent disease activity during follow-up of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:349.
98. Perera J, Delrosso CA, Nerviani A, Pitzalis C. Clinical phenotypes, serological biomarkers, and synovial features defining seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a literature review. *Cells*. 2024;13:743.
99. Picard M, McEwen BS. Psychobiology of mitochondrial health: implications for stress and resilience. *Psychosom Med*. 2018;80:191–7.
100. Pilgaard T, Hagelund L, Stallknecht SE, Jensen HH, Esbensen BA. Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondyloarthritis: results of a cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14:e0218831.
101. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K, Maclean R. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3) in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:345–9.
102. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. RAPID3, an index to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis, without formal joint counts: similar results to DAS28 and CDAI in clinical trials and clinical care. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:773–8.
103. Pope JE. Management of fatigue in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020;6:e001084.
104. Primdahl J, Hegelund A, Lorenzen AG, Loeppenthin K, Dures E, Appel Esbensen B. The experience of people with rheumatoid arthritis living with fatigue: a qualitative metasynthesis. *BMJ Open*. 2019;9:e024338.

105. Pugashetti JV, Lee JS. Overview of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and its treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024;45:329–41.
106. Ranganath VK, Hammer HB, McQueen FM. Contemporary imaging of rheumatoid arthritis: clinical role of ultrasound and MRI. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101593.
107. Rijk JM, Roos PR, Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:5–20.
108. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, Flendrie M, Bleijenberg G, Metsios GS, van den Hout WB, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1054–62.
109. Sanghavi N, Ingrassia JP, Korem S, Ash J, Pan S, Wasserman A. Cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Cardiol Rev*. 2024;32:146–52.
110. Sanmartí R, Frade-Sosa B, Morlà R, Castellanos-Moreira R, Cabrera-Villalba S, Ramirez J, et al. Palindromic rheumatism: just a pre-rheumatoid stage or something else? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:657983.
111. Sanmartí R. Artritis reumatoide. En: Rozman C. *Medicina Interna*. Barcelona: Elsevier; 2024.
112. Santos E, Duarte C, da Silva J, Ferreira R. The impact of fatigue in rheumatoid arthritis and the challenges of its assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:v3–9.
113. Seifert O, Baerwald C. Impact of fatigue on rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33:101435.
114. Shah P, Siddique A, Thakkar A, Gharat S, Godad A, Kale P, et al. An update on novel therapeutic intervention in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2022;109:108794.
115. Sharma SD, Leung SH, Viatte S. Genetics of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024;101968.
116. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023–38.

117. Sparks JA, Harrold LR, Simon TA, Wittstock K, Kelly S, Lozenski K, et al. Comparative effectiveness of treatments for rheumatoid arthritis in clinical practice: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;62:152249.
118. Strand V, Tundia N, Bergman M, Ostor A, Durez P, Song IH, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes vs placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results from SELECT-COMPARE. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:5583–94.
119. Stefanov K, Al-Wasity S, Parkinson JT, Waiter GD, Cavanagh J, Basu N. Brain mapping inflammatory-arthritis-related fatigue in the pursuit of novel therapeutics. *Lancet Rheumatol.* 2023;5:e99–e109.
120. Steffey MA, Scharf VF, Risselada M, Buote NJ, Griffon D, Winter AL, et al. A narrative review of the pathophysiology and impacts of insufficient and disrupted sleep. *Can Vet J.* 2023;64:579–87.
121. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol.* 1994;33:735–9.
122. Takei M, Kitamura N, Nagasawa Y, Tsuzuki H, Iwata M, Nagatsuka Y, et al. Are viral infections key inducers of autoimmune diseases? Focus on Epstein-Barr virus. *Viruses.* 2022;14:1900.
123. Talar K, Hernández-Belmonte A, Vetrovsky T, Steffl M, Kałamacka E, Courel-Ibáñez J. Benefits of resistance training in early and late stages of frailty and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med.* 2021;10:1630.
124. Tanaka Y, Ikeda K, Kaneko Y, Ishiguro N, Takeuchi T. Why does malaise/fatigue occur? Underlying mechanisms and potential relevance to treatments in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;20:485–99.
125. Tiesinga LJ, Dassen TW, Halfens RJ. Fatigue: a summary of the definitions, dimensions, and indicators. *Nurs Diagn.* 1996;7:51–62.
126. Tugwell P, Boers M. OMERACT conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials: introduction. *J Rheumatol.* 1993;20:528–30.

127. Valent D, Peball M, Krismer F, Lanbach A, Zemann S, Horlings C, et al. Different assessment tools to detect sarcopenia in patients with Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2022;13:1014102.
128. van der Helm-van Mil AH. Imaging: use of MRI as an outcome measure in clinical trials in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:643–4.
129. van Tuyl LH, Boers M. Patient-reported remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:350–2.
130. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the international conference on frailty and sarcopenia research task force. *J Frailty Aging*. 2018;7:2–9.
131. Wagan AA, Raheem A, Bhatti A, Zafar T. Fatigue assessment by FACIT-F scale in Pakistani cohort with rheumatoid arthritis (FAF-RA) study. *Pak J Med Sci*. 2021;37:1025–30.
132. Wang Z, Gu Y, Wang R, He Y, Ge H, Yang Z, et al. The global magnitude and temporal trend of rheumatoid arthritis burden attributable to smoking from 1990 to 2019. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63:689–97.
133. Watt T, Groenvold M, Bjorner J, Noerholm V, Rasmussen N, Bech P. Fatigue in the Danish general population: influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:827–33.
134. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
135. Wilkinson TJ, Lemmey AB, Jones JG, Sheikh F, Ahmad YA, Chitale S, et al. Can creatine supplementation improve body composition and objective physical function in rheumatoid arthritis patients? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:729–37.
136. Wilund KR, Thompson S, Viana JL, Wang AY. Physical activity and health in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2021;199:43–55.
137. Winkelman JW, Claman DM. Treatment of sleep disorders in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med*. 2013;126:27–32.
138. Wolfe F. A brief health status instrument: CLINHAQ. *J Rheumatol*. 1990;17:387–94.

Bibliografia

139. Woo J, Leung J, Morley JE. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:630–4.
140. Yang M, Zhu L. Osteoimmunology: the crosstalk between T cells, B cells, and osteoclasts in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2024;25:2688.
141. Zhang Y, Chu SS, Liu K, Huang Q, Wang Y. Outcomes in patients with rheumatoid versus osteoarthritis for total hip arthroplasty: a meta-analysis and systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;56:152061.
142. Zhan J, Zhang P, Wen H, Wang Y, Yan X, Zhan L, et al. Global prevalence estimates of poststroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2023;18:1040–50.
143. Zeinali N, Youn N, Albashayreh A, Fan W, Gilbertson White S. Machine learning approaches to predict symptoms in people with cancer: systematic review. *JMIR Cancer.* 2024;10:e52322.