



Original

## Asociación entre composición corporal y actividad inflamatoria en artritis reumatoide. Una revisión sistemática



José Álvarez-Nemegyei<sup>a</sup>, Fátima Annai Buenfil-Rello<sup>b</sup> y Elda Leonor Pacheco-Pantoja<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida (Yucatán), México

<sup>b</sup> Nutriología Clínica, Hospital Star Médica, Mérida (Yucatán), México

<sup>c</sup> Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab, Mérida (Yucatán), México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2015

Aceptado el 16 de septiembre de 2015

On-line el 6 de noviembre de 2015

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Actividad inflamatoria  
Composición corporal  
Índice de masa corporal  
Sobrepeso/obesidad  
Revisión sistemática

### R E S U M E N

**Introducción:** Los estudios respecto a la asociación entre composición corporal y actividad inflamatoria en artritis reumatoide (AR) muestran resultados contradictorios.

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la asociación entre sobrepeso/obesidad y nivel de actividad inflamatoria en AR.

**Metodología:** Enfoque FAST: búsqueda (Medline, EBSCO, biblioteca Cochrane); revisión de resúmenes, selección para lectura en texto completo y evaluación de la calidad metodológica para inclusión. Debido a la heterogeneidad en el análisis y evaluación de la actividad de la AR, realizamos metaanálisis; los resultados se presentan como síntesis cualitativa.

**Resultados:** Se identificaron 119 artículos; 16 fueron revisados en texto completo. Se incluyeron 11 artículos (8.147 pacientes; rango n: 37-5.161) que aprobaron la evaluación de calidad metodológica. La concordancia interevaluador para la calidad metodológica (CCI: 0,93; IC 95%:0,82-0,98;  $p < 0,001$ ) y la decisión aceptación/rechazo ( $k$  1,00,  $p > 0,001$ ) fueron excelentes. En todos los estudios la composición corporal se evaluó mediante IMC, pero hubo marcada heterogeneidad en la evaluación de la actividad inflamatoria. Se encontró asociación significativa entre actividad clínica y mayores valores de IMC en 6 estudios de mayor tamaño muestral promedio (1.274; rango: 140-5.161), mientras que en 5 con menor tamaño muestral promedio (100; rango: 37-150) no se encontró asociación entre actividad e IMC.

**Conclusiones:** La asociación entre actividad de la AR e IMC en los estudios con tendencia a mayor potencia estadística indica que la masa grasa podría modular el estado clínico en AR. El estudio de la relación entre composición corporal y actividad inflamatoria en AR requiere de más estudios y de mayor calidad metodológica.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

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

## Association between body composition and disease activity in rheumatoid arthritis. A systematic review

### A B S T R A C T

**Background:** Reports regarding the association between body composition and inflammatory activity in rheumatoid arthritis (RA) have consistently yielded contradictory results.

**Objective:** To perform a systematic review on the association between overweight/obesity and inflammatory activity in RA.

**Methods:** FAST approach: Article search (Medline, EBSCO, Cochrane Library), followed by abstract retrieval, full text review and blinded assessment of methodological quality for final inclusion. Because of marked heterogeneity in statistical approach and RA activity assessment method, a meta-analysis could not be done. Results are presented as qualitative synthesis.

**Results:** One hundred and nineteen reports were found, 16 of them qualified for full text review. Eleven studies (8,147 patients; n range: 37-5,161) approved the methodological quality filter and were finally

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis  
Inflammatory activity  
Body composition  
Body mass index  
Overweight/obesity  
Systematic review

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [elda.pacheco@anahuac.mx](mailto:elda.pacheco@anahuac.mx) (E.L. Pacheco-Pantoja).

included. Interobserver agreement for methodological quality score (ICC: 0.93; 95% CI: 0.82–0.98;  $P < .001$ ) and inclusion/rejection decision ( $k = 1.00$ ,  $P > .001$ ) was excellent. In all reports body composition was assessed by BMI; however a marked heterogeneity was found in the method used for RA activity assessment. A significant association between BMI and RA activity was found in 6 reports having larger mean sample size: 1,274 (range: 140–5,161). On the other hand, this association was not found in 5 studies having lower mean sample size: 100 (range: 7–150).

**Conclusions:** The modulation of RA clinical status by body fat mass is suggested because a significant association was found between BMI and inflammatory activity in those reports with a trend toward higher statistical power. The relationship between body composition and clinical activity in RA requires be approached with further studies with higher methodological quality.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de probable etiología autoinmune caracterizada por inflamación y proliferación de la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales, la cual, si evoluciona conforme a su historia natural, resulta en destrucción articular, deformidades características, discapacidad y disminución de la expectativa de vida<sup>1</sup>.

El término composición corporal se refiere a la cuantificación de los diversos componentes estructurales del cuerpo humano, que puede estimarse en los niveles atómico, molecular, celular, orgánico-tisular o corporal total<sup>2</sup>. Su estimación a nivel orgánico-tisular por métodos como el índice de masa corporal (IMC), la plicometría, la medición de circunferencias de cintura y cadera<sup>3</sup>, y la bioimpedancia eléctrica<sup>4</sup> hace posible la valoración del estado de nutrición y la determinación de la cantidad de reserva energética y de masa muscular con que cuenta el organismo. Adicionalmente, proporciona una estimación válida del porcentaje de grasa corporal y del riesgo a la salud derivado del exceso de masa grasa.

En las últimas décadas han aparecido una serie de evidencias que demuestran que los estados de exceso en el contenido corporal de masa grasa, como el sobrepeso y la obesidad, además de incrementar el riesgo para enfermedades metabólicas, neoplásicas y cardiovasculares<sup>5</sup>, se pueden considerar estados de activación inflamatoria, ya que los adipocitos hipertróficos de los sujetos con esos tipos de composición corporal están activados y liberan diversos mediadores solubles conocidos como adipocinas. Las adipocinas más importantes por su función proinflamatoria son la leptina, la visfatina, la IL1 y el TNF $\alpha$ <sup>6,7</sup>. Estas 2 últimas citocinas son de relevancia en la patogenia de la AR, ya que son cruciales para el inicio y la persistencia de la sinovitis destructiva que la caracteriza<sup>8</sup>. Estas evidencias justifican el interés por investigar el efecto de las alteraciones de la composición corporal caracterizadas por exceso de tejido adiposo sobre la modulación de la actividad inflamatoria de la AR, ya que la comprobación de la existencia de una relación sinérgica entre sobrepeso u obesidad y actividad inflamatoria<sup>9</sup> podría justificar la inclusión rutinaria de intervenciones para el control y la optimización de la composición corporal como medidas auxiliares en el tratamiento de los pacientes con AR.

Sin embargo, los reportes en los que se ha evaluado la asociación entre las alteraciones de la composición corporal en valores de sobrepeso u obesidad con el grado de actividad inflamatoria de los pacientes con AR muestran conclusiones contradictorias<sup>10,11</sup>. Muy probablemente, los motivos de esta controversia residan en la heterogeneidad o la debilidad en los instrumentos de evaluación, tanto de la composición corporal como del grado de actividad inflamatoria de la AR, así como en debilidades en el diseño y la calidad del marco muestral, todos ellos apreciables en la mayoría de los reportes en los que se ha abordado el tópico.

Todo lo anterior indica que, aunque existen argumentos provenientes de las ciencias básicas que indican que el tipo de

composición corporal en los rangos de hiperadiposidad puede modular el estado clínico de pacientes con AR, los estudios clínicos dedicados a evaluar la influencia del estado nutricional sobre el estado de actividad inflamatoria de la AR muestran conclusiones contradictorias. Por estos motivos, decidimos realizar la presente revisión sistemática, que tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la presencia de sobrepeso y obesidad con el nivel de actividad inflamatoria en pacientes con AR.

## Material y métodos

### Materiales

El presente estudio con diseño de revisión sistemática fue realizado entre enero y junio de 2014 y tuvo como material muestral primario los artículos en los que se hubiese abordado la relación entre el tipo de composición corporal y el grado de actividad inflamatoria en pacientes con AR. Los criterios de inclusión fueron: estudios comparativos de diseño transversal o longitudinal, que hubiesen incluido a pacientes con AR definidos mediante criterios del año 1987 del Colegio Americano de Reumatología<sup>12</sup>, o los criterios conjuntos (2010) del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea de Reumatología<sup>13</sup>, que hubiesen utilizado un método antropométrico para la evaluación de la composición corporal, además de un método clínico validado para la evaluación del nivel de actividad inflamatoria de la AR, tales como: cuenta de articulaciones inflamadas, índice articular de Ritchie, DAS 28, SDAI, CDAI, RAPID o RADAI<sup>14</sup>; y que presentasen los datos numéricos necesarios para los análisis requeridos. Fueron excluidos los artículos de revisión, o aquellos estudios que no evaluaron la composición corporal y el grado de actividad inflamatoria de la AR.

### Metodología

El presente estudio se apegó a la metodología FAST<sup>15</sup>, y tuvo los siguientes lineamientos generales:

Generación de la pregunta de investigación con metodología PICO, la cual quedó estructurada de la siguiente manera: ¿En los pacientes con AR, la presencia de sobrepeso o de obesidad se asocia a mayor nivel de actividad inflamatoria comparados con los de peso normal o bajo?

Fase de búsqueda: comprendió los pasos de búsqueda de la información y aplicación de los criterios de selección de los artículos encontrados en la búsqueda inicial. La búsqueda se centró en artículos recuperables en idiomas español o inglés en las plataformas Medline, Ebsco y Cochrane Library mediante el uso de los enunciados *adipose tissue*, *BMI*, *body mass index*, *obesity*, *overweight*, *nutritional status* y *rheumatoid arthritis*. Una vez finalizada la búsqueda, se procedió a la revisión de todos los resúmenes de los artículos identificados con el fin de eliminar los duplicados o los que no cumplieren los criterios de inclusión, o bien tuviesen criterios

**Tabla 1**  
Resultados del proceso de calificación por pares y dictamen final de inclusión de los 16 artículos revisados en texto completo

	Artículo	Calidad metodológica		Dictamen		Decisión
		Revisor 1	Revisor 2	Revisor 1	Revisor 2	
1	Ajeganova et al. <sup>16</sup>	11	11	I	I	I
2	Burnham et al. <sup>17</sup>	7	6	R	R	R
3	Caplan et al. <sup>18</sup>	9	8	R	R	R
4	García-Poma et al. <sup>19</sup>	11	11	I	I	I
5	Giles et al. <sup>20</sup>	11	10	R	R	R
6	Gómez-Vaquero et al. <sup>21</sup>	11	10	I	I	I
7	Hayashi H et al. <sup>22</sup>	10	9	I	I	I
8	Helliwell et al. <sup>23</sup>	6	5	R	R	R
9	Ibn Yacoub et al. <sup>24</sup>	11	10	I	I	I
10	Jawaheer et al. <sup>25</sup>	11	9	I	I	I
11	Jurgens et al. <sup>26</sup>	11	11	R	R	R
12	Katz et al. <sup>27</sup>	12	11	I	I	I
13	Stavropoulos et al. <sup>28</sup>	12	11	I	I	I
14	Targońska et al. <sup>29</sup>	12	11	I	I	I
15	Tekaya et al. <sup>30</sup>	12	11	I	I	I
16	Velpula et al. <sup>31</sup>	11	11	I	I	I

I: inclusión; R: rechazo.

de eliminación. Los artículos que superaron esa fase se sometieron a lectura y revisión en texto completo.

La fase de evaluación comprendió la evaluación a ciegas, y de manera independiente, por 2 investigadores, quienes examinaron la calidad metodológica de los estudios seleccionados para ser revisados en texto completo mediante un instrumento de evaluación elaborado *exprofeso* proveniente de una adaptación del listado STROBE<sup>32</sup> para estudios epidemiológicos de tipo comparativo, el cual quedó conformado por dominios que evaluaban de manera separada la calidad del estudio, de acuerdo con el tipo de diseño, la descripción de material y métodos, la definición de los participantes, la descripción del procedimiento de selección de la muestra, la calidad del método usado para evaluación de la intensidad de la actividad de la artritis reumatoide, y la calidad de la descripción y la presentación de sus resultados y conclusiones. El instrumento quedó conformado por 17 preguntas con puntaje final máximo de 14 puntos. El propósito de esta revisión fue emitir una decisión final de inclusión solamente si los artículos superaban un nivel mínimo de calificación de calidad metodológica (11 puntos), y además poseían los 4 siguientes componentes mínimos necesarios de calidad metodológica: tener diseño longitudinal o transversal comparativo, que los pacientes cumplieren los criterios clasificación del ACR<sup>12</sup> o ACR/EULAR<sup>13</sup> para el diagnóstico de AR, que la evaluación de la actividad inflamatoria de la AR hubiese sido realizada por al menos conteo del número de articulaciones inflamadas o bien, un índice validado de evaluación de actividad inflamatoria como DAS 28, SDAI, CDAI, RAPID o RADAI<sup>14</sup>, y que la evaluación de la composición corporal hubiese sido realizada por algún método antropométrico físico, electrobioimpedancia o DEXA. Una vez realizada la revisión y evaluación de cada artículo por separado, se realizó una consulta entre el equipo revisor para contrastar las calificaciones de calificación metodológica y la decisión de inclusión o no inclusión previamente realizadas en forma independiente y a ciegas, para tomar la decisión final de inclusión y consensuar discordancias en caso de que las hubiese. El nivel de concordancia interobservador en la calificación metodológica numérica se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclase y el de la decisión de inclusión o rechazo mediante el coeficiente  $\kappa$  de Cohen simple.

#### Análisis

En la fase de síntesis se revisaron los procedimientos estadísticos de los artículos finalmente incluidos, intentando realizar una combinación de los efectos para llegar a obtener una medida de efecto global que nos permitiera proceder a metaanalizarlos. Sin

embargo, por haber extrema heterogeneidad en los análisis estadísticos y en la forma de evaluar la variable de desenlace (medición de la actividad de la AR), no fue posible encontrar un efecto común metaanalizable. Por lo tanto, el estudio se detuvo en la fase de revisión sistemática simple con presentación de la información en forma de síntesis cualitativa y presentación tabular de la información.

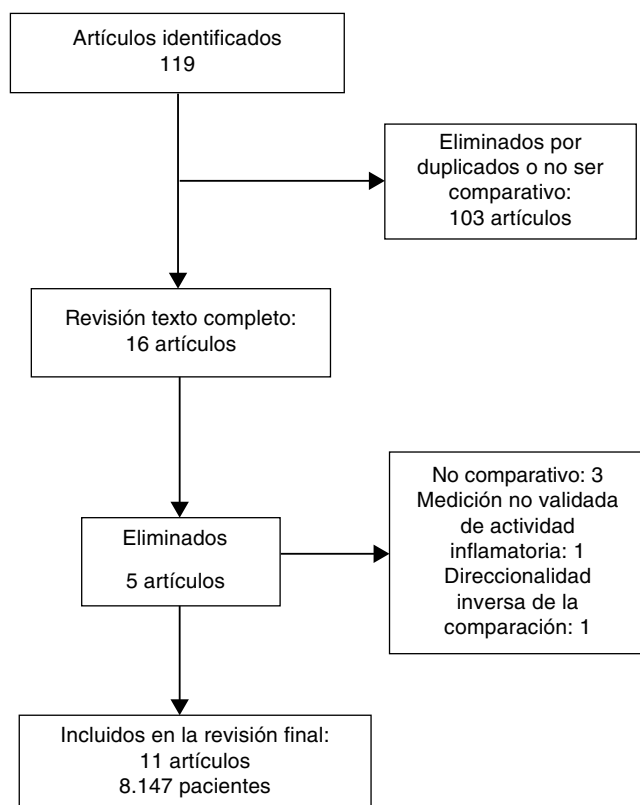
#### Resultados

La fase de búsqueda resultó en la identificación de 119 artículos, 103 de ellos fueron eliminados después de revisión del resumen, ya fuera por estar duplicados o por ser de diseño descriptivo. Por lo tanto, 16 fueron los estudios seleccionados para revisión de manera independiente<sup>16–31</sup> y a ciegas de su texto completo por 2 investigadores para aplicación de la escala de calidad metodológica y eliminación de los que no cumplieren los criterios de calificación mínimos de calidad.

La evaluación de la concordancia interevaluador para el nivel de la calificación metodológica y la decisión de aceptación o rechazo se muestra en la [tabla 1](#). El revisor 1 calificó los 16 artículos que ingresaron a esta fase del estudio con un promedio de  $10,73 \pm 1,53$  puntos (rango de 6 a 12); en tanto que el revisor 2 otorgó calificaciones promedio de  $9,93 \pm 1,66$  puntos (rango de 5 a 11), lo cual resultó en un excelente coeficiente de correlación intraclase de 0,93 (IC 95%: 0,82–0,93;  $p < 0,001$ ). De manera adicional, el grado de acuerdo interobservador para la decisión aceptación/rechazo fue perfecto con un coeficiente  $\kappa$  de Cohen de 1,00 ( $p < 0,0001$ ). Por lo tanto, no hubo necesidad de consensuar ninguna decisión de aceptación o rechazo para inclusión final durante esta sesión de consenso.

Después de la realización de la sesión de consenso para inclusión o rechazo final, fueron eliminados 5<sup>17,18,20,23,26</sup> de los 16 artículos examinados en texto completo. En estos reportes, el motivo principal de la eliminación fue ausencia de comparación entre actividad inflamatoria y tipo de composición corporal<sup>17,18,20</sup>, uso de índices no clínicos o no validados para medición de la actividad inflamatoria de la AR<sup>23</sup> y direccionalidad inversa de la hipótesis estadística; es decir, uso de la actividad inflamatoria como variable predictora en un análisis de regresión<sup>26</sup>. Por lo tanto, la revisión sistemática se centró en los 11 artículos restantes<sup>16,19,21,22,24,25,27,28–31</sup>. La secuencia completa del proceso de búsqueda, análisis e inclusión final se ilustra en la [figura 1](#).

Los 11 artículos incluidos finalmente en la revisión sistemática abarcaron un total de 8.147 pacientes y tuvieron un tamaño



**Figura 1.** Resultados de la secuencia de búsqueda, análisis e inclusión de los artículos de la revisión sistemática.

muestral muy heterogéneo, el cual varió entre 37 y 5.161 participantes. Las medidas de desenlace para evaluación del nivel de actividad inflamatoria de la AR fueron DAS 28 en 9 estudios, RADAI en uno y número de articulaciones inflamadas en otro. La medida de exposición para evaluar el tipo de composición corporal fue IMC en los 11, simultáneamente con plicometría en 2, circunferencia de cadera en 2 y de brazo en 1.

Puesto que no se pudo encontrar un efecto unificador común para la realización de metaanálisis, la revisión sistemática quedó en el nivel de síntesis cualitativa. Un aspecto adicional que impidió la realización de un metaanálisis radicó en la heterogeneidad del análisis estadístico, ya que este fue realizado como comparación de la medida de desenlace en términos de variable numérica en 3 artículos que implicaron comparación de medias (ANOVA paramétrico/no paramétrico y MANOVA), en tanto que en 5 la evaluación de la asociación estadística fue realizada mediante el cálculo de coeficientes de correlación (Pearson o Spearman), y en 3 mediante análisis de correlación lineal simple o múltiple.

El análisis cualitativo de la información mostró una asociación significativa entre un mayor nivel de actividad clínica de la AR y mayores valores de IMC en 6 de los 11 estudios incluidos<sup>16,19,24,25,27,29</sup> (tabla 2), en tanto que en los otros 5<sup>21,22,28,30,31</sup> restantes (tabla 3), el valor de *p* entre las comparaciones de los valores de composición corporal y actividad inflamatoria de la AR no fue significativo. El análisis de las tablas 2 y 3 mostró que los 6 estudios donde se encontró una relación significativa entre el volumen de masa grasa y el nivel de actividad inflamatoria de la AR tendieron a poseer mayor tamaño muestral (*n* promedio: 1.274; rango *n*: 140-5.161) en comparación con los 5 reportes donde el nivel de significación del análisis entre el tipo de composición corporal y el nivel de actividad inflamatoria de la AR no alcanzó significación estadística (*n* promedio: 100; rango: 37-150).

## Discusión

El establecimiento de una relación causal entre aumento en la cantidad de masa grasa corporal y mayor actividad inflamatoria de la AR es trascendente por su potencial de resultar en modificación en el paradigma actual de atención, ya que justificaría la inclusión de la evaluación y la optimización del tipo de composición corporal en las recomendaciones de manejo de la AR.

Los estudios previos en los que se demostró que la actividad proinflamatoria es una característica funcional de los estados de hiperadiposidad<sup>6-8</sup>, adicionado a evidencias recientes que muestran que la obesidad disminuye la probabilidad de respuesta a la terapia biológica o de alcanzar la remisión clínica<sup>9,33</sup>, han justificado el estudio del grado de asociación entre el contenido de masa grasa y el nivel de actividad inflamatoria en los pacientes con AR. Sin embargo, a pesar de que este tópico ha sido abordado en múltiples reportes, las conclusiones de ellos son contradictorias<sup>10,11</sup>.

La presente revisión sistemática muestra que, de los 11 artículos dedicados al estudio de la asociación entre hiperadiposidad y actividad inflamatoria en AR que tuvieron la suficiente calidad metodológica para ser incluidos<sup>16,19,21,22,24,25,27,28-31</sup>, se pudo probar una relación en los 6 reportes cuya potencia estadística pareció ser adecuada<sup>16,19,24,25,27,29</sup>. Por otro lado, no se pudo probar una asociación estadística entre los valores del IMC y el nivel de actividad inflamatoria de la AR en 5 de los artículos finalmente incluidos en la revisión sistemática<sup>21,22,28,30,31</sup>. Hipotetizamos que la incapacidad para detectar esta asociación en estos reportes muy probablemente se debió a un bajo poder estadístico, ya que su tamaño muestral promedio fue menor que en los 6 artículos en los cuales esta asociación alcanzó significación estadística.

Adicionalmente a los aspectos metodológicos, como el tipo de diseño, la presencia de heterogeneidad, tanto en la evaluación de la actividad inflamatoria de la AR como del tipo de análisis estadístico, y la potencia estadística del estudio, la evaluación de la asociación entre la cantidad de masa grasa corporal y la intensidad de la actividad inflamatoria de la AR parece estar ensombrecida por deficiencias en el método de evaluación de la composición corporal en todos los reportes en los que se ha abordado el tópico. En todos los estudios incluidos en la presente revisión sistemática, el estándar de evaluación de la composición corporal fue el IMC. Sin embargo, a pesar de que el IMC, por su practicabilidad y bajo costo ha sido recomendado por la OMS como el estándar de categorización de la composición corporal y estimación de los riesgos a la salud desde el punto de vista poblacional<sup>34</sup>, su aplicabilidad para categorizar la composición corporal en los pacientes con AR parece estar en duda.

Basados en la existencia del estado denominado caquexia reumatoidea, que tiene una prevalencia en AR estimada entre el 10 y el 67%, y que consiste en la reducción de la masa muscular coincidente con la acumulación de tejido graso y peso normal o levemente aumentado, explicable por sarcopenia secundaria a niveles aumentados de citocinas proinflamatorias, además de atrofia muscular por desuso<sup>35</sup>, Stavroupoulos-Kalinoglu et al. han propuesto que el IMC puede ser una medida inexacta para categorizar la composición corporal en pacientes con AR, al menos con los puntos de corte de categorización para población sana recomendados por la OMS<sup>10</sup>. Derivado de ello, estos autores recomiendan que deben sustraerse 2 unidades a los puntos de corte de los valores de categorización recomendados por la OMS para población sana, en el caso de que el IMC vaya a ser usado como medida de categorización del estado de composición corporal en los pacientes con AR. En otras palabras, en los pacientes con AR, la presencia de sobrepeso debe considerarse con un IMC igual o mayor a 23, y la obesidad con valores de IMC iguales o mayores a 28. Puesto que la categorización de presencia de sobrepeso y obesidad en todos los artículos incluidos en esta revisión se basó en las recomendaciones de la OMS, es evidente que

**Tabla 2**  
Estudios en los que se encontró asociación entre sobrepeso/obesidad y actividad clínica de la AR

Artículo	Diseño	Medida de actividad AR	Medida de composición corporal	n	Análisis	Resultado
Ajeganova et al. <sup>16</sup>	Longitudinal	DAS 28	IMC	1.596	ANOVA IMC > 30 v.s. IMC < 30	p = 0,02
García-Poma et al. <sup>19</sup>	Transversal	DAS 28	IMC	359	Rho de Spearman	r = 0,12 p = 0,01
Ibn Yacoub et al. <sup>24</sup>	Transversal	DAS 28	IMC	250	Regresión lineal	$\beta = 0,37$ (0,001-0,007) <sup>a</sup> p = 0,02
Jawaheer et al. <sup>25</sup>	Longitudinal	DAS 28	IMC	5.161	Regresión lineal múltiple Mod. Gen. Lineal <sup>b</sup> IMC > 30 v.s. IMC < 30:	$\beta = 0,02$ (0,006-0,23) <sup>a</sup> 0,23 (0,11-0,34) <sup>a</sup>
Katz et al. <sup>27</sup>	Transversal	RADAI	IMC DEXA	141	Regresión lineal múltiple	$\beta = 1,2$ (0,2-0,22) <sup>a</sup> p < 0,05 p < 0,001
Targońska et al. <sup>29</sup>	Transversal	# art. dol.	IMC, Plicometría Circ. Cint.	140	MANOVA ( $\lambda$ Wilks)	

art. dol.: articulaciones dolorosas; circ cint: circunferencia de cintura; DAS: Disease activity score; DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; IMC: índice de masa corporal; IMC > 30 v.s. IMC < 30: IMC mayor de 30 versus IMC menor de 30; Mod. Gen.: modelo general; RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index.

<sup>a</sup> Intervalo de confianza del 95%.

<sup>b</sup> Diferencia de las medias.

**Tabla 3**  
Estudios en los que no se encontró asociación entre sobrepeso/obesidad y actividad clínica de la AR

Artículo	Diseño	Medida actividad AR	Medida composición corporal	N	Análisis	Resultado
Gómez-Vaquero et al. <sup>21</sup>	Transversal	# Art. infl Índice Ritchie	IMC, plicometría, Circ. brazo.	93	r de Pearson	IMC-art. infl: p > 0,05 <sup>a</sup> IMC-índice de Ritchie: p > 0,05 <sup>a</sup>
Hayashi H. et al. <sup>22</sup>	Transversal	DAS 28	IMC	37	r de Pearson	r = -0,10 p > 0,05
Stavropoulos et al. <sup>28</sup>	Transversal	DAS 28	IMC	150	r de Pearson	p > 0,05 <sup>a</sup>
Tekaya et al. <sup>30</sup>	Transversal	DAS 28	IMC	119	r de Pearson	r = 0,058 p = 0,53 p > 0,05 <sup>a</sup>
Velpula et al. <sup>31</sup>	Longitudinal	DAS 28	IMC	101	ANOVA	p > 0,05 <sup>a</sup>

Art. Infl.: articulaciones inflamadas; DAS: Disease activity score; IMC: índice de masa corporal.

<sup>a</sup> Solo se proporcionó el valor de p.

hay una subestimación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad, además de una clasificación inadecuada en los grupos de exposición en todos los artículos que abordaron el tópico mediante el uso de análisis para variables categóricas.

Estamos conscientes de que la principal limitación del estudio fue nuestra incapacidad para encontrar un efecto unificador común que nos permitiese avanzar hacia un metaanálisis, por lo que nuestros resultados han quedado en la modalidad de síntesis cualitativa. Adicionalmente, la explicación que emitimos para sustentar la posibilidad de una relación entre estados de hiperadiposidad y mayor actividad inflamatoria en los pacientes con AR se deriva de que los estudios donde esta asociación se probó tuvieron una clara tendencia hacia un mayor tamaño muestral y, por lo tanto, mayor potencia estadística. Por otro lado, nuestra hipótesis es que en los 5 estudios en los cuales esta asociación no pudo ser probada, la negatividad se debió al bajo poder estadístico, aunque esta hipótesis tampoco pudo ser comprobada, porque los datos presentados en todos los estudios, con la excepción del reporte de Ajeganova et al. que tuvo poder estadístico de 100%<sup>16</sup>, fueron insuficientes para calcular su poder estadístico.

Por otro lado, consideramos que, debido al enfoque sistemático que se siguió hasta la síntesis cualitativa<sup>15</sup>, además del alto grado de acuerdo interevaluador en la calificación y la decisión de

inclusión de los artículos, los datos presentados por la presente revisión sistemática indican una relación de dependencia entre la actividad inflamatoria de la AR y la cantidad de masa grasa.

Los resultados de la presente revisión sistemática nos permiten concluir que, derivados de la existencia de asociación entre mayor cantidad de masa grasa evaluada por IMC con mayores niveles de actividad inflamatoria en los 6 estudios de mayor poder estadístico, existen datos que señalan que la intensidad de la actividad inflamatoria en los pacientes con AR es modulada positivamente por la cantidad de masa grasa corporal. Sin embargo, puesto que en 5 de los estudios (muy probablemente expuestos a error tipo II) en los que se abordó el tópico, esta asociación no pudo probarse, adicionalmente al hecho de que en todos los estudios la categorización del grado de adiposidad se hizo con valores de corte que muy probablemente no sean adecuados para los sujetos con AR, consideramos que aún no hay pruebas científicas definitivas de asociación entre el volumen de masa grasa corporal y el estado clínico de los pacientes con AR. Puesto que la refutación o la corroboración de esa asociación tendría importantes repercusiones en la atención clínica de los pacientes con AR, consideramos importante establecer la necesidad de más estudios que subsanen los problemas metodológicos que impiden la desvelación de este importante vacío de conocimientos en la atención clínica de los pacientes con AR.



## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Kvien TT, Scherer HU, Burmester GR. Rheumatoid arthritis. En: Bijlsma JW, editor. EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. Londres, UK: BMJ Publishing Group LTD; 2009. p. 61–80.
- Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: A new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:19–28.
- Amato MC, Guarnotta V, Giordano C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2013;537–43.
- Rotella CM, Dicembrini I. Measurement of body composition as a surrogate evaluation of energy balance in obese patients. *World J Methodol.* 2015;5:1–9.
- Obesity NTF on the P and T of overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med.* 2000;160:898–904.
- De Heredia FP, Gomez-Martinez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2012;71:332–8.
- Gomez R, Conde J, Gomez Reino JJ, Lago F, Gualillo O. [Adipocytokines: emerging mediators of the immune response and inflammation] [en español]. *Reumatol Clin.* 2009;5 Suppl 1:6–12.
- Conde J, Scotece M, López V, Gómez R, Lago F, Pino J, et al. Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discov Med.* 2013;15(81):73–83. [consultado 4 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449109>.
- Iannone F, Fanizzi R, Notarnicola A, Scioscia C, Anelli MG, Lapadula G. Obesity reduces the drug survival of second line biological drugs following a first TNF-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine.* 2015;82:187–91.
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitis GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2011;50:450–62.
- Finckh A, Turesson C. The impact of obesity on the development and progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1911–3.
- 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.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81.
- Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and provider (PrGA) global assessment of disease activity, disease activity score (DAS) and disease activity score with 28-joint counts (DAS28), simplified disease activity index (SDAI), CI. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 1:S14–S36.
- Naylor CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1996;275:1435–9.
- Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:78–87.
- Burnham R, Russell AS. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1986;788–9.
- Caplan L, Davis LA, Bright CM, Kerr GS, Lazaro DM, Khan NA, et al. Body mass index and the rheumatoid arthritis swollen joint count: An observational study. *Arthritis Care Res.* 2013;65:101–6.
- García-Poma A, Segami MI, Mora CS, Ugarte MF, Terrazas HN, Rhor EA, et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1831–5.
- Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: Impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Care Res.* 2008;59:1407–15.
- Gómez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R, Valverde J, et al. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2001;68:403–9.
- Hayashi H, Sato K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M, et al. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2012;28(11–12):1109–14.
- Helliwell M, Coombes EJ, Moody BJ, Batstone GF, Robertson JC. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:386–90.
- Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence of overweight in Moroccan patients with rheumatoid arthritis and its relationships with disease features. *Clin Rheumatol.* 2012;31:479–82.
- Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lahteenmaki J, da Silveira IG, et al. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: Results from the QUEST-RA Study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:454–61.
- Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, Bossema ER, Bakker MF, Bijlsma JW, et al. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:88–93.
- Katz PP, Yazdany J, Trupin L, Schmajuk G, Margaretten M, Barton J, et al. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65:62–70.
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP, Panoulas VF, Douglas KM, Jamurtas AZ, et al. What predicts obesity in patients with rheumatoid arthritis? An investigation of the interactions between lifestyle and inflammation. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:295–301.
- Targońska-Stepniak B, Majdan M. Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121:122–8.
- Tekaya R, Sahli H, Zribi S, Mahmoud I, Ben Hadj Yahia C, Abdelmoula L, et al. Obesity has a protective effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Tunis Med.* 2011;89:462–5.
- Velpula UD, Agrawal S, Thomas J, Prabu VNN, Rajasekhar L, Narsimulu G. Low body mass index is adversely associated with radiographic joint damage in Indian patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:434–8.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Götzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2007;61:344–9.
- Ellerby N, Matthey DL, Packham J, Dawes P, Hider SL. Obesity and comorbidity are independently associated with a failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:e74.
- WHO Expert Committee on Physical Status: The use and interpretation of anthropometry (1993). Geneva: World Health Organization; 1995.
- Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: Depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol.* 1992;19:1505–10.