



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## ¿Es la obesidad un factor predictivo de falta de respuesta al tratamiento en la artritis psoriásica? Actualización de una revisión sistemática



Jordi Gratacós<sup>a</sup>, Eva Galíndez<sup>b</sup> y Teresa Otón<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona), España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>c</sup> Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2019

Aceptado el 5 de junio de 2019

On-line el 8 de noviembre de 2019

#### Palabras clave:

Obesidad

Artritis psoriásica

Respuesta terapéutica

Toxicidad

Factores predictivos

Revisión sistemática

### R E S U M E N

**Objetivos:** Actualizar el estudio de la asociación entre obesidad y respuesta al tratamiento en artritis psoriásica.

**Métodos:** Actualización de una revisión sistemática previa, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, estudios longitudinales y casos-control en artritis psoriásica en los que se evaluase obesidad como predictor de eficacia o toxicidad. Los riesgos de sesgos se evaluaron con escalas validadas. Se realizó metaanálisis de los resultados de estudios con variables de desenlace y medidas del peso similares.

**Resultados:** Se incluyeron 21 estudios (6 ensayos clínicos aleatorizados, 6 estudios longitudinales, 7 registros y un caso-control), de calidad en general moderada. El riesgo de no respuesta ACR20 si el peso es  $\geq 100$  kg se estimó en OR=1,42 (1-2,08) y el de retirar el tratamiento en una OR de 1,60 (IC 95%: 1,34-1,92).

**Conclusiones:** Parece existir un mayor riesgo de retirada del tratamiento por ineficacia y dificultad para conseguir remisión en pacientes con artritis psoriásica si son obesos.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

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

## Is obesity a predictor for lack of response to treatment in psoriatic arthritis? A systematic review

### A B S T R A C T

**Objectives:** To update the study of the association between obesity and treatment response in psoriatic arthritis.

**Methods:** Updating a systematic review of clinical trials, prospective or retrospective longitudinal studies and case-control studies in psoriatic arthritis in which obesity was assessed as a predictor of efficacy or toxicity. Risks of bias were assessed with validated scales. A meta-analysis of the results of studies with similar outcome variables and weight measurements was performed.

**Results:** Twenty-one studies were included (6 review of clinical trials, 6 longitudinal studies, 7 registers and one case-control studie), with moderate quality. The risk of achieving an ACR20 response if weight  $\geq 100$  kg was estimated at OR=1.42 (1-2.08) and that of withdrawing treatment in an OR of 1.60 (95% CI: 1.34 - 1.92).

**Conclusions:** There seems to be a greater risk of withdrawal of treatment due to inefficacy and difficulty in achieving remission in patients with psoriatic arthritis if they are obese.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

#### Keywords:

Obesity

Psoriatic arthritis

Therapeutic response

Toxicity

Predictive factors

Systematic review

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [teresa.oton@inmusc.eu](mailto:teresa.oton@inmusc.eu) (T. Otón).

**Introducción**

Más de la mitad de los pacientes con artritis psoriásica (APs) presenta al menos una comorbilidad asociada, con su consecuente impacto negativo sobre la enfermedad y la calidad de vida<sup>1,2</sup>. El reconocimiento y tratamiento de las comorbididades es fundamental para tratar de forma segura y efectiva a los pacientes con APs, ya que estas comorbididades a menudo tienen implicaciones no solo en la función y la calidad de vida, sino también en las decisiones terapéuticas<sup>3-6</sup>. La asociación de comorbididades dificulta en muchas ocasiones el tratamiento de la enfermedad de base y condiciona una menor supervivencia<sup>1,7,8</sup>.

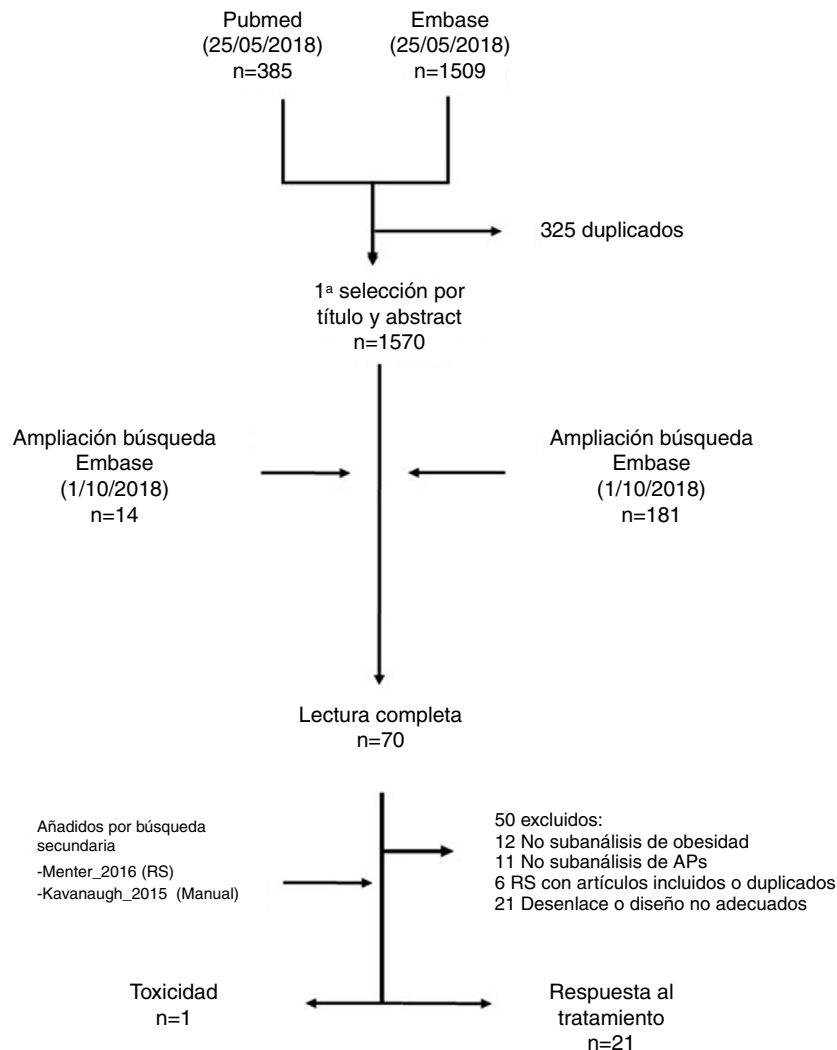
Entre estas comorbididades, en la APs destacan la obesidad y el síndrome metabólico y sus complicaciones; esto es, diabetes, hígado graso, hipertensión y eventos cardiovasculares<sup>9,10</sup>. La asociación entre obesidad e inflamación está bien estudiada y se debe a que el tejido adiposo produce factores proinflamatorios, las adipocinas, que podrían influir en el desarrollo y la gravedad de la enfermedad inflamatoria<sup>11,12</sup>. Según Bhole et al. los porcentajes de obesidad en pacientes con APs (n = 644), psoriasis (n = 448), artritis reumatoide (n = 350) y la población general, son del 37, 29, 27 y 18% respectivamente<sup>13</sup>. Por otro lado, el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (TNFα) se ha asociado con un aumento de peso, tanto en pacientes con psoriasis como en

APs<sup>14</sup>, lo que debe ser tenido en cuenta en el seguimiento de estos pacientes.

En una revisión previa habíamos descrito que la obesidad y el síndrome metabólico podrían tener un efecto negativo sobre la actividad de la APs, tanto en términos de ausencia de remisión como de imposibilidad de lograr una actividad mínima o supervivencia del fármaco<sup>15</sup>. También identificamos un estudio, realizado por Schmajuk et al.<sup>16</sup>, que intentaba responder a la pregunta de si la obesidad se asociaba a mayor toxicidad hepática por metotrexato. Sin embargo, esta revisión previa se basaba solo en 7 estudios muy heterogéneos, sobre todo en la medida de la respuesta, y dejaba pendiente de confirmar si la obesidad se asocia a otros tipos de toxicidad. Desde esa revisión hasta ahora, se han publicado varios estudios que podrían ayudar a entender mejor este problema. De este modo, el objetivo de esta revisión sistemática es actualizar la revisión realizada 2015 y estudiar la asociación entre obesidad y toxicidad o fallo de respuesta en pacientes con APs.

**Métodos**

Se replicó la estrategia de búsqueda de la revisión previa en las bases de datos Medline (vía PubMed) y Embase hasta mayo de 2018, con una ampliación posterior de la búsqueda para añadir nuevos términos. Para la construcción de la pregunta se siguió la estrategia



**Figura 1.** Flujo de la búsqueda y selección de artículos.

APs: artritis psoriásica; RS: revisión sistemática.

PICO (P: artritis psoriásica y obesidad; I: fármacos con indicación aprobada en el momento actual para APs; O: toxicidad específica o general, supervivencia del fármaco, remisión u otros criterios de respuesta indicados en cada estudio de manera específica). Las estrategias de búsqueda utilizadas se encuentran disponibles como material adicional ([tabla suplementaria-estrategias](#)).

Se establecieron los siguientes criterios de selección de los estudios: 1) todos los pacientes debían tener APs o existir un análisis diferenciado de pacientes con APs; 2) el efecto del factor obesidad, o en su defecto, del índice de masa corporal (IMC), se debía haber estudiado como factor predictor principal o secundario; 3) el desenlace (variable principal) debería ser toxicidad, sea esta específica o en general: hepatotoxicidad (aumento enzimas, fibrosis, cirrosis, hepatocarcinoma por hígado graso no alcohólico debido a síndrome metabólico), resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial, hiperuricemia, o respuesta al tratamiento, en términos de algún desenlace validado en APs (supervivencia o retención del fármaco, remisión, *minimal disease activity* (mínima actividad de la enfermedad, MAE), criterios de respuesta, disminución en escalas o función); y 4) el estudio debía ser un ensayo clínico, un estudio longitudinal prospectivo o retrospectivo o un caso-control, pero no se aceptaban series de casos o estudios transversales. Se excluyeron estudios en los que solo se midiera la respuesta en piel.

Todas las citas resultantes de las búsquedas se introdujeron en el programa EndNote® para facilitar su gestión. Una revisora (TO) realizó el cribado por título y abstract y mantuvo para revisión detallada todos aquellos que ofrecían dudas de si cumplían o no criterios de selección. En caso de duda consultó con los otros revisores.

De los artículos revisados en detalle, se recogieron todos los datos de la descripción de la muestra y el objetivo del estudio, el diseño y duración del seguimiento, los fármacos empleados, la definición de obesidad y las variables utilizadas y su medida. De los estudios excluidos tras revisión detallada se recogió el motivo de exclusión.

Para la evaluación de los riesgos de sesgos de los estudios se utilizó la escala sugerida por Cochrane para los ensayos clínicos<sup>17</sup> y la escala de Newcastle-Ottawa para los estudios observacionales<sup>18</sup>.

Se realizó un análisis cualitativo de la información recogida por tipo de estudio y población estudiada, por calidad y por resultados específicos. Se llevó a cabo además un metaanálisis con modelos de efectos aleatorios. Dada la heterogeneidad de las medidas de eficacia presentadas, se extrajeron resultados como valores absolutos y se calculó en odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC). La heterogeneidad se calculó mediante la prueba estadística de  $I^2$ . Para poder explicar la heterogeneidad, se realizaron análisis de sensibilidad cuando fue necesario.

## Resultados

La estrategia de búsqueda identificó 1.894 títulos ([fig. 1](#)). La mayoría de los artículos se descartaron por título y abstract, quedando finalmente 70 para su lectura completa. Tras la lectura en detalle se añadieron 2 estudios más de forma manual (uno incluido en una de las revisiones sistemáticas obtenida por la estrategia<sup>19</sup> y otro por conocimiento de uno de los autores<sup>20</sup>). Finalmente se incluyeron 22 estudios, de los que 21 se describen en la tabla de evidencia ([tabla 1](#)) y la tabla de resultados ([tabla 2](#)). Una de las referencias arrojadas por la búsqueda fue un abstract<sup>21</sup>, que se sustituyó por otra referencia indexada que no había entrado en la búsqueda inicial<sup>22</sup>. Se ha excluido de la descripción el único estudio encontrado que evaluaba la toxicidad, puesto que ya había sido incluido en la revisión previa<sup>15,16</sup>. Además, uno de los artículos previamente incluidos en la revisión del 2016, el de Cassano et al.<sup>23</sup>, se descartó en esta actualización por no medir el desenlace en términos de acti-

vidad de la APs, tan solo de la psoriasis. Los estudios excluidos y sus motivos de exclusión están disponibles en una tabla en el material adicional ([tabla suplementaria-excluidos](#)).

## Análisis cualitativo

De los estudios que investigaron la asociación de obesidad con eficacia, 6 eran ensayos clínicos<sup>20,24–28</sup> y 14 estudios observacionales, de los cuales, 3 eran longitudinales prospectivos<sup>29–31</sup>, 3 retrospectivos<sup>32–34</sup>, 7 analizaron datos de registros<sup>19,22,35–39</sup> y otro era un caso-control<sup>40</sup> (el trabajo de Brown et al.<sup>41</sup> no describe el tipo de diseño utilizado y no se puede identificar claramente).

De los ensayos clínicos analizados, la mitad de ellos tiene una adecuada descripción de la selección y del método de aleatorización, sin embargo, casi todos tienen riesgos de sesgo en la detección y abandonos durante el seguimiento. Entre los estudios observacionales incluidos, muchos de ellos fueron trabajos enviados a congresos, por lo que los datos incluidos son muy limitados. Para un análisis más en detalle de los sesgos, consultar la tabla en el material adicional ([tabla suplementaria-sesgos](#)).

La población estudiada en todos los trabajos incluía a pacientes con APs activa y distintos grados de IMC y en mayor medida estaban tratados con anti-TNF $\alpha$ , salvo en 6 trabajos, donde también se incluyeron pacientes tratados con ustekinumab<sup>19,20,26,34</sup>, abatacept<sup>24</sup> y apremilast<sup>27</sup>. La definición de obesidad utilizada fue el IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, salvo en uno de ellos<sup>22</sup>, donde no se definía. En algunos ensayos se añadía una categorización por > 100 kg. Las variables de desenlace más estudiadas fueron la eficacia terapéutica y el tiempo de supervivencia del fármaco. La medida de desenlace más utilizada fue la MAE, pero también se emplearon los índices de respuesta EULAR y ACR, o el impacto sobre índices funcionales, como el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).

Salvo el trabajo de Huynh et al.<sup>22</sup>, donde no se encontró relación entre la pérdida de control de la enfermedad y el sobrepeso o la obesidad; el resto de los trabajos que analizaban la MAE mostraron que esta se consigue más difícilmente y con menor duración de la remisión en presencia de obesidad o sobrepeso.

En relación con los estudios que evaluaron la supervivencia del fármaco, todos encontraron diferencias asociadas a sobrepeso, excepto el trabajo de Chiricozzi et al.<sup>33</sup>, que no encontró diferencias en la supervivencia del fármaco entre obesos y no obesos (se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico, por lo que los datos deben interpretarse con precaución). Los trabajos de Greenberg et al.<sup>36</sup> y Højgaard et al.<sup>37</sup> determinaron que la obesidad era un factor de riesgo para una tasa de retención más baja, aunque no claramente por efectos adversos.

Dos estudios evaluaron la respuesta en términos de cambio en el HAQ. Iannone et al.<sup>32</sup> encontraron que el porcentaje de pacientes que conseguía una mejoría significativa en la capacidad funcional era similar entre las distintas categorías de peso (el 44% en el grupo de pacientes con peso normal, el 53% en los que tenían sobrepeso y el 50% en los obesos). En el trabajo de Schett et al.<sup>27</sup> la dosis de 30 mg de apremilast se asocia con mejoría en el HAQ-DI en la semana 16, significativa frente a placebo, pero no específica si existen diferencias entre los grupos con distintos valores en el IMC.

Como ya se ha comentado, solo un estudio evaluaba la toxicidad<sup>16</sup>. Este estudio, que ya se había incluido y detallado en la revisión previa, es un estudio observacional retrospectivo de pacientes con enfermedad psoriásica en el que se observa que los pacientes obesos en tratamiento con metotrexato tienen una tendencia al aumento moderado de transaminasas. Para este trabajo se decidió no realizar ningún análisis adicional del mismo, y se remite al lector a los resultados de la revisión previa<sup>15</sup>.

**Tabla 1**

Tabla de evidencia. Descripción de los estudios incluidos que analizan la asociación de obesidad con respuesta

Estudio	Diseño y duración	n <sup>a</sup>	Fármacos	Variable peso / obesidad	Medida de la respuesta de APs
Kavanaugh et al., 2015 <sup>20</sup>	ECA <sup>c</sup> 100 semanas	598	UST	≤ 100 kg > 100 kg	ACR20/50/70
McInnes et al., 2017 <sup>24 b</sup>	ECA <sup>d</sup> 16 semanas	422	ABA	Peso normal: IMC < 25 Sobrepeso: IMC 25-30 Obesidad: IMC > 30	Respuesta ACR20
Mease et al., 2015 <sup>25 b</sup>	ECA <sup>e</sup> 12 semanas	309	ADA	Comparación entre cuartiles (kg) Q1 → 45,4-73 Q2 → 73,0-84,4 Q3 → 85,0-96,2 Q4 → 97-156	ΔCDAI ΔPsARC
Ritchlin et al., 2014 <sup>26</sup>	ECA <sup>g</sup> 1 año	312	UST	≤ 100 kg > 100 kg	ACR20
Schett et al., 2014 <sup>27 b</sup>	ECA <sup>f</sup> Datos agregados 24 semanas	1.493	APR	IMC < 25 IMC 25 ≤ 30 IMC 30 ≤ 35 IMC 35 ≤ 40 IMC ≥ 40	ACR20 ΔHAQ
Strober et al., 2008 <sup>28</sup>	ECA 24 semanas	151	ETN	Peso normal: IMC 18,5-24,9 Sobrepeso: IMC 25-29,9 Obesidad: IMC ≥ 30	ΔPCR
Costa et al., 2014 <sup>29</sup>	EOLP 24 meses	330	Anti-TNFα	IMC	MAE
Di Minno et al., 2013 <sup>40</sup>	EOLP 24 meses	270	ETN ADA	Peso normal: IMC < 30 Obesidad 1.º grado: IMC = 30-35 Obesidad 2.º grado: IMC 35-40	MAE
Eder et al., 2015 <sup>30 b</sup>	EOLP (2003-2012)	557	INF Anti-TNFα	Peso normal: IMC < 25 Sobrepeso: IMC 25-30 Obesidad: IMC > 30	MAE
Elkayam et al., 2015 <sup>35 b</sup>	EOL Registro Israel	131	ETN ADA INF	Peso normal: IMC < 25 Sobrepeso: IMC 25-30, 30-35 Obesidad: IMC > 30	Supervivencia fco
Greenberg et al., 2011 <sup>36 b</sup>	EOL Registro CORRONA	392	ETN ADA INF	Obesidad: IMC ≥ 30	Supervivencia fco
Haddad et al., 2013 <sup>31 b</sup>	EOLP	306	Anti-TNFα FAME	Mayor IMC (no definición de obesidad)	MAE
Højgaard et al., 2016 <sup>37</sup>	EOL Registro DANBIO + ICEBIO	1.943	ADA ETN INF	No obesos: IMC < 30 Obesos: IMC ≥ 30	Respuesta EULAR Respuesta ACR20/50/70 Supervivencia fco
Huynh et al., 2017 <sup>22 b</sup>	EOL Registro CORRONA	325	Anti-TNFα	No definición obesidad	Tiempo de retirada de fco tras alcanzar MAE
Mease et al., 2015 <sup>38</sup>	EOL Registro CORRONA	519	ADA ETN INF Otros	IMC	Supervivencia fco Tiempo a remisión
Menter et al., 2016 <sup>19</sup>	EOL Registro PSOLAR	539	INF ADA ETN UST	Sobrepeso/obesidad clase I (IMC ≥ 25-35) Obesidad clase II y III (IMC ≥ 35)	Riesgo de suspensión del tratamiento

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Diseño y duración	n <sup>a</sup>	Fármacos	Variable peso / obesidad	Medida de la respuesta de APs
Ogdie et al., 2016 <sup>39 b</sup>	EOL Registro CORRONA (2005-2013)	725	ETN ADA INF CTZ GOL	IMC	CDAI $\leq$ 2,8 al año
Chiricozzi et al., 2016 <sup>33</sup>	EOLR 9 años	199	ADA	Saludable: IMC 18,5-24,9 Sobrepeso: IMC 25-29,9 Obesidad: IMC $\geq$ 30	Supervivencia fco
Fornaro et al., 2017 <sup>34 b</sup>	EOLR 12 m	72	ADA ETN CTZ INF UST GOL	Obesidad: IMC $\geq$ 30	LUNDEX
Iannone et al., 2012 <sup>32</sup>	EOLR 36 m	182	ADA ETN INF	Peso normal: IMC < 25 Sobrepeso: IMC 25-30 Obesidad: IMC > 30	DAS28/DAS28 < 2,6 SDAI/SDAI < 3,3 HAQ Respuesta EULAR MAE
Brown et al., 2018 <sup>41 b</sup>	-	93	-	Normal: IMC $\leq$ 24,9 Sobrepeso: IMC $\geq$ 25	

ABA: abatacept; ADA: adalimumab; APR: apremilast; APs: artritis psoriásica; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; CTZ: certolizumab pegol; DAS: *Disease Activity Score*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EOLP: estudio observacional longitudinal prospectivo; EOLR: estudio observacional longitudinal retrospectivo; ETN: etanercept; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; fco: fármaco; GOL: golimumab; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; IMC: índice de masa corporal; INF: infliximab; MAE: mínima actividad de la enfermedad; PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*; SDAI: *Simple Disease Activity Index*; TNF: factor de necrosis tumoral; UST: ustekinumab.

<sup>a</sup> Solo el número de los pacientes con artritis psoriásica incluidos.

<sup>b</sup> Abstract de congreso identificado por Embase

<sup>c</sup> Subanálisis PSUMMIT 1.

<sup>d</sup> Subanálisis estudio ASTRAEA.

<sup>e</sup> Subanálisis estudio ADEPT.

<sup>f</sup> Estudio PSUMMIT 2.

<sup>g</sup> Datos agregados de los estudios PALACE 1, 2 y 3.

**Tabla 2**

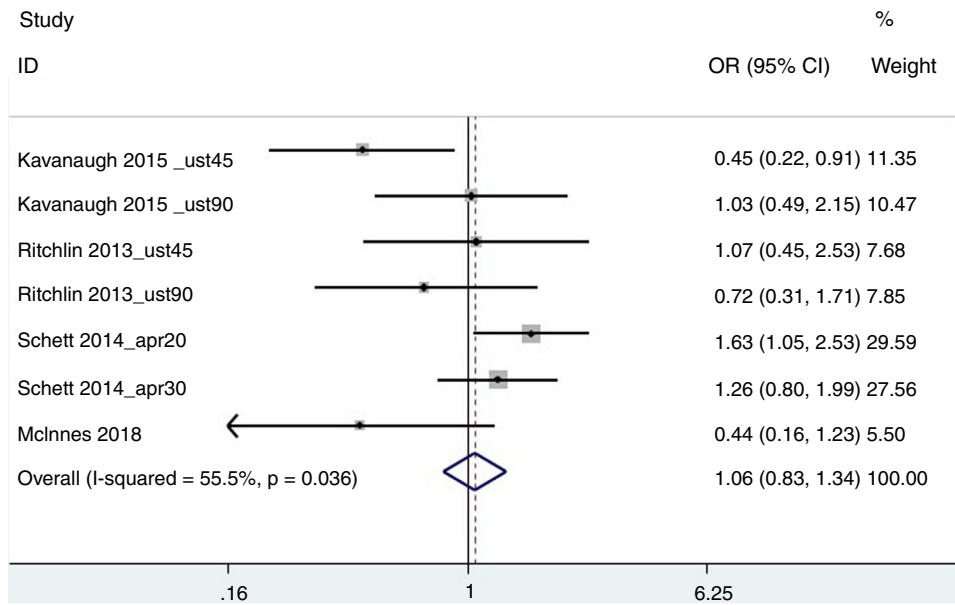
Resultados de los estudios individuales sobre la asociación entre obesidad y eficacia de los tratamientos en artritis psoriásica

Autores, año	Medida de desenlace	Resultados en relación con la asociación a obesidad/IMC
Kavanaugh et al., 2015 <sup>20</sup>	-ACR20/50/70	ACR 20 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 100 kg</li> <li>• PBO → UST: 65,7%</li> <li>• UST 45 mg: 61,5%</li> <li>• UST 90 mg: 63,5%</li> <li>• &gt; 100 kg</li> <li>• PBO → UST: 53,3%</li> <li>• UST 45 mg: 41,9%</li> <li>• UST 90 mg: 64,1%</li> </ul> ACR 50 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 100 kg</li> <li>• PBO → UST: 37,3%</li> <li>• UST 45 mg: 40,7%</li> <li>• UST 90 mg: 47,4%</li> <li>• &gt; 100 kg</li> <li>• PBO → UST: 37,2%</li> <li>• UST 45 mg: 32,6%</li> <li>• UST 90 mg: 41%</li> </ul> ACR 70 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 100 kg</li> <li>• PBO → UST: 21,6%</li> <li>• UST 45 mg: 26,7%</li> <li>• UST 90 mg: 23,4%</li> <li>• &gt; 100 kg</li> <li>• PBO → UST: 9,3%</li> <li>• UST 45 mg: 18,6%</li> <li>• UST 90 mg: 17,9%</li> </ul>
McInnes et al., 2017 <sup>24</sup>	-ACR20	ACR20 = no diferencia significativa entre obesos/sobrepeso y no obesos -Obesos + sobrepeso vs. peso normal o bajo peso <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABA → OR: 1,215 (0,437; 3,378), p = 0,7087 vs. 0,446 (0,162; 1,228), p = 0,1181</li> <li>• PBO → OR: 0,554 (0,189; 1,624), p = 0,2811 vs. 0,460 (0,166; 1,271), p = 0,1343</li> </ul>
Mease et al., 2015 <sup>25</sup>	-CDAI -PsARC	ΔCDAI <ul style="list-style-type: none"> <li>-Q1 → -10,89 (-16; -5,78)</li> <li>-Q2 → -10,74 (-15,42; -6,06)</li> <li>-Q3 → -8,05 (-14,26; -1,83)</li> <li>-Q4 → -10,97 (-16,61; -5,34)</li> </ul> ΔPsARC <ul style="list-style-type: none"> <li>-Q1 → 0,3522 (0,1451; 0,5594)</li> <li>-Q2 → 0,4163 (0,2082; 0,6243)</li> <li>-Q3 → 0,3387 (0,1350; 0,5424)</li> <li>-Q4 → 0,2962 (0,0870; 0,5054)</li> </ul>
Ritchlin et al., 2014 <sup>26</sup>	-ACR20	ACR20 <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 100 kg = 23%</li> <li>○ &gt; 100 kg = 13,3%</li> </ul> </li> <li>• UST 45 mg               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 100 kg = 43,2%</li> <li>○ &gt; 100 kg = 44,8%</li> </ul> </li> <li>• UST 90 mg               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 100 kg = 46,6%</li> <li>○ &gt; 100 kg = 38,7%</li> </ul> </li> </ul>
Schett et al., 2014 <sup>27</sup>	-ACR20 -ΔHAQ	PBO vs. APR20 vs. APR30 -ACR 20 según peso basal <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 70 (n = 336): 20,6 vs. 31,5 vs. 36,4%</li> <li>• 70 ≤ 85 (n = 454): 21,2 vs. 28,7 vs. 34,6%</li> <li>• 85 ≤ 100 (n = 391): 17,1 vs. 29,3 vs. 37,2%</li> <li>• ≥ 100 (n = 311): 15,6 vs. 40,7 vs. 41,5%</li> </ul> -ACR20 según IMC basal <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 25 (n = 339): 21,4 vs. 34,2 vs. 35,3%</li> <li>• 25 ≤ 30 (n = 496): 15,8 vs. 27,6 vs. 38,8%</li> <li>• 30 ≤ 35 (n = 351): 22,4 vs. 38,9 vs. 34,5%</li> <li>• 35 ≤ 40 (n = 198): 15,2 vs. 23,8 vs. 36,2%</li> <li>• ≥ 40 (n = 107): 17,5 vs. 39,5 vs. 44,8%</li> </ul> PBO vs. APR 20 vs. APR 30 -HAQ según peso basal <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 70 (n = 324): -0,047 vs. -0,128 vs. -0,168%</li> <li>• 70 ≤ 85 (n = 434): -0,134 vs. -0,182 vs. -0,239</li> <li>• 85 ≤ 100 (n = 383): -0,053 vs. -0,122 vs. -0,225</li> <li>• ≥ 100 (n = 297): -0,016 vs. -0,224 vs. -0,202</li> </ul> -HAQ según IMC basal <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 25 (n = 330): -0,052 vs. -0,164 vs. -0,183</li> <li>• 25 ≤ 30 (n = 474): -0,092 vs. -0,180 vs. -0,237</li> <li>• 30 ≤ 35 (n = 343): -0,095 vs. -0,135 vs. -0,239</li> <li>• 35 ≤ 40 (n = 189): -0,014 vs. -0,108 vs. -0,168</li> <li>• ≥ 40 (n = 102): -0,031 vs. -0,267 vs. -0,165</li> </ul>

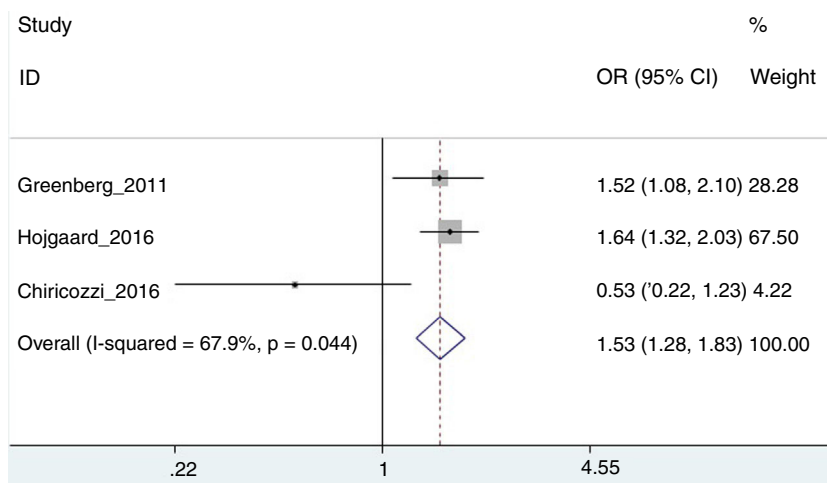
Tabla 2 (continuación)

Autores, año	Medida de desenlace	Resultados en relación con la asociación a obesidad/IMC
Strober et al., 2008 <sup>28</sup>		-ΔPCR <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semana 12 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IMC normal: PBO = 3,1 (0,1-10,1) vs. ETN = 3,6 (-3,4; 14,9)</li> <li>○ IMC sobrepeso: PBO = 0,5 (-7,2-44,9) vs. ETN = 2,2 (-0,1; 17,0)</li> <li>○ IMC obesidad: PBO = -0,5 (-8,3-3,4) vs. ETN = 2,7 (-0,7; 47,3)</li> </ul> </li> <li>• Semana 24 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IMC normal: PBO = 7,1 (0,7-13,8) vs. ETN = 2,3 (-2,3; 17,9)</li> <li>○ IMC sobrepeso: PBO = 2,6 (-3,3-45,1) vs. ETN = 1,3 (-2,6; 15,1)</li> <li>○ IMC obesidad: PBO = 1,6 (-3,4-11,6) vs. ETN = 2,5 (-8,7; 49,5)</li> </ul> </li> </ul>
Costa et al., 2014 <sup>29</sup>	-MAE	-Coeficiente β (IMC basal) = -0,05 (-0,07; -0,02); p < 0,001
Di Minno et al., 2013 <sup>40</sup>	-MAE	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> → OR = 1,29 (1,03-1,64); p = 0,029 - No MAE vs. MAE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesos = 110 (64%) vs. 25 (25,5%); p &lt; 0,001</li> <li>• Obesidad 1.º grado = 84 (48,8%) vs. 16 (16,3%); p &lt; 0,001</li> <li>• Obesidad 2.º grado = 26 (15,1%) vs. 9 (9,2%); p &lt; 0,001</li> </ul> -Riesgo de no alcanzar MAE (12 meses) <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR si obesidad = 4,90 (3,04-7,87); p &lt; 0,001</li> <li>• HR si obesidad 1.º grado → HR = 3,98 (1,96-8,06); p &lt; 0,01</li> <li>• HR si obesidad 2.º grado → HR = 5,40 (3,09-9,43); p &lt; 0,01</li> </ul> -Riesgo de probabilidad de mantener MAR a los 24 meses → HR = 2,04 (1,01-3,61); p = 0,014
Eder et al., 2015 <sup>30</sup>	-MAE durante al menos un año	IMC 25-30 → OR = 0,64; p = 0,001 IMC > 30 → OR = 0,52; p = 0,0001
Elkayam et al., 2015 <sup>35</sup>	-Supervivencia fco	↑IMC → menor supervivencia (datos no mostrados)
Greenberg et al., 2011 <sup>36</sup>	-Supervivencia fco	-Riesgo de interrupción en IMC > 30: HR ajustada = 1,52 (1,08-2,1); p = 0,017 -Supervivencia fco 18 meses IMC < 30 vs. IMC > 30: 80 vs. 63% -Dosis fija de anti-TNFα tiene más riesgo de suspensión que dosis ajustada al peso: HR ajustada 1,3 (0,9-2,1); p = 0,140
Haddad et al., 2013 <sup>31</sup>	-MAE	Los pacientes que no alcanzaron MAE > IMC basal (31,6 vs. 28,5); p = 0,02
Højgaard et al., 2016 <sup>51</sup>	-Respuesta EULAR y ACR	En obesos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buena respuesta EULAR → OR = 0,75 (0,50; 1,15)</li> <li>• Respuesta EULAR buena/moderada → OR = 0,47 (0,30; 0,74); p &lt; 0,05</li> <li>• Respuesta ACR20 → OR = 0,65 (0,40; 1,06)</li> <li>• Respuesta ACR50 → OR = 0,71 (0,42; 1,18)</li> <li>• Respuesta ACR70 → OR = 0,80 (0,43; 1,48)</li> </ul> Supervivencia (para todos los pacientes) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis univariante: IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> → HR = 1,37 (1,18; 1,58)</li> <li>• Análisis multivariante: IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> → HR = 1,64 (1,32; 2,03)</li> </ul> Sobrepeso u obesidad no afectaron significativamente a la pérdida de control de la enfermedad (datos no mostrados)
Huynh et al., 2017 <sup>22</sup>	-Tiempo de retirada de fco tras alcanzar MAE	-Supervivencia anti-TNF
Mease et al., 2015 <sup>38</sup>	-Supervivencia fco -Tiempo a remisión	• IMC → HR = 1,030; p = 0,01, Multivariante: HR = 1,011; p = 0,44 -Tiempo a remisión <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC → HR = 0,940; p &lt; 0,001, Multivariante: HR = 0,955; p &lt; 0,001</li> </ul> -Primera línea de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrepeso/obesidad clase I (25 ≤ IMC &lt; 35 vs. &lt; 25) → HR = 0,599 (0,138-2,609); p = 0,4951</li> <li>• Obesidad clase II-III (IMC ≥ 35 vs. &lt; 25) → HR = 1,232 (0,258-5,885); p = 0,7938</li> </ul> -Segunda línea de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrepeso/obesidad clase I (25 ≤ IMC &lt; 35 vs. &lt; 25) → HR = 1,753 (0,645-4,765); p = 0,2713</li> <li>• Obesidad clase II-III (IMC ≥ 35 vs. &lt; 25) → HR = 1,422 (0,473-4,279); p = 0,5306</li> </ul> -Tercera línea de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrepeso/obesidad clase I (25 ≤ IMC &lt; 35 vs. &lt; 25) → HR = 1,026 (0,326-3,231); p = 0,9651</li> <li>• Obesidad clase II-III (IMC ≥ 35 vs. &lt; 25) → HR = 1,003 (0,285-3,533); p = 0,9967</li> </ul>
Oddie et al., 2016 <sup>39</sup>	-CDAI ≤ 2,8	IMC → OR = 0,95 (0,92-0,98)
Chiricozzi et al., 2016 <sup>33</sup>	-Supervivencia fco	-IMC 25-30 vs. < 25 → OR = 0,91 (0,50; 1,68); p = 0,773 -IMC > 30 vs. < 25 → OR = 0,53 (0,22; 1,23); p = 0,136
Fornaro et al., 2017 <sup>34</sup>	-LUNDEX	-Obesos vs. no obesos -Primer año: 16 vs. 66% -Segundo año = 10,5 vs. 74,9% -Tercer año = 5,9 vs. 81,8%
Iannone et al., 2012 <sup>32</sup>	-HAQ -DAS28 -SDAI -DAS28 < 2,6 (%) -SDAI < 3,3 (%) -Respuesta EULAR	Peso normal vs. sobrepeso vs. obesidad HAQ = 0,79 (± 0,9) vs. 0,47 (± 0,8) vs. 0,81 (± 0,8); p = 0,06 DAS28 = 3,1 (± 1,6) vs. 2,9 (± 1,6) vs. 3,2 (± 1,5); p = 0,42 SDAI = 14,2 (± 13) vs. 11,6 (± 12) vs. 13,0 (± 12); p = 0,44 DAS28 < 2,6 = 44 vs. 46 vs. 37%; p = 0,31 SDAI < 3,3 = 21 vs. 38 vs. 21%; p = 0,07 Respuesta EULAR = 61,5 vs. 63,8 vs. 62,8%; p = 0,05
Brown et al., 2018 <sup>41</sup>	-MAE	Sobrepeso → OR = 2,99; p = 0,04

ABA: abatacept; APR: apremilast; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; DAS: *Disease Activity Score*; ETN: etanercept; fco: fármaco; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; HR: hazard ratio; IMC: índice de masa corporal; MAE: mínima actividad de la enfermedad; OR: odds ratio; PBO: placebo; PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*; SDAI: *Simple Disease Activity Index*; TNF: factor de necrosis tumoral; UST: ustekinumab.



**Figura 2.** Análisis combinado donde la medida de resultado es la diferencia de probabilidad que existe de alcanzar el índice de actividad ACR20, entre pacientes que tienen un peso menor o mayor de 100 kg.



**Figura 3.** Análisis combinado donde la medida de resultado es el riesgo del tiempo a la suspensión del fármaco entre pacientes obesos y no obesos.

**Metaanálisis**

No se pudieron combinar los resultados de todos los artículos incluidos por la variabilidad en la intervención y en las medidas de resultados. Las medidas de eficacia que se pudieron metaanalizar fueron la respuesta ACR20 y la retención del tratamiento.

**ACR20**

Para esta estimación agregada, se incluyeron los estudios de Kavanaugh et al.<sup>20</sup> (ustekinumab en dosis de 45 y 90 mg), Ritchlin et al.<sup>26</sup> (ustekinumab en dosis de 45 y 90 mg), Schett et al.<sup>27</sup> (apremilast en dosis de 20 y 30 mg) y McInnes et al.<sup>24</sup> (abatacept 125 mg). Se utilizó el peso de los pacientes como medida de obesidad, estableciendo 2 grupos: < 100 kg y ≥ 100 kg. El resultado de no respuesta fue de OR = 0,95 (IC 95% 0,74-1,20), con una heterogeneidad del 55,5% (fig. 2). Eliminando del análisis el trabajo de Schett et al. (ya que era el trabajo que tenía una mayor variabilidad, probablemente por tratarse de un abstract de datos agregados de 3 ensayos clínicos distintos), el resultado fue de OR = 1,42 (1-2,08), con una I<sup>2</sup> del 6,2%.

**Riesgo de interrupción del tratamiento**

Para este análisis, solo se pudieron utilizar los trabajos de Greenberg et al.<sup>42</sup>, Højgaard et al.<sup>37</sup> y Chiricozzi et al.<sup>33</sup>, con una OR agregada de 1,53 (IC 95%: 1,28-1,82; I<sup>2</sup> = 67,9%) (fig. 3). En este caso, el estudio de Chiricozzi et al. era el que estaba provocando una mayor heterogeneidad (creemos que debido a varios factores, entre ellos, el que se trate de un trabajo prospectivo). Al retirar del análisis este trabajo, obtenemos una mayor homogeneidad, con una OR de 1,60 (IC 95%: 1,34-1,92; I<sup>2</sup> = 0%).

**Discusión**

A pesar de que la heterogeneidad de los trabajos obtenidos en esta revisión sistemática es alta, lo que dificulta su análisis en conjunto, sí parece existir una relación entre el riesgo de fracaso al tratamiento y la obesidad en pacientes con APs. Esto es así, sobre todo, con los anti-TNF, y a las dosis habitualmente indicadas por ficha técnica para el tratamiento de la APs (que han sido los más estudiados), resultando muy difícil extrapolar resultados a otras dianas moleculares, aunque parece que el efecto del



ustekinumab<sup>20,26</sup> y el abatacept<sup>24</sup>, a la dosis indicada habitualmente por ficha técnica, podría no modificarse con relación al peso. Según los resultados obtenidos, la relación entre el fármaco y la obesidad parece independiente tanto de la vía de administración como de la pauta seguida. Los resultados del metaanálisis indican que no existen diferencias para establecer asociación entre alcanzar la respuesta ACR20 con ustekinumab o abatacept y pesar más de 100 kg o menos. En este punto es importante destacar que en la ficha técnica del ustekinumab se establece que los pacientes con un peso > de 100 kg pueden utilizar una dosis de 90 mg<sup>43</sup> (avalado por estudios de farmacocinética<sup>44</sup>). En la ficha técnica del golimumab<sup>45</sup> también se advierte que en pacientes de más de 100 kg, se puede plantear un aumento de dosis, de no conseguir los resultados esperados (no existen datos definitivos que apoyen esta afirmación).

Estos hallazgos señalan el impacto negativo de la obesidad en la respuesta al tratamiento de los pacientes con APs, situando la obesidad como factor pronóstico negativo, que puede inducir un efecto «modificador» del tratamiento que debería tenerse en cuenta tanto en la práctica clínica (y la prescripción del tratamiento) como en el diseño de los estudios.

La obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado a través del aumento sistémico y paracrino en los niveles de citocinas, quimiocinas y adipocinas<sup>46</sup>. Además de tener un impacto directo sobre la inflamación, la obesidad también puede modificar la farmacocinética de los fármacos anti-TNF y otros agentes biológicos. Los estudios farmacocinéticos realizados en los anti-TNF han identificado la obesidad como un factor de riesgo asociado a un aumento del aclaramiento del fármaco, lo que se traduce en una semivida más corta y en concentraciones más bajas de fármaco en suero<sup>47–49</sup>. Recientemente se han conocido los resultados de un trabajo observacional prospectivo<sup>50</sup> en pacientes con espondiloartritis axial, en el que la respuesta a fármacos anti-TNF (considerando respuesta un cambio en el BASDAI  $\geq 2$ ), estaría modificada en función de la obesidad y el uso de FAME. Este dato puede ser en la práctica clínica muy relevante a la hora de considerar el sobrepeso en las espondiloartritis como una comorbilidad asociada relevante.

Solo un trabajo<sup>16</sup> analizó la relación entre tratamiento, efectos adversos y su relación con la obesidad. Schmajuk et al.<sup>16</sup> encontraron que los pacientes obesos en tratamiento con metotrexato tenían un riesgo mayor de elevación de transaminasas, en probable relación con un hígado graso de base. Es importante destacar la falta de trabajos que evalúen el efecto de la obesidad en la toxicidad farmacológica en los pacientes con APs, lo que pone de relevancia la necesidad de profundizar en esta relación y sus posibles consecuencias. Esto es de especial interés, dada la elevada prevalencia de obesidad y la relación de esta con el hígado graso, que repercute en el metabolismo de los fármacos entre los pacientes con APs<sup>13</sup>.

En los estudios que analizaron la supervivencia del fármaco, se encontró que la retirada del fármaco se realizaba generalmente por la ineficacia<sup>33,36,37,40</sup>, más que por la aparición de efectos adversos, lo que refuerza la idea de que los paciente con obesidad tienen un alto riesgo de fracaso al tratamiento. Esto se ve reforzado por los resultados del metaanálisis, donde los pacientes con obesidad tenían hasta 2 veces más de riesgo de retirada del tratamiento.

Otros estudios que analizan el efecto de la pérdida de peso sobre el tratamiento (y no directamente el efecto de la obesidad o del IMC sobre el tratamiento, que es el objeto de este trabajo), arrojan la idea de que una pérdida de peso puede ayudar a conseguir la MAE<sup>51,52</sup> y descensos en la actividad, evaluados por DAS28<sup>53</sup>. Esto apoya la idea de que la obesidad en la APs es un factor de mal pronóstico y que tiene un papel importante sobre la eficacia de los distintos tratamientos.

Es imprescindible realizar más investigaciones para determinar el efecto del peso sobre el HAQ, dada la escasez de datos

encontrados sobre la relación entre obesidad, respuesta al tratamiento y su efecto sobre la capacidad funcional.

Del mismo modo, el trabajo intenta evaluar la influencia del sobrepeso en la eficacia y supervivencia de las diferentes moléculas en el tratamiento de al APs; en ningún caso se plantea evaluar la eficacia de estas moléculas en el tratamiento de la enfermedad ni comparar los distintos tratamiento entre ellos (a falta de estudios *head to head*, no parece haber diferencias de eficacia entre ellas, aunque abatacept<sup>54</sup> y apremilast<sup>20,55</sup>, parecen numéricamente inferiores).

Este trabajo no está exento de limitaciones. Por una parte se ha centrado en la perspectiva articular, sin considerar la parte cutánea, donde por otra parte ya se encontró la relación del sobrepeso con la gravedad de la enfermedad<sup>56</sup>. Existe una base fisiopatológica que asocia menores niveles de anti-TNF en los pacientes con sobrepeso, lo que podría explicar la menor supervivencia del fármaco en el tiempo, al menos a la dosis habitualmente administrada. Sin embargo, no se puede descartar que este efecto pudiera ser dosis dependiente. Otra limitación de este trabajo es el hecho de que se hayan incluido estudios con distintos diseños, lo que dificulta la comparación de la información. También se debe tener en cuenta que se ha intentado utilizar el IMC para medida de obesidad, sin embargo, eso no siempre ha sido posible, por lo que en algunas ocasiones se ha empleado como punto de corte un peso > 100 kg.

Además los datos encontrados no valoran la obtención de la respuesta ACR50, que sería un índice clínicamente significativo, encontrando cambios en la respuesta ACR20, que pueden no reflejar cambios relevantes en los pacientes.

A la luz de estos resultados, es necesario estudiar mejor el papel de la obesidad en la APs realizando más estudios y de mejor calidad, pero convendría tener en cuenta a la hora de prescribir un tratamiento que la obesidad puede precisar de una intervención terapéutica específica, no solo mediante el ajuste de la dosificación de la terapia biológica, sino también tratando directamente la obesidad en estos pacientes, idealmente desde un abordaje multidisciplinar.

## Financiación

MK Media, S.L. facilitó económicamente la realización de esta revisión. Ningún laboratorio farmacéutico ha intervenido en el diseño o interpretación del estudio.

## Conflicto de intereses

T.O. no recibe honorarios de ninguna compañía farmacéutica que pudiera beneficiarse de los resultados de esta revisión; no obstante, trabaja para InMusc, que realiza servicios de consultoría metodológica para, entre otros clientes, compañías farmacéuticas, incluidas Abbvie, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis y UCB Pharma; J.G. ha recibido becas para asistir a congresos y actividades formativas, ha obtenido honorarios por consultorías científicas y ha recibido honorarios por conferencias y por participación en programas educativos de las siguientes empresas: Roche, MSD, Pfizer, AbbVie, Janssen Cilag, UCB Pharma, Novartis y Celgene; E.G. refiere haber recibido becas para asistir a congresos y actividades formativas, y honorarios por ponencias y programas educativos de Lilly, AbbVie, UCB Pharma, Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Celgene y Janssen.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.06.003).

## Bibliografía

- Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1349–56.
- Sanchez-Carazo JL, Lopez-Esteban JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: A cross-sectional study (Arizona study). *J Dermatol*. 2014;41:673–8.
- Almodovar R, Torre Alonso JC, Battle E, Castillo C, Collantes-Estevez E, de Miguel E, et al. Development of a checklist for patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis in daily practice: ONLY TOOLS project. *Reumatol Clin*. 2018;14:155–9.
- Torre-Alonso JC, Carmona L, Moreno M, Galindez E, Babio J, Zarco P, et al. Identification and management of comorbidity in psoriatic arthritis: evidence- and expert-based recommendations from a multidisciplinary panel from Spain. *Rheumatol Int*. 2017;37:1239–48.
- Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:281–7.
- Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj AB, Zisman D, Raychaudhuri SP, et al. Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: Managing comorbidities and extraarticular manifestations. *J Rheumatol*. 2014;41:2315–22.
- Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: Psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:377–88.
- Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaci D, Krueger GG, Walsh J, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: An update. *Br J Dermatol*. 2014;170:772–86.
- Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:600–7.
- Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Arch Dermatol*. 2011;147:419–24.
- Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol*. 2008;158:1134–5.
- Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41:1357–65.
- Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Laccaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:552–6.
- Toussiro E, Mourrot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclement E, Dumoulin G, et al. TNFalpha blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: A 2-year prospective study. *Eur J Nutr*. 2014;53:951–61.
- Galindez E, Carmona L. Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug? *Reumatol Clin*. 2016;12:307–12.
- Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1159–66.
- Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Barcelona: Cochrane; 2011 [consultado 15 Nov 2018]. Disponible en: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual\\_cochrane\\_510\\_web.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf).
- Wells GSB, O'Connell D, Peterson J, Welch J, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. Ottawa: The Ottawa Hospital Research Institute; 2014 [consultado 15 Nov 2018]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1148–58.
- Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, Li S, Wang Y, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: Results from a randomized, placebo-controlled phase iii trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1739–49.
- Huynh DH, Etzel CJ, Cox V, Mease P, Kavanaugh A. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor withdrawal in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:S704.
- Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, Cox V, Kremer J, Mease P, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000395.
- Cassano N, Galluccio A, de Simone C, Loconsole F, Massimino SD, Plumari A, et al. Influence of body mass index, comorbidities and prior systemic therapies on the response of psoriasis to adalimumab: An exploratory analysis from the APHRODITE data. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2008;22:233–7.
- McInnes IB, Ferraccioli G, D'Agostino MA, le Bars M, Banerjee S, Ahmad H, et al. Body mass index does not influence the efficacy of subcutaneous abatacept in patients with PsA: Results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69.
- Mease P, Gladman DD, Ritchlin CT, Warren RB, Rubant S, Li Y, et al. Therapeutic response in adalimumab-treated patients with psoriatic arthritis in relation to weight. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1175.
- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990–9.
- Schett GA, Mease P, Gladman DD, Kavanaugh A, Adebajo AO, Gomez-Reino JJ, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, and the impact of baseline weight and BMI on ACR20 and HAQ-DI response: Pooled results from 3 phase 3, randomized, controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:S689.
- Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2008;159:322–30.
- Costa L, Caso F, Ramonda R, del Puente A, Cantarini L, Darda MA, et al. Metabolic syndrome and its relationship with the achievement of minimal disease activity state in psoriatic arthritis patients: An observational study. *Immunol Res*. 2014;61:147–53.
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:813–7.
- Haddad ATA, Ruiz Arruza I, et al. The Characteristics and Predictors of Minimal Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis on TNF Blockers. *Ann Rheum Dis*. 2013;72.
- Iannone F, Fanizzi R, Scioscia C, Anelli MG, Lapadula G. Body mass does not affect the remission of psoriatic arthritis patients on anti-TNF-alpha therapy. *Scand J Rheumatol*. 2012;42:41–4.
- Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: Results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;31:304–11.
- Fornaro MN, dal Pra F, Schneeberger EE, Cerda OL, Landi M, Correa MA, et al. Treatment patterns, survival and long-term effectiveness of biological agents in psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69.
- Elkayam O, Lidar M, Reitblat T, Balbir-Gurman A, Almog R. Increased body mass index and biologics drug survival in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:326.
- Greenberg JD, Bolce R, Shan Y, Saunders KC, Reed G, Kremer JM, et al. Effect of weight, body mass index and weight-based dosing on persistency of anti-tnfs in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2011;63.
- Højgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor-α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2191–9.
- Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, Li G, Kremer JM, Greenberg JD. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: Results from the Corrona registry. *RMD Open*. 2015;1:e000181.
- Ogdie A, Palmer JL, Greenberg JD, Harrold LR, Solomon DH, Kavanaugh A, et al. Predictors of achieving remission among patients with psoriatic arthritis prescribed TNF inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2160–2.
- Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: A prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:141–7.
- Brown Z, Pontifex E, Gill T. Association of high BMI and failure to achieve minimal disease activity in Australian psoriatic arthritis patients. *Intern Med J*. 2018;48:14.
- Greenberg JD, Nikoglou E, Gunda P, Palmer J, Jugl S. Comparison of secukinumab vs adalimumab in a cost per responder analysis based on a matching-adjusted indirect comparison of efficacy data for the treatment of psoriatic arthritis at 48 weeks from the us perspective. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1578–9 [consultado 15 Nov 2018]. Diponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/108494005/FT\\_108494005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/108494005/FT_108494005.pdf)
- Ficha técnica o resumen de las características del producto Ustekinumab.
- Zhu YW, Mendelsohn A, Pendlersheuser P, Okun M, Awni WM. Population pharmacokinetics of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48:830–46.
- Sanitarios Aedmy. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Golimumab [consultado 15 Nov 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09546001/FT\\_09546001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09546001/FT_09546001.html.pdf)
- Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: Epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:110–21.
- Mostafa NM, Nader AM, Noertersheuser P, Okun M, Awni WM. Impact of immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:490–7.
- Passot C, Mulleman D, Bejan-Angoulvant T, Aubourg A, Willot S, Lecomte T, et al. The underlying inflammatory chronic disease influences infliximab pharmacokinetics. *MAbs*. 2016;8:1407–16.
- Wade JR, Parker G, Kosutic G, Feagen BG, Sandborn WJ, Laveille C, et al. Population pharmacokinetic analysis of certolizumab pegol in patients with Crohn's disease. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:866–74.
- Hernández-Breijo B, Navarro-Compán V, Martínez Feito A, Jochems A, Villalba A, Peiteado D, et al. Concomitant csdmads influence clinical response to TNF inhibitors only in overweight patients with axial spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70 Suppl 10.

51. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Lupoli R, Russolillo A, Bottiglieri P, et al. Weight loss and induction of minimal disease activity in psoriatic arthritis patients starting TNF- $\alpha$  blockers treatment. *Ann Rheum Dis.* 2013;71.
52. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor (blockers. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1157–62.
53. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, Rizzo M, Bianchi A, Noce A, et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatol Ther.* 2011; 24:446–51.
54. Mease PJ, Gottlieb AB, Van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1550–8.
55. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1020–6.
56. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2015;39:1197–202.