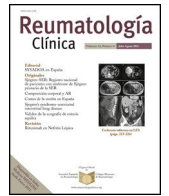




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



Original

## ¿Se asocia la obesidad en la artritis psoriásica a una menor respuesta terapéutica y más efectos adversos con el tratamiento de fondo?



Eva Galíndez<sup>a,\*</sup> y Loreto Carmona<sup>b</sup>

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

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

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de agosto de 2015

Aceptado el 16 de diciembre de 2015

On-line el 30 de enero de 2016

#### Palabras clave:

Obesidad

Artritis psoriásica

Efectos adversos

Biológicos

Fármacos modificadores de la enfermedad

### RESUMEN

**Objetivos:** Estudiar si en la artritis psoriásica (APs) hay asociación entre la obesidad, el control de la actividad inflamatoria y el aumento de efectos adversos con los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura utilizando las bases de datos Medline y Embase según las guías del consenso MOOSE. Se incluyeron estudios en pacientes con APs, en los que la obesidad fuera factor predictor de efectos adversos y el desenlace fuera toxicidad, incluido fallo de eficacia. La calidad se evaluó mediante una escala de riesgo de sesgos *ad hoc*. Se realizó un análisis cualitativo por tipo de estudio y población estudiada, calidad y resultados específicos.

**Resultados:** Se encontraron 1.043 artículos, la mayoría se descartaron por título y abstract. Se estudiaron en detalle 10, excluyéndose finalmente 3. La mayoría concluye con resultados estadísticamente significativos que la obesidad en pacientes con APs e inhibidores del TNF- $\alpha$  (iTNF- $\alpha$ ) se asocia a una probabilidad menor de alcanzar y mantener la mínima actividad inflamatoria, con mayor tasa de interrupción del tratamiento y menor tasa de respuesta cutánea. En relación con los FAME sintéticos convencionales, se observó en obesos una tendencia a un aumento moderado de las transaminasas con metotrexato (MTX). **Conclusiones:** La obesidad es un factor predictivo negativo de la respuesta clínica en pacientes con APs e iTNF- $\alpha$ . Exceptuando la hepatotoxicidad por el MTX, no se encontraron otros efectos adversos ni por otros fármacos en relación con la obesidad.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

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

## Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug?

### ABSTRACT

**Objectives:** To assess the association between obesity, control of inflammatory activity and increased adverse effects in psoriatic arthritis (PsA) with disease-modifying anti-inflammatory drugs (DMARD).

**Methods:** A systematic literature review was performed using MEDLINE and EMBASE databases following the guidelines of the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) consensus statement. Studies were selected if they included patients with PsA, obesity was studied as a predictive factor, and the outcome was adverse effects, including efficacy failure. Quality was assessed using an *ad hoc* risk of bias tool. A qualitative analysis was carried out by type of study and study population, quality and specific results.

**Results:** We found 1043 articles, discarding most of them on the basis of title and abstract. Ten articles were studied in detail and finally excluded three. The majority concluded, with statistically significant results, that in patients with PsA and treated with TNF $\alpha$  inhibitors (TNF $\alpha$ i), obesity is associated

#### Keywords:

Obesity

Psoriatic arthritis

Adverse events

Biologics

Disease-modifying anti-inflammatory drugs

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evagalindez@gmail.com](mailto:evagalindez@gmail.com) (E. Galíndez).

with poorer chances of achieving and maintaining a minimal disease activity, higher treatment discontinuation rates, and lower skin response. Regarding conventional synthetic DMARD, a trend toward a moderate increase in transaminases with methotrexate (MTX) was observed in obese patients with PsA. **Conclusions:** Obesity is a negative predictor of clinical response in patients with PsA being treated with TNF $\alpha$ i. Except MTX hepatotoxicity, no other adverse effects, either with TNF $\alpha$ i or other drugs, were found in relation to obesity in PsA.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

La obesidad y sus complicaciones son frecuentes en los pacientes con enfermedad psoriásica<sup>1-5</sup>. Diversos estudios epidemiológicos han identificado un mayor riesgo de desarrollar algunas alteraciones metabólicas en los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica (APs), dentro de las cuales destaca la obesidad. Ello es así porque la obesidad y la psoriasis parecen estar vinculadas por un mecanismo fisiopatológico común, que se explica por una inflamación crónica de bajo grado<sup>2</sup>, con elevación de marcadores inflamatorios a nivel local y sistémico. En la obesidad se produce en los adipocitos un desequilibrio en las citocinas con una secreción excesiva de las más perjudiciales desde el punto de vista cardiovascular, como IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  y leptina, y una liberación disminuida de las citocinas protectoras, como la adiponectina<sup>2,6</sup>.

Es conocido que la obesidad se asocia a una mayor incidencia y gravedad de psoriasis, así como que su presencia afecta a la respuesta terapéutica<sup>7-9</sup>. Esta relación está menos estudiada en APs. Por otro lado, el tratamiento con inhibidores del TNF- $\alpha$  (iTNF- $\alpha$ ) se ha asociado con aumento de peso tanto en psoriasis como en APs<sup>10</sup>, lo que habría que tener en cuenta en el seguimiento de estos pacientes. Es por ello que nos propusimos estudiar si la obesidad se asocia a una mayor frecuencia de efectos adversos de los tratamientos de fondo en la APs, incluyendo la falta de respuesta como efecto adverso.

## Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura. Se trata de una revisión de estudios observacionales y se utilizaron las guías del consenso MOOSE<sup>11</sup>.

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (vía PubMed) y Embase (hasta el 28/05/2015). Los términos PICO principales utilizados para la búsqueda fueron «obesidad» y «artritis psoriásica». La [tabla 1](#) muestra los términos utilizados en las búsquedas. No se introdujeron límites, ni de idioma, ni de fechas, ni de edades, únicamente se consideraron estudios en humanos.

### Selección de los estudios

Se establecieron los siguientes criterios de selección: 1) todos los pacientes debían tener APs o existir un análisis diferenciado de pacientes con APs; 2) el efecto del factor obesidad o índice de masa corporal (IMC) se debe haber estudiado como factor predictor principal o secundario; 3) el estudio debía ser un ensayo clínico, un estudio longitudinal prospectivo o retrospectivo o un caso-control pero no se aceptaban series de casos, y 4) el desenlace (variable principal) debería ser toxicidad, sea esta específica o en general: hepatotoxicidad (aumento enzimas, fibrosis, cirrosis, hepatocarcinoma), resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial,

**Tabla 1**

Estrategias de búsqueda

Medline	Embase
«Obesity» [Mesh]	«obesity»/exp
Obesity [tw]	«overweight»/exp
Obesity [ti]	-----
Obesity [ab]	weight gain/exp
«Overweight» [Mesh]	-----
«Overweight» [tw]	adipose tissue hyperplasia
«Overweight» [ti]	adipositas
«Overweight» [ab]	adiposity
«Body Mass Index» [Mesh]	alimentary obesity
«Body Mass Index» [tw]	body weight, excess
«Body Mass Index» [ti]	fat overload syndrome
«Body Mass Index» [ab]	nutritional obesity
«Body Weight/adverse effects» [Mesh]	obesitas
«Body Weight/drug effects» [Mesh]	overweight
«Abdominal Obesity» OR «Abdominal Obesity» OR «Obesities, Abdominal» OR «Central Obesity» OR «Central Obesity» OR «Obesities, Central» OR «Obesity, Central» OR «Obesity, Visceral» OR «Obesities, Visceral» OR «Visceral Obesity» OR «Visceral Obesity» OR «Morbidity Obesity» OR «Obesities, Morbid» OR «Obesity, Severe» OR «Obesities, Severe» OR «Severe Obesity» OR «Severe Obesity» OR «Morbidity Obesity»	IMC (body mass index) body ban mass body mass index Quetelet index weight increase -----
(«Arthritis, Psoriatic» [Mesh] OR «psoriatic arthritis» OR (psoriasis AND arthritic) OR (arthritic AND psoriasis) OR «Psoriasis Arthropathica» OR (arthritis AND psoriasis))	«psoriasis» AND «arthritic» «psoriatic» AND «arthritis» «psoriasis» AND «arthritis» «psoriatic arthritis»/exp OR «psoriatic arthritis»

hiperuricemia, menor supervivencia del tratamiento o menor eficacia terapéutica.

Dos revisores realizaron el cribado por título y abstract, y mantuvieron para revisión detallada todos aquellos que ofrecían dudas de si cumplían o no criterios de selección. Se obtuvieron todos los artículos seleccionados por este sistema, así como los que no tenían. Se recogió el motivo de exclusión en la revisión detallada.

### Variables y recogida de datos

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, con y sin ajuste, así como las variables incluidas en el ajuste.

La calidad se evaluó mediante una escala de riesgo de sesgos *ad hoc*, que incluía: 1) diseño (sesgo bajo en longitudinales prospectivos, sesgo alto en retrospectivos o casos y controles); 2) tiempo de exposición a fármacos (sesgo alto si el tiempo es corto, inferior a 3 meses); 3) claridad en la definición, tanto del factor (obesidad) como del desenlace (toxicidad), y 4) medida del efecto (sesgo alto si no se presenta ajustada).

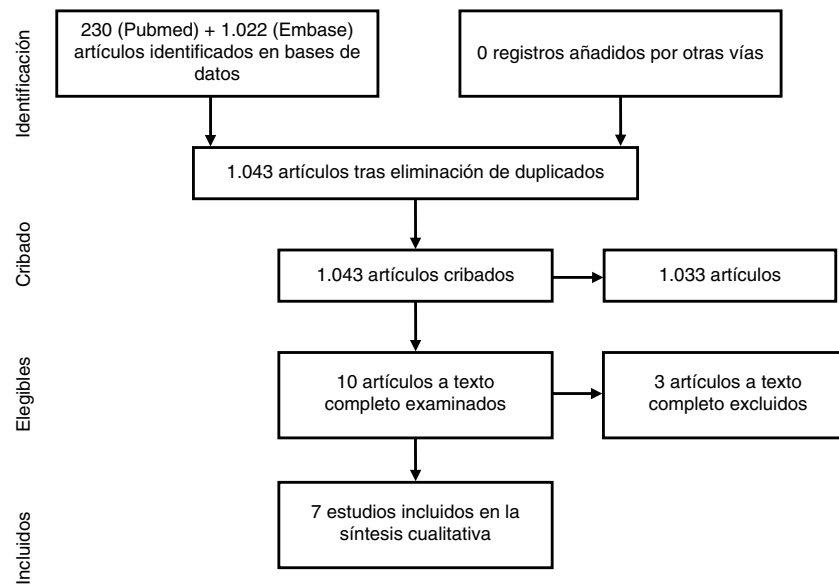


Figura 1. Flujo de la búsqueda y selección de estudios.

## Análisis

Se realizó un análisis cualitativo de la información recogida por tipo de estudio y población estudiada, por calidad y por resultados específicos. Se realizó una evaluación cualitativa de la heterogeneidad.

## Resultados

La estrategia de búsqueda encontró 1.043 títulos, de los cuales la mayoría se descartaron por título y abstract (fig. 1). Se estudiaron en detalle 10 estudios<sup>12-21</sup>, de los que finalmente se excluyeron 3: el estudio de Santiago Garcia et al., por tratarse de un estudio transversal<sup>20</sup>; el de Koehm et al., porque no incluye la obesidad entre los predictores de efectos adversos o de fallo de eficacia<sup>19</sup>, y el de di Minno et al. de 2014, por tratarse en realidad de un ensayo clínico para ver el efecto de la pérdida de peso sobre la actividad, que es una pregunta de investigación distinta<sup>14</sup>. De los 7 estudios incluidos, uno era un ensayo multicéntrico y el resto eran estudios observacionales longitudinales (3 prospectivos y 3 retrospectivos) (tabla 2).

El estudio de Greenberg et al.<sup>16</sup> analiza si la obesidad contribuye a la supervivencia del tratamiento y el de Schmajuk et al.<sup>21</sup> el efecto de la obesidad sobre las transaminasas. El resto de los estudios incluidos analizan el efecto sobre la respuesta. Según nuestra escala de riesgos de sesgos, los diseños son apropiados pero, salvo en el estudio de Schmajuk et al., las variables de desenlace no son exactamente toxicidad.

La población estudiada incluía pacientes con APs activa y distintos grados de IMC y en mayor medida estaban tratados con iTNF- $\alpha$ . La mayoría de los estudios definen obesidad como un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, si bien en el Haddad et al.<sup>17</sup> no se define. En cuanto a las medidas de desenlace, estudian principalmente el porcentaje de pacientes en mínima actividad de enfermedad (MAE), pero también otras medidas de la respuesta en APs.

Cuatro estudios evalúan el impacto de la obesidad en la respuesta clínica en pacientes con APs en tratamiento con iTNF- $\alpha$ . Tres de ellos concluyen con resultados estadísticamente significativos que el sobrepeso y la obesidad se asocian a una menor probabilidad de alcanzar la MAE y de mantenerla en el tiempo. En el ensayo clínico de Cassano et al. que valora respuesta PASI50, los resultados obtenidos señalan de forma significativa que la tasa de respuesta de

la psoriasis al tratamiento con adalimumab es menor en paciente con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup><sup>12</sup>. El estudio de Iannone et al.<sup>18</sup> es el único en el que el IMC no parece influir en las tasas de remisión de la enfermedad en pacientes con APs y tratamiento con iTNF- $\alpha$  (para un resumen de los resultados, véase la tabla 3).

El estudio de di Minno et al.<sup>13</sup> valora 135 pacientes con APs con sobrepeso y/u obesidad y 135 pacientes con APs con peso normal. La prevalencia de obesidad es más alta en los pacientes que no alcanzan la MAE a los 12 meses (64,0% vs. 25,5%  $p < 0,001$ ) y se asocia a una menor probabilidad de mantenerla a los 24 meses (HR 2,04, IC del 95%, 1,015-3,61;  $p = 0,014$ ).

El estudio de Iannone et al.<sup>18</sup> no obtiene los mismos resultados y presenta como limitaciones que es retrospectivo, la cohorte de pacientes es menor y los pacientes presentan diferentes características (no presentan afectación axial, PASI muy bajo y muy pocos tienen segundo grado de obesidad)<sup>13</sup>.

El estudio de Greenberg et al.<sup>16</sup>, con datos del registro CORRONA, evalúa la influencia del peso y el IMC en la persistencia del tratamiento con iTNF- $\alpha$  en pacientes con APs y observa de forma significativa que el riesgo de interrupción es mayor en pacientes con IMC  $\geq 30$ . El riesgo ajustado de interrupción del tratamiento en personas con IMC  $\geq 30$  es de HR = 1,52 (IC del 95% de 1,08 a 2,1)  $p = 0,017$ , siendo la persistencia a los 18 meses del 80% frente al 63% en obesos. Los pacientes con dosis fija de iTNF- $\alpha$  mostraron mayor riesgo de interrupción (no se especifica la causa) que con dosis en relación con el peso, siendo la HR ajustada de 1,3 (IC del 95% de 0,9 a 2,0) y la persistencia del 75% frente al 70% a los 18 meses. Adicionalmente, se evalúan otras variables determinantes del riesgo de interrupción del tratamiento, incluyendo dolor en la visita basal, género, discapacidad previa y comorbilidad CV, obteniéndose diferencias significativas en el caso de género (mujer vs. hombre  $p = 0,004$ ), dolor basal ( $\geq 4$  vs.  $< 4$ ,  $p = 0,026$ ) y comorbilidad CV ( $p = 0,007$ ).

Por último, en el estudio de Schmajuk et al.<sup>21</sup>, que incluye a 659 pacientes, de los cuales 142 (22%) tienen psoriasis/APs y el 31% tiene un IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>, se observa una tendencia al aumento moderado de transaminasas en pacientes obesos en tratamiento con metotrexato (tabla 4).

## Discusión

Esta revisión concluye que la obesidad asocia un mayor riesgo de no alcanzar y mantener la MAE en APs y es, en definitiva, un

**Tabla 2**  
Tabla de evidencia de los estudios incluidos

Autores, año Tipo de estudio y duración	Pacientes incluidos	Fármacos incluidos	Variables obesidad/IMC estudiado	Variables de desenlace estudiadas
Schmajuk et al., 2014 <sup>21</sup> Retrospectivo (227 ± 147 días)	659 pacientes AR: 379 (57%) Ps/APs: 142 (22%) Otros: 138 (21%) Obesos: 203 (31%)	Metotrexato (a dosis media < 15 mg/sem)	Obesidad: IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	Hepatotoxicidad
Greenberg et al., 2011 <sup>16</sup> Retrospectivo Registro CORRONA 2/02-03/11	392 pacientes con APs	Etanercept Adalimumab Infliximab	Obesidad: IMC ≥ 30	Supervivencia del fármaco
Di Minno et al., 2013 <sup>13</sup> Prospectivo 24 meses	135 pacientes con APs y sobrepeso/obesos 135 pacientes con APs con peso normal	Etanercept Adalimumab Infliximab	Sobrepeso: IMC 25-30 Obesidad: IMC > 30 o circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres	Eficacia terapéutica
Iannone et al., 2012 <sup>18</sup> Retrospectivo 36 meses (media; rango 6-79)	APs: 135 obesos 47 sobrepeso Peso normal	Etanercept Adalimumab Infliximab	Peso normal: IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> Sobrepeso: IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup> Obesidad: IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Eficacia terapéutica
Cassano et al., 2008 <sup>12</sup> Ensayo abierto multicéntrico prospectivo a 12 semanas (objetivo primario) 24 semanas (seguimiento)	147 con APs activa y placas de Ps crónica (BSA > 10% y PASI ≥ 10) o BSA < 10% pero Ps en zonas visibles o difíciles de tratar 144 completan 12 semanas	Adalimumab 40 mg/2 sem × 12 sem 40 mg/sem (en pacientes no respondedores en la semana 12) hasta la semana 24	Obesidad: IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Eficacia terapéutica
Eder et al., 2015 <sup>15</sup> Prospectivo 2003 a 2012	557 pacientes 36% sobrepeso 35% obesos	FAME sintético iTNF-α	Peso normal: IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> Sobrepeso: IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup> Obesidad: IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Eficacia terapéutica
Haddad et al., 2013 <sup>17</sup> Prospectivo (sin especificar)	227 pacientes	iTNF-α FAME sintético AINE	Mayor IMC (no definición de obesidad)	Eficacia terapéutica

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; BSA: Body Surface Area; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; IMC: índice masa corporal; iTNF-α: inhibidor del TNFα; PASI: Psoriasis Area Activity Index; Ps: psoriasis.

**Tabla 3**  
Resultados sobre efecto de la obesidad en la respuesta

Autor, año	Medida de desenlace	Resultados en relación con la asociación a obesidad / IMC						
Di Minno, 2013 <sup>13</sup>	MAE(12 meses) MAE sostenida (12-24 meses)	La prevalencia de obesidad es más alta en los pacientes que no alcanzan la MAE con respecto a los que si la alcanzan (64.0% vs 25.5% p< 0,001) No alcanzan MAE pacientes con <b>IMC&gt; 30kg/m2</b> HR 4.90 95% [95% CI] 3.04-7.87; P<0.001 IMC 30-35 kg/m2 HR 3.98 95% CI 1.96 – 8.06, P<0.001 IMC 35-40 kg/m2 HR 5.40 95% CI 3.09 – 9.43, P<0.001 Obesidad se asoció con peor probabilidad de mantener MAE a los 24meses HR 2.04, 95% CI 1.015–3.61;P=0.014						
Greenberg 2011 <sup>16</sup>	Supervivencia del fármaco	Retención empeora con la obesidad. Riesgo de interrupción en IMC>30: HR ajustada= 1.52 [95% IC 1.08-2.1] p=0.017 Retención del tratamiento a 18 meses IMC<30 vs IMC>30: 80% vs 63%. Dosis fija de iTNFa tiene más riesgo de suspensión que dosis ajustada al peso: HR ajustada 1.3 [95% IC 0.9 - 2.1]p=0.140 Retención a los 18 meses del iTNFa de dosis ajustada vs dosis fija: 75% vs 70%.						
Iannone 2012 <sup>18</sup>		Peso normal	Sobrepeso	Obeso	P			
		Media (SD)	Mediana (IQR)	Media (SD)	Mediana (IQR)	Media (SD)	Mediana (IQR)	
	HAQ	0.79 (0.9)	0.5 (1.2)	0.47 (0.8)	0.0 (0.7)	0.81 (0.8)	0.75 (1.5)	0.06
	DAS28	3.1 (1.6)	2.7 (1.5)	2.9 (1.6)	2.7 (2.7)	3.2 (1.5)	3.3 (2.4)	0.42
	SDAI	14.2 (13)	14.7 (11)	11.6 (12)	8.0 (17)	13.0 (12)	14.0 (6)	0.44
	DAS28<2.6	44%		46%		37%		0.31
	SDAI<3.3	21%		38%		21%		0.07
	Respuesta EULAR	61.5%		63.8%		62.8%		0.05
Cassano 2008 <sup>12</sup>	PASI 50	IMC<30 79%		IMC>30 58%		P 0.02		
Eder 2015 <sup>15</sup>	MAE sostenida durante al menos un año			IMC 25-30		IMC>30		
		OR		0.64		0.52		
		P		0.001		0.0001		
Haddad 2013 <sup>17</sup>	MAE	146 pacientes alcanzaron la MAE después de una duración media de 1,3 años. Los pacientes que no alcanzaron MAE presentaban al inicio >IMC (31,6 vs 28,5) p=0,02						

DAS28: Disease Activity Score; HAQ: Health Assessment Questionay; IMC: índice masa corporal; MAE: mínima actividad de la enfermedad; PASI: Psoriasis Area Activity Index; SDAI: Simplified Disease Activity Index.

**Tabla 4**  
Resultados de hepatotoxicidad en el estudio de Schmajuk et al., 2014<sup>21</sup>

	AST/ALT normal (n = 533)	AST/ALT < 1,5 × ULN (n = 81)	AST/ALT ≥ 1,5 × ULN (n = 45)	P
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	159 (30%)	24 (30%)	20 (44%)	0,12
Ajuste OR (IC del 95%)	Análisis primario		Análisis secundario	
IMC ≥ 30 vs. < 30 kg/m <sup>2</sup>	≥ 1,5 × ULN 1,9 (1,0-3,6)		≥ 2 × ULN 1,7 (0,6-4,3)	

AST límite alto normalidad = 35 mg/ml. ALT límite alto normalidad = 60 mg/ml.

Alteración: leve: &lt; ULN × 1,5; moderada: ≥ ULN × 1,5; severa: &gt; ULN × 10.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: upper limit of normal.

Tomado de Schmajuk et al.<sup>21</sup>.

factor predictivo negativo de la respuesta clínica con los fármacos iTNF- $\alpha$ <sup>12</sup>. Existen pruebas con riesgo moderado de sesgo de que la obesidad se asocia a una menor supervivencia del fármaco. Esta probablemente sea debida más a ineficacia por los motivos mencionados anteriormente que a toxicidad. También se observa una tendencia a menor supervivencia con los fármacos iTNF- $\alpha$  a dosis fija como muestra el estudio de Greenberg et al.<sup>16</sup>.

Sin embargo, el estudio de di Minno et al.<sup>13</sup>, en función de sus resultados (MAE alcanzada en el 15,6% de los pacientes con infliximab, el 21,3% con etanercept y el 18,6% con adalimumab), cuestiona que la obesidad deba ser considerada como un factor determinante en la indicación de tratar con iTNF- $\alpha$  con dosis en relación con el peso en pacientes con APs.

En el ensayo clínico de di Minno et al.<sup>14</sup>, finalmente excluido en esta revisión, se observa que una pérdida de peso ( $\geq$  5% con respecto a la basal) se asocia a una mayor probabilidad de alcanzar la MAE a los 6 meses (OR=4,20; IC del 95%, 1,82-9,66;  $p < 0,001$ ). Además, esta probabilidad de alcanzar la MAE aumenta proporcionalmente a la pérdida de peso; pérdidas de peso de < 5%, 5-10% y > 10% se asocian a MAE en el 23,1%, el 44,8% y el 59,5%, respectivamente.

Así mismo, en pacientes obesos con APs con metotrexato se ha encontrado evidencia moderada a un aumento de las transaminasas. Desafortunadamente, no hemos encontrado ningún artículo que aborde otros efectos adversos distintos de la hepatotoxicidad y con otros fármacos. De modo que la pregunta solo queda parcialmente respondida. Por otra parte, la evolución de la esteatosis hepática no parece estar influenciada por el tratamiento biológico en pacientes con APs y se relaciona con factores de riesgo, como el síndrome metabólico y con la propia actividad de la enfermedad<sup>22</sup>.

En resumen, la obesidad es un factor predictivo negativo de la respuesta clínica en pacientes con APs a los fármacos iTNF- $\alpha$  y de, probablemente, algo mayor hepatotoxicidad con el metotrexato. Hemos encontrado, con un nivel de evidencia 3, que la obesidad se asocia a una menor respuesta terapéutica a los fármacos iTNF- $\alpha$  y probablemente a otros tratamientos en la APs. Por lo tanto, la obesidad debería ser considerada como indicación de ajuste de dosis de fármacos iTNF- $\alpha$  con dosis ajustada al peso. Así mismo, y aunque pendiente de confirmar en otros estudios, la obesidad se asocia a una elevación moderada de transaminasas en pacientes en tratamiento con metotrexato y APs, por lo que, o bien se debe recomendar al paciente que adelgace, o se vigilan las enzimas hepáticas, o ambas.

### 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.

### Financiación

Merck Sharp & Dohme España financió la realización de la revisión sistemática como parte de un documento global de recomendaciones del manejo de la comorbilidad en APs.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- 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*. 2014;66:600–7.
- Toussirot E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between adipose tissue and psoriasis, with or without arthritis. *Front Immunol*. 2014;5:368.
- 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.
- 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.
- Pehlevan S, Yetkin DO, Bahadir C, Goktay F, Pehlevan Y, Kayatas K, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12:43–8.
- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13:981–1000.
- Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:571–9.
- Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:443–6.
- Naldi L, Addis A, Chimenti S. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. *Dermatology*. 2008;217:365–73.
- Toussirot E, Mourot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclement E, Dumoulin G, et al. TNF $\alpha$  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 Clin Nutr*. 2014;53:951–61.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008–12.
- Cassano N, Galluccio A, de Simone C, Loconsole F, Massimo 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.
- 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*. 2013;65:141–7.
- Di Minno MN, 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 alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1157–62.
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Obesity is associated with lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:813–7.
- 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 Rheum*. 2011;(Suppl 10):2595.

17. Haddad A, Thavaneswaran A, Ruiz Arruza I, Chandran V, Cook R, Gladman D. The characteristics and predictors of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis on TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2013;(Suppl 3):675.
18. 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.* 2013;42:41–4.
19. Koehm M, Behrens F, Thaci D, Krummel-Lorenz B, Greger G, Wittig B, et al. Differences in disease characteristics of patients with active psoriatic arthritis prior to adalimumab treatment who failed at least two antiTNF-therapies in comparison to those who failed conventional DMARDS only. *Ann Rheum Dis.* 2014;72 (Suppl 3):948.
20. SantiagoGarcia D, Saturansky E, Poncino D, Ortiz V, Martinez Artola Y, Rosenberg S, et al. [Liver diseases in rheumatoid and psoriatic arthritis]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2012;42:112–9.
21. 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.* 2014;66:1159–66.
22. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Hepatic steatosis and disease activity in subjects with psoriatic arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *J Rheumatol.* 2012;39: 1042–6.