

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA  
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
REUMATOLOGÍA**

---

**IMC elevado como predictor de mala respuesta a terapia biológica en  
pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray  
2021 - 2023**

---

**Área de Investigación:**

Medicina Humana

**Autor:**

Hidalgo Bravo, Elmer

**Asesor:**

Gaitán Luján, Alejandro Jesús

Código Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-1118-5799>

**TRUJILLO - PERÚ**

**2024**

# IMC elevado como predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2021 - 2023

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	11%
2	<a href="http://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://prezi.com">prezi.com</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

## **DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD**

Yo, **GAITAN LUJAN, ALEJANDRO JESUS**, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado **"IMC ELEVADO COMO PREDICTOR DE MALA RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY 2021 - 2023"**, autor **HIDALGO BRAVO, ELMER**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de **13%**. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el **21 de octubre** del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, **"IMC ELEVADO COMO PREDICTOR DE MALA RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY 2021 - 2023"**, y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 22 de octubre del 2024



---

GAITAN LUJAN, ALEJANDRO JESUS  
DNI: 17888422  
ORCID:  
<https://orcid.org/0009-0008-1118-5799>  
ID UPAO: 000269909



---

HIDALGO BRAVO, ELMER  
DNI: 46515928

## **I. DATOS GENERALES**

### **1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:**

IMC elevado como predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray 2021 - 2023.

### **2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

### **3. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

**3.1. De acuerdo con la orientación o Finalidad:** Aplicada.

**3.2. De acuerdo con la técnica de contrastación:** Analítica.

### **4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO**

Unidad de Segunda Especialidad \_ Facultad de Medicina Humana

### **5. EQUIPO INVESTIGADOR:**

**5.1. Autor:** Dr. Elmer Hidalgo Bravo.

**5.2. Asesor:** Dr. Alejandro Jesús Gaitán Luján.

### **6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO:**

Servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo - La Libertad - Perú.

### **7. DURACIÓN:**

**7.1. FECHA DE INICIO:** 01 de enero, 2021.

**7.2. FECHA DE TÉRMINO:** 31 diciembre, 2023.

## II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### 1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El presente trabajo es un estudio retrospectivo, observacional y analítico de corte longitudinal. La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad de origen autoinmune y manifestaciones sistémicas con un curso crónico, en la que se desarrollan ciertos anticuerpos específicos que atacan antígenos propios o extraños provocando una cascada inflamatoria que termina afectando a diversas articulaciones. Clínicamente se presenta como una poliartritis simétrica que, además, presenta clínica extraarticular como, por ejemplo: vasculitis, nódulos subcutáneos, amiloidosis, enfermedad pulmonar intersticial, entre otras. La obesidad definida como una acumulación anormal de grasa con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, conlleva a una importante disfunción metabólica en el paciente y debido al estado proinflamatorio que ocasiona, se le considera un factor de riesgo para una mala respuesta a la terapia recibida en las personas con AR. Por tal motivo, el presente trabajo de cohortes retrospectivo busca determinar si el IMC elevado es un predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide del hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo. Se considerará a la población total conformada por 38 pacientes con AR que hayan recibido terapia biológica y hayan presentado una mala respuesta. Este último parámetro será evaluado mediante el cálculo del índice del DAS28 y el perfil de seguridad (es decir, la presencia de reacciones adversas que hayan provocado un cycling o switch del tratamiento). El periodo de valoración de las terapias será de 36 meses entre los años 2021 y 2023. Se contabilizará el número de fallas terapéuticas en cada cohorte y luego se realizará la prueba de chi cuadrado con las variables en estudio para verificar el objetivo planteado.

*Palabras clave:* artritis reumatoide, índice de masa corporal, DAS28, obesidad, sobrepeso, terapia biológica, mala respuesta terapéutica, adipocinas, adiponectina.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La AR, como parte de su patogenia, provoca una inflamación poliarticular simétrica con diversos grados de lesión estructural, pudiendo provocar una discapacidad funcional asociado a un aumento de mortalidad y morbilidad.

(1)

Aunque la característica clínica fundamental del inicio de la AR es predominantemente articular, frecuentemente se asocia con diversas manifestaciones extraarticulares sistémicas, como: debilidad generalizada, anorexia, pérdida de peso y fiebre; o afectación cutánea, pulmonar, cardiovascular, entre otros como consecuencias de una enfermedad de larga evolución y no bien controlada. (2,3)

Además, los pacientes con AR presentan ciertas comorbilidades que empeoran esta enfermedad, teniendo como consecuencia el aumento de riesgo de mortalidad. Entre estas tenemos: la hipertensión, dislipidemia, obesidad, diabetes, o sarcopenia. (4)

De acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud), en 2019 se estimaban unos 18 millones de personas con AR en todo el mundo. Aproximadamente un 70% corresponde a mujeres, y el 55% pertenece al grupo de mayores de 55 años. (5) Por lo tanto, se calcula su prevalencia entre un 0,5 - 1 % de los países desarrollados. (1)

Mientras tanto, en el Perú se detectan más de 100 casos al año en una relación 1 a 6 de hombres y mujeres. (6)

Se ha establecido que la obesidad conlleva serios efectos nocivos para la salud y una enorme carga sanitaria. (7)

Esta enfermedad ocasiona un estado proinflamatorio sistémico y persistente en el paciente. Los adipocitos - que son las células que componen el tejido graso - producen las siguientes adipocinas específicas: leptina, resistina y visfatina (proinflamatoria) y adiponectina (antiinflamatoria) que contribuyen al estado proinflamatorio. (8)

Se calcula que hasta el 2022 unos 2500 millones de personas mayores de 18 años tenían sobrepeso (es decir, un 43% de adultos), de los cuales unos 890 millones eran obesos. El sobrepeso presentó una prevalencia de un 67% en la Región de las Américas. (9)

Respecto a Perú, según el Ministerio de Salud (MINSA), 15 millones de personas, que representan el 62% entre los mayores de 15 años, sufren de sobrepeso y obesidad. Según datos de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) del 2021, el 36.9% de personas mayores de 15 años sufría de sobrepeso y el 25.8% de éstos, obesidad. <sup>(10)</sup>

La artritis reumatoide se ha asociado a varios cambios metabólicos en el paciente debido al impacto de la inflamación sistémica sobre la masa muscular y el tejido adiposo lo que ha conllevado un interés en estudiar la posible relación entre la artritis reumatoide y el sobrepeso - obesidad. Algunos estudios, inclusive, consideran a la obesidad un factor de riesgo independiente para desarrollar AR. Es más, la obesidad se ha asociado a una mayor discapacidad y una peor respuesta terapéutica quizás debido a su relación entre los marcadores inflamatorios elevados y la intensidad del dolor y la salud global del paciente, los cuales alteran las puntuaciones de los scores de seguimiento para definir el estado de actividad de la AR. <sup>(11)</sup>

Por lo tanto, planteo como objetivo de la presente investigación, la siguiente interrogante:

### **PROBLEMA**

¿Es el IMC elevado un predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2021 - 2023?

### **3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA**

**Son KM et al**, se propusieron determinar las asociaciones entre la composición corporal y el dolor, la actividad de la AR y el grado de discapacidad resultante, que involucró a 335 pacientes. Se usaron como marcadores el IMC, DAS28 y el cuestionario de salud HAQ para medir la discapacidad. El estudio concluye en una asociación significativa entre la composición corporal, la grasa corporal total y la proporción grasa corporal/músculo esquelético; la cual se asocia significativamente con la actividad de la AR y la discapacidad en pacientes de sexo femenino con este padecimiento. <sup>(12)</sup>

En otro estudio de cohorte observacional, **Vallejo-Yagüe E et al**, evaluaron la efectividad comparativa de etanercept, infliximab y abatacept en comparación con adalimumab en pacientes diagnosticados con AR y estratificados por sexo e IMC. Considerando que la obesidad se asocia a una respuesta más pobre al tratamiento para la AR, se sugirió como hipótesis que el abatacept era una mejor alternativa a los iTNF-alfa en este tipo de pacientes. Finalmente, el abatacept presentó probabilidades de remisión (definida como un puntaje del DAS28 <2,6 similares al adalimumab en todas las cohortes de IMC. Por otro lado, infliximab - a diferencia del adalimumab - logró mejores resultados en pacientes femeninas con sobrepeso, pero no así en pacientes femeninas con obesidad. Se ha sugerido al abatacept como una opción distinta a los iTNFs para tratar a pacientes con IMC elevado precisamente por su mecanismo de acción alternativo, lo cual está respaldado por estudios previos que refuerzan la hipótesis según la cual el IMC no interfiere en la efectividad del abatacept para la AR. Adicionalmente, también se ha descrito al peso corporal como un predictor de formación de anticuerpos anti-droga (ADAb) en pacientes con AR tratados con infliximab. Por lo que se postula a los biológicos no anti-TNF como posibles fármacos ideales en pacientes obesos con AR. <sup>(13)</sup>

Considerando los datos disponibles de la terapéutica en pacientes obesos con AR, **Schäfer M et al**, decidieron investigar el impacto de la obesidad en la (menor) eficacia de los FAME sintéticos o biológicos convencionales considerando las posibles diferencias por género. Fueron analizados los datos de 10.593 pacientes con AR en un estudio de cohorte observacional teniendo como criterios de inclusión: IMC de 18,5 kg/m<sup>2</sup>, al menos un seguimiento y 6 meses de observación. Lo interesante del estudio es que se analizaron las causas del impacto de la obesidad en la eficacia a nivel de los distintos FAMEs biológicos por su mecanismo de acción. Dado que el tejido adiposo blanco produce TNF, IL-6 y otras citoquinas de tipo inflamatorio, la mayor cantidad de masa grasa en pacientes con AR y obesidad ocasionaría una mayor concentración sérica de estas citoquinas afectando la respuesta terapéutica. Y precisamente los fármacos como los TNFi y tocilizumab (TCZ) están dirigidos contra citocinas individuales; en cambio otra clase de FAMEb

como el abatacept y el rituximab se dirigen a poblaciones de células inmunitarias. Por lo tanto, el estudio concluye en que la obesidad provocaría una menor respuesta terapéutica de los fármacos dirigidos contra citoquinas pero no a células (como fue el caso del abatacept y el rituximab) en la práctica clínica diaria, siendo más evidente en mujeres que en hombres. <sup>(14)</sup>

**Novella-Navarro M et al**, analizaron el rol del IMC en la respuesta clínica a FAMEb en la AR mediante el dosaje de niveles séricos de adipocinas y sus potenciales cambios según el tratamiento recibido. En este trabajo participaron 105 personas con AR que recibían TNFi o TCZ. Los participantes fueron clasificados según su IMC en normopeso y sobrepeso/obesidad. La respuesta terapéutica se determinó mediante el índice CDAI a los 6 meses de haber iniciado los FAMEb. Las adipocinas séricas (leptina y adiponectina) se determinaron mediante un kit de inmunoensayo comercial en muestras obtenidas previo al inicio de los FAMEb y tras de 6 meses de tratamiento. Los resultados demostraron que el IMC está directamente relacionado con la respuesta clínica al tratamiento tras 6 meses de haber iniciado la terapia con los TNFi; efecto que no se presenta con la administración de TCZ endovenoso. Los resultados indican que la obesidad y el sobrepeso reducen la probabilidad de lograr la remisión en este tipo de pacientes. Se concluye por lo tanto que, las terapias biológicas con un mecanismo de acción distinto al de la inhibición del TNF serían las más adecuadas para los pacientes con AR que sufren de obesidad<sup>(15)</sup>.

**Vasileiadis GK et al**, estudiaron la asociación entre las adipocinas y marcadores de inflamación en pacientes con AR de reciente diagnóstico. Gracias a trabajos anteriores se sabe que, ciertas citocinas propias del tejido adiposo (como la adiponectina, leptina y resistina) se encuentran en niveles elevados; aunque su real papel en la patogénesis de esta entidad no está del todo claro. A diferencia de la leptina y la resistina, la adiponectina sí demostró relación con marcadores de inflamación, así como también con otras quimiocinas plasmáticas e índices de actividad de la AR. <sup>(16)</sup>

En un trabajo de corte transversal, **Targońska-Stępnia B et al**, incluyeron a 109 pacientes con AR con la finalidad de explorar las relaciones entre las adipocinas - como adiponectina y leptina - y los parámetros de enfermedad mediante la determinación del DAS28 e IMC. Los parámetros laboratoriales analizados fueron: VSG, PCR, glucosa, perfil lipídico y creatinina. Este trabajo demostró una asociación significativa entre las adipocinas (como la adiponectina y la leptina), los parámetros metabólicos (IMC, perfil lipídico, glucosa) y ciertas características propias de la AR (manifestaciones extraarticulares, etc.). La correlación fue positiva entre la leptina y el IMC, mientras que la adiponectina y el IMC presentaron una correlación inversamente proporcional. La asociación negativa entre la adiponectina y la masa grasa corporal puede deberse a una sobreproducción de TNF- $\alpha$  en pacientes con obesidad, y esta última puede conducir a una supresión de la producción de la adiponectina por parte de los adipocitos. En este estudio, se encontraron niveles de adiponectina significativamente más bajos en pacientes con sobrepeso/obesidad a diferencia del grupo con IMC normal. Se concluye que el valor de las adipocinas radica en su potencial uso como indicadores de trastornos metabólicos, más que como marcadores inflamatorios, en pacientes con AR crónica en tratamiento farmacológico. Un nivel elevado de leptina puede indicar mal pronóstico, complicaciones renales y cardiovasculares. La adiponectina tendría un efecto protector contra los trastornos metabólicos en la AR crónica <sup>(17)</sup>.

**Zhang Y et al**, realizaron un trabajo observacional cuyo objetivo era determinar si los niveles basales de adiponectina sérica podrían predecir la aparición de AR. En la cohorte de sujetos con obesidad, con un seguimiento de hasta 29 años, los niveles elevados de adiponectina sérica y PCR al inicio de la evaluación se asociaron con un riesgo incrementado para desarrollar AR. Por lo tanto, este estudio sugiere que niveles altos de adiponectina sérica predicen el desarrollo de AR independientemente de otros factores de riesgo en estos pacientes en un lapso de 29 años <sup>(18)</sup>.

**Zhang Y et al** se propusieron evaluar la asociación entre otras adipocinas y la AR con el riesgo de padecer esta última enfermedad y si la asociación entre la adiponectina y la AR es independiente de tales adipocinas. Los resultados demostraron que, en sujetos con obesidad y sobrepeso, los niveles de adiponectina sérica se asociaron con un riesgo elevado para presentar AR, a diferencia de otras adipocinas como leptina, resistina o visfatina <sup>(19)</sup>.

#### **4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

En nuestros días la obesidad representa un serio problema de salud pública. Al ser una enfermedad crónica que produce un estado proinflamatorio sistémico, está documentado su repercusión en enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide; siendo esta última una entidad crónica y sistémica que ataca principalmente a las articulaciones provocando dolor, inflamación y daño estructural como erosiones y deformidades en los pacientes que la padecen. De acuerdo con la literatura revisada, estos pacientes con AR - que además sufren de obesidad o sobrepeso - presentan un recuento mayor de articulaciones dolorosas e hinchadas debido, quizás, al estado proinflamatorio de la misma obesidad o sobrepeso; y también presentan mayores alteraciones en su composición corporal (masa grasa y muscular) en comparación con la población sana. Es más, se ha estudiado que ciertos fármacos biológicos producen un aumento o disminución de la masa corporal de grasa y músculo en este tipo de pacientes. Debemos tener en cuenta la alta prevalencia de un IMC elevado entre los pacientes con artritis reumatoide que están recibiendo fármacos biológicos y que, por los motivos anteriormente descritos, el objetivo terapéutico sea muy probablemente más difícil de conseguir en este grupo de personas. Por lo tanto, considero importante determinar en este estudio si el IMC elevado es un predictor de mala respuesta terapéutica en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo. De esta forma, los resultados del presente trabajo podrían ser de utilidad para optimizar el abordaje terapéutico de estos pacientes.

## **5. OBJETIVOS**

Determinar si el IMC es un predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide del servicio de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo durante los años 2021 - 2023.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar al sobrepeso como predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con AR del servicio de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo.
- Identificar a la obesidad como predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con AR del servicio de Reumatología del hospital EsSalud Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo.
- Determinar otros factores asociados al IMC elevado (requerimiento de mayor dosis por paciente, marcadores de inflamación persistentemente elevados en estos individuos) como predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con AR del servicio de Reumatología del hospital EsSalud Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo.
- Determinar el fármaco biológico con mayor frecuencia de falla terapéutica.

## **6. MARCO TEÓRICO**

En este apartado se revisará con información actualizada lo más relevante sobre la artritis reumatoide, la obesidad y sus repercusiones, los diversos esquemas terapéuticos con énfasis en la terapia biológica y las definiciones y clasificación de falla terapéutica.

La diana principal de la artritis reumatoide es la sinovia a nivel de las articulaciones con una clínica caracterizada por inflamación poliarticular simétrica y rigidez matutina de más de una hora que mejora con la actividad física. Además, de no tratarse a tiempo puede ocasionar lesión estructural, con la consecuente discapacidad funcional asociado a un aumento de mortalidad y morbilidad acelerada.

Se calcula una prevalencia entre un 0,5 - 1 % de la población en gran parte de los países desarrollados <sup>(20)</sup>.

Aproximadamente un 80% de estos pacientes son positivos al factor reumatoideo (FR) - un autoanticuerpo que se une a la fracción Fc de la molécula IgG - y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), entre otros.

De acuerdo con las últimas recomendaciones sobre la AR de la ACR-2021 y EULAR-2022, uno de los conceptos más importantes de su enfoque terapéutico es la terapia precoz con los FAMEs una vez hecho el diagnóstico para asegurar una mejor respuesta terapéutica e incluso lograr la remisión. Está demostrado que la progresión radiográfica ocurre en menor grado en pacientes que inician una terapia precoz en comparación con aquellos que la reciben de forma tardía <sup>(21)</sup>.

La AR es considerada fundamentalmente una enfermedad con compromiso articular, pero con respuestas autoinmunitarias sistémicas aberrantes que pueden producir diversas manifestaciones extraarticulares como por ejemplo: vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial, pericarditis, pleuritis, amiloidosis vasculitis y aterosclerosis acelerada; los cuales pueden comprometer diversos tejidos del cuerpo debido a la presentación de autoanticuerpos y complejos inmunitarios que fijan el complemento en la membrana sinovial y ciertos órganos específicos.

El inicio de afectación irreversible del cartílago articular y el hueso subyacente se da poco después del comienzo de la AR por lo que las intervenciones de forma temprana resultan cruciales para mejorar los resultados a largo plazo <sup>(22, 23)</sup>.

Histológicamente, un sello distintivo de la AR es la hiperplasia sinovial (el cual es un engrosamiento del revestimiento sinovial que usualmente está conformado por 1 a 3 capas de células pero que en la AR es invadida por células similares a macrófagos que producen una proliferación de los fibroblastos sinoviales residentes) y con el paso del tiempo da lugar a la formación del pannus inflamatorio invasivo que se adhiere al cartílago articular y lo invade; mientras que – de forma paralela – los osteoclastos son activados e inician la destrucción del hueso circundante <sup>(24)</sup>.

Respecto al sistema inmune, se produce una intensa activación del sistema innato a través de los monocitos/macrófagos (compuesto por: sinoviocitos similares a fibroblastos – SSF -, células dendríticas y macrófagos) en los tejidos implicados; y por otra parte, las alteraciones del sistema adaptativo conllevan a la aparición de autoanticuerpos (auto-Ac) como: el FR, el anti-CCP, los carbamilados (anti-CarP) y acetilados (AAPA), entre otros; además de estimular la traslocación de las células T y B hacia la sinovia, lo cuales perpetúan esta cascada inmunológica (hipótesis del segundo golpe). En fases más avanzadas de la enfermedad varios tipos celulares, incluyendo a los SSF, activan a los osteoclastos (OC) a través del complejo NF-kBL - RANK/RANKL, lo que conlleva a una fase destructiva final en los componentes articulares, como las erosiones óseas y disolución del cartílago <sup>(24, 8)</sup>.

Además, los pacientes con AR presentan ciertas comorbilidades que alteran la evolución de esta enfermedad. Entre estas tenemos: la hipertensión, dislipidemia, obesidad, diabetes, sarcopenia, depresión, EPOC, asma, osteoporosis, neoplasias y riesgo cardiovascular aumentado. <sup>(4)</sup>

Respecto a la obesidad, su diagnóstico se basa en el cálculo del IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> a pesar de las limitaciones de este parámetro en predecir con precisión el riesgo metabólico o diferenciar entre la grasa abdominal total y central <sup>(7)</sup>. Esta enfermedad ocasiona un estado proinflamatorio sistémico en el paciente. Las citocinas proinflamatorias liberadas por los adipocitos son el TNF, las IL-1beta e IL-6, la cual ingresando a la circulación sistémica produce una elevación de la PCR y del amiloide A sérico en el hígado.

También se producen las siguientes adipocinas: leptina, resistina y visfatina (proinflamatoria) y adiponectina (antiinflamatoria). La leptina aumenta los niveles de IL-1beta, TNF e IL-6 que producen los monocitos/macrófagos. Además, promueve la proliferación de los linfocitos Th1 e inhibe a los Th2 y linfocitos Treg. Por el contrario, la adiponectina ejerce efectos antiinflamatorios, como por ejemplo la inhibición de varios efectos del TNF, la IL-6 y del NF-kB y la estimulación de citocinas como la IL-10 (antiinflamatoria) o los niveles de linfocitos Treg. Las células mononucleares y los adipocitos producen resistina la cual se encargada de estimular la

elevación de TNF, IL-6 e IL-1beta y también la expresión de las adhesinas ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1. La vifastina, a su vez, es producida por los linfocitos y los adipocitos, y ayuda a estimular a la IL-8, IL-6, IL-1beta y TNF, aumenta la expresión endotelial de ICAM-1, VCAM-1 y MMP, interviene en la diferenciación de los linfocitos B además de otros efectos proinflamatorios.  
(8)

El tejido adiposo, formado por un tejido adiposo pardo (BAT) y otro de tipo blanco (WAT), cumple un rol importante en el metabolismo. El tejido pardo libera energía almacenada en forma de calor, mientras que el blanco almacena el exceso de energía como triglicéridos. Además, el BAT y WAT tienen la capacidad de regular el metabolismo y de comunicarse con otros órganos produciendo lipocinas, adipocinas y batoquinas.

El WAT a su vez se divide en 2 compartimentos principales: el tejido adiposo subcutáneo (SAT) y el tejido adiposo visceral (IVA) con sus correspondientes características metabólicas e inmunológicas.

Cuando el IVA se acumula, se produce un mayor riesgo de trastornos metabólicos y cardiovasculares con el subsecuente aumento de tasa de mortalidad siendo extremadamente perjudicial para la salud.

Por todo ello, la obesidad puede empeorar el dolor preexistente y la inflamación típica de la AR, empeorando el daño estructural <sup>(25)</sup>.

De acuerdo con varios estudios, el aumento del IMC es directamente proporcional a la producción de leptina con claros efectos proinflamatorios, y con una reducción en la producción de adiponectina que por el contrario presenta efectos antiinflamatorios, lo que contribuiría a un empeoramiento de los síntomas de la AR <sup>(26)</sup>.

Se ha demostrado la presencia de un metabolismo lipídico anómalo en los pacientes con AR lo cual influye negativamente desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, los metabolitos lipídicos contribuirían a la invasión de las células T produciendo la inflamación sinovial y erosiones del cartílago y hueso <sup>(27)</sup>.

En la población obesa, los niveles de adiponectina y PCR aumentan previo al desarrollo de la AR. Otras adipocinas como la leptina y la resistina, también se ha asociado a marcadores de inflamación y nivel de actividad de

la AR. También se ha identificado relación entre niveles de leptina y resistina séricas con la PCR, VSG y el DAS28 <sup>(16)</sup>.

Se ha asociado a la artritis reumatoide con varios efectos metabólicos en el paciente. Por lo tanto, ha conllevado particular interés el estudio del impacto de la inflamación sistémica sobre la masa muscular y del tejido adiposo; es decir, la conexión entre la artritis reumatoide y el sobrepeso - obesidad.

Por otro lado, una alta actividad de la AR puede provocar una importante pérdida de peso a expensas de masa muscular magra (sarcopenia), lo que puede conducir en estos pacientes a un aumento del tejido adiposo y grasa intramuscular con todas las consecuencias metabólicas que esto conlleva, inclusive dentro de un IMC normal. Finalmente, esto ocasiona un importante deterioro del rendimiento físico con afectación de la calidad de vida, siendo un caso extremo la denominada caquexia reumatoide que implica un grave riesgo vital y discapacidad.

Respecto a los cambios metabólicos asociados a la obesidad, podemos mencionar al hígado graso que puede conllevar a un aumento de enzimas hepáticas y condicionar el uso e incluso la continuidad del tratamiento con metotrexato entre otros FAMEs. La AR y otras enfermedades inflamatorias sistémicas podrían aumentar el riesgo de desarrollar diabetes en cuya fisiopatología también interviene el uso crónico y/o en altas dosis de glucocorticoides, lo que influye en la decisión terapéutica a seguir <sup>(11)</sup>.

Además, en los pacientes con AR se han identificado alteraciones de la composición corporal. Por ejemplo, ellos presentan una pérdida significativa de masa magra y aumento considerable de masa grasa. Los inhibidores del TNF han sido asociados a un aumento adicional de masa grasa sin una afectación importante sobre la masa magra, mientras que el uso del inhibidor de la interleucina 6 se asocia con un aumento de masa magra sin cambios relevantes a nivel de la masa grasa total <sup>(28)</sup>.

El objetivo terapéutico ideal es que la AR llegue a remisión completa, lo cual es más fácil de conseguir instaurando un tratamiento precoz ni bien es diagnosticada. En fases más avanzadas, por el contrario, un bajo nivel de actividad de la enfermedad de forma permanente puede llegar a ser un objetivo aceptable ya que, lograr una remisión total a este nivel es más difícil.

Por tal motivo, se utiliza el concepto del treat to target (tratamiento hasta conseguir el objetivo - T2T); es decir que, al no conseguir el objetivo terapéutico se debe modificar rápidamente el tratamiento o intensificar el mismo. Este objetivo debe ser alcanzado entre los primeros 3 a 6 meses de haber iniciado el tratamiento. Y es precisamente en este periodo de tiempo (también llamado ventana terapéutica) que se deben hacer controles con regularidad - entre 1 y 3 meses - para, de ser preciso, hacer los ajustes correspondientes en la terapéutica. Respecto a las estrategias terapéuticas para la AR, tenemos a las siguientes: la monoterapia secuencial, es decir la suspensión de un FAME y el reemplazo por otro cuando el primero no ha sido eficaz o por intolerancia del paciente; el tratamiento combinado, que consiste en asociar dos o más FAME cuando la respuesta ha sido insuficiente de monoterapia; y finalmente, el step down que se refiere a la reducción progresiva de la dosis cuando se el objetivo terapéutico ha sido conseguido <sup>(29)</sup>.

La artritis reumatoide puede subdividirse en dos subtipos principales dependiendo de la presencia o no del FR y/o ACPA. La presencia de estos autoanticuerpos confiere un mal pronóstico por lo que se sugiere administrar una terapia biológica tras el fracaso a la terapia convencional con FAMEs. Este tipo de fármacos son fundamentales para el tratamiento de la AR por lo que deben iniciarse de inmediato, de acuerdo con las últimas guías de la ACR y el EULAR <sup>(25)</sup>.

En una AR de reciente inicio se debe empezar el tratamiento con un FAME sintético convencional (FAMEsc) como el metotrexato (MTX). Normalmente el efecto del metotrexato aparece entre las 8 y 12 semanas y llega a su pico máximo a los 6 meses, por lo que se recomienda mantener el tratamiento al menos 3 meses aún en caso de intolerancia, la cual se controla administrando ácido fólico.

En caso de intolerancia o contraindicación, las alternativas al metotrexato son: la leflunomida (LFN), sulfasalazina (SSZ) o antipalúdicos como la hidroxicloroquina (HCQ). La LFN en dosis de 20mg logra su efecto a las 4 semanas. Se puede utilizar la combinación de LFN + MTX en pacientes con resistencia a este último fármaco, aunque a costo de aumentar la toxicidad.

Las dosis recomendadas de SSZ van hasta los 2 - 3 gramos diarios, de forma lenta y progresiva para mejorar la tolerancia y adherencia. La HCQ sola es menos eficaz que el resto de los medicamentos ya mencionados por lo que se suele utilizar en la terapia triple junto al MTX y SSZ <sup>(29)</sup>.

No hay un consenso unificado respecto a la pauta y formulaciones de glucocorticoides (GC) que se pueden seguir dependiendo de las necesidades de duración y potencia del tratamiento. Entre las recomendaciones del EULAR se indica que el tratamiento inicial de la AR sea con MTX junto a GC en dosis moderadas y a pauta descendente individualizando las necesidades de cada paciente.

En una AR establecida, lo más común es utilizar los GC a dosis bajas (7,5mg o menos de su equivalente a prednisona) en combinación con FAMEsc cuando los síntomas aún no están controlados. De esta manera mejoran de forma rápida la mayoría de los signos inflamatorios locales de la artritis, dando tiempo a que el FAMEsc haga su efecto en unas semanas (terapia puente). Los GC además de su comprobado efecto antiinflamatorio, también son considerados modificadores de la enfermedad, debido a que – al igual que los FAMES clásicos – retrasan la progresión del daño estructural, pero debido a sus ya conocidos efectos secundarios, se sugiere su reducción progresiva hasta – de ser posible – su suspensión total.

La terapia intraarticular con GC se elige cuando la afectación se limita a pocas articulaciones <sup>(30)</sup>.

Según las guías EULAR, el uso de FAMEsc en combinación se da en pacientes que han tenido una pobre respuesta al primer FAME en monoterapia y sin factores de mal pronóstico. Los tratamientos combinados posibles son: MTX + LFN; MTX + SSZ; MTX + HCQ; MTX + ciclosporina; MTX + SSZ + HCQ ó MTX + LFN + HCQ (variantes de la triple terapia).

Respecto a los FAME biológicos, en caso de pacientes con factores de mal pronóstico (autoanticuerpos muy elevados al momento del diagnóstico, actividad inflamatoria persistentemente moderada o alta pese al tratamiento convencional, número elevado de articulaciones inflamadas o dolorosas, aparición precoz de erosiones óseas, fallo a dos o más FAMEsc, etc.),

cuando falla el tratamiento convencional con MTX se podría optar por la combinación de un FAMEsc con un biológico u otro FAME sintético dirigido (FAMEsd), aunque no existe evidencia firme que lo respalde.

No se recomiendan el anakinra (anti IL-1) ni el rituximab (inhibidor de las células B) como biológicos de primera elección.

Los anti-TNF administrados en conjunto con el MTX (a dosis de 10mg/semanal) han demostrado superioridad al biológico en monoterapia. También puede usarse LFN u otro FAMEsc en vez del MTX cuando haya contraindicación.

De igual forma, el tocilizumab y sarilumab se pueden usar en monoterapia o combinados al MTX <sup>(30)</sup>.

Si el primer biológico o FAMEsd no logra en el paciente una respuesta clínica adecuada o si se debe suspender por efectos colaterales, se puede utilizar otro anti-TNF (cycling) u otro biológico dirigido contra una diana terapéutica distinta o un FAMEsd (switch).

En todo caso, la respuesta al tratamiento instaurado debe valorarse entre los 3 y 6 meses siguientes.

Respecto al fallo terapéutico, se clasifica en 3 tipos:

- Fallo primario: es aquel en el que no se obtiene respuesta alguna desde el inicio del tratamiento probablemente debido a una discordancia entre los mecanismos patológicos específicos del individuo y la diana terapéutica contra la que va dirigida el fármaco en cuestión.
- Fallo secundario: tras un periodo de aparente respuesta inicial (algunos autores consideran seis meses), la efectividad del fármaco va disminuyendo y en muchos casos de biológicos como los anti-TNFs es debido a la aparición de anticuerpos anti-fármaco (inmunogenicidad).
- Fallo por efectos secundarios.

En caso de fallar el segundo anti-TNF, no se recomienda el uso de un tercero; sino cambiar la diana terapéutica <sup>(30)</sup>.

Respecto a la artritis difícil de tratar, es un término acordado por la EULAR el 2021 para definir lo que antes se conocía como AR refractaria o resistente al tratamiento. Por un lado, existe la verdadera AR resistente en la que por motivos aun desconocidos los pacientes no logran obtener una respuesta

satisfactoria a los FAMEs a dosis habituales, a pesar de haber recibido varias combinaciones y con dianas terapéuticas distintas. En otros casos, las comorbilidades como infecciones, tabaquismo, obesidad o afectación pulmonar dificultan el uso de tratamientos a dosis convencionales lo que conlleva a una respuesta insuficiente.

En la AR difícil de tratar lo que se recomienda en primera instancia es eliminar los posibles factores exógenos que estén condicionando la mala respuesta (tabaquismo activo, obesidad) y asegurar el cumplimiento terapéutico o adherencia.

No se recomienda la combinación de 2 biológicos ya que aumentaría su toxicidad sin una clara ventaja en la eficacia. Lo que sí se podría intentar es el uso de otros FAMEsc como la ciclosporina, azatioprina o micofenolato. La ciclofosfamida debería reservarse para situaciones especiales como la vasculitis reumatoide <sup>(31)</sup>.

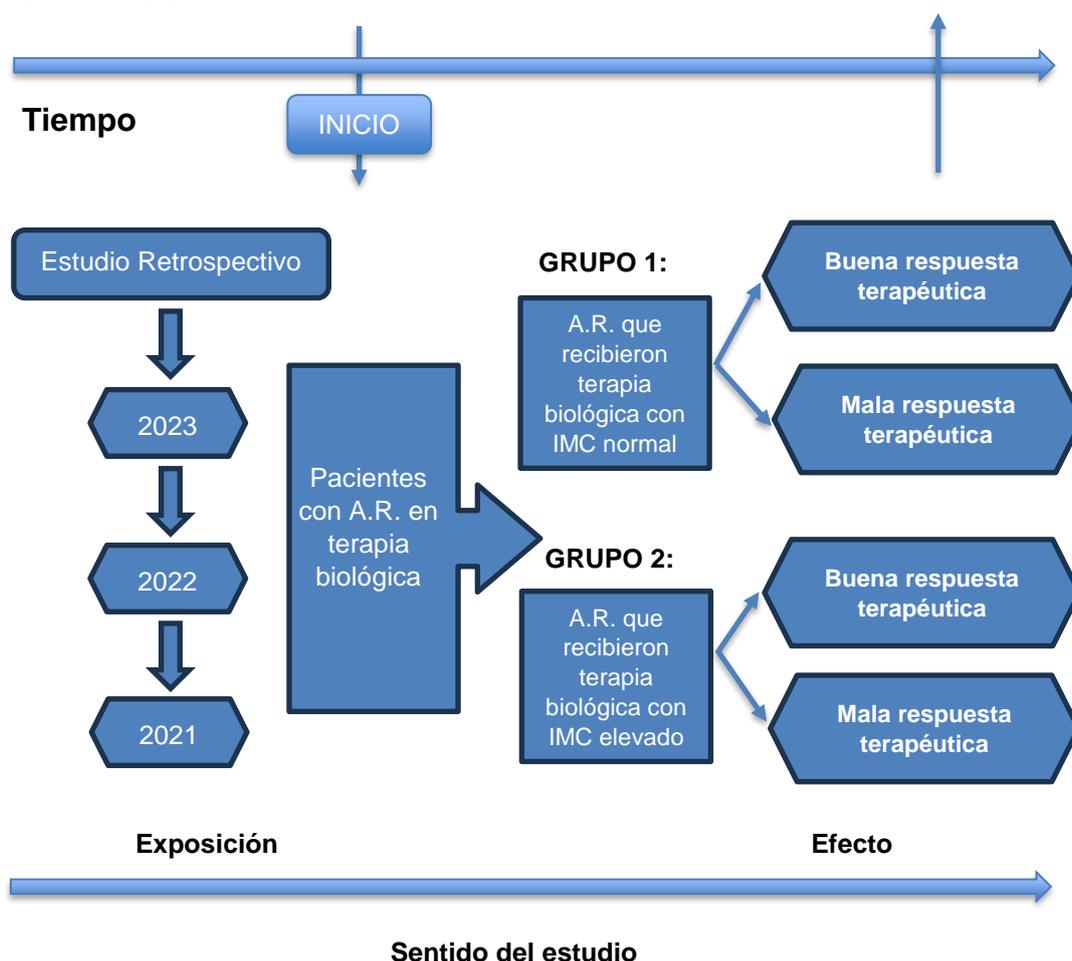
Se recomienda iniciar la reducción de los fármacos a los 6 meses de haber conseguido el objetivo terapéutico, iniciando por los corticoides para luego continuar con los FAMEs biológicos o FAMEsd, (prolongando los intervalos entre dosis o reduciendo las dosis correspondientes) y finalmente con los FAMEs clásicos, estando atentos a las posibles recaídas <sup>(31)</sup>.

## **7. HIPÓTESIS**

El IMC elevado es un predictor de mala respuesta a terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide del servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo.

## 8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. **Diseño de estudio:** Estudio analítico de cohorte retrospectivo, no aleatorizado.



b. **Población, muestra y muestreo:**

**La población de estudio:**

Se calculó 154 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en terapia biológica con anti-TNFs y rituximab, en el servicio de Reumatología del Hospital EsSalud Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo durante los años 2021 al 2023; y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes, con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios ACR/EULAR 2010 <sup>(32)</sup>.

- Pacientes con artritis reumatoide que no hayan respondido a la terapia convencional con FAMEs (metotrexato y leflunomida) tras un periodo de tres meses a dosis máxima.
- Pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNFs (etanercept, infliximab).
- Pacientes con AR tratados con rituximab.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes en gestación, puérperas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con comorbilidades como cáncer.
- Pacientes con diabetes mellitus no controlada.
- Pacientes con infección activa.
- Pacientes con hipertensión arterial no controlada.
- Pacientes en tratamiento irregular o con mala adherencia.
- Pacientes derivados a otros establecimientos de salud o que hayan solicitado su retiro voluntario del estudio.
- Pacientes con información incompleta en sus historias clínicas.

#### **Muestra:**

Este estudio será de tipo no aleatorizado y por conveniencia, incluyéndose a la totalidad de los pacientes con AR en tratamiento biológico que hayan tenido una mala respuesta terapéutica (es decir: 38 pacientes), durante el periodo 2021 - 2023.

#### **c. Definición operacional de variables:**

**Variable independiente (V.I.):** índice de masa corporal (IMC).

**Variable dependiente (V.D.):** terapia biológica.

**V.D.:** de acuerdo con las recomendaciones del EULAR 2022 la efectividad de las diversas líneas de tratamiento para la AR se evalúa tras un periodo de 3 meses para una mejoría clínica inicial o tras unos 6 meses para conseguir el objetivo de remisión o de baja actividad de la enfermedad y así poder dirigir el tratamiento <sup>(34)</sup>.

En este caso vamos a clasificar la respuesta a la terapia biológica como buena si hay remisión de la enfermedad o un DAS28 < 3.2 y como mala (o inadecuada) con un DAS28 ≥ 3.2.

**V.I:** De acuerdo con la OPS/OMS el IMC es un índice de peso para la talla utilizado para clasificar de manera sencilla el sobrepeso y la obesidad. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros. Un IMC menor a 25 es normal, si es igual o superior a 25 se considera sobrepeso y uno igual o superior a 30, obesidad <sup>(33)</sup>.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR
Dependiente: Terapia biológica.	Cualitativa	Nominal	Buena respuesta Mala respuesta
Independiente: Índice de masa corporal	Cualitativa	Ordinal	– Normal: IMC < 25 – Sobrepeso: IMC ≥ 25 y < 30 – Obesidad: IMC ≥ 30

**d. Procedimientos y Técnicas:**

Los trámites administrativos para ejecutar el estudio se efectuarán respetando la normativa vigente, con la presentación del presente proyecto de investigación al Comité de Ética Institucional de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO); luego, se enviará la solicitud de autorización de ejecución del proyecto a la Dirección del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo; posteriormente, se procederá a coordinar con la jefatura del Servicio de Reumatología, con la Unidad de Archivo del Servicio de Estadística e Informática del hospital y con el Comité Farmacológico de Biológicos para poder acceder a las historias clínicas y base de datos de los pacientes de acuerdo al diagnóstico de artritis reumatoide para registrar los datos necesarios a fin de desarrollar el presente trabajo.

La información recolectada será ingresada a una ficha de recolección asignándole a cada paciente un código con la finalidad de proteger la confidencialidad, y se incluirán datos demográficos y de filiación, hallazgos clínicos al momento de la admisión y seguimiento, exámenes clínicos y auxiliares, registros de cálculos del DAS28 junto al PCR (o VSG), tratamiento inicial y de mantenimiento a los 3 y 6 meses.

Para efecto del presente estudio los datos serán recopilados a partir del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2023. Se define una AR en **remisión** con un DAS28 menor a 2.6; **baja actividad de enfermedad** con un DAS28 entre 2,6 a 3,1; **moderada actividad de la enfermedad** a un DAS28 entre 3,2 y 5,1; **alta actividad de la enfermedad** con un DAS28 mayor a 5,1. Un DAS28 de remisión o baja actividad de enfermedad se considerará como **buena respuesta al tratamiento biológico**; un DAS28 de moderada o alta actividad, efectos adversos a los fármacos biológicos que hayan causado un cycling o switch o la necesidad de aumentar la dosis del fármaco se considerarán como **mala respuesta terapéutica**.

Los medicamentos biológicos utilizados fueron: etanercept de 50mg semanal por vía subcutánea, infliximab de 200mg cada 8 semanas y rituximab de 1g en 2 dosis espaciadas por 14 días.

Los pacientes continuadores en terapia biológica fueron controlados de forma trimestral y semestral para una analítica laboratorial que incluye: hemograma, PCR, examen de orina, transaminasas, bilirrubina, proteínas totales y fraccionadas, urea y creatinina. La información recolectada será procesada en el paquete estadístico SPSS v. 29.0.

#### **e. Plan de análisis de datos:**

Diseño de cohorte retrospectivo de acuerdo con el esquema del apartado 8.a.

#### **El plan de análisis:**

Se analizarán las variables demográficas (edad, sexo, procedencia); clínicas (IMC normal, sobrepeso u obesidad; terapia biológica recibida con antiTNFs o rituximab), reacciones adversas al tratamiento biológico (infecciones, intolerancia oral, rash, transaminitis); analíticas (DAS28, PCR, VSG), grado

de respuesta al tratamiento biológico (buena respuesta o mala respuesta terapéutica), tiempo transcurrido entre diagnóstico de AR e inicio de terapia biológica.

La población fue dividida entre aquellos con AR que recibieron terapia biológica e IMC normal y otro grupo con AR en terapia biológica e IMC elevado.

#### **A. Registro y procesamiento de datos**

Los datos recolectados, se registrarán en una ficha de registro elaborada por el autor y que se utilizará para la elaboración de la base de datos en el programa Excel y se procesarán en el programa SPSS V.29.0.

#### **B. Estadística Descriptiva:**

Los resultados de la terapia biológica en los pacientes con artritis reumatoide serán presentados en tablas de frecuencias de doble entrada con el fin de plasmar los hallazgos en frecuencias absolutas y relativas.

#### **C. Inferencia estadística:**

Se contabilizarán el número de fallas terapéuticas en cada grupo y luego se realizará el análisis con la prueba de chi cuadrado para verificar la asociación entre el IMC y la respuesta a la terapia biológica en los pacientes con AR. Además, se obtendrá el Riesgo Relativo RR.

#### **f. Aspectos éticos:**

Se solicitará la aprobación del Comité de Ética de la UPAO y del Hospital. Por ser un estudio retrospectivo, no se requiere de consentimiento informado. Para la revisión de las historias clínicas, se asegurará la codificación de cada una de ellas para asegurar la privacidad del paciente y confidencialidad de los datos.

## 9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Se realizará en un periodo de 12 meses y de acuerdo con las siguientes etapas (ver capítulo I, punto 7).

N°	Etapas	Tiempo	MES												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Elaboración del proyecto		■	■	■	■	■	■							
2	Presentación del proyecto								■	■					
3	Revisión bibliográfica				■	■	■								
4	Reajuste y validación de instrumentos						■	■							
5	Trabajo de campo y captación de información						■	■	■						
6	Procesamiento de datos										■				
7	Análisis e interpretación de datos											■			
8	Elaboración del informe												■		
9	Presentación del informe													■	
10	Sustentación														■

## 10. PRESUPUESTO DETALLADO

El financiamiento del presente trabajo será cubierto en su totalidad por el autor.

BIENES Y MATERIALES				
Código MEF	Recursos	Cantidad	Unidad	Total
2 . 3 . 1 5 . 1 1	USB	02	65.00	130.00
2 . 3 . 1 5 . 1 2	Papel bond A4	300	0.10	30.00
2 . 3 . 1 5 . 1 2	Bolígrafo	8	1.50	12.00
2 . 3 . 1 5 . 1 2	Resaltador	3	2.00	6.00
2 . 3 . 1 5 . 1 2	Corrector	2	2.50	5.00
Sub Total				183.00

SERVICIOS				
Código MEF	Recursos	Cantidad	Unidad	Total
2 . 3 . 2 7 . 11 6	Impresiones a color	50	0.50	25.00
2 . 3 . 2 7 . 11 6	Impresiones en negro	120	0.10	12.00
2 . 3 . 2 7 . 11 99	Fotocopia	200	0.10	200.00
2 . 3 . 2 7 . 11 99	Espiralados	4	5.00	20.00
2 . 3 . 2 7 . 11 6	Encuadernado	3	60.00	180.00
2 . 3 . 2 2 . 2 3	Internet x mes	12	60.00	720.00
2 . 3 . 2 2 . 2	Telefonía x mes	12	29.00	348.00
2 . 3 . 2 2 . 1 1	Energía eléctrica x mes	12	30.00	360.00
Total				1865.00

### Resumen

Descripción	Sub. total	Total
Bienes y materiales	183.00	
Servicios	1865.00	
Total		2,048.00

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky G, McInnes IB, O'Dell JR. Firestein Y Kelley. Tratado de Reumatología. 11th ed. Elsevier; 2022. 1236p.
2. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS, Van der Heijde D, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 761p.
3. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS, Van der Heijde D, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 763p.
4. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS, Van der Heijde D, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 771p.
5. Artritis reumatoide [Internet]. Who.int. [cited 2024 May 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis>.
6. Se estima que en el Perú cada año se diagnostican más de 100 casos nuevos de artritis reumatoidea [Internet]. Gob.pe. [cited 2024 May 18]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/27840-se-estima-que-en-el-peru-cada-ano-se-diagnostican-mas-de-100-casos-nuevos-de-artritis-reumatoidea>.
7. Blüher M. Metabolically healthy obesity. Endocr Rev [Internet]. 2020;41(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>.
8. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky G, McInnes IB, O'Dell JR. Firestein Y Kelley. Tratado de Reumatología. 11th ed. Elsevier; 2022. 1182-1183 p.
9. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. [cited 2024 May 17]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
10. Minsa: 15 millones de personas tienen sobrepeso y obesidad [Internet]. Gob.pe. [cited 2024 May 17]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/634511-minsa-15-millones-de-personas-tienen-sobrepeso-y-obesidad>.
11. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS, Van der Heijde D, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 773p.
12. Son KM, Kang SH, Seo YI, Kim HA. Association of body composition with

- disease activity and disability in rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2021;36(1):214–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2019.006>
13. Vallejo-Yagüe E, Burkard T, Finckh A, Burden AM. Comparative effectiveness of biologics in patients with rheumatoid arthritis stratified by body mass index and sex: a cohort study in SCQM [Internet]. *bioRxiv*. 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2022.09.30.22280396>.
  14. Schäfer M, Meißner Y, Kekow J, Berger S, Remstedt S, Manger B, et al. Obesity reduces the real-world effectiveness of cytokine-targeted but not cell-targeted disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020;59(8):1916–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez535>.
  15. Novella-Navarro M, Genre F, Hernández-Breijo B, Remuzgo-Martínez S, Martínez-Feito A, Peiteado D, et al. Obesity and response to biological therapy in rheumatoid arthritis: the role of body mass index and adipose tissue cytokines. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/a9gskx>.
  16. Vasileiadis GK, Lundell A-C, Zhang Y, Andersson K, Gjertsson I, Rudin A, et al. Adipocytokines in untreated newly diagnosed rheumatoid arthritis: Association with circulating chemokines and markers of inflammation. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(2):325. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11020325>.
  17. Targońska-Stępnia B, Grzechnik K. Adiponectin and Leptin as biomarkers of disease activity and metabolic disorders in rheumatoid arthritis patients. *J Inflamm Res* [Internet]. 2022;15:5845–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/jir.s380642>.
  18. Zhang Y, Peltonen M, Andersson-Assarsson JC, Svensson P-A, Herder C, Rudin A, et al. Elevated adiponectin predicts the development of rheumatoid arthritis in subjects with obesity. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2020;49(6):452–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2020.1753808>.
  19. Zhang Y, Johansson L, Andersson-Assarsson J, Taube M, Peltonen M, Svensson P-A, et al. Adiponectin associates with rheumatoid arthritis risk in

- overweight and obesity independently of other adipokines. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(13):2791. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10132791>.
20. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky G, McInnes IB, O'Dell JR. Firestein Y Kelley. *Tratado de Reumatología*. 11th ed. Elsevier; 2022. 1236 p.
  21. Hochberg MC, Gravallesse EM, Smolen JS, Van der Heijde D, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 756p.
  22. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky G, McInnes IB, O'Dell JR. Firestein Y Kelley. *Tratado de Reumatología*. 11th ed. Elsevier; 2022. 1181 p.
  23. Balsa Criado A, Díaz Gonzáles F. *Tratado de Enfermedades Reumáticas*. España: Editorial Médica Panamericana; 2022. 391 p.
  24. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;110(102400):102400. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>
  25. Bilski J, Schramm-Luc A, Szczepanik M, Mazur-Biały AI, Bonior J, Luc K, et al. Adipokines in rheumatoid arthritis: Emerging biomarkers and therapeutic targets. *Biomedicines* [Internet]. 2023;11(11):2998. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11112998>.
  26. Novella-Navarro M, Genre F, Hernández-Breijo B, Remuzgo-Martínez S, Martínez-Feito A, Peiteado D, et al. Obesity and response to biological therapy in rheumatoid arthritis: the role of body mass index and adipose tissue cytokines. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/a9gskx>.
  27. Lei Q, Yang J, Li L, Zhao N, Lu C, Lu A, et al. Lipid metabolism and rheumatoid arthritis. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1190607>.
  28. Letarouilly J-G, Flipo R-M, Cortet B, Tournadre A, Paccou J. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2021;13:1759720X2110150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1759720x211015006>.
  29. Balsa Criado A, Díaz Gonzáles F. *Tratado de Enfermedades Reumáticas*.

- España: Editorial Médica Panamericana; 2022. 398 p.
30. Balsa Criado A, Díaz Gonzáles F. Tratado de Enfermedades Reumáticas. España: Editorial Médica Panamericana; 2022. 399-400 p.
31. Balsa Criado A, Díaz Gonzáles F. Tratado de Enfermedades Reumáticas. España: Editorial Médica Panamericana; 2022. 401 p.
32. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. 2010.
33. Prevención de la obesidad [Internet]. Paho.org. [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>.
34. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023;82(1):3–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.

## 12. ANEXOS

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Marcar o llenar según corresponda.

Fecha: .... / .... / 202....

Código	H.CI.			
Edad: _____ años	Sexo: (F) (M)	Procedencia natal:		
PCR:	VSG:	DAS28:		
PESO:	IMC:	( ) NORMAL	( ) SOBREPESO	( )
TALLA:				
TIEMPO DE ENF HASTA INICIO DE BIOLÓGICO:	( ) AÑOS	( ) MESES		
BIOLÓGICO UTILIZADO:	ETANERCE PT ( )	INFLIXIMAB ( )	RITUXIMAB ( )	
DOSIS / FRECUENCIA:				
TIEMPO ADMINISTRADO:	( ) AÑOS	( ) MESES		
REACCIONES ADVERSAS A LA TERAPIA BIOLÓGICA:	RASH ( )	INTOLERAN CIA ORAL ( )	TRANSAMINI TIS ( )	OTROS ( )

## Tablas, gráficos

Tabla 1. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de 2010 de American College of Rheumatology/European League against Rheumatism

Afectación articular	(0 - 5)
1 articulación mediana o grande	0
2-10 articulaciones medianas o grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
Serología	(0 - 3)
FR negativo Y de ACPA negativos	0
FR positivo-bajo O de ACPA positivos-bajos	2
FR positivo-alto O de ACPA positivos-altos	3
Reactantes de fase aguda	(0 - 1)
CRP normal Y VSG normal	0
CRP anómala O VSG anómala	1
Duración de los síntomas	(0 - 1)
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Tabla 2. Disease Activity Score (DAS28) - PCR / VSG para Artritis Reumatoide

Rango	Actividad de enfermedad
< 2.6	Remisión
≥ 2.6 a < 3.2	Leve
≥ 3.2 a ≤ 5.1	Moderado
> 5.1	Elevado