

Obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal

Camila Estay H.¹, Daniela Simian M.^{2,a}, María José Escaffi F.³,
Carolina Figueroa C.⁴, Patricio Ibáñez L.⁴, Jaime Lubascher C.⁴,
Udo Kronberg⁵, Lilian Flores P.^{2b} y Rodrigo Quera P.⁴

Obesity and inflammatory bowel disease

Incidence of obesity is rising worldwide, Chile is no exception with obese patients representing up to one third of general population. This parallels with increasing prevalence of inflammatory bowel disease (IBD). Contrary to conventional belief, comorbidity is high (15-40%), where both diseases present with chronic inflammation and dysbiosis which alters intestinal barrier. Causality between obesity and IBD is difficult to establish and evidence is scarce to determine association. Obesity would be a risk factor for IBD, particularly in Crohn's Disease (CD), females and obesity at young age. Other than body mass index (BMI), visceral adipose tissue (VAT) has been recently determined as the best indicator of metabolic and endocrine consequences of obesity. Increasing values of VAT have been related to complicated IBD and worst prognosis. On IBD-related therapy, increasing BMI has been related to suboptimal doses and in biologic therapy, obesity raises the probability of flares, loss of response and therapy optimization. Obese patients require IBD-related surgery before non-obese patients and present more postoperative complications. Similarly, VAT is an independent risk factor for postoperative recurrence in CD. Altogether this evidence suggests that obesity does have an influence on IBD, therefore, multidisciplinary healthcare providers should prevent, educate and intervene actively in obesity in order to improve results in intestinal disease.

Key words: Inflammatory bowel disease; visceral adipose tissue; obesity; Crohn's disease; ulcerative colitis

Resumen

La obesidad ha ido aumentando progresivamente a nivel mundial. Chile no es la excepción, donde un tercio de la población es obesa. Así mismo, la incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) también ha ido en aumento. La comorbilidad entre obesidad y EII es alta (15-40%) donde ambas presentan inflamación crónica y dentro de su patogenia tienen en común la disbiosis, que altera la función de barrera intestinal. Establecer una asociación de causalidad es difícil y la evidencia es escasa en relación a su asociación. La obesidad puede ser considerada como factor de riesgo para EII, particularmente en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC), mujeres y obesidad temprana. Además, se ha establecido que el tejido adiposo visceral (TAV) es mejor indicador de las consecuencias metabólicas de la obesidad en comparación al índice de masa corporal (IMC) y se ha asociado a EII más complicada y peor evolución natural. Con respecto a la terapia, los pacientes con mayor IMC tienen con mayor frecuencia, dosis subóptima de los fármacos, y en terapia biológica, la obesidad aumenta la probabilidad de crisis, pérdida de respuesta al fármaco u optimización de la terapia. Los pacientes obesos requieren cirugía relacionada a EII antes que los pacientes no obesos, presentan más complicaciones postoperatorias y el TAV es un factor de riesgo independiente para recurrencia postoperatoria en EC. Todos estos resultados sugieren que la obesidad influye en la EII, por lo que una intervención activa y multidisciplinaria pudiese mejorar también los resultados en la enfermedad intestinal.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; tejido adiposo visceral; obesidad; Enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa.

¹Becada de Medicina Interna Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

²Subdirección de Investigación, Dirección Académica. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

³Centro de Nutrición y Bariátrica. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Gastroenterología, Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁵Unidad de Coloproctología, Departamento de Cirugía, Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^aEnfermera de Investigación.

^bEnfermera de Enlace.

Recibido: 28 de julio de 2017
Aceptado: 13 de agosto de 2017

Correspondencia a:

Rodrigo Quera Pino
Dirección: Estoril 450,
Las Condes, Santiago,
Chile.

Tel.: [+56 2]
26108048
rquera@clc.cl

Artículo de Revisión

Introducción

La obesidad definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ha sido denominada la epidemia del siglo XXI, existiendo 600 millones de obesos en el mundo. En los últimos 30 años se ha duplicado su prevalencia, principalmente en países en vías de desarrollo, y no existe país en el que haya disminuido¹. En Chile las cifras son similares a las de países industrializados, alcanzando 27% de obesidad y 40% de sobrepeso con un incremento importante entre los años 2000 y 2010². Así mismo, la incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) también ha ido en aumento y en la actualidad representa 0,5% de la población mundial. El aumento ha sido especialmente marcado en regiones donde hasta hace algunos años era poco frecuente, como Asia, Sudamérica y el sur y este de Europa³⁻⁵. Aunque en Chile no existen datos sobre la prevalencia e incidencia de la EII, una publicación de Simian y cols., estableció que en los últimos años ha habido un aumento en el número de casos de colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC)⁶.

La EII es multifactorial, no obstante, al considerar los cambios epidemiológicos del último tiempo y que los inmigrantes de zonas de baja prevalencia a países de alta prevalencia tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad y en forma más precoz, parece ser que los factores ambientales o exposoma tienen gran relevancia^{7,8}. Entre estos factores se encuentran el hábito tabáquico, la mejoría en la higiene, la falta de lactancia materna, exposición a infecciones, fármacos (antibióticos, antiinflamatorios), estrés, alteraciones del sueño y dieta. Este último factor también conocido como dieta occidental (alta en grasas, carnes rojas, carbohidratos refinados, pobre en fibra, frutas y verduras) está asociado a mayor obesidad, por lo que podría estar implicado en la patogénesis de la EII^{9,10}. Más aún, tanto la obesidad como la EII son factores de riesgo conocidos para cáncer de colon, por lo que la población que presenta ambas condiciones debiese ser monitorizada más estrictamente¹¹⁻¹³.

Hace años existe evidencia de que el tejido adiposo no es inerte, sino un órgano endocrino en el que hormonas reguladoras y contrarreguladoras de la saciedad y el apetito interactúan para mantener la homeostasis. Cuando se pierde este balance se acumula tejido adiposo, produciendo una respuesta inflamatoria local, aumentando la producción de sustancias que llevan a un estado proinflamatorio crónico (aumento en TNF- α , IL-1, IL-6, proteína C reactiva, entre otras)^{13,14}.

Dado que la obesidad se ha asociado a la evolución y patogénesis de otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la artritis psoriática, es que el objetivo de esta revisión es dar a conocer las

interacciones entre EII y obesidad. Específicamente en relación a su epidemiología, fisiopatología, evolución de la enfermedad, alteraciones en los fármacos utilizados en el manejo de la EII, resultados quirúrgicos y el efecto del tratamiento de la obesidad en EII.

Epidemiología

En el primer estudio epidemiológico de una cohorte francesa de pacientes con EII entre 1974 y el 2000, sólo 3,6% de los pacientes presentaba sobrepeso u obesidad. Esta cifra ha ido variando en los últimos años y en la actualidad sólo 3% de los pacientes se encuentra desnutrido y entre 15-40% tiene obesidad o sobrepeso¹⁵⁻¹⁷. Más aún, Moran y cols. evaluaron la tendencia en el IMC de ingreso a estudios randomizados de los pacientes con EC entre los años 1991 y 2008 en un total de 10.282 pacientes, mostrando que el IMC promedio aumentó significativamente de 20 a 27 kg/m²⁽¹⁸⁾.

Esta tendencia también ha afectado a la población pediátrica. En Estados Unidos, donde existen altos índices de obesidad, se describió que 30% de los niños con EII son obesos (porcentaje similar a la población general) y de ellos, 20-30% de los pacientes con CU y 10% de los con EC tienen sobrepeso al momento del diagnóstico^{17,19}.

Obesidad como factor de riesgo para EII

Dado que existe una alta frecuencia de pacientes obesos con EII, es que se ha intentado relacionar la obesidad en la patogenia de esta enfermedad. En un estudio prospectivo multicéntrico EPIC no hubo asociación entre la incidencia de EII y obesidad, luego de ajustar por variables como hábito tabáquico, actividad física e ingesta calórica²⁰. Posteriormente, en el "Nurses Health Study II", determinando la incidencia de EII en una población exclusivamente de mujeres, se objetivó que tanto la obesidad temprana (a los 18 años), como el aumento de peso desde los 18 años al momento del diagnóstico (aumento $> 13,6$ kg *versus* aumento $< 2,3$ kg), aumenta 2 y 1,5 veces el riesgo de presentar EC, respectivamente. Esta relación no fue así para pacientes con CU²¹. Otro estudio danés, cuyo objetivo fue determinar la incidencia de EII en una cohorte de 75.000 mujeres, mostró que la obesidad (basada en el peso pre-embarazo) aumentó en 1,9 veces el riesgo de EC, no así de CU²². Por lo que, si la obesidad tiene un rol en la incidencia de EII, hay que considerar que esto ocurre en pacientes con EC y que factores como el género femenino y la temporalidad en la que aparece la obesidad son determinantes en el riesgo.

Otro punto interesante en el estudio realizado por

Khalili y cols., fue que la relación cintura/cadera $\geq 0,83$ aumentaba en 1,6 veces el riesgo de EC²¹. La importancia de esta relación es que refleja el tejido adiposo visceral (TAV), el que actualmente se sabe es metabólicamente activo y es un mejor indicador de las consecuencias metabólicas de la obesidad en comparación al IMC^{23,24}.

Patogenia en EII y obesidad

El tracto gastrointestinal se encuentra altamente expuesto y colonizado por bacterias, sin embargo, la infección o traslocación bacteriana es muy poco frecuente, excepto con bacterias altamente patógenas o enfermedades intercurrentes. Esta protección está dada por la inmunidad innata integrada por la barrera natural del epitelio y por la producción de defensinas (reguladas por el gen NOD2 *nucleotide-binding oligomerisation protein 2*). Hasta 30% de los pacientes con EC presenta una mutación en el gen NOD2, lo que en parte podría explicar la alteración en la tolerancia a la flora comensal y el aumento de infecciones por enteropatógenos²⁵.

Los cambios en la dieta también alteran la microbiota intestinal. De Filippo y cols., compararon la microbiota de niños italianos *versus* niños de la zona rural de África subsahariana (edades entre 1-6 años) y objetivaron que el perfil de bacterias era bastante similar hasta los 2 años (probablemente determinado por la lactancia materna). Sin embargo, en niños mayores expuestos a distinta dieta (dieta occidental *versus* alta en fibra), las cepas de bacterias variaban en forma significativa donde los niños africanos mostraban mayor concentración de Bacteroidetes y depleción de Firmicutes²⁶. Esta alteración en la microbiota intestinal es un factor común tanto para la patogenia de la EII como para los efectos inflamatorios del tejido adiposo en obesidad.

Por otro lado, se ha establecido que la interacción de la microbiota según los distintos perfiles genéticos de susceptibilidad que tiene un individuo, podría influir en la alteración de la flora intestinal, ya que habría una selección de bacterias más “obesogénicas” con predominio de aquellas relacionadas al metabolismo de los carbohidratos¹⁵. Dado que la disbiosis es un factor predisponente para ambas patologías tanto en sus repercusiones metabólicas como endocrinas, parece fundamental considerar este factor a pesar de que la evidencia aún es escasa para establecer direccionalidad entre obesidad y EII.

Tejido adiposo visceral (TAV) en la EII

En la EC existe proliferación del tejido adiposo adyacente al tejido inflamado que ha sido denominado

en diferentes artículos como “*creeping fat*”, sin tener traducción al español²⁷. Este hallazgo radiológico es característico de la enfermedad y se correlaciona con el grado de inflamación transmural, presencia de úlceras, estenosis y grosor de la pared intestinal. Su rol en la EC aún es motivo de investigación, sin embargo, se ha establecido que los pacientes con EC tienen mayor cantidad de grasa visceral que los controles sanos y el aumento en la expresión de genes inflamatorios es similar a la de los obesos^{28,29}. En la EC, la grasa mesentérica es aún más inmunológicamente activa que el TAV de pacientes sin esta patología, siendo el principal productor de citoquinas proinflamatorias, y su volumen se correlaciona directamente con los niveles circulantes de IL-6. Además, en pacientes con EC activa, aumenta la expresión génica de TNF- α e, IL-1, IL-6 y PCR en el TAV^{15,16}.

Existen distintas formas de medir el TAV, las más estudiadas hasta ahora son la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM). Los puntos de corte para definir obesidad son variables de acuerdo a la etnia, edad y género. Sin embargo, los estudios de imagen no siempre están disponibles y en el caso de la TC, no exentos de radiación, por lo que han surgido alternativas como la bioimpedanciometría con una buena correlación en la medición del TAV³⁰. Otro medidor indirecto que es fácil de realizar es el índice cintura-cadera (obesidad hombres ≥ 102 cm, mujeres ≥ 88 cm), por lo que es una variable que debiese ser estandarizada en la consulta ambulatoria al igual que el peso y la talla³¹.

Obesidad y evolución de la EII

Los resultados con respecto a obesidad y evolución de la EII aún son controversiales, probablemente porque se basan en estudios retrospectivos con diferentes criterios de inclusión de pacientes con CU o EC, incluyendo diferentes fenotipos y métodos utilizados para evaluar el estado nutricional y cómo éste podría influenciar la evolución de la EII. Por un lado, Blain y cols., determinaron que la obesidad era un factor asociado a EC más grave, ya que la frecuencia de enfermedad perianal, hospitalizaciones y enfermedad activa era significativamente mayor en estos pacientes³². Por otro lado, existen estudios, en los que el efecto de la obesidad sobre la evolución de la EII pareciera ser incluso favorable. En el primero, realizado el 2006, no hubo diferencias según IMC en pacientes que requerían escalar en terapia médica o cirugías relacionadas con EII³³. Posteriormente, en forma observacional se describió que los pacientes obesos con EC presentaban menos enfermedad penetrante, sin diferencias entre otras formas de EC complicada³⁴. En el tercer estudio, que incluyó 1.494 pacientes con

Artículo de Revisión

EII, tampoco hubo diferencias según si los pacientes se encontraban bajo peso, eutróficos o sobrepeso con respecto a cirugía en EII, hospitalizaciones o atenciones en servicio de urgencia³⁵. Finalmente, Flores y cols., establecieron que los pacientes obesos tenían menos frecuencia de cirugía y necesidad de escalar a terapia biológica en comparación a los pacientes eutróficos. En todos estos estudios, indirectamente se puede inferir que los pacientes obesos tendrían una EII menos grave, por lo que su pronóstico sería mejor que los pacientes eutróficos³⁶.

Sin embargo, como se ha mencionado previamente, el IMC no es confiable como indicador de obesidad y sobretodo como predictor de grasa visceral. Tanto en adultos como en pacientes pediátricos se ha establecido que el TAV aumenta la probabilidad de enfermedad complicada, ya sea por aumento en el número de cirugías, de hospitalizaciones relacionadas con EII, fenotipo penetrante o fistulizante, índices de actividad más altos y menos tiempo desde el diagnóstico a la primera cirugía³⁷⁻³⁹. En estos estudios el TAV se midió utilizando TC y, considerando que entre 4-11% de los pacientes con EII va a estar expuesto a una dosis alta de radiación, no sería un examen recomendado de rutina⁴⁰. Recientemente, Büning y cols., realizaron un estudio prospectivo en el que compararon a 31 mujeres con EC en remisión con 19 controles similares en edad e IMC, midiendo el TAV con RM. De este estudio se concluyó que las pacientes con EC tenían mayor cantidad de TAV *versus* los controles y que al comparar pacientes con remisión de largo (> 3 años) y corto plazo (< 3 años) eran estos últimos los con mayor TAV. Además, en el seguimiento se mostró que las pacientes con mayor TAV presentaban EC más activa²⁸. Según esto, la obesidad medida por TAV es un factor asociado a peor evolución de la EII.

Fármacos en EII y obesidad

En EII, se ha establecido que la efectividad de los tiopurínicos (AZT y 6-MP) en el control de la enfermedad tiene relación con alcanzar niveles óptimos de metabolitos en sangre, específicamente de 6-tioguanina (niveles terapéuticos entre 230-450 pmol/8x10⁸ glóbulos rojos). Considerando que la obesidad altera la distribución de ciertos fármacos como antibióticos y anticonvulsivantes, habría que pensar que la distribución de tiopurínicos también podría verse afectada. Poon y cols., evaluaron las diferencias entre niveles de metabolitos e IMC, objetivando que a mayor IMC más probabilidad de niveles subterapéuticos de 6-Tioguanina (por cada 5 kg/m² de aumento de IMC había una disminución del 8% de los niveles) y mayor proporción de metabolitos inactivos independiente de

la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y de la dosis de fármacos⁴¹. Sin embargo, en este estudio no se evaluó la relación entre niveles subóptimos y actividad de enfermedad.

Cuando aparecieron los agentes biológicos como parte del arsenal terapéutico de EII, hubo un punto de inflexión en la evolución de los pacientes al demostrar su capacidad en modificar el curso de la enfermedad. Se ha planteado que la efectividad de estos fármacos podría estar disminuida en pacientes obesos, ya que el estado proinflamatorio eleva los niveles de TNF- α circulante, actuando como secuestrador del fármaco^{15,16}.

Dentro de estos fármacos infliximab (IFX) es el único biológico que se ajusta por peso y su distribución es en el intravascular, por lo cual la dosis no debiese ser afectada. Sin embargo, existen estudios que demuestran una disminución de la efectividad de IFX en pacientes obesos, donde más que la farmacocinética es la farmacodinamia la que estaría alterada. En un estudio retrospectivo, Harper y cols., mostraron que en pacientes con EC vírgenes a terapia biológica que iniciaban IFX, la obesidad aumentaba 3 veces la probabilidad de crisis o pérdida de respuesta al fármaco, siendo el único factor significativo al ajustar por otras variables conocidas de falla de tratamiento como cirugía previa, uso de corticoides, duración de enfermedad y manifestaciones extraintestinales⁴².

La obesidad como factor influyente en la respuesta a tratamiento es aún más notoria con el uso de adalimumab, ya que se administra en dosis fija subcutánea y se ha demostrado que los pacientes obesos (IMC > 35 kg/m²) requerían una optimización de la terapia (aumento en la dosis del fármaco o disminución de la frecuencia) en 40% *versus* 20% en pacientes no obesos (IMC < 25 kg/m²)⁴³. De la misma manera, en un estudio prospectivo, un IMC de 25 (rango: 15-42) *vs* 23 (16-33) fue un factor independiente para aumento en la dosis de adalimumab⁴⁴.

Paralelamente, en un estudio prospectivo realizado en Japón se estableció que en pacientes con EC activa el uso de IFX se correlacionaba con aumento del IMC y disminución del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (*Crohn's disease activity index-CDAI*), especialmente en pacientes desnutridos (IMC < 18,5 kg/m², 42% de los pacientes) que eran aquellos que tenían mayores índices de CDAI previo al inicio de terapia y mayor compromiso de intestino delgado⁴⁵. A partir de esto es posible inferir que los pacientes desnutridos están gravemente enfermos y como respuesta a la terapia biológica hay curación de la mucosa con recuperación de la malabsorción intestinal. Sin embargo, en esta cohorte no había pacientes con sobrepeso u obesidad, por lo que la influencia de IFX en el peso en estos pacientes debe ser evaluada.

Un factor determinante en el tratamiento es la exposición a drogas, donde los pacientes obesos presentan dosificación subóptima más frecuente que los pacientes no obesos. Esto se evidenció tanto para tiopurínicos (azatioprina 1,1 mg/kg en obesos tipo III *versus* 1,7 mg/kg en el resto de los pacientes) como en terapia biológica (Infliximab 4 mg/kg en obesos tipo III *versus* 7 mg/kg en el resto de los pacientes)³⁵.

Cirugía, obesidad y EII

Entre 50-80% de los pacientes con EC podría requerir de una cirugía durante la evolución de su enfermedad, la mitad dentro de los primeros 10 años^{5,46}. La recurrencia postoperatoria es frecuente, 40% si se considera la recurrencia clínica, pero puede llegar a 97,5% para recurrencia endoscópica dentro de los primeros 2 años de la cirugía. Existen factores de riesgo establecidos como el hábito tabáquico (duplica el riesgo), la indicación de cirugía por enfermedad penetrante, cirugías previas, plexitis mientérica en mucosa proximal, entre otros⁴⁷. Entendiendo que la grasa visceral se ha establecido como un marcador de enfermedad complicada, también se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para recurrencia postoperatoria en EC, aumentando en 8 veces el riesgo de recurrencia endoscópica y en 3 veces la recurrencia clínica⁴⁸. Recientemente, Holt y cols., han confirmado, en un estudio prospectivo, el rol de la grasa visceral en el riesgo de recurrencia endoscópica a 18 meses, confirmando la necesidad de manejar esta variable junto en el hábito tabáquico como estrategias no farmacológicas para evitar la recurrencia de la enfermedad⁴⁹.

Otro factor determinante es que los pacientes obesos requieren de cirugía antes que los no-obesos (2 años *versus* 21 años) y hay más complicaciones postoperatorias. Malik y cols., objetivaron que 64% de los obesos tuvieron complicaciones postoperatorias *versus* 41% en los no-obesos y que por cada unidad que aumentaba el IMC, aumentaba 7% el riesgo de un mal resultado quirúrgico^{33,50}. En dos revisiones sistemáticas se estableció que la obesidad es un factor de riesgo para conversión a cirugía abierta y más complicaciones postoperatorias, específicamente infección de herida operatoria y hernia incisional. Más aún, en pacientes con CU que se sometieron a proctocolectomía total más reservorio ileoanal, los obesos presentaron más complicaciones postoperatorias (80% *versus* 64%), siendo las complicaciones del reservorio las más significativas (61% en obesos *versus* 26% en no obesos)^{15,16}.

Además, en pacientes EC, la obesidad visceral (área de grasa visceral > 130 cm²) presenta 3 veces

más riesgo de complicaciones postoperatorias, tiempos quirúrgicos más prolongados, mayores pérdidas sanguíneas, mayor longitud de intestino resecaado y mayor íleo postoperatorio⁵¹.

Tratamiento de obesidad y resultados en EII

Con la evidencia expuesta previamente, se establece que la obesidad es un factor que influye en la EII, por lo que su tratamiento pudiese mejorar también los resultados en la enfermedad intestinal. En psoriasis, similar sustrato autoinmune que EII, se demostró que en los pacientes que presentaban una pérdida de peso > 10%, 58% se mantenía con mínima actividad de la enfermedad en comparación a 23% en los pacientes que no lograban perder más de 5%. De hecho, una pérdida mayor de 5% del peso se consideró como efectiva, siendo 4 veces más probable entrar en remisión de la artritis psoriática⁵². No existen estudios similares en EII, sin embargo, parece fundamental un enfoque multidisciplinario con derivación activa a nutriólogos y nutricionistas de aquellos pacientes obesos y con sobrepeso.

Considerando la estrategia quirúrgica, una revisión sistemática reciente (43 pacientes con EII sometidos a distintos tipos de cirugías bariátricas), determinó que en pacientes seleccionados (con EII inactiva y de preferencia con cirugías exclusivamente gástricas), los procedimientos bariátricos son seguros y efectivos con una pérdida de exceso de peso de 71%, similar a la población sin EII. La evidencia con respecto a la evolución de la EII en relación a la pérdida de peso es aún no es concluyente, ya que de los 29 pacientes en seguimiento, 47% obtuvo remisión clínica de enfermedad, pero 16% se activó⁵³.

Finalmente, las terapias farmacológicas han sido escasamente estudiadas en pacientes con EII. Dentro de los fármacos aprobados para la pérdida de peso se encuentran la fentermina, topiramato, naltrexona, liraglutide y bupropion, logrando que entre 50 a 75% de los pacientes alcance una pérdida de peso equivalente a 5%. En estudios murinos, el topiramato ha demostrado disminuir la frecuencia de diarrea, aunque dentro de los efectos adversos se encuentra el aumento de litiasis renal. Además, un estudio pequeño en pacientes con EC demostró que el uso de naltrexona presentaba mayor frecuencia de remisión clínica y endoscópica, aunque asociado a un efecto antiinflamatorio más que por pérdida de peso⁵⁴. Sin embargo, faltan estudios prospectivos, randomizados y con un número adecuado de pacientes con EII que evalúen la efectividad de estos fármacos en la evolución de la actividad inflamatoria no sólo desde el punto de vista clínico sino también con biomarcadores y evaluación endoscópica de la mucosa.

Artículo de Revisión

Conclusión

La comorbilidad entre obesidad y EII es alta y ha ido aumentando en el tiempo, similar a lo que ocurre en la población general. Establecer una asociación de causalidad es difícil, sin embargo, ambas entidades comparten factores patogénicos, específicamente la disbiosis. Si se considera que la obesidad es un factor modificable, es fundamental prevenir e intervenir activamente, derivar en forma oportuna y educar a los pacientes continuamente.

Si bien la literatura es escasa en cuanto a la relación de obesidad y EII, actualmente los estudios han sido enfocados al rol del tejido adiposo visceral, planteando que la obesidad sería un marcador de enfermedad grave y un factor de falla en la respuesta al tratamiento. Considerando esta información, parece prudente realizar una evaluación del estado nutricional en el control ambulatorio de los pacientes con EII mediante el índice cintura-cadera o una bioimpedanciometría con el fin de optimizar el manejo de estos pacientes.

Referencias

- 1.- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27.
- 2.- Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> (Consultado el 10 de julio de 2017).
- 3.- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 942-51.
- 4.- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
- 5.- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.
- 6.- Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5267-75.
- 7.- Damas OM, Avalos DJ, Palacio AM, Gómez L, Quintero MA, Deshpande AR, et al. Inflammatory bowel disease is presenting sooner after immigration in more recent US immigrants from Cuba. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 303-9.
- 8.- Benchimol EI, Mack DR, Guttmann A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 553-63.
- 9.- Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6296-317.
- 10.- Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, Abalo R. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep* 2016; 68: 816-26.
- 11.- Huguet JM, Suárez P, Ferrer-Barceló L, Ruiz L, Monzó A, Durá AB, et al. Endoscopic recommendations for colorectal cancer screening and surveillance in patients with inflammatory bowel disease: Review of general recommendations. *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9: 255-62.
- 12.- Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 36-46.
- 13.- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017; 18: 715-23.
- 14.- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-45.
- 15.- 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.
- 16.- Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7868-81.
- 17.- Moran C, Sheehan D, Shanahan F. The changing phenotype of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 1619053.
- 18.- Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generating time-trend analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2949-56.
- 19.- Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr* 2007; 151: 523-7.
- 20.- Chan SS, Luben R, Olsen A, Tjonneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 575-82.
- 21.- Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Higuchi LM, Fuchs CS, Richter JM, et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 361-8.
- 22.- Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 843-55.
- 23.- Revelo XS, Luck H, Winer S, Winer DA.

- Morphological and inflammatory changes in visceral adipose tissue during obesity. *Endocr Pathol* 2014; 25: 93-101.
- 24.- Marcadenti A, de Abreu-Silva EO. Different adipose tissue depots: Metabolic implications and effects of surgical removal. *Endocrinol Nutr* 2015; 62: 458-64.
- 25.- Wang G, Stange EF, Wehkamp J. Host-microbe interaction: mechanisms of defensin deficiency in Crohn's disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 1049-57.
- 26.- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-6.
- 27.- Carbo AI, Reddy T, Gates T, Vesa T, Thomas J, González E. The most characteristic lesions and radiologic signs of Crohn disease of the small bowel: air enteroclysis, MDCT, endoscopy, and pathology. *Abdom Imaging* 2014; 39: 215-34.
- 28.- Büning C, von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, et al. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's Disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2590-7.
- 29.- Zulian A, Cancellato R, Micheletto G, Gentilini D, Gilardini L, Danelli P, et al. Visceral adipocytes: old actors in obesity and new protagonists in Crohn's disease? *Gut* 2012; 61: 86-94.
- 30.- Gómez-Ambrosi J, González-Crespo I, Catalán V, Rodríguez A, Moncada R, Valentí V, et al. Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. *Clin Nutr* 2017; S0261-5614 (17): 30034-1.
- 31.- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; 22 Suppl 3: 1-203.
- 32.- Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002; 21: 51-7.
- 33.- Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 482-8.
- 34.- Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Nguyen D, Sauk J, et al. Body mass index, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2304-10.
- 35.- Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2857-63.
- 36.- Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2436-45.
- 37.- Van Der Sloot KW, Joshi AD, Bellavance DR, Gilpin KK, Stewart KO, Lochhead P, et al. Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 82-8.
- 38.- Uko V, Vortia E, Achkar JP, Karakas P, Fiocchi C, Worley S, et al. Impact of abdominal visceral adipose tissue on disease outcome in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2286-91.
- 39.- Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 684-7.
- 40.- Estay C, Simian D, Lubascher J, Figueroa C, O'Brien A, Quera R. Ionizing radiation exposure in patients with inflammatory bowel disease: are we overexposing our patients? *J Dig Dis* 2015; 16: 83-9.
- 41.- Poon SS, Asher R, Jackson R, Kneebone A, Collins P, Probert C, et al. Body mass index and smoking affect thioguanine nucleotide levels in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 640-6.
- 42.- Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2118-24.
- 43.- Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 543-9.
- 44.- Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 335-41.
- 45.- Nakahigashi M, Yamamoto T. Increases in body mass index during infliximab therapy in patients with Crohn's disease: an open label prospective study. *Cytokine* 2011; 56: 531-5.
- 46.- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289-97.
- 47.- Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, Lolli E, Ascolani M, Ruffa A, et al. Post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective study at 5 years. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 489-94.
- 48.- Li Y, Zhu W, Gong J, Zhang W, Gu L, Guo Z, Cao, et al. Visceral fat area is associated with a high risk for early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2015; 17: 225-34.
- 49.- Holt DQ, Moore GT, Strauss BJ, Hamilton AL, De Cruz P, Kamm MA. Visceral adiposity predicts post-operative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1255-64.
- 50.- Malik TA, Manne A, Oster RA, Eckhoff A, Inusah S, Gutiérrez AM. Obesity is associated with poor surgical outcome in Crohn's Disease. *Gastroenterology Res* 2013; 6: 85-90.
- 51.- Ding Z, Wu XR, Remer EM, Lian L, Stocchi L, Li Y, McCullough A, et al. Association between high visceral fat area and postoperative complications in patients with Crohn's disease following

Artículo de Revisión

- primary surgery. *Colorectal Dis* 2016; 18: 163-72.
- 52.- 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.
- 53.- Shoar S, Shahabuddin Hoseini S, Naderan M, Mahmoodzadeh H, Ying Man F, Shoar N, et al. Bariatric surgery in morbidly obese patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 652-9.
- 54.- Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2088-97.