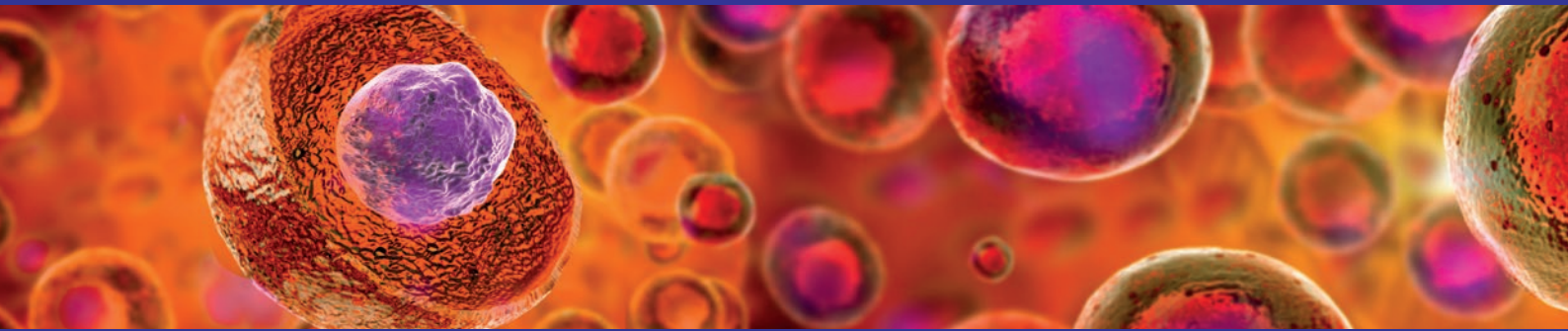


IMIDs

Revista Mexicana de
Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas



Volume 5 • Number 1 • 2025

Artículos de revisión

- | | |
|---|----|
| Papel de la ferroptosis en la enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Abraham Romero-Beltrán, Brandon Fisher-Bautista
y Gabriela Fonseca-Camarillo</i> | 1 |
| El yugo invisible de la enfermedad inflamatoria intestinal:
¿por qué debería ser reconocida como una enfermedad catastrófica?
<i>Gabriel Klimek-Albarrán, Daniela García-Alonso y Tomás Cortés-Espinosa</i> | 12 |



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

IMIDs

Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA
*Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

COEDITORES / COEDITORS

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA
*Especialidad: Ciencias Bioquímicas
Laboratorio de Oncoinmunología
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ
*Especialidad: Gastroenterología
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

DRA. DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA
*Especialidad: Dermatología
Grupo Clínico CATEI SC
Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias
Ciudad de México, México*

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ
*Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid, España*

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

DR. JORGE LUIS DE LEÓN RENDÓN
*Especialidad: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Especialidad: Coloproctología
Especialidad: Cirugía General
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México*

DRA. NALLELY BUENO HERNÁNDEZ
*Investigador en Ciencias Médicas de la
Dirección de Investigación
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México*

DRA. YOLANDA CORTÉS AGUILAR
*Especialidad: Endoscopia Gastrointestinal
Especialidad: Neurogastro/Motilidad
Doctorante Inv. Clínica Universidad de Guadalajara
Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

DR. ELÍAS ARTEMIO SAN VICENTE PARADA
*Especialidad: Gastroenterología / Motilidad Digestiva
Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México, México*

DRA. GABRIELA FONSECA CAMARILLO
*Especialidad: Ciencias Médicas
Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez
Ciudad de México, México*



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Los trabajos originales deberán ser enviados en su versión electrónica al siguiente correo electrónico:

permanyerp@permanyerp.com



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



Permanyerp
Mallorca, 310
08037 Barcelona (Cataluña), España
permanyerp@permanyerp.com

Permanyerp México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyerp.com



www.permanyerp.com

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867
Ref.: 11040AMEX251

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Publicaciones Permanyerp.

Papel de la ferroptosis en la enfermedad inflamatoria intestinal

Role of ferroptosis in inflammatory bowel disease

Abraham Romero-Beltrán^{1,2}, Brandon Fisher-Bautista^{1,3} y Gabriela Fonseca-Camarillo^{1*}

¹Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ²Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco; ³Programa de Maestría en Ciencias Químico Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn, caracterizadas ambas por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal con periodos de remisión y exacerbaciones. En su desarrollo se ven implicados diversos factores, tanto genéticos como ambientales e inmunitarios. Recientemente se ha descrito un nuevo mecanismo de muerte celular no apoptótica dependiente del hierro, denominada ferroptosis, que está involucrada en la fisiopatología de la EII, ya que genera estrés oxidativo y peroxidación lipídica, implicados en la exacerbación y la perpetuación del proceso inflamatorio. Los mecanismos relacionados con el proceso de ferroptosis pueden ser considerados como posibles dianas terapéuticas en la EII.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Ferroptosis. Inflamación.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis and Crohn's disease, which are characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal tract in periods of remission and exacerbations. Genetic, environmental and immunological factors are involved in their development and promote tissue damage. Recently, a new mechanism of iron-dependent non-apoptotic cell death, called ferroptosis, has been described, which is involved in the pathophysiology of IBD, mediated by oxidative stress and lipid peroxidation, and has been implicated in the exacerbation and perpetuation of the inflammatory process. The mechanisms related to the ferroptosis process can be considered as possible therapeutic targets in IBD.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Ferroptosis. Inflammation.

*Correspondencia:

Gabriela Fonseca-Camarillo
E-mail: gabrielafaster@gmail.com
2696-6867 / © 2024 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-10-2024

Fecha de aceptación: 28-11-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000053

Disponible en internet: 25-09-2025

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2025;99(1):1-11

www.IMIDSMexico.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un conjunto de trastornos inflamatorios crónicos que afectan al tracto gastrointestinal, siendo la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) las afecciones más representativas. La EII se caracteriza por alternar periodos de inflamación crónica con periodos de remisión y exacerbaciones, que conducen a un daño estructural progresivo en la mucosa intestinal¹. Fisiopatológicamente, la EII implica una compleja interacción de factores genéticos y ambientales, y una disfunción de la barrera epitelial intestinal que propicia una respuesta inmunitaria anormal y desregulada que con frecuencia genera estrés oxidativo y un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los mecanismos antioxidantes protectores del organismo². Este desequilibrio puede exacerbar el daño en la mucosa intestinal, perpetuando un círculo vicioso de inflamación y destrucción tisular, por lo que estas patologías son de difícil manejo y control³.

El estrés oxidativo crónico es un componente central de la fisiopatología de la EII, contribuyendo al daño celular a través de la peroxidación lipídica y la disfunción de proteínas y ADN. Estos procesos, a su vez, activan vías de muerte celular, como la apoptosis y la necroptosis, promoviendo la pérdida de la integridad epitelial⁴. Se ha observado que un aumento en la apoptosis de los enterocitos por exceso de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) puede comprometer la integridad de la barrera intestinal, favoreciendo la translocación bacteriana y exacerbando la respuesta inflamatoria^{2,5}, mientras que el aumento en la necroptosis del epitelio intestinal provoca una respuesta inflamatoria intensa debido a la liberación descontrolada de contenido celular en el microambiente intestinal⁵. Ambos mecanismos de muerte celular contribuyen de manera significativa a la disfunción del epitelio intestinal en la EII, y el estudio de formas emergentes de muerte celular es crucial para mejorar la comprensión de estas patologías.

En este contexto, la ferroptosis es un novedoso mecanismo de muerte celular regulada no apoptótica, caracterizada por una desregulación en el metabolismo del hierro, estrés oxidativo y acumulación de peróxidos lipídicos. Este proceso conlleva un daño en la membrana celular y la subsecuente muerte celular causada por el daño oxidativo^{6,7}. Dado que el estrés oxidativo y la acumulación de hierro son características comunes en la EII, la ferroptosis se ha identificado como un mecanismo que podría contribuir a la destrucción de

la barrera epitelial y la perpetuación de la inflamación, donde los niveles elevados de hierro y el estrés oxidativo contribuyen al deterioro de la barrera epitelial⁸.

La importancia emergente de la ferroptosis radica en su potencial papel dual en la EII. Por un lado, recientemente se ha observado que la inhibición de la ferroptosis puede mejorar la inflamación intestinal y proteger el epitelio de un daño excesivo. Por otro lado, la inhibición prolongada de este mecanismo podría favorecer la tumorigénesis, ya que la ferroptosis también desempeña un papel en la eliminación de células tumorales y en la prevención del cáncer colorrectal, que es una complicación importante en los pacientes con EII crónica^{9,10}.

Estos hallazgos sugieren que la ferroptosis no solo es relevante en la fisiopatología de la EII, sino que también podría convertirse en un objetivo terapéutico clave para modular la inflamación intestinal y prevenir complicaciones a largo plazo, como el cáncer colorrectal asociado a la colitis¹⁰.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo es revisar el mecanismo de la ferroptosis en el contexto de la EII, ya que el conocimiento de estas nuevas vías fisiopatológicas es crucial para una mejor comprensión de los fenómenos moleculares subyacentes en esta enfermedad e identificar nuevas oportunidades terapéuticas.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La EII es un grupo de trastornos inflamatorios crónicos que afecta predominantemente el tracto gastrointestinal. A pesar de los avances en su comprensión, su fisiopatología aún no está por completo elucidada. No obstante, se sabe que el desarrollo y la progresión de la EII son consecuencia de una interacción compleja de factores genéticos, ambientales, inmunitarios y microbiológicos. Estos factores contribuyen a una respuesta inmunitaria desregulada en la mucosa intestinal, desencadenando procesos inflamatorios crónicos que resultan en daño tisular¹¹.

La prevalencia de la EII ha aumentado en las últimas décadas, en particular en los países desarrollados, lo cual ha despertado un creciente interés en la investigación de sus mecanismos subyacentes^{12,13}.

Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

La etiopatogenia de la EII es compleja y muchos aspectos involucrados aún no están bien descritos, pero se conocen un amplio espectro de estos factores

y su interacción. Estas enfermedades crónicas están caracterizadas por una respuesta inmunitaria desregulada, tanto a la microbiota intestinal como en el desarrollo de autoinmunidad de un individuo genéticamente susceptible¹¹⁻¹⁴. El desarrollo de EII requiere una predisposición genética, sin embargo, los factores genéticos no explican en su totalidad la herencia de la EII, lo que sugiere una contribución significativa de factores ambientales¹⁵⁻¹⁷.

Factores genéticos

En los últimos 30 años se han realizado estudios en familiares y en gemelos que demuestran la predisposición genética a la EII. Se calcula que la prevalencia de CUCI o EC entre familiares es de un 2-15%, y es mucho mayor en comparación con la población general. Específicamente, los familiares de primer grado con EII tienen hasta cinco veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, por lo que tener un familiar con alguna de estas patologías se mantiene como el factor de riesgo más importante¹⁸. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Study*) sugieren que estas patologías son poligénicas y se han identificado más de 200 *loci* de riesgo para la EII, que están implicados en la activación inmunitaria, la función de la barrera inmunitaria intestinal y la respuesta al estrés celular. De estos, alrededor de 30 *loci* se encuentran compartidos en la CUCI y la EC^{19,20}, y más del 75% de los *loci* identificados son no codificantes que probablemente se presentan como micro-RNA o RNA no codificantes²⁰.

Factores ambientales

Se han identificado distintos factores de riesgo para el desarrollo de EII, que incluyen los lugares donde habita la población, la alimentación, los hábitos y el uso de medicamentos. La población de ciudades urbanizadas tiene mayor riesgo de desarrollar estas patologías en comparación con la población rural y la de países poco desarrollados²¹. El tabaquismo como factor protector para la CUCI está bien descrito desde hace 50 años; no obstante, aumenta el riesgo en la EC y se ha demostrado que los fumadores presentan fenotipos más agresivos de esta enfermedad, cursando con mayor grado de estenosis, afección perianal y refractariedad al tratamiento²². La disbiosis generada por el uso de antibióticos es un potencial contribuyente a la desregulación de la respuesta inmunitaria, principalmente en edades

tempranas de la vida²³. La occidentalización de los hábitos alimenticios, caracterizados por dietas altas en grasas saturadas y azúcares refinados, se ha correlacionado con un aumento en la incidencia de la EII²⁴; por el contrario, un alto consumo de frutas, verduras y fibra reduce el riesgo de CUCI y de EC²⁵. Además, el curso natural de estas enfermedades y los fármacos empleados en su tratamiento llevan a desnutrición por diferentes mecanismos, entre los que destacan la baja ingesta de alimentos, la malabsorción, las pérdidas entéricas de nutrientes y el aumento en el requerimiento energético debido a la inflamación crónica y desregulada²⁶.

Factores inmunitarios

En la actualidad, la EII se entiende como una enfermedad inmunomediada en sujetos genéticamente susceptibles, con una perturbación crónica entre la homeostasis de la microbiota, la mucosa intestinal y la inflamación. En la EII se presenta una desregulación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, caracterizada por daño de la mucosa epitelial del tracto gastrointestinal, presentándose como una producción anormal de moco y una reparación deficiente del epitelio, expansión de la inflamación mediada por la microbiota intestinal y componentes de autoinmunidad^{4,14,27}. En conjunto, estos mecanismos desencadenan la migración de un gran número de células, como linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, encontrándose con una falla en la regulación de esta extensa inflamación²⁸. La producción excesiva de citocinas proinflamatorias depende en gran parte de la activación de los linfocitos T CD4+ en el epitelio intestinal y la lámina propia^{29,30}.

Pared intestinal y microbiota

En la EII hay una reacción inflamatoria desregulada hacia la microbiota comensal del hospedero, generando disturbios en el microambiente intestinal que consiste en las células epiteliales del intestino y las células inmunitarias, lo que propicia una mayor translocación bacteriana a través del intestino^{29,31}. En los pacientes con EII se presenta una disbiosis importante, caracterizada principalmente por disminución de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y el consiguiente incremento de proteobacterias, las cuales afectan la permeabilidad intestinal y provocan una disminución en la diversidad de la microbiota que también está ligada al desarrollo de EII²⁷⁻³¹. Las funciones de las células de

la barrera intestinal se ven severamente afectadas durante el desarrollo de la EII, además de volverse más susceptibles a distintos tipos de muerte celular, lo que promueve la pérdida y la disfunción de la integridad epitelial permitiendo una mayor translocación bacteriana y la migración desregulada de células inmunitarias. Ambos aspectos se encuentran estrechamente relacionados en la exacerbación de la respuesta inflamatoria en el microambiente intestinal^{5,7,31}.

La ferroptosis en la enfermedad inflamatoria intestinal

La ferroptosis es un tipo de muerte celular programada no apoptótica caracterizada principalmente por la lipoperoxidación de los fosfolípidos de la membrana celular y su acumulación en un contexto dependiente del hierro³². Fue descrita por primera vez en 2012 por Dixon et al.³², quienes observaron que los compuestos RASL3 (*RAS-selective lethal 3*) y la erastina causaban la muerte celular por desarrollo de estrés oxidativo y desequilibrio del estado redox. Posteriormente se descubrió que el estrés oxidativo se debía a una lipoperoxidación dependiente del ion hierro, motivo por el cual denominaron ferroptosis a este tipo de muerte celular³³. La ferroptosis es genética, bioquímica y morfológicamente diferente de los otros tipos de muerte celular regulados, como la apoptosis^{5,33}, puesto que no afecta a estructuras nucleares, sino mitocondriales. Las mitocondrias de las células con ferroptosis se observan pequeñas, dismórficas, con disminución o pérdida de las crestas mitocondriales, engrosamiento de la membrana mitocondrial interna y ruptura de la membrana mitocondrial externa³³.

La compleja bioquímica de la ferroptosis involucra diferentes vías metabólicas, entre ellas las de hierro, lípidos, ROS y glutatión (GSH). El hierro es un oligoelemento necesario para la eritropoyesis, el transporte de oxígeno y electrones, la síntesis de DNA y el metabolismo de los lípidos. El hierro férrico (Fe^{+++}) es transportado a través del torrente sanguíneo por la proteína transferrina (TF). Cuando el complejo Fe^{+++} -TF es reconocido por el receptor de transferrina se endocita dicho complejo, y dentro del endosoma el hierro es reducido a hierro ferroso (Fe^{++}) por la metalorreductasa STEAP3 y pasa al citosol por el transportador de metales divalentes 1. En el citosol, el hierro puede ser almacenado por la ferritina, unirse como cofactor a otras enzimas, encontrarse de manera libre (depósito o reserva de hierro libre) o ser exportado fuera de la célula por la

ferroportina si hay acumulación excedente de hierro intracelular³⁴.

Sin embargo, el exceso de hierro intracelular promueve la formación de ROS, generando estrés oxidativo a través de las reacciones de Fenton, que utilizan hierro ferroso y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para producir radicales hidroxilo ($\text{HO}\cdot$). La formación de estos $\text{HO}\cdot$ es el paso inicial de la peroxidación lipídica no enzimática de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la membrana lipídica, una reacción en cadena cuya consecuencia es la ferroptosis³⁵. Por otro lado, la peroxidación lipídica vía enzimática emplea las lipoxigenasas (LOX), un grupo de dioxigenasas dependientes del hierro no hemo, que utilizan el hierro ferroso como cofactor para la oxigenación de los PUFA libres y de membranas celulares, las cuales, al ser inhibidas, previenen la ferroptosis³⁶, así como la NADPH-citocromo P450 reductasa, encargada de producir H_2O_2 mediante la transferencia de electrones del NADPH al oxígeno, que reaccionará con el Fe^{++} , contribuyendo a las reacciones de Fenton³⁷.

Los lípidos son sustratos esenciales para la peroxidación lipídica, específicamente los PUFA, los cuales se encuentran en las colas de fosfolípidos de la membrana (PUFA-PL). En la integración de PUFA a la membrana plasmática es necesaria la participación del miembro 4 de la familia de acil-CoA sintasa de cadena larga (ACSL4), que une la coenzima A con un PUFA de cadena larga, y la lisofosfatidilcolina aciltransferasa 3 (LPCAT3), que esterifica a los PUFA-CoA en lisofosfolípidos. Los PUFA son más útiles para formar peróxidos lipídicos que los ácidos grasos monoinsaturados, por presentar mayor cantidad de dobles enlaces que pueden interactuar con los $\text{HO}\cdot$. Se ha observado que una mayor concentración de PUFA-PL en la membrana plasmática confiere a las células mayor sensibilidad a la ferroptosis³⁴.

Como se mencionó anteriormente, la lipoperoxidación se produce mediante dos vías: una enzimática y otra no enzimática. La vía enzimática utiliza a las LOX, que catalizan la dioxigenación de PUFA libres y esterificados, para producir directamente hidroperóxidos lipídicos (PL-OOH). Por su parte, la vía no enzimática es una cascada de reacciones que se divide en tres fases: iniciación, propagación y terminación. En la fase de iniciación, los $\text{HO}\cdot$ reaccionan con los PUFA-PL de la membrana plasmática, formando así radicales lipídicos (L $\cdot$), los cuales son altamente reactivos y oxidantes. En la siguiente fase, los L $\cdot$ reaccionan con otros PUFA-PL, produciendo más L $\cdot$ y peróxidos lipídicos, dañando así las membranas celulares³⁸. En la fase de

terminación, los últimos L reaccionan entre sí y forman moléculas menos reactivas. Los productos de la peroxidación lipídica son el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal (4-HNE), los cuales se elevan durante el proceso de ferroptosis³⁹ (Fig. 1 A).

Existen mecanismos antioxidantes que previenen la ferroptosis, de los cuales el más conocido es el eje sistema Xc-GSH-GPX4, que se encarga de reducir los PL-OOH a sus respectivos alcoholes. El antiportador cistina/glutamato (sistema Xc) es un transportador de aminoácidos que regula el intercambio de cistina extracelular por glutamato intracelular. La cistina es reducida a cisteína por la enzima tioredoxina reductasa¹²⁶. La cisteína es unida al glutamato por la enzima glutamato-cisteína ligasa para formar GSH³². Posteriormente, el GSH es utilizado como un sustrato reductor por la glutatión peroxidasa 4 (GPX4), que cataliza la reducción de PL-OOH a alcoholes lipídicos (PL-OH), manteniendo así la homeostasis de los lípidos de la membrana³³ (Fig. 1A).

En cuanto al aspecto genético de la ferroptosis, se ha descrito la participación de distintos factores de transcripción, así como la expresión diferencial de genes involucrados en el metabolismo del hierro, lípidos y antioxidantes. Actualmente, el factor nuclear eritroide 2 (NRF2) es el factor de transcripción más estudiado en la ferroptosis, al ser inducible por estrés oxidativo, cuya función es regular al alza la transcripción de genes que regulan negativamente la ferroptosis, es decir, genes de proteínas antioxidantes, proteínas reguladoras del hierro intracelular y síntesis de GSH que inhiben la producción de proteínas encargadas del metabolismo de los lípidos³⁴.

Tras el descubrimiento de los marcadores y las características fundamentales de la ferroptosis, como la peroxidación lipídica excesiva, la disminución de los niveles o de la actividad de la GPX4, la depleción de GSH y el mayor secuestro de hierro intracelular, diversos estudios han evidenciado la presencia de estas características en modelos animales de EII y en epitelio intestinal de pacientes con EII⁴⁰⁻⁴⁷.

La elevación de ROS y de MDA en la colitis sugiere la presencia de muerte celular por ferroptosis⁴⁰⁻⁴². Distintos experimentos en modelos de CUCI en ratones proveen datos sugestivos de la participación de la ferroptosis en la fisiopatología de la EII, como la mayor expresión de ciclooxigenasa 2 y ACSL4 con disminución de la GPX4 y de la ferritina⁴¹, la elevación de la prostaglandina H sintasa 2 (PTGS2) y la mejoría en el curso de la colitis al inhibir la ferroptosis a través de la ferrostatina 1 (Fer1), que remueve el exceso de ROS

citosólicos y lipídicos^{43,44}. Concordante con los resultados en animales, en muestras de epitelio intestinal obtenidas de pacientes con CUCI y EC también se ha identificado una menor actividad de la GPX4⁴³⁻⁴⁵. El aumento de las concentraciones del hierro intracelular participaría en la exacerbación de la colitis incrementando la transcripción para ferritina⁴⁶, mientras que las dietas altas en PUFA en modelos animales similares a la EC con depleción de GPX4 exacerban los infiltrados inflamatorios⁴⁷.

Se ha propuesto que la forma en que mayormente participaría la ferroptosis en el desarrollo y la exacerbación de la EII es el debilitamiento de la barrera intestinal, en concreto a través de una excesiva muerte celular del epitelio intestinal, lo que influye en las respuestas de reparación del tejido intestinal para la inflamación crónica^{43,48}. Como pilar fundamental de la fisiopatología de la EII, una mayor tasa de muerte de células epiteliales conduce a una extensa zona de erosión epitelial, propiciando mayor inflamación y la consiguiente translocación bacteriana. Ambos factores dan como resultando la perpetuación del proceso inflamatorio con una excesiva generación de ROS y un aumento en los mediadores de la peroxidación lipídica, así como una activación de células inmunitarias por la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos que regulan la respuesta inmunitaria innata^{41,49}.

Los mecanismos de la ferroptosis estudiados en la EII se resumen en la **tabla 1**^{10,41,43-45,47}.

Molecularmente, se han propuesto vías de señalización participantes en la ferroptosis en el contexto de la EII al notar que la muerte celular epitelial es inducida por el estrés del retículo endoplasmático⁴³. Una de estas vías participantes es la regulación positiva a través de la inhibición de la subunidad p65 del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB), mientras que su fosforilación parece inhibir el estrés del retículo endoplasmático al unirse directamente al factor de iniciación de traducción eucariota 2 alfa⁴³. Otra vía que ha mostrado resultados favorables en la atenuación de la colitis en modelos animales es NRF2/HO-1 (factor nuclear eritroide 2-hemo oxigenasa 1), puesto que inhibe la vía NF-κB, que posteriormente suprime la secreción de las citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) 1β y 6 y el TNF-α^{41,50}.

Se ha evidenciado también que una expresión aumentada de GPX4 con una disminuida concentración de peróxidos lipídicos puede impulsar la tumorigénesis del cáncer colorrectal al aumentar la resistencia a la muerte ferroptótica inducida por la erastina¹⁰. La ferroptosis en el contexto de la EII parece desempeñar

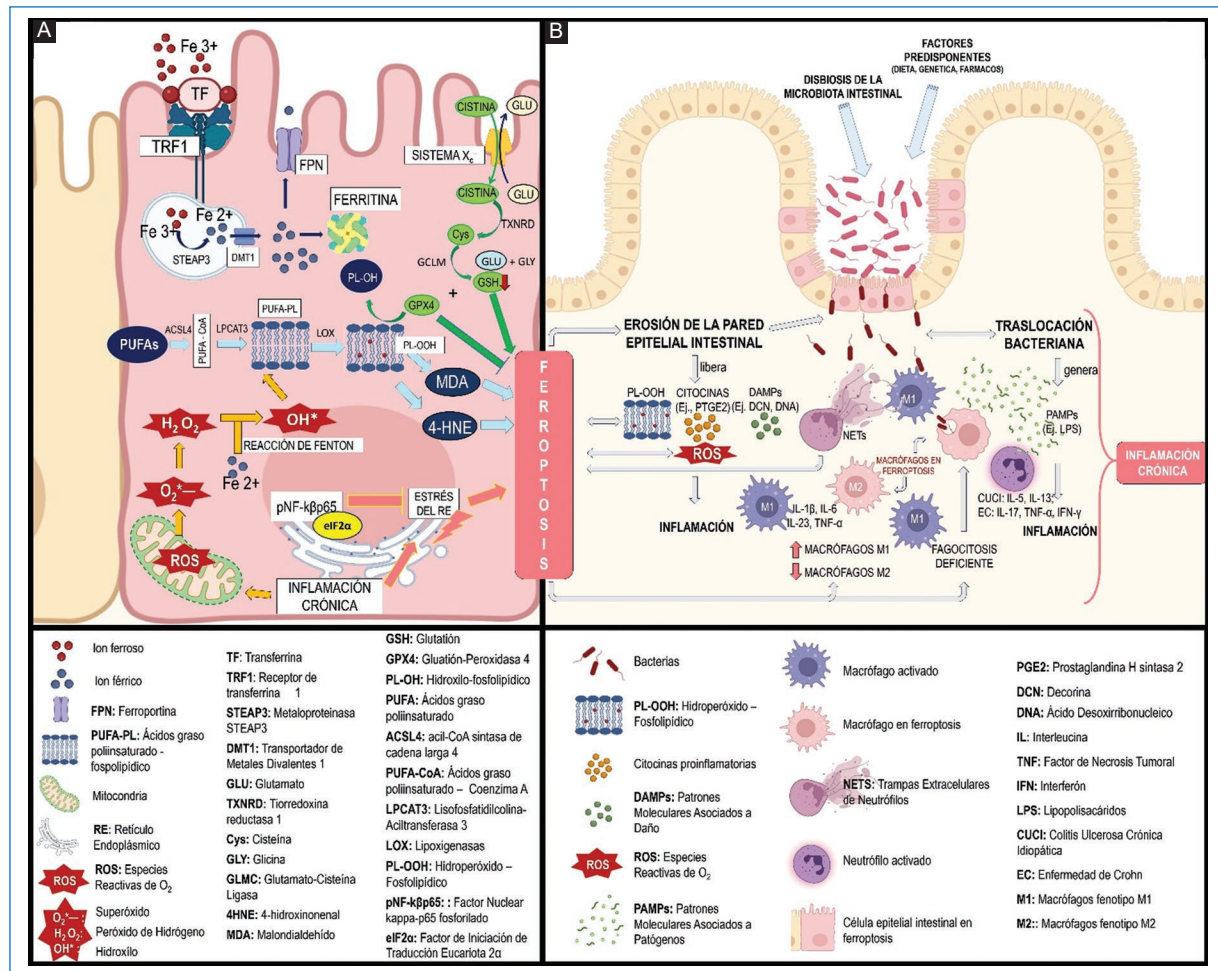


Figura 1. Mecanismos de ferroptosis involucrados en la fisiopatología de la EII. **A:** el aumento de la concentración de hierro intracelular lábil o unido a ferritina en las células epiteliales intestinales predispone al estrés oxidativo y la formación de ROS, que mediante las reacciones de Fenton producen radicales OH[•] y permiten la peroxidación lipídica no enzimática de los PUFA de la membrana lipídica, y al mismo tiempo la peroxidación lipídica enzimática genera PL-OOH mediante ACSL4, LPCAT3 y LOX. El MDA y el 4-HNE son los productos resultantes de la peroxidación lipídica que llevan a la ferroptosis. La regulación de la ferroptosis es afectada por la depleción de GSH y la inactivación de la GPX4, encargados de reducir los PL-OOH a PL-OH. **B:** la ferroptosis de las células epiteliales intestinales resulta en mayor erosión de la barrera epitelial intestinal, liberación de ROS, citocinas proinflamatorias, DAMP y PL-OOH. Promueve la translocación bacteriana y la producción de PAMP, y en conjunto exacerban la inflamación y promueven la ferroptosis de las células epiteliales aledañas e inmunitarias. Los macrófagos M2 son más susceptibles a la ferroptosis, lo que contribuye a la desregulación inmunitaria y antiinflamatoria de la EII. La ferroptosis media la formación de NET, y estas inducen la ferroptosis en células epiteliales.

un rol dual en la progresión de estas enfermedades, al mejorar la inflamación mediante su inhibición; sin embargo, parece proteger del progreso a cáncer colorectal, una complicación a largo plazo de la EII.

El estrés oxidativo desempeña un papel importante en la fisiopatología de la EII. Las excesivas concentraciones de ROS contribuyen a una inflamación crónica que afecta componentes celulares, como el DNA y los lípidos de la membrana de las células epiteliales intestinales, e induce el mecanismo de ferroptosis. En particular, la

ferroptosis se presenta en los macrófagos, lo que contribuye a las respuestas inflamatorias alteradas y a la fisiopatología en el contexto de la EII (Fig. 1B).

Se ha descrito una mayor infiltración de macrófagos tipo M1 y de neutrófilos mediada por la ferroptosis⁵¹; específicamente, los macrófagos sufren cambios funcionales significativos cuando se ven afectados por procesos ferroptóticos. El estrés oxidativo inducido por la ferroptosis afecta su capacidad fagocítica y la producción de citocinas, lo que exacerba el entorno

Tabla 1. Mecanismos de la ferroptosis involucrados en la enfermedad inflamatoria intestinal

Mecanismo	Modelo	Efectos	Ref.
Inhibición por la vía Nrf2/OH-1	Colitis inducida por DSS en ratones	↑ GPX4, ferritina ↓ MDA, COX, ACSL4, inflamación	41
Inhibición de la ferroptosis por p-NFκBp65 unido a Eif2α	Colitis inducida por DSS en ratones	↓ Vía de señalización de estrés del RE	43
Inhibición de la ferroptosis mediante Fer-1	Colitis similar a la EC inducida por TNBS	↑ GPX4 ↓ MDA, niveles de hierro ↑ Remisión de la erosión epitelial e infiltrado inflamatorio	44
Activación de la vía Nrf2-GPX4 mediante furina	<i>In vivo</i> y colitis inducida por DSS en ratones	↑ GPX4, longitud del colon ↓ MDA, índice de actividad de la enfermedad	45
Exposición a altas concentraciones de PUFA en ausencia de GPX4	Depleción de GPX4 $-/-$ en ratones	Desencadena lesiones y colitis inducida por TNBS	47
Inhibición de la ferroptosis mediante depleción de GPX4	Ratones inyectados con células CCR humanas	Eliminación de la inhibición de crecimiento tumoral y ferroptosis inducidos por erastina	10

ACSL4: acil-CoA sintasa de cadena larga; COX: ciclooxigenasas; DSS: sulfato de dextrano sódico; EC: enfermedad de Crohn; Eif2α: factor de iniciación de traducción eucariota 2α; Fer-1: ferrostatina 1; GPX4: glutatión peroxidasa 4; MDA: malondialdehído; Nrf2: factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2; p-NFκBp65: factor Nuclear kappa B-p65 fosforilado; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; RE: retículo endoplásmico; TNBS: ácido trinitrobenzenosulfónico.

inflamatorio en el intestino^{51,52}. La liberación de moléculas como la decorina, la IL-6, la IL-1β y el TNF-α, por células epiteliales en la ferroptosis activa las respuestas inmunitarias a través de receptores como el AGER en los macrófagos, que estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias⁵³. Un aspecto importante para destacar es la mayor resistencia a la ferroptosis inducida farmacológicamente en los macrófagos M1 en comparación con los M2, por modulación del óxido nítrico y la isoforma de la enzima óxido nítrico sintasa⁵⁴.

La actividad de los neutrófilos no está bien estudiada en estas patologías (Fig. 1B), pero se tiene evidencia de que la ferroptosis puede mediar la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y al mismo tiempo inducir ferroptosis en células epiteliales, de modo que potenciaría la inflamación intestinal, lo que contribuye a las complicaciones relacionadas con la EII⁵⁵.

De manera similar, la inmunidad adaptativa se ve afectada, pues el daño oxidativo a los linfocitos T genera la activación y proliferación deficientes de las células, lo que contribuye aún más a la desregulación inmunitaria observada en la EII⁵¹. En un modelo animal de colitis inducida por sulfato de dextrano sódico se descubrió que una menor expresión del receptor de

aril-hidrocarburos en los linfocitos intraepiteliales intestinales aumentaba la susceptibilidad de este tipo celular a la ferroptosis por la expresión de una monooxigenasa que genera ROS, aumentando el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en estos linfocitos⁵⁶.

Aunque no existen modelos experimentales que evidencien la influencia de la ferroptosis sobre las células dendríticas que son esenciales para la presentación de antígenos y el inicio de las respuestas inmunitarias, se hipotetiza que podría verse mermada su capacidad para presentar antígenos y estimular las células T. Sin embargo, en análisis bioinformáticos se resaltan genes que regulan al alza la ferroptosis y se correlacionan positivamente con este tipo de muerte celular. Además, estos genes, como el ACSL4, tienen influencia en las células dendríticas y en otras células inmunitarias, como linfocitos T, macrófagos y neutrófilos, de los cuales sí se cuenta con evidencia de su afección por los procesos ferroptóticos⁵⁷.

Implicaciones terapéuticas

A lo largo de esta revisión se ha destacado la importancia de la ferroptosis en la fisiopatología de la EII y

Tabla 2. Agentes terapéuticos contra la ferroptosis en la enfermedad inflamatoria intestinal

Agente terapéutico	Mecanismo	Modelo	Efectos
Curculigosida ⁴⁰	Inhibición de la ferroptosis mediante GPX4	Colitis inducida por DSS en ratones	↑ GSH, GPX4, SOD ↓ Fe⁺⁺, MDA, ROS
Deferiprona ⁵⁸	Quelación de hierro	Colitis similar a EC inducida por TNBS en ratones	↓ Fe⁺⁺, índices de daño macroscópico
Deferoxamina ⁵⁹	Quelación de hierro	Colitis inducida por DSS en ratones	↑ GPX4, GSH ↓ Fe⁺⁺, PTGS2
Deferasirox ⁶⁰	Quelación de hierro	Colitis similar a la EC inducida por TNBS	↑ GPX4, GSH ↓ Fe⁺⁺, TF, MDA, ROS, IL-1β, IL-6, TNF-α e IFN-γ Reconstitución de la microbiota intestinal
Baicaleína ⁶¹	Regulación al alza de la vía de señalización AhR/IL-22	Colitis inducida por DSS en ratones	Estabilización de la barrera intestinal
Exosomas derivados de células madre endometriales ⁶²	Probablemente por liberación de micro-RNA y proteínas antiinflamatorias	Colitis inducida por DSS en ratones	↑ GSH, GPX4 ↓ MDA, ACSL4, Fe⁺⁺
Liposomas de Fer-1 mineralizados con Ca ⁺⁺ ⁶³	Polarización de macrófagos a fenotipo M2 por la vía CaSR/β-catenina Inhibición de la ferroptosis inducida por RSL3	Colitis similar a EC inducida por TNBS en ratones	↑ GSH, GPX4 ↓ ROS ↑ Relación macrófagos M2/M1
Curcumina ⁶⁴	Inhibición del estrés oxidativo	Colitis inducida por DSS en ratones	↑ GSH, antioxidantes (p. ej., SOD) ↓ MDA, TNF-α, IL-6, IL-1, IL-10
Indigo naturalis ⁶⁵	Inhibición del estrés oxidativo por la vía de señalización NOXs-ROS-NLRP3	Colitis inducida por DSS en ratones	↓ ROS, NOX, NLRP3 Infiltración inmunitaria

ACSL4: acil-CoA sintasa de cadena larga; Ca⁺⁺: ion calcio; DSS: sulfato de dextrano sódico; Fer-1: ferritina 1; Fe⁺⁺: ion ferroso; GPX4: glutatión peroxidasa 4; GSH: glutatión; IFN: interferón; IL: interleucina; MDA: malondialdehído; NLRP3: receptor tipo NOD contenedor de dominio pirina; NOX: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasas (NADPH oxidasas); PTGS2: prostaglandina-endoperoxidasa sintasa 2; ROS: especies reactivas de oxígeno; RSL3: *RAS-selective lethal 3*; SOD: superóxido dismutasa; TF: transferrina; TNBS: ácido trinitrobenzenosulfónico; TNF: factor de necrosis tumoral.

su potencial como diana terapéutica. La actual comprensión de la ferroptosis y sus características, como la deposición de hierro, la acumulación de peróxidos lipídicos y la inactivación de la GPX4, ha despertado el interés en explorar su papel en las estrategias de tratamiento de la EII, y la investigación indica que dirigirse a la ferroptosis podría ofrecer nuevas vías terapéuticas para el manejo de estas patologías (Tabla 2).^{40,58-65}

Antioxidantes y quelantes del hierro

La sobrecarga de hierro intracelular conlleva un daño oxidativo en el intestino a través de la vía no enzimática mediada por las reacciones de Fenton, que desencadena la acumulación de peróxidos lipídicos^{35,36}. En modelos animales se ha estudiado la administración oral del quelante de hierro deferiprona, que promueve

la reparación del epitelio intestinal mejorando al mismo tiempo los síntomas de la EII, en comparación con otros quelantes del hierro como el maltol⁵⁸. También el quelante del hierro deferoxamina ha demostrado inhibir en experimentos *in vitro* e *in vivo* la ferroptosis, además de regular la expresión de PTGS2 con aumento de la GPX4 y el GSH⁵⁹. Aparte de revertir la ferroptosis, la recomposición de la microbiota intestinal podría ser consecuencia del tratamiento con quelantes de hierro como el deferasirox, que al acompañarse de vitamina D3 genera un efecto sinérgico al disminuir las citocinas proinflamatorias, como la IL-1 β , la IL-6 y el TNF- α , y los productos ferroptóticos, como MDA y H₂O₂, fungiendo también como agente antiinflamatorio y antioxidante^{60,66}.

Inhibición de enzimas

La peroxidación lipídica también tiene un componente enzimático que emplea a las LOX, enzimas muy importantes en el mecanismo de la ferroptosis, así como a la NADPH-citocromo P450 reductasa, que contribuye a las reacciones de Fenton^{36,37}. Los flavonoides, como la baicaleína, pueden desempeñar funciones de inhibición directa de las LOX, y su administración permite la estabilización de la barrera epitelial intestinal en modelos de CUCI en ratones⁶¹.

Exosomas derivados de células madre

Los exosomas son un subtipo de vesículas extracelulares que son liberadas al espacio extracelular cuando los cuerpos multivesiculares se fusionan con la membrana plasmática⁶⁷. Los exosomas de células madre tienen la capacidad de regular la respuesta inflamatoria y reducir la ferroptosis, promoviendo la reparación tisular en la EII al mejorar la expresión de GPX4 y aumentar la concentración de GSH, reduciendo el hierro intracelular y el MDA en tejido colorrectal de ratones en un modelo de colitis⁶³. Este tipo de terapias han demostrado reducir la muerte celular ferroptótica en distintas lesiones diferentes de la intestinal^{67,68}. Sin embargo, es necesario explorar mediante experimentos y modelos animales esta nueva vertiente terapéutica para el tratamiento de la EII.

Nanotecnología

Dado que el microambiente intestinal en la EII es altamente inflamatorio, inducir la polarización de células inmunitarias a fenotipos antiinflamatorios podría ser una estrategia interesante para el manejo de estas

patologías. Recientemente se ha desarrollado un sistema de liposomas mineralizados con carbonato de calcio que encapsulan inhibidores de la ferroptosis, como la Fer-1. Los componentes de este sistema no solo inhiben el mecanismo de la ferroptosis, sino que también promueven la polarización de macrófagos hacia el fenotipo antiinflamatorio M2 por acción del Ca⁺⁺⁶³. Si bien se sabe que los macrófagos M2 son altamente susceptibles a la ferroptosis⁵⁴, este sistema cubre este obstáculo al inhibirla, dando como resultado una mejoría en la terapia de la EII en el modelo animal al aumentar la relación de macrófagos M2/M1⁶⁶.

Medicina tradicional

Algunos autores mencionan que los principios activos de la medicina tradicional y sus combinaciones pueden disminuir la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo al interferir con el metabolismo del hierro y de los lípidos, y con la acumulación de lipoperóxidos⁶⁹. Entre los ingredientes activos de la medicina tradicional más populares se encuentra la curcumina, que es un polifenol derivado de la cúrcuma con actividad antiinflamatoria y antioxidante⁶⁴. En tejido de colon de ratones, la curcumina parece reducir los niveles de MPO y MDA, al mismo tiempo que aumenta la GSH, sugiriendo su capacidad de inhibición ferroptótica⁷⁰. El *Indigo naturalis* es un derivado del indol que ha demostrado reducir los niveles de MDA, TNF- α , IL-6, IL-1 e IL-10, promoviendo la restauración de la mucosa e inhibiendo la colitis inducida por sulfato de dextrano sódico en ratones, lo que podría indicar menos muerte celular por ferroptosis. En un estudio, los efectos del *Indigo naturalis* fueron equiparables a los de un grupo control positivo tratado con sulfasalazina, por lo que podría ser una vía interesante para explorar⁶⁵.

Conclusiones

La fisiopatología de la EII es compleja y multifactorial. En el desarrollo y la progresión de estas patologías se ven implicados mecanismos moleculares y celulares que influyen en la perpetuación de la inflamación. La ferroptosis como mecanismo emergente en la fisiopatología de este grupo de enfermedades se agrega al conjunto de vías que permiten entender las características descritas en el microambiente intestinal, en el aumento de la tasa de muerte de células epiteliales y en la disregulación de la respuesta inmunitaria. La excesiva formación de MDA a partir de los peróxidos lipídicos por altas concentraciones de hierro intracelular, así

como la depleción de GSH y la inactivación de GPX4, son las principales características de este tipo de muerte celular programada no apoptótica. La contribución de la ferroptosis en la exacerbación de la inflamación y la comprensión de sus mecanismos en la EII han despertado el interés por buscar estrategias para su inhibición, surgiendo como una nueva diana terapéutica dada su regulación negativa en estas patologías. Los resultados obtenidos en experimentos *in vitro* e *in vivo* hasta la fecha son prometedores en el contexto de la EII, al mejorar la regulación de la ferroptosis y por consiguiente atenuar la inflamación, mejorar la reparación del epitelio intestinal y potenciar la recomposición del microbioma inmunitario para progresar a la resolución de aspectos críticos en la fisiopatología de la CUCI y la EC. Conforme progrese la investigación en este campo deberán abordarse limitantes que surgen de esta prometedora vía terapéutica, como su correcta regulación para evitar complicaciones intrínsecas a la EII, en especial el cáncer colorrectal, pues su inhibición parece participar en su desarrollo. Por ello, es necesario continuar la exploración de este tipo de muerte celular y sus repercusiones directas sobre los distintos tipos de células que se involucran en la EII.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Yamamoto-Furusho JK, Parra-Holguín NN. Emerging therapeutic options in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27:8242-8.
2. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:329-42.
3. Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of immunosuppressive therapy. *Dig Dis.* 2009;27:519-26.
4. Kinchen J, Chen HH, Parikh K, Antanaviciute A, Jagielowicz M, Fawcner-Corbett D, et al. Structural remodeling of the human colonic mesenchyme in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2018;175:372-86.e17.
5. Kouroumalis E, Tsomidis I, Voumvouraki A. Autophagy and apoptosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Insights.* 2023;14:598-636.
6. Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol.* 2014;10:9-17.
7. Cruz-Gregorio A, Amezcua-Guerra LM, Fisher-Bautista B, Romero-Beltrán A, Fonseca-Camarillo G. The protective role of interleukin-37 in cardiovascular diseases through ferroptosis modulation. *Int J Mol Sci.* 2024;25:9758.
8. Huo C, Li G, Hu Y, Sun H. The impacts of iron overload and ferroptosis on intestinal mucosal homeostasis and inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022;23:14195.
9. Liang Y, Su Z, Mao X, Wan S, Luo L. Editorial: Ferroptosis as a novel therapeutic target for inflammation-related diseases. *Front Pharmacol.* 2023;14:1152326.
10. Wang R, Su Q, Yin H, Wu D, Lv C, Yan Z. Inhibition of SRSF9 enhances the sensitivity of colorectal cancer to erastin-induced ferroptosis by reducing glutathione peroxidase 4 expression. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021;134:105948.
11. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365:1713-25.
12. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474:307-17.
13. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134:577-94.
14. Yan JB, Luo MM, Chen ZY, He BH. The function and role of the Th17/Treg cell balance in inflammatory bowel disease. *J Immunol Res.* 2020;2020:8813558.
15. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:155-65.
16. Nicolaides S, Vasudevan A, Long T, van Langenberg D. The impact of tobacco smoking on treatment choice and efficacy in inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2021;19:158-70.
17. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:1047-53.
18. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:525-39.
19. Huang H, Fang M, Jostins L, Umičević Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature.* 2017;547:173-8.
20. Annesse V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol Res.* 2020;159:104892.
21. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A, et al. Rural and urban residence during early life is associated with a lower risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1412-22.
22. Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Penalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:752-60.
23. Agrawal M, Ao Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analyses. *Clin Med.* 2021;36:1-13.
24. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2014;63:776-84.
25. Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, Williams J, Hair C, Knight R, et al. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2016;46:669-76.
26. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. *Nutrients.* 2020;12:372.
27. Sugihara K, Kamada N. Diet-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2021;13:1533.
28. Kaur A, Gogolidou P. Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *J Inflamm (Lond).* 2020;17:15.
29. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:2-13.
30. Leppkes M, Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel diseases - update 2020. *Pharmacol Res.* 2020;158:104835.

31. Chen Y, Cui W, Li X, Yang H. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2021;12:761981.
32. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149:1060-72.
33. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22:266-82.
34. Zhang Y, Xin L, Xiang M, Shang C, Wang Y, Wang Y, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother.* 2022;145:112423.
35. Chen X, Yu C, Kang R, Tang D. Iron metabolism in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:590226.
36. Shah R, Shchepinov MS, Pratt DA. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis. *ACS Cent Sci.* 2018;4:387-96.
37. Zou Y, Li H, Graham ET, Deik AA, Eaton JK, Wang W, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2020;16:302-9.
38. Lv Y, Wu M, Wang Z, Wang J. Ferroptosis: from regulation of lipid peroxidation to the treatment of diseases. *Cell Biol Toxicol.* 2023;39:827-51.
39. Nishizawa H, Matsumoto M, Shindo T, Saigusa D, Kato H, Suzuki K, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1. *J Biol Chem.* 2020;295:69-82.
40. Wang S, Liu W, Wang J, Bai X. Ferroptosis and its potential role in inflammatory bowel disease. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:834824.
41. Kim Y, Lee SH, Choi M, Kim H, Lim YJ, Cho YJ. Ferroptosis and its potential in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2021;12:686182.
42. Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, Stockwell BR. Regulated cell death: insights from the efforts to unveil the molecular mechanisms of ferroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17:332-44.
43. Zhang X, Liu C, Wu Z, Wang Y, Wang Y, Sun Y, et al. Ferroptosis is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2023;17:299-310.
44. Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23:369-79.
45. Li Z, Zhang X, He J, Wang Z, Liu Y. Ferroptosis in inflammatory bowel disease: a new avenue for therapeutic intervention. *Front Med.* 2023;17:1-10.
46. Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2023;33:22-36.
47. Wei Y, Zong W, Zhou L, Zhang H, Liu X. Advances in ferroptosis and its implications in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2022;54:1533-40.
48. Chen J, Zheng Y, Fan S, Zhang L, Liang X, Chen L, et al. Role of ferroptosis in the pathology of gastrointestinal diseases. *Cell Death Dis.* 2022;13:588.
49. Yu B, Cao F, Zhang Q, Li Y, Zeng Z, Zhu X, et al. The role of ferroptosis in the pathology of colitis-associated colorectal cancer. *Cell Death Dis.* 2023;14:971.
50. Xu Z, Sun L, Zhou Y, Tang Z. Ferroptosis and its potential role in the therapy of inflammatory diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:652101.
51. Liu Y, Liu Z, Li W, Wang J, Li C. Ferroptosis and its regulatory mechanisms in disease pathogenesis: from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Cell Signal.* 2022;91:110221.
52. Li L, Chen X, Yao M, Hu H, Chen H, Wu Y, et al. Ferroptosis and inflammatory bowel disease: a double-edged sword. *Cell Death Dis.* 2022;13:1067.
53. Yang Y, Li Q, Li X, Zhang Y, Gao R. Ferroptosis in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cell Mol Immunol.* 2023;20:239-50.
54. Lu Q, Wang X, Li W, Zhang X, Fan X. The role of iron metabolism and ferroptosis in inflammatory bowel disease: an update on pathogenesis and therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2023;14:1105821.
55. Sui X, Hu J, Li M, Zeng Z, Wei Z, Zhang M. Ferroptosis in immune response and its impact on inflammation. *Front Immunol.* 2022;13:1018529.
56. Wang R, Jiang X, Qiu Y, Zhang S, Lin M, Chen G. Ferroptosis in intestinal inflammation: implications for therapy in inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis.* 2023;14:402.
57. Tang W, Xie Y, Zhang R, Li Y, Li X. Targeting ferroptosis as a potential therapeutic approach for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38:707-17.
58. Zhang X, Liu X, Liu W, Xie R, Zhang Z. Modulation of ferroptosis in inflammatory bowel disease: from basic mechanisms to clinical interventions. *Front Pharmacol.* 2023;14:1130383.
59. Zhang Y, Li Q, He Z, Guo Y, Wang L, Wu X, et al. Ferroptosis in inflammatory bowel disease and its therapeutic implications. *J Cell Mol Med.* 2022;26:6517-27.
60. Miao Y, Luo Z, Jiang S, Liu Y. Ferroptosis in autoimmune diseases: novel insights and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2023;14:1092258.
61. Patel D, Sharma A, Purohit S. Ferroptosis in gastrointestinal diseases: mechanisms and therapeutic targets. *Exp Mol Med.* 2023;55:293-303.
62. Li X, Zhang Y, Liu Y, Zhang Y, Zhang S, Li T. Ferroptosis and its role in gastrointestinal inflammation: implications for inflammatory bowel disease therapy. *J Immunol Res.* 2023;2023:6512280.
63. Zhou Z, Zhang Z, Zhang X, Liu J, Liu Y. Mechanisms and clinical significance of ferroptosis in gastrointestinal disorders. *Biomolecules.* 2023;13:724.
64. Liang D, Zhang Z, Gao Z, Wu W, Wang Z, Huang M, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target in inflammatory bowel disease: mechanisms and potential interventions. *Cell Physiol Biochem.* 2023;57:1459-72.
65. Wang Z, Zheng H, Liu Y, Yuan J, Li M, Li Z. Insights into the role of ferroptosis in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2023;14:1122457.
66. Gao X, Wang L, Liao Y, Wu C. The role of oxidative stress and ferroptosis in gastrointestinal inflammation. *Antioxidants.* 2023;12:1791.
67. Liu M, Jiang Y, Shen Y, Liu Z, Guo L. Targeting ferroptosis to treat inflammatory bowel disease: a systematic review of current literature. *J Inflamm Res.* 2023;16:2331-44.
68. Zhang M, Liu W, Xie L, Liang Q. The role of ferroptosis in inflammatory diseases: a comprehensive review. *Cell Death Dis.* 2023;14:103.
69. Yang Y, Li J, Wei H, Zhong F, Yang L. Iron metabolism and ferroptosis in intestinal inflammatory diseases: implications for therapeutic strategies. *Front Pharmacol.* 2023;14:1131097.
70. Zhang H, Jiang Y, Wang J, Li F, Song F. Ferroptosis in gastrointestinal diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Cell Biol Toxicol.* 2023;39:547-63.

El yugo invisible de la enfermedad inflamatoria intestinal: ¿por qué debería ser reconocida como una enfermedad catastrófica?

The invisible burden of inflammatory bowel disease: why should it be recognized as a catastrophic disease?

Gabriel Klimek-Albarrán*, Daniela García-Alonso y Tomás Cortés-Espinosa

Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una afección crónica, incurable y de etiología multifactorial que afecta predominantemente al intestino, con posibles manifestaciones extraintestinales y un impacto profundo en la calidad de vida de los pacientes. No obstante, la EII no se considera formalmente una enfermedad catastrófica en países como México, a pesar de cumplir con varios criterios económicos y clínicos que la justificarían como tal. Además de su carga clínica, la EII tiene un alto impacto psicosocial y económico. El costo económico es considerable, con tratamientos biológicos que pueden alcanzar los 12,000 dólares anuales por paciente, además de los costos indirectos por pérdida de productividad laboral. Aunque los tratamientos actuales son costosos, se ha demostrado que disminuyen hospitalizaciones y cirugías, mejorando así el costo-beneficio a largo plazo. Este artículo enfatiza la necesidad de que sea reconocida como una enfermedad catastrófica para tener una adecuada planificación para mejorar el enfoque integral en la atención de la EII, que considere no solo los aspectos médicos, sino también los psicológicos, sociales y económicos, con miras a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad catastrófica. Colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Crohn.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, incurable, and multifactorial pathology that predominantly affects the intestine, often with extraintestinal manifestations and a profound impact on patients' quality of life. Despite fulfilling several economic and clinical criteria that would justify its classification as a catastrophic illness, IBD is not formally recognized as such in countries like Mexico. Beyond its clinical burden, IBD carries a significant psychosocial and economic impact. The economic cost is substantial, with biological treatments potentially reaching \$12,000 USD annually per patient, in addition to indirect costs stemming from lost labor productivity. Although current treatments are expensive, they have been shown to reduce hospitalizations and surgeries, thereby improving long-term cost-benefit. This article emphasizes the necessity for IBD to be recognized as a catastrophic illness to facilitate adequate planning aimed at enhancing a comprehensive approach to IBD care, one that considers not only medical aspects but also psychological, social, and economic factors, with the ultimate goal of improving clinical outcomes and patient quality of life.

Keywords: Catastrophic disease. Chronic idiopathic ulcerative colitis (CIUC). Crohn.

*Correspondencia:

Gabriel Klimek-Albarrán
E-mail: gabesklimek@gmail.com
2696-6867 / © 2025 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-05-2025

Fecha de aceptación: 11-06-2025

DOI: 10.24875/IMIDS.M25000054

Disponible en internet: 25-09-2025

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2025;99(1):12-18

www.IMIDSMexico.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un padecimiento crónico e incurable, y se presenta con periodos de recaída y remisión. Comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI). Se ha postulado un origen multifactorial de la EII en el que están implicados diversos factores genéticos, inmunológicos y ambientales en el desarrollo de la enfermedad^{1,2}.

La EII no es una enfermedad nueva, y probablemente nos ha acompañado desde el auge de la civilización. En los escritos de figuras históricas como Hipócrates o Morgagni ya hay descripción de entidades similares a lo que hoy sería reconocido como CUCI o EC. Sin embargo, no fue sino hasta 1859 que Sir Samuel Wilks fue el primer médico en acuñar el término colitis ulcerosa para describir una condición similar a lo que hoy definiríamos como CUCI. En 1932 se publicó en el *Journal of the American Medical Association* el artículo clásico que identificó por primera vez la EC³.

Desde entonces el conocimiento acerca de estas enfermedades se ha incrementado, al igual que las opciones de tratamiento. Los primeros medicamentos que cambiaron la historia natural de la EII fueron los corticosteroides en la década de 1950; aun así la morbilidad y mortalidad de estas enfermedades era alta, siendo incluso una entidad fatal hasta en un 30-40% de aquellos afectados por CUCI en esa misma década. Posteriormente medicamentos como la ciclosporina y las tiopurinas se agregaron a las opciones terapéuticas, aunque con efectos adversos considerables y sin la eficacia esperada en un porcentaje considerable de los casos⁴.

Finalmente, a finales de los 90 surgió el infliximab como el primer anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral (TNF). Después de eso se le unieron otros medicamentos de la misma categoría como el adalimumab, el certolizumab y el golimumab. En la actualidad contamos ya con varias opciones de anticuerpos monoclonales dirigidos a distintos blancos moleculares como son vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, upadacitinib, mirikizumab y risankizumab, y hay otros más en camino⁵.

El término enfermedad catastrófica

Las enfermedades catastróficas se han definido como un conjunto limitado de afecciones de baja prevalencia y alto costo por su alto impacto económico. Aunque no hay un consenso de esta definición, para

la Organización Mundial de la Salud son aquellas enfermedades cuyo tratamiento involucra un costo directo mayor al aproximado de un 40% del ingreso del hogar, esto debido a que requieren procedimientos complejos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento⁶.

Algunas características comunes de este grupo de padecimientos son:

- Tienen un alto costo, impactan negativamente en el presupuesto familiar, de la institución de salud y del país.
- Generan graves daños en la salud, son causantes de discapacidad y muerte. Tanto el sector público como el privado destinan presupuestos crecientes en su investigación y en el desarrollo de tratamientos para atenderlas.
- Pueden requerir procedimientos de alta complejidad para su diagnóstico y/o tratamiento, pero el elemento crucial es el precio de los medicamentos, los cuales suelen ser costosos.

Algunos gobiernos e instituciones de salud han clasificado estos padecimientos más desde el punto de vista económico que desde el punto de vista médico. En México se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Modificación a la lista actualizada de las enfermedades que ocasionan gastos catastróficos 2018, pero esta no incluye la EII⁷.

Presentación clínica

La EII puede tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas, ocasionadas por una extensión variable en la afección del tubo digestivo, e incluso el involucro de otros órganos y sistemas.

La colitis ulcerosa es un padecimiento inflamatorio crónico que se caracteriza por episodios recurrentes y remitentes de inflamación limitada a la capa mucosa del colon. Invariablemente involucra el recto y se puede extender de manera proximal y afectar a otras porciones del colon. Se han utilizado diferentes términos para describir el grado de extensión: la proctitis ulcerosa se refiere a la enfermedad limitada al recto (a 18 cm del borde anal, distal a la unión rectosigmoidea). La proctosigmoiditis ulcerosa se refiere a una extensión limitada al recto y al colon sigmoide que no involucra al colon descendente. La colitis izquierda se define como una enfermedad que se extiende más allá del recto, del colon sigmoide y tan proximalmente como la flexión esplénica. La colitis extensa se refiere a la enfermedad que se extiende proximal al ángulo esplénico. La gravedad de la colitis ulcerosa se ha clasificado como

leve, moderada o grave; sin embargo, la definición de los grados puede variar según la clasificación o índice que se utilice⁸.

La EC se caracteriza por inflamación transmural y por zonas intercaladas de afección (es decir, segmentos de intestino de aspecto normal interrumpidas por áreas de enfermedad). La naturaleza inflamatoria transmural de la EC puede condicionar la aparición de fibrosis y estenosis, y manifestarse como presentaciones clínicas obstructivas que no suelen presentarse en pacientes con colitis ulcerosa. La inflamación transmural también puede originar microperforaciones y formación de fístulas. Los sitios más comunes de afección en la EC suelen ser íleon y colon proximal; sin embargo, cualquier parte del tubo digestivo puede verse afectada⁹.

Aunque la EII afecta principalmente al intestino, se puede presentar con manifestaciones multisistémicas. Aunque menos del 10% de los pacientes con EII tienen una manifestación extraintestinal (MEI) al momento del diagnóstico, hasta un 25% tendrá al menos una MEI a lo largo de su vida¹⁰.

En un estudio realizado en Suiza, hasta un 25% de los casos presentó al menos una MEI antes de ser diagnosticado con EII, pudiendo presentar hasta cuatro MEI distintas en algunos casos; a los 30 años de seguimiento hasta el 50% de los pacientes habían presentado al menos una MEI¹¹. En nuestro país no hay estudios a nivel poblacional al respecto.

Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes son las reumatológicas; de estas, la artritis periférica es la MEI más común en articulaciones mayores. Otras pueden ser la sacroileítis y la espondilitis anquilosante. Las manifestaciones cutáneas pueden estar presentes hasta en un 15% de los pacientes y la mayoría se diagnostica durante la progresión clínica de la EII. El eritema nodoso y el pioderma gangrenoso son algunas de las entidades más descritas, con una frecuencia del 12 y el 3% respectivamente. Las manifestaciones oculares también se asocian con EII, como la epiescleritis o la uveítis, que se observan en un porcentaje de hasta un 13%. La colangitis esclerosante primaria es la manifestación hepatobiliar más común. La literatura ha reportado una asociación mayor con CUCI, y también puede diagnosticarse años antes de la EII; contrario a otras MEI, esta es más frecuente en hombres y en pacientes con CUCI¹².

Esfera psicosocial y calidad de vida

Además de las manifestaciones clásicas de la EII, otros aspectos biopsicosociales también se ven

afectados por este padecimiento, aunque frecuentemente son subestimados durante la consulta médica ordinaria. La EII se ha asociado con inconformidad psicosocial que compromete profundamente la calidad de vida y la competencia del paciente para hacerse cargo de su cuidado. Por lo tanto, una buena atención a estos pacientes debería incluir apoyo psicológico además del manejo médico, para así mejorar su bienestar¹³.

Existe una gran cantidad de estudios cuantitativos que miden la calidad de vida, las preocupaciones de quienes viven con la EII, o el impacto de los síntomas en la vida diaria, y la mayoría sugiere un impacto negativo de la afección en la calidad relacionada con la salud de vida. En una revisión de estudios cualitativos de desenlaces reportados por los pacientes en países anglosajones se encontró que la fatiga, la incontinencia y la incertidumbre sobre el futuro, la imagen corporal y la falta de información por parte de los profesionales de la salud dominaron las experiencias de quienes viven con la EII. Además, los pacientes que viven con la EII eran reacios a revelar su enfermedad debido a la falta de conciencia pública y el estigma que rodea los síntomas¹⁴. Ha habido un creciente interés en la calidad de vida en la EII en las últimas décadas, con cientos de estudios cada año que ahora evalúan este resultado. En una revisión sistemática, publicada en dos artículos, se examinó en primer lugar las comparaciones entre enfermedades: EII vs. población sana (general) y EII vs. otros grupos con otras enfermedades. Las puntuaciones medias de calidad de vida agrupadas fueron más bajas en muestras de EII en adultos y pediátricos en comparación con los controles sanos, tanto para la calidad de vida mental como física, donde se midió; y mayor pero no significativo para aquellos con EII en comparación con varios controles con otras enfermedades médicas. Los resultados fueron consistentes en todas las medidas de calidad de vida genéricas y específicas de la EII¹⁵. También examinó las comparaciones dentro de la enfermedad de la enfermedad activa vs. inactiva, la colitis ulcerosa vs. EC y el cambio en la calidad de vida con el tiempo. Se encontró que los puntajes de calidad de vida promedio agrupados fueron significativamente más bajos en la EII activa vs. inactiva y para aquellos con EC vs. CU, consistentes en todas las medidas de calidad de vida específicas y genéricas de la EII, para casi todas las comparaciones. Hubo una mejora significativa en la calidad de vida con el tiempo¹⁶. Uno de los mayores contribuyentes al deterioro de la calidad de vida es la fatiga de los pacientes con EII. Varios estudios han

identificado altos niveles de fatiga en pacientes con EII activa o inactiva, pero se ha prestado poca atención a los efectos a largo plazo de la fatiga en estos pacientes. En el estudio de cohorte de EII de Manitoba, un estudio longitudinal basado en la población, los niveles medios de fatiga se asociaron fuertemente con la actividad de la enfermedad; los participantes con enfermedad constantemente inactiva tenían el nivel más bajo de fatiga en cada punto de tiempo. Los análisis multivariantes indicaron que los niveles de fatiga aumentaron con el tiempo independientemente del patrón de la enfermedad ($p < 0.001$). El sexo femenino ($p < 0.001$) y variables psicológicas de angustia ($p < 0.001$), bienestar psicológico reducido ($p = 0.002$) y mala calidad del sueño ($p < 0.001$) se asociaron independientemente con aumentos en la fatiga con el tiempo¹⁷. La EII afecta a pacientes en edad laboral mayormente. Actualmente hay pocos datos sobre el impacto en la vida laboral, pero en Francia la Asociación francesa de pacientes con EII realizó una encuesta a nivel nacional para evaluar la carga de la EII en el trabajo. Se analizaron datos de 1,410 pacientes con EII (62% de EC, 35% de colitis ulcerosa). Cuatro quintos de los encuestados estaban activamente empleados. La mitad de ellos declaró que trabajar con EII era un problema. En comparación con la población general, los empleados con EII tenían tasas más altas de contratos permanentes, empleo público, pero también de contratos a tiempo parcial, y los pacientes altamente graduados tenían menos probabilidades de alcanzar trabajos altamente calificados. Entre los síntomas incapacitantes en el trabajo, la fatiga fue la más frecuente (41%), seguida de diarrea (25%) e incontinencia fecal (18%)¹⁸. Uno de los principales contribuyentes a la fatiga en estos pacientes es la alteración de los patrones de sueño, asociado a una mala calidad de este. En los últimos años se ha dado mayor importancia a los aspectos relacionados con las alteraciones del sueño en pacientes con EII, puesto que a menudo llegan a presentarlas y esto impacta negativamente en su enfermedad y en su calidad de vida. Uno de los primeros estudios en abordar esta cuestión fue el de Ranjbaran et al., en el que evidenció que los pacientes con EII tienen trastornos significativos del sueño, incluso cuando su enfermedad no está activa. Los sujetos con EII informaron latencia del sueño significativamente prolongada, fragmentación frecuente del sueño, mayor tasa de uso de pastillas para dormir, disminución de la energía durante el día, aumento del cansancio y mala calidad general del sueño en comparación con los controles sanos. La calidad del sueño informada se

correlacionó con el puntaje de gravedad de la enfermedad en EII (r^2 : 0.55; $p = 0.02$). Los pacientes consideraron que el sueño y su estado de enfermedad estaban correlacionados¹⁹.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la EII se debe de realizar un diagnóstico diferencial con otros padecimientos, entre ellos infecciones o trastornos funcionales². El diagnóstico se inicia con una historia clínica y una adecuada anamnesis, detallando inicio de síntomas, datos de sangrado digestivo, características del dolor, pérdida de peso no intencionada, manifestaciones extraintestinales, así como hábitos en la dieta, consumo de fármacos y viajes². La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular son reactantes de fase aguda que no son específicos de la enfermedad, pero pueden solicitarse en caso de alta sospecha de EII y suelen estar elevados en la enfermedad activa². La calprotectina fecal constituye el 60% de las proteínas solubles en el citoplasma de los neutrófilos y tiene un papel importante durante la respuesta inflamatoria, siendo liberada por células del sistema inmunitario activas traduciendo inflamación²⁰. La calprotectina fecal tampoco es específica de la EII, pero valores mayores de 100 $\mu\text{g/g}$ tienen una sensibilidad y especificidad de 0.73²¹.

La íleo-colonoscopia es la herramienta más valiosa para el diagnóstico de EII, ya que posibilita la toma de biopsias para estudio histopatológico y ayuda a evaluar la actividad de la enfermedad, se puede ofrecer tratamiento en algunos casos como resección de tumores o dilatación de estenosis y es importante para el escrutinio de cáncer²⁰. La colitis ulcerativa comienza en recto y progresa de manera proximal. Endoscópicamente se observa edema de la mucosa, eritema y mucosa friable, se puede encontrar úlceras y sangrado espontáneo. Mientras que en la EC se puede encontrar úlceras aftosas, profundas, lineales, con afección en segmentos y un predominio de enfermedad perianal²⁰.

El estudio histopatológico es útil para llegar al diagnóstico, pero si no se acompaña de otros datos clínicos, tiene poco valor diagnóstico. En el caso de la EC, se puede encontrar granulomas, pero solo en el 30% de los casos, mientras que en la colitis ulcerosa se puede encontrar plasmocitosis basal, pero no hay lesiones específicas de la enfermedad².

También son de ayuda los estudios de imagen, especialmente en la EC, la resonancia magnética ayuda a evaluar actividad perianal y detectar hiperrealce mural segmentario,

engrosamiento de la pared (> 3 mm), edema intramural, estenosis, úlceras y utilizando el índice MaRIA para clasificar la actividad. La tomografía computarizada es un estudio accesible y ayuda a detectar, pero en menor medida, las estenosis y el engrosamiento de la pared intestinal, teniendo como desventaja la radiación²⁰.

El ultrasonido intestinal es otra opción de bajo costo poco común por la falta de médicos capacitados para realizarlo, pero en personal capacitado es una buena opción, ya que no expone a los pacientes a radiación y es útil para evaluar intestino delgado, colon, evaluar sus capas y detectar anomalías en sus paredes^{2,20}.

Tratamiento

El tratamiento busca la inducción a la remisión y el mantenimiento de esta en la EII, y depende de la extensión, gravedad de la enfermedad y manifestaciones gastrointestinales²². El tratamiento puede consistir en aminosalicilatos, glucocorticoides, inmunomoduladores, moléculas pequeñas o biológicos². Mientras que en la EC hay que tener en cuenta la presencia de fístulas, estenosis y la extensión de estas. Para la CUCI con proctitis leve o moderada se recomienda utilizar aminosalicilatos tópicos y en caso de extenderse más allá del recto se recomienda añadir aminosalicilatos orales. En caso de una adecuada respuesta se puede continuar el mantenimiento con los mismos fármacos^{1,2,22}. En caso de un CUCI moderado a grave se recomienda esteroides como inducción a la remisión, pero no deben utilizarse más de 12 semanas. Para EC se recomienda el uso de budesonida de liberación ileal en caso de ser localizado en válvula ileocecal leve y en caso de afección moderada a grave también se pueden utilizar esteroides para inducción a la remisión y tiopurinas para mantenimiento de la remisión^{2,22}. La terapia biológica o con moléculas pequeñas está indicada para pacientes con enfermedad refractaria, que no toleraron los tratamientos ya mencionados o en casos de actividad moderada-grave. Entre las opciones terapéuticas encontramos anti-TNF- α , antiintegrinas; antiinterleucinas 12/23, antiinterleucina 23 y como inhibidores de moléculas pequeñas encontramos las cinasas Janus y los inhibidores de esfingosina 1-fosfato^{2,23}.

Carga económica de la enfermedad inflamatoria intestinal

La carga económica se define como el consumo o la pérdida de recursos. En este caso son todos los

recursos utilizados en pacientes con EII, tanto gastos directos (incluyendo costos para el diagnóstico, tratamiento, hospitalizaciones, rehabilitación, dieta y transporte a consultas) como costos indirectos (que incluyen la pérdida económica por complicaciones, discapacidad o muerte prematura en pacientes en edad laboral)^{24,25}. Una revisión sistemática estimó los costos anuales en pacientes con EII en entre 1,051 y 10,484 dólares anuales dependiendo del continente, siendo más costoso en Europa, Asia y América del norte²⁶.

En la era actual, el tratamiento con biológicos o moléculas pequeñas para la EII es más común y es costoso. Existen estudios que aproximan el costo total de 12,000 dólares al año en pacientes con EC y 9,000 dólares anuales para pacientes con CUCI, sin tomar en cuenta la duración y la accesibilidad al tratamiento, la gravedad y el fenotipo de la enfermedad^{25,27}. Sin embargo, al ser eficaces como inductores y para mantenimiento de la remisión mejoran la productividad laboral de los pacientes, reducen recaídas y procedimientos quirúrgicos. Posterior a un año de recibir el tratamiento disminuye los costos por hospitalizaciones y cirugías^{25,26}.

Los costos directos de los pacientes incluyen la dieta, tratamientos alternativos, artículos para curaciones, apoyo a su domicilio, siendo un aproximado de 497-582 dólares al año. Los costos de la atención médica incluyen el tratamiento farmacológico, el cual ha incrementado el costo a lo largo de los años debido a los nuevos fármacos, y se añaden los costos de hospitalización, de transporte a consultas, y las consultas ambulatorias²⁶. En cuanto a los costos indirectos, se toma en cuenta la pérdida de la productividad, ya sea por ausentismo (pérdida de sueldo por ausencia) o presentismo (pérdida de la capacidad para trabajar). Canadá estimó que el promedio de costo indirecto para el país fue de 150 millones de dólares canadienses en el año 2023, calculando la pérdida de 1,080 dólares anuales por adulto en edad de trabajar con EII²⁵.

Se reporta que aparte de los síntomas gastrointestinales, un síntoma muy común es la fatiga, la cual afecta hasta el 80% de los pacientes con EII activa y al 50% de los pacientes con la enfermedad inactiva²⁷. La fatiga es la razón más común para justificar ausencia en el trabajo; los pacientes con fatiga presentan mayor número de hospitalizaciones, acuden con mayor frecuencia a urgencias y tienen mayores tasas de cirugías, causando una pérdida de aproximadamente 136,000 millones de dólares al año por pérdida de productividad²⁸. En el estudio de Ananthakrishnan et al. se concluyó que los pacientes con fatiga duplican los

costos de atención médica directa y los pacientes con enfermedad moderada a grave elevan los costos cinco veces más que los pacientes con actividad leve²⁷. No contamos con estudios en México que aproximen los costos que implica en pacientes con EII, pero el salario promedio requerido para satisfacer necesidades de una familia promedio es de 12,560 pesos, el cual solo lo alcanza el 38.7% de la población según la Encuesta Nacional de Empleo y Ocupación (ENOE). Si comparamos con los costos aproximados de América del Norte, la EII debe ser considerada una enfermedad catastrófica debido a que requiere más del 40% del ingreso de la familia²⁹.

Conclusión

La EII, que engloba principalmente la CUCI y la EC, representa un reto médico, económico y social considerable. Su carácter crónico, sus múltiples manifestaciones clínicas, tanto intestinales como extraintestinales, así como su impacto en la calidad de vida de los pacientes, la posicionan como una entidad de alta complejidad que requiere un abordaje integral y multidisciplinario.

A pesar de los avances significativos en el conocimiento de su fisiopatología y en el desarrollo de terapias biológicas y de moléculas pequeñas que han revolucionado su manejo, la EII sigue sin ser reconocida oficialmente como una enfermedad catastrófica en algunos sistemas de salud, como en México. Esta omisión ignora su alto costo económico, su carga social y sus efectos incapacitantes, sobre todo en pacientes en edad laboral, donde síntomas como la fatiga o el deterioro del sueño comprometen no solo el bienestar del individuo, sino también su productividad.

La atención de la EII debe ir más allá del control sintomático, incorporando herramientas diagnósticas, vigilancia continua, apoyo psicosocial y estrategias que minimicen su impacto económico tanto en el paciente como en el sistema de salud. Reconocer la EII como una enfermedad catastrófica es necesario para priorizar su atención y garantizar un enfoque más equitativo y efectivo, orientado no solo a la remisión clínica, sino también a mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de quienes la padecen.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl. Ed.)*. 2018;83(2):144-67.
2. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016; 82(1):46-84.
3. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(5):341-8.
4. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2019;8(11):1970.
5. Noor NM, Bourke A, Subramanian S. Review article: Novel therapies in inflammatory bowel disease - An update for clinicians. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(9):1244-60.
6. Akaki Blancas JL. 50 Enfermedades catastróficas en medicina interna. Primera Edición. Ciudad de México, México: Intersistemas editores; 2023.
7. Modificación a la lista actualizada de las enfermedades que ocasionan gastos catastróficos 2018 [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación; 26/07/2018 [citado 12 abr 2025]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5533136&fecha=26/07/2018#gsc.tab=0
8. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Vol. 82, *Revista de Gastroenterología de México*. Asociación Mexicana de Gastroenterología; 2017. p. 46-84.
9. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018 Apr 1;83(2):144-67.
10. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
11. Monsén U, Sorstad J, Høllers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85(6):711-6.
12. Algaba A, Guerra I, Ricart E, Iglesias E, Mañosa M, Gisbert JP, et al. Extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: study based on the ENEIDA Registry. *Dig Dis Sci*. 2021; 66(6):2014-23.
13. Khan S, Sebastian SA, Parmar MP, Ghadge N, Padda I, Keshta AS, et al. Factors influencing the quality of life in inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *Dis Mon*. 2024;70(1):101672.
14. Fourie S, Jackson D, Aveyard H. Living with inflammatory bowel disease: a review of qualitative research studies. *Int J Nurs Stud*. 2018; 87:149-56.

15. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-51.
16. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5):966-76.
17. Graff LA, Clara I, Walker JR, Lix L, Carr R, Miller N, et al. Changes in fatigue over 2 years are associated with activity of inflammatory bowel disease and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1140-6.
18. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, Buisson A, Olympie A, Ravel MH, Bienenfeld C, et al. Impact of inflammatory bowel diseases on working life: a French nationwide survey. *Dig Liver Dis.* 2019;51(7):961-6.
19. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(11):1748-53.
20. Hong SM, Baek DH. Diagnostic procedures for inflammatory bowel disease: laboratory, endoscopy, pathology, imaging, and beyond. *Diagnosics.* 2024;14(13):1384.
21. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel Crohn's Disease through capsule endoscopy: an updated meta-analysis and systematic review. *Gut Liver.* 2021;15(5):732-41.
22. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2019;49(S2).
23. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA. Segundo Consenso Mexicano de Terapia biológica y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021; 86(1):70-85.
24. Ripari N, Moscoso N, Elorza M. Costos de enfermedades: una revisión crítica de las metodologías de estimación. *Lect Econ.* 2012; 77(77):253-82.
25. Burisch J, Claytor J, Hernandez I, Hou JK, Kaplan GG. The cost of inflammatory bowel disease care: How to make it sustainable. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(3):386-95.
26. van Linschoten RCA, Visser E, Niehot CD, van der Woude CJ, Hazelzet JA, van Noord D, et al. Systematic review: societal cost of illness of inflammatory bowel disease is increasing due to biologics and varies between continents. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(3): 234-48.
27. Ananthakrishnan AN, Desai R, Lee WJ, Griffith J, Chen N, Loftus EV. Economic burden of fatigue in inflammatory bowel disease. *Crohn's Colitis* 360. 2023;5(3):otad020.
28. Ricci JA, Chee E, Lorandeau AL, Berger J. Fatigue in the U.S. workforce: prevalence and implications for lost productive work time. *J Occup Environ Med.* 2007;49(1):1-10.
29. Vargas-Téllez CO, Contreras-Hernández NMM, Vargas-Téllez CO, Contreras-Hernández NMM. Productividad laboral y salario mínimo en México. ¿Están vinculados? *Anál Econ.* 2025;40(103): 75-92.