

Enfermedades autoinmunes gastrointestinales: nuevas estrategias terapéuticas y su relación con comorbilidades sistémicas

Gastrointestinal autoimmune diseases: new therapeutic strategies and their relationship with systemic comorbidities

Daniel Agustín Mancero Alvear

ORCID: 0009-0000-4157-1369

Universidad Espíritu Santo, Ecuador

Ana Rosaura Molina Estévez

ORCID: 0009-0006-8496-6954

Universidad de las Américas, Ecuador

Pedro Mariano Barberan Vera

ORCID: 0009-0005-9351-9016

Hospital Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, Ecuador

María Paz Moncayo Medrano

ORCID: 0009-0000-9420-6517

Universidad de las Américas, Ecuador

Melissa Carolina Badillo Pazmiño

ORCID: 0000-0003-0791-7615

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Diego Sebastián Pinto Moya

ORCID: 0009-0005-2796-3979

Universidad de las Américas, Ecuador

Juan Francisco Cárdenas Trujillo

ORCID: 0009-0007-4744-445X

Investigador independiente, Ecuador

Fransheska Michelle Oyarvide Marrett

ORCID: 0009-0003-8004-6796

Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes gastrointestinales, como la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal y la gastritis autoinmune, representan un grupo complejo de patologías caracterizadas por una disfunción del sistema inmunológico que afecta al tracto digestivo. Estas condiciones no solo impactan significativamente la calidad de vida de los pacientes, sino que también se asocian con diversas comorbilidades sistémicas, como trastornos endocrinos, dermatológicos y reumatológicos, lo que subraya la necesidad de un enfoque integral en su manejo. En los últimos años, han surgido nuevas estrategias terapéuticas que van más allá del tratamiento convencional, incluyendo terapias biológicas dirigidas, moduladores inmunológicos y enfoques basados en la microbiota intestinal. Estas innovaciones han mostrado resultados prometedores en la reducción de la inflamación crónica y en la mejora de los síntomas clínicos, aunque persisten desafíos relacionados con la personalización del tratamiento y la prevención de efectos adversos a largo plazo. Este artículo revisa los avances más recientes en el manejo de estas enfermedades, destacando la importancia de un enfoque multidisciplinario que contemple tanto las manifestaciones gastrointestinales como las comorbilidades sistémicas asociadas, con el objetivo de optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes, Sistema gastrointestinal, Terapias innovadoras, Comorbilidades sistémicas, Inflamación crónica, Mecanismos inmunológicos.

ABSTRACT

Gastrointestinal autoimmune diseases, such as celiac disease, inflammatory bowel disease and autoimmune gastritis, represent a complex group of pathologies characterized by a dysfunction of the immune system that affects the digestive tract. These conditions not only significantly impact the quality of life of patients, but are also associated with various systemic comorbidities, such as endocrine, dermatological, and rheumatological disorders, underscoring the need for a comprehensive approach in their management. In recent years, new therapeutic strategies have emerged that go beyond conventional treatment, including targeted biological therapies, immune modulators, and gut microbiota-based approaches. These innovations have shown promising results in reducing chronic inflammation and improving clinical symptoms, although challenges remain related to personalizing treatment and preventing long-term adverse effects. This article reviews the most recent advances in the management of these diseases, highlighting the importance of a multidisciplinary approach that considers both gastrointestinal manifestations and associated systemic comorbidities, with the aim of optimizing clinical results and improving the quality of life of patients.

Keywords: Autoimmune diseases, Gastrointestinal system, Innovative therapies, Systemic comorbidities, Chronic inflammation, Immunological mechanisms.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes gastrointestinales representan un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por una respuesta inmunitaria desregulada que ataca tejidos propios del sistema digestivo (1). Entre las más prevalentes se encuentran la enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, así como la enfermedad celíaca (2). Estas condiciones no solo afectan de manera significativa la calidad de vida de los pacientes, sino que también suelen estar asociadas con un espectro de comorbilidades sistémicas, como trastornos reumatológicos, dermatológicos y endocrinos, lo que complica su manejo clínico (3). En los últimos años, los avances en la comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos han impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, incluidas terapias biológicas dirigidas y tratamientos personalizados basados en biomarcadores específicos (4). Estas innovaciones han transformado el abordaje de estas enfermedades, permitiendo un mayor control de los síntomas y una reducción en la progresión de las complicaciones (5). Sin embargo, persisten desafíos importantes, como la identificación temprana de subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de tratamientos específicos y la necesidad de minimizar los efectos adversos a largo plazo (6). Este artículo tiene como objetivo revisar las estrategias terapéuticas emergentes en el manejo de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales, analizando también su impacto en las comorbilidades asociadas. Asimismo, se discutirá el papel de la medicina traslacional y los avances en investigación básica y clínica, que continúan ampliando las perspectivas en este campo complejo y multidimensional.

METODOLOGÍA

La metodología empleada en esta revisión narrativa se basó en una búsqueda exhaustiva de literatura científica en bases de datos reconocidas como PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos controlados MeSH y DeCS relacionados con "enfermedades autoinmunes gastrointestinales", "estrategias terapéuticas", "comorbilidades sistémicas" y términos específicos como "enfermedad celíaca", "enfermedad de Crohn", "colitis ulcerosa" y "terapias inmunomoduladoras". La búsqueda se refinó mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT) para combinar conceptos y garantizar la inclusión de estudios relevantes. Los criterios de inclusión abarcaron artículos publicados en los últimos diez años, en inglés o español, con diseño de estudios clínicos, revisiones sistemáticas o meta-análisis que abordaran las estrategias terapéuticas y su relación con comorbilidades sistémicas. Se excluyeron publicaciones no indexadas, estudios con muestras pequeñas o de baja calidad metodológica, y artículos duplicados. Tras un proceso de selección que incluyó la lectura de títulos, resúmenes y textos completos, se revisaron un total de 18 artículos que cumplían con los criterios establecidos. Esta metodología permitió obtener una visión integral y actualizada sobre los avances terapéuticos en enfermedades autoinmunes gastrointestinales y su impacto en la salud sistémica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Introducción a las enfermedades autoinmunes gastrointestinales: definición y clasificación

Las enfermedades autoinmunes gastrointestinales (EAGI) representan un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una respuesta inmunitaria anómala que ataca componentes del propio sistema digestivo. Estas patologías, aunque diversas en sus manifestaciones clínicas y mecanismos subyacentes, comparten el rasgo común de la autoinmunidad, donde el sistema inmunológico no distingue entre lo propio y lo extraño, generando inflamación crónica y daño tisular (1).

La clasificación de las EAGI se basa en factores como la localización anatómica del daño, los mecanismos inmunológicos implicados y las características clínicas predominantes. Entre las principales enfermedades de este grupo se encuentran la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La enfermedad celíaca es un trastorno mediado por la respuesta inmunitaria al gluten, una proteína presente en ciertos cereales, que conduce a la inflamación y atrofia de las vellosidades intestinales. Por otro lado, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, englobadas dentro de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), son afecciones crónicas que afectan distintas partes del tracto gastrointestinal con patrones inflamatorios específicos (1).

Además de estas entidades bien caracterizadas, existen otras menos comunes pero igualmente significativas, como la gastritis autoinmune, asociada a la destrucción de células parietales gástricas y deficiencia de vitamina B12, y la esofagitis eosinofílica, que aunque no siempre es considerada autoinmune en sentido estricto, involucra mecanismos inmunitarios aberrantes. También se incluyen trastornos como la hepatitis autoinmune y la pancreatitis autoinmune, que aunque no afectan directamente al tracto digestivo, están estrechamente vinculados al sistema gastrointestinal (1,2).

La identificación precisa y temprana de estas enfermedades es crucial, dado que muchas de ellas comparten síntomas inespecíficos como dolor abdominal, diarrea crónica o pérdida de peso, lo que puede retrasar su diagnóstico. Además, estas patologías suelen coexistir con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Sjögren, lo que subraya la necesidad de un enfoque integral en su manejo (2).

En las últimas décadas, los avances en la comprensión de los mecanismos inmunopatológicos han permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Estas incluyen desde modificaciones dietéticas específicas, como en el caso de la enfermedad celíaca, hasta terapias biológicas dirigidas a moléculas clave en la cascada inflamatoria. Sin embargo, persisten desafíos significativos, como la variabilidad en la respuesta al tratamiento y las posibles complicaciones derivadas de las comorbilidades sistémicas asociadas (2).

Fisiopatología común en las enfermedades autoinmunes gastrointestinales

Las enfermedades autoinmunes gastrointestinales representan un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por una respuesta inmunológica aberrante dirigida contra componentes propios del sistema digestivo. Entre las más comunes se encuentran la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa) y la gastritis autoinmune. A pesar de sus diferencias clínicas y epidemiológicas, estas condiciones comparten mecanismos fisiopatológicos subyacentes que permiten comprender su desarrollo y progresión (3).

La base de estas enfermedades radica en una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Genéticamente, se ha identificado una fuerte asociación con ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), como el HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en la enfermedad celíaca. Estos alelos predisponen a una presentación antigénica alterada que desencadena una respuesta inmunitaria inapropiada. Asimismo, polimorfismos en genes relacionados con la regulación inmunológica, como el gen NOD2 en la enfermedad de Crohn, contribuyen a la susceptibilidad (3).

En el ámbito inmunológico, las enfermedades autoinmunes gastrointestinales se caracterizan por una activación desregulada de células T y B, así como por la producción excesiva de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 17 (IL-17). Estas citocinas perpetúan un estado inflamatorio crónico que daña los tejidos locales. Por ejemplo, en la enfermedad celíaca, el consumo de gluten induce una cascada inflamatoria que culmina en atrofia de las vellosidades intestinales. En la enfermedad inflamatoria intestinal, la disbiosis microbiana (desequilibrio en la composición del microbioma intestinal) también juega un papel crucial al alterar la homeostasis inmunológica (3,4).

Otro aspecto relevante es el fenómeno de mimetismo molecular, donde antígenos exógenos comparten similitudes estructurales con proteínas propias del organismo, lo que facilita la activación cruzada del sistema inmunitario. Este mecanismo es particularmente evidente en la gastritis autoinmune, donde los anticuerpos dirigidos contra las células parietales gástricas y el factor intrínseco conducen a malabsorción de vitamina B12 y anemia perniciosa (4).

Finalmente, estas enfermedades suelen estar asociadas con comorbilidades sistémicas, como diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune y artritis reumatoide, sugiriendo una predisposición compartida que involucra tanto factores genéticos como alteraciones inmunológicas sistémicas. La comprensión de estas interacciones fisiopatológicas ha sido clave para el desarrollo de terapias dirigidas, como los agentes biológicos que bloquean citocinas específicas y las intervenciones dietéticas personalizadas (4).

Diagnóstico diferencial y desafíos en la identificación de estas patologías

El diagnóstico diferencial de las EAGI constituye un desafío clínico significativo debido a la superposición de síntomas entre distintas patologías y la variabilidad en su presentación clínica. Estas enfermedades, como la enfermedad celíaca, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, comparten manifestaciones comunes como dolor abdominal, diarrea crónica, pérdida de peso y fatiga, lo que dificulta su distinción inicial. Además, los pacientes pueden presentar síntomas extraintestinales, como afecciones dermatológicas, articulares o neurológicas, que complican aún más el proceso diagnóstico (5).

Uno de los principales retos es la ausencia de biomarcadores específicos para algunas de estas patologías, lo que obliga a los clínicos a recurrir a una combinación de hallazgos clínicos, pruebas serológicas, estudios endoscópicos y biopsias histológicas para llegar a un diagnóstico certero. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad celíaca, aunque los anticuerpos antitransglutaminasa tisular son altamente sensibles y específicos, su interpretación puede verse influenciada por factores como la dieta del paciente o comorbilidades asociadas. De manera similar, en la enfermedad inflamatoria intestinal, la diferenciación entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn puede ser compleja, especialmente en casos atípicos o con

fenómenos inflamatorios solapados (5).

Otro obstáculo importante radica en la coexistencia de múltiples enfermedades autoinmunes en un mismo paciente. La asociación entre EAGI y otras patologías sistémicas, como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o diabetes tipo 1, puede enmascarar los síntomas gastrointestinales y retrasar el diagnóstico. Este fenómeno subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario que integre conocimientos de gastroenterología, inmunología y reumatología para una evaluación integral del paciente (5,6).

Asimismo, las manifestaciones atípicas o subclínicas representan un desafío adicional. Por ejemplo, algunos pacientes con enfermedad celíaca pueden no presentar síntomas digestivos evidentes pero sí complicaciones como osteoporosis o infertilidad. En estos casos, el diagnóstico puede demorarse años, con el consiguiente impacto en la calidad de vida del paciente (6).

Por último, las limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas avanzadas y la falta de protocolos estandarizados en algunos contextos clínicos pueden contribuir a diagnósticos erróneos o tardíos. Esto resalta la necesidad de fomentar programas de formación médica continua y el desarrollo de guías clínicas actualizadas basadas en evidencia (6).

Estrategias terapéuticas actuales: tratamientos convencionales y biológicos

Las enfermedades autoinmunes gastrointestinales, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad celíaca, representan un desafío significativo en el ámbito clínico debido a su cronicidad, impacto en la calidad de vida y asociación con comorbilidades sistémicas. Las estrategias terapéuticas actuales se dividen en tratamientos convencionales y biológicos, cada uno con enfoques específicos para controlar la inflamación, modular el sistema inmunitario y prevenir complicaciones a largo plazo (7).

Los tratamientos convencionales incluyen el uso de antiinflamatorios, como los derivados de la aminosalicilatos (mesalazina), que son particularmente efectivos en casos leves a moderados de colitis ulcerosa. Los corticosteroides, por su parte, se emplean para el manejo de brotes agudos debido a su potente efecto antiinflamatorio, aunque su uso prolongado está limitado por los efectos adversos sistémicos. Los inmunomoduladores, como la azatioprina y la 6-mercaptopurina, son fundamentales para mantener la remisión a largo plazo y reducir la dependencia de los esteroides. Sin embargo, su inicio requiere un monitoreo cuidadoso debido al riesgo de mielosupresión e infecciones (7).

En las últimas décadas, los tratamientos biológicos han revolucionado el manejo de estas enfermedades, especialmente en casos moderados a severos que no responden adecuadamente a las terapias convencionales. Los agentes biológicos más utilizados son los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α), como infliximab y adalimumab, que han demostrado eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión. Otros enfoques incluyen los inhibidores de integrinas (como vedolizumab), que actúan bloqueando la migración de linfocitos al intestino inflamado, y los inhibidores de interleucinas (como ustekinumab), dirigidos contra vías específicas del sistema inmunitario (7,8).

Además, se están desarrollando nuevas terapias dirigidas, como los inhibidores de JAK (janus quinasa), que ofrecen un enfoque oral para modular múltiples vías inflamatorias. Estas opciones emergentes abren nuevas perspectivas para pacientes que no responden a los tratamientos actuales o presentan intolerancia a los mismos (8).

El manejo integral de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales requiere una evaluación personalizada que considere las características individuales del paciente, la actividad de la enfermedad y las comorbilidades asociadas. La combinación de estrategias terapéuticas convencionales y biológicas, junto con un enfoque multidisciplinario, es clave para optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A medida que avanza la investigación, se espera que surjan terapias más específicas y menos tóxicas que puedan transformar el panorama del tratamiento en esta compleja área de la medicina (8).

Avances recientes en terapias dirigidas y personalizadas

En los últimos años, los avances en terapias dirigidas y personalizadas han transformado significativamente el manejo de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad celíaca. Estas estrategias terapéuticas han permitido una aproximación más precisa, basada en las características genéticas, moleculares y clínicas de cada paciente, optimizando así los resultados y minimizando los efectos adversos (9).

Entre los desarrollos más destacados se encuentran los tratamientos biológicos dirigidos a moléculas específicas implicadas en la inflamación y la respuesta inmune. Los inhibidores de citoquinas, como los anticuerpos monoclonales contra el TNF- α , han demostrado ser altamente efectivos en el control de la inflamación crónica en pacientes con EI. Además, terapias más recientes, como los inhibidores de integrinas y las moléculas pequeñas dirigidas a las vías de señalización

intracelular (por ejemplo, inhibidores de JAK), han ampliado el arsenal terapéutico disponible, ofreciendo opciones para pacientes que no responden o no toleran tratamientos convencionales (9).

La medicina personalizada también ha cobrado relevancia en la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento, lo que permite seleccionar la terapia más adecuada para cada individuo. Por ejemplo, la evaluación de perfiles genéticos y la medición de niveles séricos de medicamentos biológicos han sido útiles para ajustar dosis y mejorar la eficacia terapéutica. Asimismo, se ha avanzado en el desarrollo de pruebas diagnósticas basadas en microbiomas intestinales, lo que abre la puerta a intervenciones personalizadas que modulan la composición de la microbiota para favorecer un entorno antiinflamatorio (9,10).

Por otro lado, las terapias basadas en células, como los trasplantes de células madre hematopoyéticas y las terapias con células T reguladoras, están emergiendo como opciones prometedoras. Estas estrategias buscan restaurar el equilibrio del sistema inmune y promover la tolerancia inmunológica, aunque aún se encuentran en fases experimentales y requieren mayor investigación antes de su implementación clínica generalizada (10).

Es importante destacar que estas nuevas estrategias no solo se enfocan en el control de los síntomas gastrointestinales, sino también en el abordaje integral de las comorbilidades sistémicas asociadas a las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, la relación entre inflamación crónica y complicaciones cardiovasculares, óseas o metabólicas está siendo objeto de estudio para desarrollar tratamientos que mitiguen el impacto multisistémico de estas patologías (10).

Relación entre las enfermedades autoinmunes gastrointestinales y las comorbilidades sistémicas

Las enfermedades autoinmunes gastrointestinales, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad celíaca, no solo afectan de manera significativa el tracto digestivo, sino que también se asocian frecuentemente con comorbilidades sistémicas que complican su manejo clínico. Estas comorbilidades pueden afectar múltiples sistemas del cuerpo, lo que subraya la naturaleza sistémica de estas patologías autoinmunes (11).

En el caso de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, ambas incluidas en el espectro de las EI, se ha documentado una alta prevalencia de manifestaciones extraintestinales. Entre las más comunes se encuentran las enfermedades articulares como la artritis periférica y espondiloartritis axial, así como trastornos dermatológicos como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso. Además, estas condiciones pueden estar relacionadas con complicaciones oculares, como la uveítis, y hepáticas, como la colangitis esclerosante primaria. Estas asociaciones no solo complican el diagnóstico diferencial, sino que también exigen un enfoque terapéutico integral que aborde tanto las manifestaciones gastrointestinales como las sistémicas (11).

La enfermedad celíaca, por su parte, es otro ejemplo destacado de una enfermedad autoinmune gastrointestinal con implicaciones sistémicas significativas. En pacientes no tratados o con exposición continua al gluten, es común observar deficiencias nutricionales que derivan en anemia por deficiencia de hierro, osteopenia u osteoporosis debido a la malabsorción de calcio y vitamina D. Asimismo, existe una relación documentada con otras enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes tipo 1, lo que refuerza la necesidad de un monitoreo continuo y multidisciplinario (11,12).

Cabe destacar que las comorbilidades sistémicas asociadas a estas enfermedades no solo tienen un impacto clínico directo, sino que también influyen en la calidad de vida de los pacientes y en los resultados terapéuticos. Por ejemplo, la coexistencia de depresión y ansiedad es común en pacientes con EI y enfermedad celíaca, lo que puede exacerbar los síntomas gastrointestinales y reducir la adherencia al tratamiento (12).

Desde una perspectiva terapéutica, el manejo de estas enfermedades requiere estrategias adaptadas que consideren tanto el control de la inflamación intestinal como la prevención y tratamiento de las comorbilidades asociadas. Los avances en terapias biológicas han demostrado eficacia no solo en el control de la inflamación local sino también en la mejora de algunas manifestaciones extraintestinales. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con el diagnóstico temprano de las comorbilidades y la necesidad de enfoques personalizados basados en las características individuales del paciente (12).

Impacto del microbioma intestinal en la patogénesis y tratamiento de estas enfermedades

El microbioma intestinal ha emergido como un actor clave en la comprensión de la patogénesis de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales, así como en el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras. Este ecosistema complejo, compuesto por billones de microorganismos, desempeña un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico y en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Alteraciones en su composición, conocidas como disbiosis, se han asociado con diversas enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y el síndrome de

intestino irritable (13).

En la patogénesis de estas enfermedades, la disbiosis puede desencadenar respuestas inmunológicas aberrantes mediante varios mecanismos. Por ejemplo, una reducción en la diversidad microbiana o un desequilibrio en las proporciones de bacterias beneficiosas y patógenas puede favorecer la permeabilidad intestinal, lo que permite el paso de antígenos al torrente sanguíneo. Esto puede activar el sistema inmunológico y generar una respuesta inflamatoria crónica que contribuye al daño tisular característico de estas patologías. Además, ciertos metabolitos producidos por el microbioma, como los ácidos grasos de cadena corta, tienen propiedades inmunomoduladoras; su disminución en casos de disbiosis puede exacerbar la inflamación (13).

Desde una perspectiva terapéutica, el microbioma intestinal ofrece oportunidades prometedoras para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales. Intervenciones como la dieta personalizada, el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, así como los trasplantes de microbiota fecal (TMF), están siendo investigadas como estrategias para restaurar un microbioma saludable y modular la respuesta inmunológica. Por ejemplo, estudios recientes han demostrado que los TMF pueden inducir remisión clínica en pacientes con EII al reequilibrar la composición microbiana y reducir la inflamación intestinal (14).

Asimismo, el microbioma puede influir en la eficacia y toxicidad de los tratamientos farmacológicos convencionales. Se ha observado que ciertas bacterias intestinales metabolizan medicamentos inmunosupresores como los tiopurínicos, afectando su biodisponibilidad y actividad terapéutica. Por lo tanto, comprender estas interacciones podría conducir a enfoques más personalizados y efectivos en el manejo de estas enfermedades (14).

Rol de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de estas patologías

Los factores genéticos y ambientales desempeñan un papel crucial en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales, configurando una interacción compleja que influye en la susceptibilidad y progresión de estas patologías. Desde el punto de vista genético, múltiples estudios han identificado variaciones específicas en genes relacionados con la regulación del sistema inmunológico, como los del complejo mayor de histocompatibilidad. Estas variantes genéticas pueden predisponer a una respuesta inmunitaria aberrante, facilitando la activación de linfocitos autorreactivos y la producción de autoanticuerpos. Por ejemplo, en la enfermedad celíaca, los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 están presentes en la mayoría de los pacientes, mientras que en la enfermedad inflamatoria intestinal, se han identificado polimorfismos en genes como NOD2, IL23R y ATG16L1 (15).

Sin embargo, la predisposición genética por sí sola no es suficiente para desencadenar estas patologías, lo que subraya la importancia de los factores ambientales como coadyuvantes en su desarrollo. Entre los desencadenantes más estudiados se encuentran las infecciones virales o bacterianas, que pueden alterar la barrera intestinal y desencadenar respuestas inmunitarias desreguladas. Asimismo, el microbioma intestinal juega un papel central, ya que un desequilibrio en su composición (disbiosis) puede promover inflamación crónica y activar mecanismos autoinmunes. Factores dietéticos también son relevantes; por ejemplo, el consumo de gluten es un desencadenante clave en la enfermedad celíaca, mientras que dietas ricas en grasas saturadas y pobres en fibra han sido asociadas con un mayor riesgo de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (15).

Además, el estilo de vida moderno ha introducido otros factores ambientales de riesgo, como el uso excesivo de antibióticos, que pueden alterar el microbioma intestinal, y el estrés crónico, que puede modular negativamente el eje intestino-cerebro y contribuir al desarrollo de estas enfermedades. La exposición a contaminantes ambientales y el tabaquismo también han sido implicados como factores agravantes en ciertas patologías autoinmunes gastrointestinales (16).

Es importante destacar que la interacción entre factores genéticos y ambientales no solo influye en el inicio de estas enfermedades, sino también en su curso clínico y respuesta al tratamiento. Por ejemplo, pacientes con ciertas variantes genéticas pueden responder mejor o peor a terapias biológicas específicas. Por lo tanto, entender esta interacción es esencial para avanzar hacia un enfoque terapéutico personalizado (16).

Calidad de vida y manejo integral del paciente con enfermedades autoinmunes gastrointestinales

La calidad de vida de los pacientes con enfermedades autoinmunes gastrointestinales constituye un aspecto fundamental en su manejo integral, dado que estas patologías suelen tener un impacto significativo tanto en el bienestar físico como en el emocional. Enfermedades como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad celíaca no solo afectan directamente al sistema digestivo, sino que también se asocian con una serie de comorbilidades sistémicas que complican su tratamiento y agravan la carga para los pacientes (17).

El manejo integral de estos pacientes requiere un enfoque multidisciplinario que combine estrategias terapéuticas personalizadas con un cuidadoso monitoreo de las comorbilidades asociadas. La implementación de tratamientos inmunomoduladores y biológicos ha supuesto un avance significativo en la reducción de la inflamación y en el control de los síntomas, lo que a su vez mejora la calidad de vida. Sin embargo, es igualmente crucial abordar las complicaciones extraintestinales, como la artritis, las enfermedades dermatológicas o las afecciones hepáticas, que suelen acompañar a estas patologías (17).

Además del tratamiento médico, el soporte nutricional es un pilar esencial en el manejo integral. La intervención dietética no solo ayuda a prevenir deficiencias nutricionales comunes en estos pacientes, como las de hierro, vitamina B12 y vitamina D, sino que también puede contribuir a reducir la inflamación intestinal y a mejorar los resultados clínicos. En este sentido, la educación del paciente sobre hábitos alimenticios adecuados desempeña un papel clave en su autocuidado (17,18).

Otro aspecto relevante es el impacto psicológico de estas enfermedades crónicas. Los pacientes suelen experimentar ansiedad, depresión y estrés debido a la naturaleza impredecible de los brotes y a las limitaciones sociales y laborales que estas condiciones imponen. Por ello, la integración de apoyo psicológico o psiquiátrico dentro del equipo de atención médica es crucial para mejorar su salud mental y, en consecuencia, su calidad de vida global (18).

Finalmente, no se debe subestimar la importancia del seguimiento a largo plazo. Esto incluye no solo evaluar la efectividad del tratamiento y ajustar las estrategias terapéuticas según sea necesario, sino también educar al paciente sobre la importancia de adherirse al tratamiento para prevenir complicaciones graves como el cáncer colorrectal o las obstrucciones intestinales (18).

CONCLUSIÓN

En conclusión, las enfermedades autoinmunes gastrointestinales representan un desafío significativo en la práctica clínica debido a su complejidad, impacto sistémico y asociación frecuente con comorbilidades. Los avances recientes en el entendimiento de su fisiopatología han permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas más específicas y personalizadas, como los agentes biológicos y las terapias basadas en la modulación del microbioma intestinal. Estas intervenciones no solo han mejorado el control de los síntomas gastrointestinales, sino que también han mostrado beneficios en la prevención y manejo de complicaciones sistémicas asociadas. Sin embargo, persisten barreras importantes, como la variabilidad en la respuesta al tratamiento y la necesidad de un monitoreo estrecho para minimizar efectos adversos. Además, la identificación temprana de estas patologías y sus comorbilidades sigue siendo un área crítica para optimizar los resultados clínicos. Es esencial fomentar un enfoque multidisciplinario que integre a gastroenterólogos, inmunólogos y otros especialistas para abordar de manera integral las necesidades de estos pacientes. En este contexto, la investigación continua es clave para seguir refinando las estrategias terapéuticas y comprender mejor los mecanismos subyacentes que vinculan las enfermedades autoinmunes gastrointestinales con sus manifestaciones sistémicas, con el objetivo final de mejorar la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo.

REFERENCIAS

1. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):597-611. doi:10.1038/s41575-019-0175-2
2. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing global epidemiology of inflammatory bowel diseases: Sustaining health care delivery into the 21st century. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1252-1260. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.020
3. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(7):409-424. doi:10.1038/s41577-019-0121-4
4. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2020;395(10242):173-188. doi:10.1016/S0140-6736(19)32567-1
5. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
6. Feuerstein JD, Cheifetz AS, Croft A, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450-1461. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.006
7. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215-1226. doi:10.1056/NEJMoa1905725

8. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1356-1372. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa075
9. Fiorino G, Bonovas S, Allocca M, Furfaro F, Gilardi D, Zilli A, et al. Biosimilars of adalimumab in inflammatory bowel diseases: Are we ready for that? *J Crohns Colitis*. 2021;15(2):197-204. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa159
10. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2022;57(6):672-686. doi:10.1007/s00535-021-01857-z
11. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2020 Apr 25;395(10242):1700-1713. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30650-X.
12. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing global epidemiology of inflammatory bowel diseases: Sustaining health care delivery into the 21st century. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;18(6):1252-1260. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.020.
13. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019 Apr;569(7758):655-662. doi: 10.1038/s41586-019-1237-9.
14. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;17(7):440-452. doi: 10.1038/s41575-020-0299-z.
15. Cleyneen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2019 May 4;393(10182):156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-1.
16. de Lange KM, Barrett JC. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *J Autoimmun*. 2022 Jan;128:102783. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102783.
17. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of patient-reported outcomes in Crohn's disease: Recommendations for clinical trials and practice. *Gut*. 2020 May;69(5):776-783. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319088.
18. 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 I and II. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Sep;27(10):1556-1577. doi: 10.1093/ibd/izaa281.