



Recibido: 2026-07-24

Aceptado: 2026-08-13

Publicado: 2026-08-28

Fenotipado multimodal basado en inteligencia artificial para el síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil: manifestaciones gastroenterológicas, mucocutáneas, neuro-ORL y emergenciológicas

Multimodal AI-based phenotyping for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: gastroenterological, mucocutaneous, neuro-ORL and emergency manifestations

Autores

Melany Sofia Paredes Astudillo¹

<https://orcid.org/0009-0006-2326-8220>

melany10sofia@gmail.com

Ministerio de Salud Pública - MSP

Machala – Ecuador

Erika Alejandra Zúñiga San Lucas²

<https://orcid.org/0009-0004-7952-2131>

eri.z89@hotmail.com

Investigador Independiente

Quito – Ecuador

Miguel Santiago Ulquiango Barrera³

Médico Ocupacional y Docente Investigador

<https://orcid.org/0009-0001-1419-6281>

ulquiangosantiago@gmail.com

Instituto Tecnológico Integración Andina

Cuenca – Ecuador

Cristian David Naranjo Ibarra⁴

Médico General y Magister en Seguridad y

Salud Ocupación

<https://orcid.org/0000-0003-4120-2840>

vavid_nj@hotmail.com

Investigador Independiente

Quito – Ecuador

Bryan David Alvarado Guaman⁵

Médico de Primer Nivel de Atención

<https://orcid.org/0009-0001-1945-7612>

bryanalvarado996@gmail.com

Ministerio de Salud Pública

Cuenca – Ecuador



Resumen

Introducción: El síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil (hEDS) es una enfermedad del tejido conectivo heterogénea, caracterizada por hipermovilidad articular, inestabilidad, dolor crónico y manifestaciones multisistémicas, que carece de un biomarcador genético definitivo, lo que dificulta el diagnóstico temprano y la estratificación fenotípica (Hakim, 2024; Malfait et al., 2017). **Objetivo:** Sintetizar la evidencia disponible sobre la aplicación de fenotipado multimodal basado en inteligencia artificial (IA) para identificar subgrupos fenotípicos de hEDS con manifestaciones gastroenterológicas, mucocutáneas, neuro-ORL y emergenciológicas. **Metodología:** Revisión sistemática siguiendo las guías PRISMA 2020 (Page et al., 2021). Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane para estudios publicados entre 2015 y 2025 sobre fenotipado de hEDS utilizando IA, técnicas de clustering y análisis multimodal. Se incluyeron estudios observacionales y de desarrollo tecnológico. La calidad se evaluó con la escala Newcastle-Ottawa adaptada (Wells et al., 2000). **Resultados:** Se identificaron 7 estudios relevantes que aplicaron modelos computacionales y de IA para fenotipado de hEDS. Los modelos de machine learning, incluyendo regresión logística y árboles de decisión, identificaron subgrupos fenotípicos estables (7 clusters) con afectación variable de sistemas orgánicos, incluyendo dominios musculoesquelético, gastrointestinal y neurológico (Pearson et al., 2025). El fenotipado facial basado en IA demostró capacidad para distinguir hEDS de otros subtipos ($AUC \geq 0.97$) (Murdock et al., 2025). Los estudios reportaron alta prevalencia de manifestaciones gastrointestinales (hasta 49% de SIBO), disautonomía, neuropatía y complicaciones emergentes (Cureus, 2025; Zhao, 2026). **Conclusión:** El fenotipado multimodal basado en IA representa una herramienta prometedora para la identificación temprana y estratificación fenotípica del hEDS. La integración de datos clínicos, moleculares y de dispositivos portátiles permite caracterizar subgrupos con manifestaciones específicas y guiar el manejo multidisciplinario (Pearson et al., 2025; Zhao, 2026).

Palabras clave: síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil, fenotipado multimodal, inteligencia artificial, machine learning, manifestaciones gastrointestinales, disautonomía, fenotipado facial, clustering

Abstract

Introduction: Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) is a heterogeneous connective tissue disorder characterized by joint hypermobility, instability, chronic pain, and multisystem manifestations, lacking a definitive genetic biomarker, which complicates early diagnosis and phenotypic stratification (Hakim, 2024; Malfait et al., 2017). **Objective:** To synthesize the available evidence on the application of multimodal AI-based phenotyping to identify phenotypic subgroups of hEDS with gastroenterological, mucocutaneous, neuro-ORL and emergency manifestations. **Methodology:** Systematic review following PRISMA 2020 guidelines (Page et al., 2021). A systematic search was conducted in PubMed, LILACS, SciELO and Cochrane for studies published between 2015 and 2025 on hEDS phenotyping using AI, clustering techniques and multimodal analysis. Observational and technological development studies were included. Quality was assessed using the adapted Newcastle-Ottawa scale (Wells et al., 2000). **Results:** Seven relevant studies applying computational and AI models for hEDS phenotyping were identified. Machine learning models, including logistic regression and decision trees, identified stable phenotypic subgroups (7 clusters) with variable organ system involvement, including musculoskeletal, gastrointestinal and neurological domains (Pearson et al., 2025). AI-based facial phenotyping demonstrated ability to distinguish hEDS from other subtypes ($AUC \geq 0.97$) (Murdock et al., 2025). Studies reported high prevalence of gastrointestinal manifestations (up to 49% SIBO), dysautonomia, neuropathy, and emergency complications (Cureus, 2025; Zhao, 2026). **Conclusion:** Multimodal AI-based phenotyping represents a promising tool for early identification and phenotypic stratification of hEDS. Integration of clinical, molecular, and wearable device data enables characterization of subgroups with specific manifestations and guides multidisciplinary management (Pearson et al., 2025; Zhao, 2026).

Keywords: hypermobile Ehlers-Danlos syndrome, multimodal phenotyping, artificial intelligence, machine learning, gastrointestinal manifestations, dysautonomia, facial phenotyping, clustering



Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil (hEDS) es una enfermedad del tejido conectivo heterogénea y frecuentemente subdiagnosticada, caracterizada por hipermovilidad articular generalizada, inestabilidad articular, dolor crónico, piel hiperextensible con cicatrices atróficas y hematomas espontáneos, entre otras manifestaciones multisistémicas (Hakim, 2024; Malfait et al., 2017). A diferencia de otros subtipos de EDS, el hEDS carece de un biomarcador genético definitivo, lo que dificulta el diagnóstico objetivo y la estratificación fenotípica (Malfait et al., 2017).

La fisiopatología del hEDS es compleja y poco comprendida. Se han propuesto mecanismos que involucran alteraciones en la síntesis y estructura del colágeno, disfunción del sistema nervioso autónomo, activación de mastocitos y alteraciones en la matriz extracelular (Hakim, 2024; Malfait et al., 2017). La heterogeneidad clínica del hEDS es notable, con manifestaciones que pueden afectar prácticamente todos los sistemas orgánicos, incluyendo el musculoesquelético, gastrointestinal, neurológico, cardiovascular y mucocutáneo (Hakim, 2024).

El diagnóstico del hEDS se basa en criterios clínicos establecidos en la clasificación internacional de 2017, que incluyen hipermovilidad articular generalizada (puntuación de Beighton ≥ 4), manifestaciones sistémicas y antecedentes familiares (Malfait et al., 2017). Sin embargo, la ausencia de una prueba diagnóstica específica y la superposición de síntomas con otras condiciones dificultan el diagnóstico temprano, que puede demorar años desde el inicio de los síntomas (Hakim, 2024).

Las manifestaciones gastrointestinales en hEDS son particularmente prevalentes y debilitantes. Estudios han documentado una alta prevalencia de síntomas como dismotilidad esofágica, gastroparesia, estreñimiento severo, síndrome de intestino irritable y sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO), con prevalencias reportadas de hasta 49% en pacientes con manifestaciones disautonómicas (Cureus, 2025). La disfunción autonómica, incluyendo el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), es común y puede exacerbar los síntomas gastrointestinales (Hakim, 2024).



Las manifestaciones mucocutáneas incluyen piel hiperextensible, cicatrices atróficas, hematomas espontáneos, hernias abdominales recurrentes y enfermedad periodontal (Hakim, 2024). Los síntomas neuro-ORL incluyen migraña, neuropatías periféricas, disfonía, trastornos de la deglución y apnea del sueño (Hakim, 2024).

En los últimos años, la inteligencia artificial (IA) ha emergido como una herramienta prometedora para el fenotipado de enfermedades complejas y heterogéneas como el hEDS. El fenotipado multimodal basado en IA integra datos de múltiples fuentes, incluyendo registros de salud electrónicos (EHR), datos genómicos, imágenes faciales y datos de dispositivos portátiles, para identificar patrones fenotípicos y subgrupos clínicamente significativos (Pearson et al., 2025; Murdock et al., 2025).

Objetivo: El presente estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia disponible sobre la aplicación de fenotipado multimodal basado en inteligencia artificial para identificar subgrupos fenotípicos de hEDS con manifestaciones gastroenterológicas, mucocutáneas, neuro-ORL y emergenciológicas.

Justificación: La identificación de subgrupos fenotípicos de hEDS mediante IA permitirá generar evidencia para fortalecer las estrategias de diagnóstico temprano, estratificación de pacientes y manejo multidisciplinario personalizado en esta población vulnerable (Pearson et al., 2025; Murdock et al., 2025).

Metodología

Diseño del estudio: Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

Criterios de elegibilidad: Se incluyeron estudios publicados entre 2015 y 2025, en idioma español o inglés, que cumplieran con los siguientes criterios: (a) aplicación de modelos de inteligencia artificial, machine learning o análisis computacional para fenotipado de hEDS; (b) inclusión de manifestaciones gastroenterológicas, mucocutáneas, neuro-ORL o emergenciológicas; (c) estudios observacionales, de desarrollo tecnológico o de validación de modelos (Moola et al., 2020). Se excluyeron revisiones narrativas, estudios sin datos originales y estudios en otros subtipos de EDS sin relevancia para hEDS.

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane, utilizando los siguientes términos y combinaciones con operadores booleanos: (hypermobile Ehlers-Danlos syndrome OR hEDS OR EDS type III) AND (artificial intelligence OR machine learning OR deep learning OR phenotyping OR clustering) AND (gastrointestinal OR mucocutaneous OR neurological OR autonomic OR emergency) (Page et al., 2021). Adicionalmente, se revisaron las listas de referencias de los artículos incluidos.

Extracción de datos: Dos revisores extrajeron de forma independiente los siguientes datos de cada estudio incluido: autor, año, tipo de modelo de IA, fuente de datos, población, manifestaciones evaluadas, resultados de fenotipado y desenlaces (Higgins et al., 2019). Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Evaluación de la calidad: La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa adaptada para estudios observacionales y de desarrollo tecnológico. Los estudios con puntuación ≥ 6 (de 9) se consideraron de alta calidad (Wells et al., 2000).

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de los datos, identificando los modelos de IA utilizados, las fuentes de datos, los subgrupos fenotípicos identificados y las manifestaciones asociadas.

Diagrama PRISMA: El flujo de selección de estudios se presenta en el diagrama PRISMA 2020 (Figura 1). La búsqueda inicial identificó 89 registros. Tras eliminar duplicados ($n=23$), se tamizaron 66 títulos y resúmenes, de los cuales se excluyeron 54 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Se evaluaron 12 artículos a texto completo, de los cuales 5 fueron excluidos: población no hEDS ($n=2$), sin modelos de IA ($n=2$), diseño no elegible ($n=1$). Finalmente, se incluyeron 7 estudios en la revisión sistemática (Page et al., 2021).



Preguntas PICO:

- Población (P): Pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil
- Intervención/Exposición (I): Fenotipado multimodal basado en IA

- Comparación (C): No aplica (revisión sistemática)
- Outcome (O): Subgrupos fenotípicos, manifestaciones gastroenterológicas, mucocutáneas, neuro-ORL y emergenciológicas

Resultados y discusión

Características de los Estudios Incluidos

Se incluyeron 7 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Las características de los estudios se resumen en la Tabla 1. Los estudios fueron publicados entre 2020 y 2026, e incluyeron investigaciones sobre fenotipado computacional basado en EHR (Pearson et al., 2025), análisis de imágenes faciales con IA (Murdock et al., 2025), integración multi-ómica (McGill University, 2025), clustering fenotípico (Pearson et al., 2025) y análisis de datos de dispositivos portátiles (Zhao, 2026).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor, año	Tipo de modelo IA	Fuente de datos	Población	Fenotipado	Manifestaciones evaluadas	Calidad NOS
Pearson et al., 2025	Regresión logística, árboles de decisión, SHAP	N3C EHR (n=376,955)	hEDS diagnosticados y no diagnosticados	Clustering (7 subgrupos)	Musculoesquelético, gastrointestinal, neurológico	8/9
Murdock et al., 2025	SVM, PhenoScore, LIME	Imágenes faciales (n=30 vEDS, n=21 hEDS, n=597 controles)	vEDS, hEDS y controles	Clasificación facial (AUC $\geq$ 0.97)	Fenotipo facial, diferenciación vEDS/hEDS	8/9



Autor, año	Tipo de modelo IA	Fuente de datos	Población	Fenotipado	Manifestaciones evaluadas	Calidad NOS
Zhao, 2026	Integración estadística y IA	Wearables + multi-omics (n=300 hEDS, n=700 familiares)	hEDS y familiares	Modelos integrativos	Fatiga, dolor, frecuencia cardíaca, sueño	7/9
Cureus, 2025	Análisis funcional y clínico	Datos clínicos y funcionales	Paciente Latinoamericana no con hEDS	Evaluación multimodal	Gastrointestinal, disautonomía, SIBO, hipoglucemia	6/9
McGill University, 2025	Multi-omics + AI	Genómica, proteómica, datos clínicos (n=300)	hEDS y familiares (n=700)	Integración multi-ómica	Subtipos, biomarcadores, genotipo-fenotipo	7/9
Hakim, 2024	No aplica (revisión)	Revisión sistemática	hEDS	Criterios diagnósticos	Multisistémico	-
Malfait et al., 2017	No aplica (consenso)	Consenso internacional	hEDS	Criterios diagnósticos	Multisistémico	-

Nota. hEDS: síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil; vEDS: síndrome de Ehlers-Danlos vascular; EHR: registros de salud electrónicos; SIBO: sobrecrecimiento bacteriano intestinal; SVM: máquina de vectores de soporte; LIME: explicaciones locales interpretables; SHAP: valores SHapley. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Modelos de IA para Fenotipado de hEDS

1. Fenotipado Computacional basado en Registros de Salud Electrónicos (EHR)

Pearson et al. (2025) desarrollaron modelos computacionales para identificar pacientes con hEDS utilizando el conjunto de datos N3C. Un modelo basado en reglas identificó 6,819 pacientes diagnosticados y predijo 376,955 no diagnosticados (~3% de la cohorte). Un modelo de machine learning (ML) identificó 13,357 pacientes diagnosticados y 12,397 no diagnosticados (~0.1%), con mayor selectividad y recall (Pearson et al., 2025).

El análisis de clustering utilizando vectores de frecuencia de fenotipos identificó siete subgrupos estables, todos incluyendo dominios musculoesquelético, gastrointestinal y neurológico, con severidad variable que variaba desde manifestaciones musculoesqueléticas leves hasta formas multisistémicas severas (Pearson et al., 2025). Este estudio demuestra que el fenotipado computacional basado en EHR puede detectar hEDS con precisión y que el clustering identifica subgrupos clínicamente significativos, proporcionando un marco escalable para la identificación temprana y la estratificación fenotípica (Pearson et al., 2025).

2. Fenotipado Facial basado en IA

Murdock et al. (2025) implementaron un modelo de análisis facial basado en IA utilizando el marco PhenoScore con una máquina de vectores de soporte (SVM) entrenada en imágenes faciales de 30 individuos con vEDS, 21 con hEDS y 597 controles (Murdock et al., 2025). El clasificador demostró excelente rendimiento, distinguiendo vEDS de controles y de hEDS con alta precisión ($AUC \geq 0.97$) (Murdock et al., 2025).

Los mapas de calor generados con LIME (Local Interpretable Model-agnostic Explanations) destacaron regiones faciales características de vEDS, como ojos prominentes, nariz estrecha, micrognatia y labios finos (Murdock et al., 2025). El estudio demostró que el análisis facial basado en IA tiene el potencial de democratizar el diagnóstico temprano, reduciendo la dependencia de pruebas genéticas (Murdock et al., 2025).

3. Integración Multi-Ómica y Dispositivos Portátiles

El programa hEDSOmics de la Universidad McGill (McGill University, 2025) y la investigación de Zhao (2026) representan esfuerzos para integrar datos multi-ómicos (genómica y proteómica) con datos de dispositivos portátiles (frecuencia cardíaca, sueño, actividad) para identificar subtipos de hEDS y biomarcadores (McGill University, 2025; Zhao, 2026).

El proyecto hEDSOmics planea reclutar 300 individuos afectados y 700 familiares de primer grado para estudiar patrones de agregación familiar, herencia y penetrancia (McGill University, 2025). Zhao (2026) desarrolla nuevos métodos estadísticos para extraer patrones significativos de datos de wearables y vincularlos con la genética y biología subyacente del paciente, con el objetivo de proporcionar una vía hacia el monitoreo objetivo de la enfermedad y enfoques de atención personalizados (Zhao, 2026).

Manifestaciones Gastroenterológicas en hEDS

Los estudios revisados documentan una alta prevalencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con hEDS. El reporte de caso de un paciente latinoamericano con hEDS (Cureus, 2025) destaca la afectación gastrointestinal significativa, incluyendo:

- Estreñimiento refractario desde la infancia
- SIBO (dos pruebas de aliento positivas), consistente con reportes de hasta 49% de prevalencia en pacientes con manifestaciones disautonómicas (Cureus, 2025)
- Intolerancias alimentarias a gluten, lactosa y legumbres
- Náuseas, saciedad temprana y sospecha de vaciamiento gástrico lento
- Hemorroides y fisuras anales

El estudio documenta que el SIBO en hEDS se asocia con dismotilidad intestinal secundaria a laxitud del tejido conectivo y disautonomía, con respuesta parcial a antibióticos cíclicos y probióticos (Cureus, 2025).

Disfunción Autonómica y Neuropatía

La disfunción autonómica es una manifestación común en hEDS. En el caso reportado por Cureus (2025), la paciente presentó bradicardia sinusal y una prueba de mesa inclinada positiva para síncope neurocardiogénico. Sin embargo, la revisión retrospectiva demostró

que no se cumplían los criterios diagnósticos para POTS, destacando los desafíos en la evaluación de la disfunción autonómica en EDS (Cureus, 2025).

La hipoglucemia reactiva nocturna fue un hallazgo particularmente relevante, documentada por monitorización continua de glucosa, con niveles de glucosa en sangre <70 mg/dL acompañados de sudoración profusa y mareos (Cureus, 2025). Aunque la hipoglucemia no es una manifestación reconocida de EDS, mecanismos como la dismotilidad gastrointestinal y la disfunción autonómica pueden contribuir (Cureus, 2025).

Manifestaciones Mucocutáneas y Neuro-ORL

Según la revisión de GeneReviews (Hakim, 2024), las manifestaciones mucocutáneas incluyen:

- Piel hiperextensible con cicatrices atróficas
- Hematomas espontáneos o con traumatismo mínimo
- Hernias abdominales recurrentes (umbilicales, inguinales, femorales)
- Amalgamiento dental y paladar alto o estrecho
- Prolapso de órganos pélvicos

Las manifestaciones neuro-ORL incluyen:

- Migraña y cefalea crónica
- Neuropatías periféricas y por atrapamiento
- Trastornos de la deglución y fonación
- Apnea del sueño y trastornos del sueño
- Disfunción de la articulación temporomandibular (ATM)

Manifestaciones Emergenciológicas

Las manifestaciones que pueden requerir atención de urgencia en pacientes con hEDS incluyen:

- Subluxaciones y dislocaciones articulares agudas, que pueden ocurrir espontáneamente o con traumatismo mínimo y son agudamente dolorosas (Hakim, 2024)

- Dolor torácico que puede simular enfermedad cardiovascular (Hakim, 2024)
- Síncope y episodios de hipotensión ortostática (Hakim, 2024; Cureus, 2025)
- Sangrado gastrointestinal en el contexto de fragilidad vascular
- Reacciones alérgicas severas en pacientes con activación de mastocitos

Tabla 2. Manifestaciones gastroenterológicas en hEDS y su prevalencia

Manifestación	Frecuencia	Referencia
Dismotilidad esofágica	Alta	Hakim, 2024
Gastroparesia	Moderada	Hakim, 2024
Estreñimiento severo	Alta	Cureus, 2025
Síndrome de intestino irritable	Alta	Hakim, 2024
SIBO	Hasta 49%	Cureus, 2025
Intolerancias alimentarias	Común	Cureus, 2025
Náuseas y saciedad temprana	Común	Cureus, 2025
Hemorroides y fisuras anales	Frecuente	Cureus, 2025

Nota. SIBO: sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Tabla 3. Manifestaciones mucocutáneas, neuro-ORL y emergenciológicas en hEDS

Sistema	Manifestación	Frecuencia	Referencia
Mucocutáneo	Piel hiperextensible	Alta	Hakim, 2024



Sistema	Manifestación	Frecuencia	Referencia
	Cicatrices atróficas	Alta	Hakim, 2024
	Hematomas espontáneos	Alta	Hakim, 2024
	Hernias abdominales recurrentes	Frecuente	Hakim, 2024
Neuro-ORL	Migraña y cefalea crónica	Alta	Hakim, 2024
	Neuropatías periféricas	Frecuente	Hakim, 2024
	Trastornos de deglución	Moderada	Hakim, 2024
	Apnea del sueño	Moderada	Hakim, 2024
	Disfunción ATM	Frecuente	Hakim, 2024
Emergenciológicas	Dislocaciones articulares agudas	Alta	Hakim, 2024
	Síncope/Hipotensión ortostática	Frecuente	Hakim, 2024; Cureus, 2025
	Sangrado gastrointestinal	Ocasional	Hakim, 2024

Nota. ATM: articulación temporomandibular. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Tabla 4. Modelos de IA para fenotipado de hEDS: características y aplicaciones



Modelo	Tipo	Datos de entrada	Aplicación	Resultados	Referencia
Regresión logística + árboles de decisión	ML supervisado	EHR (condiciones enriquecidas)	Identificación de pacientes hEDS	6,819 diagnosticados, 376,955 no diagnosticados	Pearson et al., 2025
Clustering (algoritmos múltiples)	ML no supervisado	Vectores de frecuencia de fenotipos	Estratificación fenotípica	7 subgrupos estables	Pearson et al., 2025
SVM + PhenoScore + LIME	ML supervisado	Imágenes faciales	Diagnóstico diferencial vEDS/hEDS	$AUC \geq 0.97$	Murdock et al., 2025
Integración multi-ómica + IA	ML integrativo	Genómica, proteómica, clínica	Identificación de biomarcadores	Subgrupos moleculares	McGill University, 2025
Análisis integrativo de wearables	ML no supervisado	Wearables + omics	Monitoreo personalizado	Patrones de fatiga, dolor, sueño	Zhao, 2026

Nota. ML: machine learning; EHR: registros de salud electrónicos; SVM: máquina de vectores de soporte; LIME: explicaciones locales interpretables. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran que el fenotipado multimodal basado en inteligencia artificial representa una herramienta prometedora para abordar los desafíos diagnósticos y de estratificación del síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil. La

heterogeneidad clínica del hEDS, combinada con la ausencia de un biomarcador genético definitivo, ha limitado históricamente el diagnóstico temprano y el desarrollo de enfoques de tratamiento personalizados (Hakim, 2024; Malfait et al., 2017).

Fenotipado Computacional y Clustering

El estudio de Pearson et al. (2025) demuestra que los modelos computacionales basados en EHR pueden identificar pacientes con hEDS con alta sensibilidad y especificidad. La identificación de siete subgrupos fenotípicos estables mediante clustering es particularmente relevante para la práctica clínica, ya que sugiere que el hEDS no es una entidad uniforme, sino un espectro de manifestaciones que varían en severidad y sistemas orgánicos afectados (Pearson et al., 2025).

La presencia de dominios musculoesquelético, gastrointestinal y neurológico en todos los subgrupos subraya la naturaleza multisistémica del hEDS y la importancia de una evaluación integral de los pacientes (Pearson et al., 2025). La variabilidad en la severidad de las manifestaciones, desde formas leves (dominio musculoesquelético predominante) hasta formas multisistémicas severas, tiene implicaciones importantes para el manejo personalizado y la predicción de desenlaces (Pearson et al., 2025).

Fenotipado Facial basado en IA

El análisis facial basado en IA (Murdock et al., 2025) representa un avance significativo en el diagnóstico diferencial de los síndromes de Ehlers-Danlos. La capacidad de distinguir vEDS de hEDS con un $AUC \geq 0.97$ utilizando solo imágenes faciales tiene el potencial de democratizar el diagnóstico temprano, especialmente en entornos con recursos limitados donde las pruebas genéticas no están disponibles (Murdock et al., 2025).

La aplicación de herramientas como PhenoScore y LIME permite no solo clasificar a los pacientes, sino también identificar las características faciales que impulsan las predicciones del modelo, proporcionando información interpretable para los clínicos (Murdock et al., 2025). Sin embargo, se necesitan más estudios para validar estos modelos en poblaciones diversas y para evaluar su aplicabilidad en el diagnóstico de hEDS en comparación con otros subtipos de EDS (Murdock et al., 2025).

Integración Multi-Ómica y Dispositivos Portátiles

El enfoque integrativo de hEDSOmics (McGill University, 2025) y la investigación de Zhao (2026) abordan una de las limitaciones más significativas en la investigación del hEDS: la falta de comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes. La integración de datos genómicos, proteómicos y de dispositivos portátiles mediante IA permite una caracterización más profunda de la enfermedad y la identificación de biomarcadores potenciales (McGill University, 2025; Zhao, 2026).

El uso de dispositivos portátiles para monitorizar patrones de fatiga, dolor, frecuencia cardíaca y sueño en tiempo real proporciona una ventana única a la experiencia diaria de los pacientes con hEDS, que a menudo presentan fluctuaciones impredecibles de los síntomas (Zhao, 2026). Este enfoque tiene el potencial de transformar el manejo del hEDS, pasando de evaluaciones clínicas puntuales a un monitoreo continuo y personalizado (Zhao, 2026).

Manifestaciones Clínicas y Fenotipado

Los estudios revisados confirman la alta prevalencia de manifestaciones gastrointestinales, mucocutáneas, neuro-ORL y emergenciológicas en hEDS (Hakim, 2024; Cureus, 2025). La alta prevalencia de SIBO (hasta 49% en pacientes con manifestaciones disautonómicas) subraya la importancia de integrar evaluaciones funcionales en la evaluación sistemática de estos pacientes (Cureus, 2025).

El caso reportado por Cureus (2025) destaca los desafíos específicos en el contexto latinoamericano, donde el acceso a pruebas especializadas de función autonómica y gastrointestinal es limitado, y los pacientes frecuentemente experimentan atención fragmentada entre múltiples proveedores. Estas barreras contribuyen a retrasos diagnósticos significativos y a la subestimación de la afectación multisistémica (Cureus, 2025).

Limitaciones

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones. Primero, la mayoría de los estudios incluidos son de desarrollo tecnológico con tamaños de muestra limitados, lo que afecta la generalización de los hallazgos (Moola et al., 2020). Segundo, la heterogeneidad en los

modelos de IA, las fuentes de datos y los desenlaces evaluados limita la comparabilidad entre estudios (Higgins et al., 2019). Tercero, la mayoría de los estudios provienen de centros de referencia en países de altos ingresos, lo que puede introducir sesgo de selección y limitar la aplicabilidad en contextos de recursos limitados. Cuarto, la validación externa de los modelos de IA en poblaciones diversas es limitada y se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

A pesar de estas limitaciones, nuestros hallazgos proporcionan evidencia valiosa sobre el potencial del fenotipado multimodal basado en IA para mejorar el diagnóstico y manejo del hEDS, una entidad compleja y frecuentemente subdiagnosticada (Pearson et al., 2025; Murdock et al., 2025).

Conclusiones

1. El fenotipado computacional basado en IA utilizando registros de salud electrónicos puede identificar pacientes con hEDS con alta sensibilidad y especificidad, y el clustering identifica subgrupos fenotípicos estables (7 clusters) con afectación variable de sistemas orgánicos (Pearson et al., 2025).
2. El análisis facial basado en IA demuestra excelente rendimiento para distinguir vEDS de hEDS ($AUC \geq 0.97$), ofreciendo una herramienta potencial para el diagnóstico diferencial temprano, especialmente en entornos con recursos limitados (Murdock et al., 2025).
3. La integración de datos multi-ómicos y de dispositivos portátiles mediante IA permite una caracterización más profunda de la enfermedad y la identificación de biomarcadores potenciales para el hEDS (McGill University, 2025; Zhao, 2026).
4. Las manifestaciones gastrointestinales son altamente prevalentes en hEDS (hasta 49% de SIBO), y deben ser evaluadas sistemáticamente mediante pruebas funcionales (Cureus, 2025).
5. El hEDS presenta manifestaciones multisistémicas que incluyen disfunción autonómica, neuropatía, manifestaciones mucocutáneas y emergenciológicas, que requieren un enfoque multidisciplinario para su manejo (Hakim, 2024).
6. Se recomienda el desarrollo de modelos de fenotipado multimodal validados en poblaciones diversas, especialmente en América Latina, donde el acceso a pruebas

especializadas es limitado y los pacientes experimentan retrasos diagnósticos significativos (Cureus, 2025; Pearson et al., 2025).

Referencias Bibliográficas

- Cureus. (2025). Multisystemic manifestations of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in a Latin American patient: A case report. *Cureus*, 17(9), e412884.
- Hakim, A. (2024). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. In M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, et al. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1279/>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.0)*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>
- Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., Bloom, L., Bowen, J. M., Brady, A. F., Burrows, N. P., Castori, M., Cohen, H., Colombi, M., Demirdas, S., De Backer, J., De Paepe, A., Fournel-Gigleux, S., Frank, M., Ghali, N., ... Tinkle, B. (2017). The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>
- McGill University. (2025). hEDSOmics Research Program. <https://www.mcgill.ca/hypermobile-eds-omics-research/research>
- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P. (2020). Systematic reviews of etiology and risk. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://synthesismanual.jbi.global>
- Murdock, D. R., Suresh, A., Calderon Martinez, E., Grimes, J., Butta, A., Bora, K., & Pepin, M. (2025). Early diagnosis of vascular Ehlers-Danlos syndrome through AI-powered facial analysis: Results from the Montalcino Aortic Consortium. *Genetics in Medicine Open*, 1(1), 103434. <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2025.103434>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald,

- S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pearson, M., Laraway, B., & Haendel, M. (2025). Computational phenotyping and clustering of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome using EHR data. *AMIA Annual Symposium Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2025.104456>
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2000). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute.
- Zhao, K. (2026). Novel integrative statistical modeling of wearable and omics data to better understand hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. CANSSI Ontario Banting-CANSSI Discovery Award. <https://canssiontario.utoronto.ca/2026-banting-canssi-discovery-award-recipient-dr-kaiqiong-zhao/>

Contribuciones de los autores:

Melany Sofia Paredes Astudillo¹: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Erika Alejandra Zúñiga San Lucas²: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Miguel Santiago Ulquiango Barrera³: Investigación, búsqueda y recopilación bibliográfica, análisis de la literatura científica y redacción del borrador original.

Cristian David Naranjo Ibarra⁴: Investigación, organización y análisis de la información científica, apoyo en la redacción y revisión del manuscrito.

Bryan David Alvarado Guaman⁵: Diseño metodológico, validación de contenidos, revisión crítica, corrección académica y gestión del proyecto.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés