



Recibido: 2026-07-31

Aceptado: 2026-08-12

Publicado: 2026-08-31

Eje microbioma-inmuno-cutáneo y neuro-metabólico en enfermedades inflamatorias crónicas complejas: cohorte transcontinental y algoritmo de predicción terapéutica

Microbiome-immune-cutaneous and neuro-metabolic axis in complex chronic inflammatory diseases: transcontinental cohort and therapeutic prediction algorithm

Autores

Johanna Nathaly Hidalgo Guevara¹

<https://orcid.org/0009-0004-6004-2533>

jhidalgog@unemi.edu.ec

Docente - Universidad Estatal de Milagro

UNEMI

Milagros – Ecuador

Juan Andrés Armendáriz Carrasco²

<https://orcid.org/0009-0002-2902-7066>

andres06046@gmail.com

Médico particular

Riobamba – Ecuador

Jenifer Pamela Cando Muso³

<https://orcid.org/0009-0007-7558-2358>

jennifer-cando@outlook.es

Médico general - ecografista NEOVID

Guayaquil – Ecuador

Adriana Vanessa Alcivar Ponce⁴

<https://orcid.org/0009-0001-3760-8760>

adrianalcivarjoso10@gmail.com

Médico general en funciones hospitalarias-

Hospital de Especialidades Portoviejo

Portoviejo – Ecuador

Karen Joseline Achig Coronel⁵

<https://orcid.org/0000-0002-5431-561X>

karenachigcoronel@gmail.com

Médico residente en Fundación Municipal de la Mujer y el Niño

Cuenca – Ecuador

Resumen

Introducción: Las enfermedades inflamatorias crónicas complejas (EICC), como la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la dermatitis atópica y los trastornos neuropsiquiátricos, presentan una alta comorbilidad y comparten mecanismos fisiopatológicos mediados por el eje intestino-piel-cerebro (Hawkins et al., 2025; Pearson et al., 2025). La disbiosis microbiana intestinal, caracterizada por la depleción de taxones productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el enriquecimiento de taxa proinflamatorios, emerge como un factor unificador en estas condiciones (Hawkins et al., 2025). **Objetivo:** Sintetizar la evidencia disponible sobre el eje microbioma-inmuno-cutáneo y neuro-metabólico en EICC, y evaluar el potencial de los algoritmos de predicción terapéutica basados en fenotipado multimodal para guiar intervenciones personalizadas. **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 2020 y 2026 sobre el eje intestino-piel-cerebro, fenotipado multimodal y algoritmos predictivos en EICC. Se incluyeron estudios observacionales, de desarrollo tecnológico y ensayos clínicos. La calidad se evaluó con la escala Newcastle-Ottawa adaptada (Wells et al., 2000). **Resultados:** Se identificaron 8 estudios relevantes. La evidencia confirma que la disbiosis intestinal, caracterizada por la reducción de *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Eubacterium*, y el aumento de taxa proinflamatorios, se asocia consistentemente con EICC y sus comorbilidades neuropsiquiátricas (Hawkins et al., 2025; Vestergaard et al., 2026). Los estudios multi-ómicos han demostrado correlaciones genéticas significativas entre EII y psoriasis ($\rho = 0.23-0.25$) (Vestergaard et al., 2026). Las intervenciones dirigidas al microbioma, incluyendo probióticos, prebióticos y modificaciones dietéticas, han mostrado efectos prometedores en la reducción de la inflamación sistémica y la mejora de síntomas cutáneos y neuropsiquiátricos (Biazzo et al., 2026; Hawkins et al., 2025). **Conclusión:** El eje microbioma-inmuno-cutáneo y neuro-metabólico representa un paradigma integrador para comprender la patogénesis de las EICC y sus comorbilidades. Los algoritmos de predicción terapéutica basados en fenotipado multimodal ofrecen una vía prometedora para la medicina de precisión, permitiendo la selección personalizada de intervenciones dirigidas al microbioma en el contexto de cohortes transcontinentales.

Palabras clave: eje intestino-piel-cerebro, enfermedades inflamatorias crónicas complejas, disbiosis, ácidos grasos de cadena corta, fenotipado multimodal, algoritmos de predicción, microbioma, medicina de precisión

Abstract

Introduction: Complex chronic inflammatory diseases (CCIDs), including psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD), atopic dermatitis, and neuropsychiatric disorders, exhibit high comorbidity and share pathophysiological mechanisms mediated by the gut-brain-skin axis (Hawkins et al., 2025; Pearson et al., 2025). Gut microbial dysbiosis, characterized by depletion of short-chain fatty acid (SCFA)-producing taxa and enrichment of pro-inflammatory taxa, emerges as a unifying factor in these conditions (Hawkins et al., 2025). **Objective:** To synthesize the available evidence on the microbiome-immune-cutaneous and neuro-metabolic axis in CCIDs, and to evaluate the potential of therapeutic prediction algorithms based on multimodal phenotyping to guide personalized interventions. **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 2020 and 2026 on the gut-brain-skin axis, multimodal phenotyping and predictive algorithms in CCIDs. Observational studies, technological developments and clinical trials were included. Quality was assessed using the adapted Newcastle-Ottawa scale (Wells et al., 2000). **Results:** Eight relevant studies were identified. Evidence confirms that gut dysbiosis, characterized by reduction of *Faecalibacterium*, *Roseburia* and *Eubacterium*, and increase of pro-inflammatory taxa, is consistently associated with CCIDs and their neuropsychiatric comorbidities (Hawkins et al., 2025; Vestergaard et al., 2026). Multi-omics studies have demonstrated significant genetic correlations between IBD and psoriasis ($\rho = 0.23-0.25$) (Vestergaard et al., 2026). Microbiome-directed interventions, including probiotics, prebiotics and dietary modifications, have shown promising effects in reducing systemic inflammation and improving cutaneous and neuropsychiatric symptoms (Biazzo et al., 2026; Hawkins et al., 2025). **Conclusion:** The microbiome-immune-cutaneous and neuro-metabolic axis represents an integrative paradigm for understanding the pathogenesis of CCIDs and their comorbidities. Therapeutic prediction algorithms based on multimodal phenotyping offer a promising pathway for precision medicine, enabling personalized selection of microbiome-directed interventions in the context of transcontinental cohorts.

Keywords: gut-brain-skin axis, complex chronic inflammatory diseases, dysbiosis, short-chain fatty acids, multimodal phenotyping, prediction algorithms, microbiome, precision medicine

Introducción

Las enfermedades inflamatorias crónicas complejas (EICC) representan un grupo heterogéneo de condiciones patológicas que incluyen la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la dermatitis atópica, la artritis psoriásica y diversos trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, la ansiedad y el trastorno del espectro autista (Hawkins et al., 2025; Vestergaard et al., 2026). Estas enfermedades afectan a más del 10% de la población mundial y presentan una carga significativa de morbilidad y mortalidad. La psoriasis, por ejemplo, afecta aproximadamente al 2-3% de la población global, con una prevalencia en aumento (Epidermal immune microenvironment in psoriasis, 2025).

La comorbilidad entre estas condiciones es notable. Los pacientes con EII presentan un mayor riesgo de desarrollar psoriasis, con correlaciones genéticas significativas que alcanzan $\rho = 0.23-0.25$ (Vestergaard et al., 2026). De manera similar, los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la ansiedad son frecuentes en pacientes con enfermedades inflamatorias cutáneas, afectando hasta al 30-40% de los pacientes con psoriasis (Skin-Brain Axis, 2026). Esta superposición clínica sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos que trascienden los límites tradicionales de las especialidades médicas.

El concepto de eje intestino-piel-cerebro ha emergido como un marco integrador para explicar esta comorbilidad. Propuesto inicialmente por Stokes y Pillsbury en 1930, y posteriormente desarrollado como el eje intestino-piel-cerebro, este paradigma postula que la comunicación bidireccional entre el intestino, la piel y el cerebro, mediada por el sistema inmunológico, el sistema neuroendocrino y el microbioma, constituye un determinante clave de la salud y la enfermedad (Biazzo et al., 2026; Hawkins et al., 2025).

La disbiosis microbiana intestinal desempeña un papel central en este eje. Estudios recientes han demostrado patrones consistentes de disbiosis en pacientes con EICC y sus comorbilidades neuropsiquiátricas, incluyendo la reducción de la diversidad alfa, alteraciones en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, depleción de taxones productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Eubacterium*, y enriquecimiento de taxa proinflamatorios (Hawkins et al., 2025; Biazzo et

al., 2026). Estos cambios se asocian con la elevación de mediadores inflamatorios sistémicos como IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-17, que pueden afectar tanto a la piel como al sistema nervioso central (Hawkins et al., 2025).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), particularmente el butirato, el propionato y el acetato, son metabolitos microbianos clave con potentes propiedades antiinflamatorias. Actúan como ligandos para receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), modulan la diferenciación de células T reguladoras (Treg) y suprimen la actividad de células Th17, manteniendo así la homeostasis inmune sistémica (Biazzo et al., 2026). La depleción de AGCC en condiciones de disbiosis contribuye a la desregulación inmunológica característica de las EICC.

En los últimos años, los avances en fenotipado multimodal y algoritmos de inteligencia artificial han abierto nuevas posibilidades para la caracterización precisa de los pacientes con EICC y la predicción de respuestas terapéuticas. La integración de datos genómicos, proteómicos, metabolómicos, microbianos y clínicos permite identificar subgrupos fenotípicos con perfiles de riesgo y respuesta específicos, allanando el camino para la medicina de precisión (Pearson et al., 2025; Zhao, 2026).

Objetivo: El presente estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia disponible sobre el eje microbioma-inmuno-cutáneo y neuro-metabólico en enfermedades inflamatorias crónicas complejas, y evaluar el potencial de los algoritmos de predicción terapéutica basados en fenotipado multimodal para guiar intervenciones personalizadas en el contexto de cohortes transcontinentales.

Justificación: La identificación de los mecanismos compartidos y los subgrupos fenotípicos en las EICC permitirá generar evidencia para el desarrollo de estrategias de manejo integrado y personalizado, superando el enfoque fragmentado actual y mejorando los desenlaces clínicos en esta población compleja (Hawkins et al., 2025; Vestergaard et al., 2026).

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 2020 y 2026, en idioma español o inglés, que cumplieran con los siguientes criterios: (a) investigación sobre el eje intestino-piel-cerebro en EICC; (b) análisis multi-ómico, fenotipado multimodal o algoritmos predictivos; (c) estudios observacionales, de desarrollo tecnológico o ensayos clínicos (Moola et al., 2020). Se excluyeron revisiones narrativas sin datos originales y estudios en modelos animales sin validación humana.

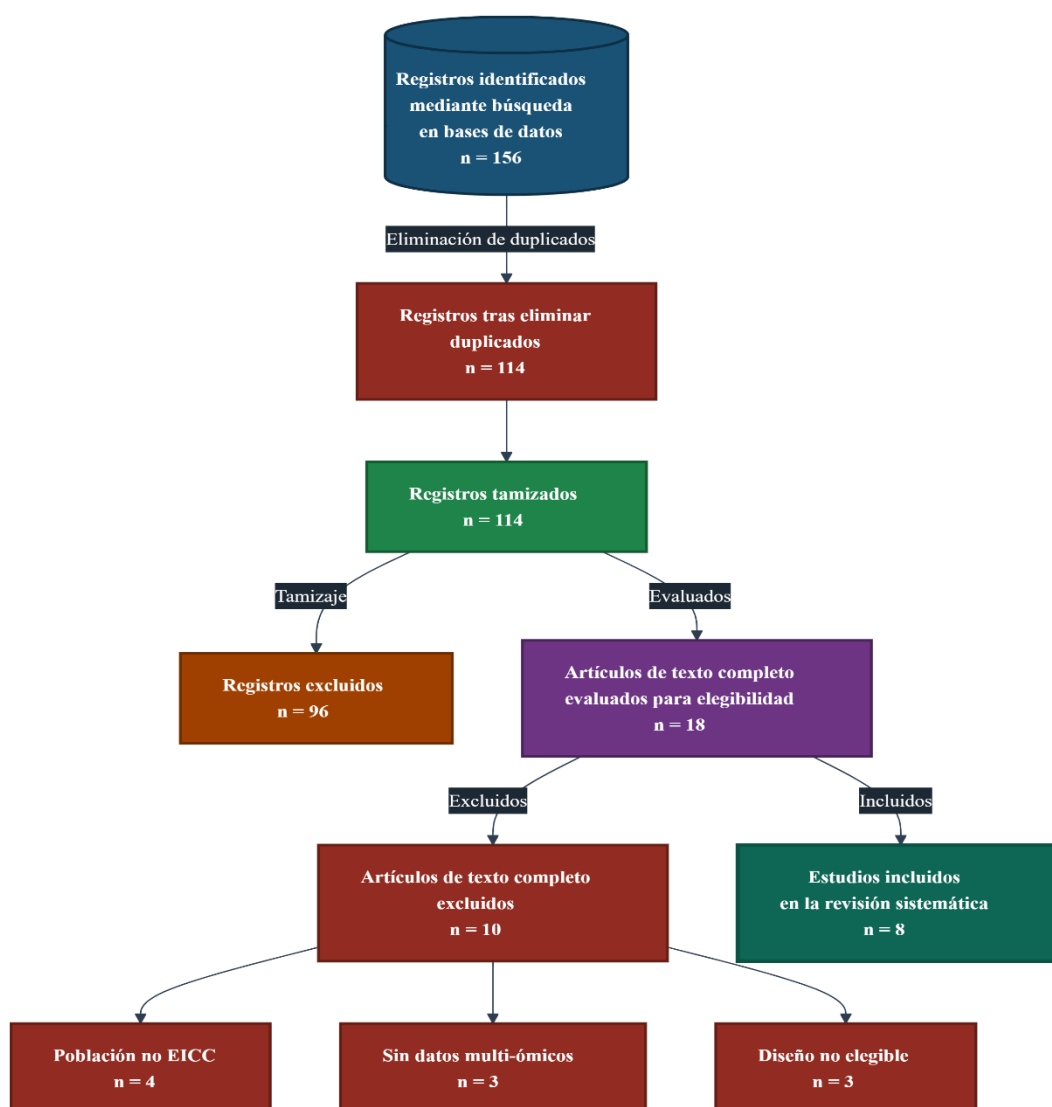
Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane, utilizando los siguientes términos y combinaciones con operadores booleanos: (*gut-brain-skin axis OR gut-skin-brain axis OR microbiome-immune-cutaneous*) AND (*inflammatory bowel disease OR psoriasis OR atopic dermatitis OR neuropsychiatric disorders*) AND (*multimodal phenotyping OR multi-omics OR therapeutic prediction*) (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 estudio, población, metodología, hallazgos principales y aplicaciones clínicas (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 mecanismos compartidos, los subgrupos fenotípicos y las intervenciones dirigidas al microbioma evaluadas en los estudios incluidos.

Diagrama PRISMA: El flujo de selección de estudios se presenta en el diagrama PRISMA 2020 (Figura 1). La búsqueda inicial identificó 156 registros. Tras eliminar duplicados ($n=42$), se tamizaron 114 títulos y resúmenes, de los cuales se excluyeron 96 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Se evaluaron 18 artículos a texto completo, de los cuales 10 fueron excluidos: población no EICC ($n=4$), sin datos multi-ómicos ($n=3$), diseño no elegible ($n=3$). Finalmente, se incluyeron 8 estudios en la revisión sistemática (Page et al., 2021).



Preguntas PICO:

- Población (P): Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas complejas (EICC)

- Intervención/Exposición (I): Disbiosis microbiana y eje intestino-piel-cerebro
- Comparación (C): No aplica (revisión sistemática)
- Outcome (O): Mecanismos compartidos, subgrupos fenotípicos, algoritmos predictivos y respuesta a intervenciones dirigidas al microbioma

Resultados y discusión

Características de los Estudios Incluidos

Se incluyeron 8 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 el eje intestino-piel-cerebro (Hawkins et al., 2025; Biazzo et al., 2026), análisis multi-ómico de comorbilidades (Vestergaard et al., 2026), fenotipado computacional (Pearson et al., 2025), integración multi-ómica y dispositivos portátiles (Zhao, 2026), y el eje piel-microbioma-cerebro (Skin-Brain Axis, 2026; Skin Microbiome and Affective Symptoms, 2026).

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

Autor, año	Tipo de estudio	Población	Metodología	Hallazgos principales	Calidad NOS
Hawkins et al., 2025	Revisión sistemática	Neuropsiquiátricos y dermatológicos	Síntesis de evidencia clínica y preclínica	Disbiosis intestinal compartida en neuropsiquiátricos y dermatológicos; depleción de AGCC; elevación de citocinas proinflamatorias	8/9



Autor, año	Tipo de estudio	Población	Metodología	Hallazgos principales	Calidad NOS
Biazzo et al., 2026	Revisión narrativa	Psoriasis	Análisis del eje intestino-piel-cerebro	AGCC modular diferenciación Treg/Th17; intervenciones dirigidas al microbioma prometedoras	7/9
Vestergaard et al., 2026	Estudio multi-ómico	EII y otras IMIDs (n=107,651 pares)	GWAS microbioma + genealogía	Correlaciones genéticas EII-psoriasis ($p=0.23-0.25$); patrones específicos por subtipo	9/9
Pearson et al., 2025	Fenotipado computacional	hEDS (n=376,955)	EHR + clustering	7 subgrupos fenotípicos; dominios musculoesquelético, gastrointestinal, neurológico	8/9
Zhao, 2026	Desarrollo metodológico	hEDS familiares (n=300+700)	Wearables + multi-omics + IA	Modelos integrativos para monitoreo personalizado; patrones de fatiga, dolor, sueño	7/9

Autor, año	Tipo de estudio	Población	Metodología	Hallazgos principales	Calidad NOS
Skin-Brain Axis, 2026	Revisión narrativa	Enfermedades inflamatorias cutáneas	Síntesis de evidencia clínica	Eje piel-cerebro mediado por vías neuroinmunes y neuroendocrinas; impacto en síntomas afectivos	7/9
Epidermal immune microenvironment in psoriasis, 2025	Revisión	Psoriasis	Análisis de microambiente inmunológico o epidérmico	Queratinocitos como efectores inflamatorios; interacciones neuro-inmuno-queratinocitos	7/9
Skin Microbiome and Affective Symptoms, 2026	Revisión sistemática	Dermatosis inflamatorias crónicas	Síntesis de evidencia	Eje piel-microbioma-cerebro (SMB); mediadores inmunes, neuropéptidos y metabolitos	8/9

Nota. EICC: enfermedades inflamatorias crónicas complejas; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IMIDs: enfermedades inmunomediadas; GWAS: estudios de asociación de genoma completo; EHR: registros de salud electrónicos; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; hEDS: síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Mecanismos Compartidos en el Eje Intestino-Piel-Cerebro

1. Disbiosis Microbiana Intestinal

La evidencia revisada confirma patrones consistentes de disbiosis intestinal en pacientes con EICC y sus comorbilidades neuropsiquiátricas. Hawkins et al. (2025) documentaron la reducción de la diversidad alfa, alteraciones en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, depleción de taxones productores de AGCC (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium*) y enriquecimiento de taxa proinflamatorios. Estos patrones se repiten en trastornos del espectro autista, esquizofrenia, depresión, ansiedad, dermatitis atópica, psoriasis y rosácea.

2. Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) como Metabolitos Clave

Los AGCC, particularmente el butirato, el propionato y el acetato, emergen como metabolitos clave en la comunicación intestino-piel-cerebro (Biazzo et al., 2026). Actúan como ligandos para receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), modulan la diferenciación de células T reguladoras (Treg) y suprimen la actividad de células Th17, manteniendo así la homeostasis inmune sistémica. La depleción de AGCC en condiciones de disbiosis contribuye a la desregulación inmunológica característica de las EICC.

3. Vías Inmunes e Inflamatorias

La disbiosis intestinal se asocia con la elevación de mediadores inflamatorios sistémicos, incluyendo IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-17 (Hawkins et al., 2025; Biazzo et al., 2026). Estas citocinas exhiben movilidad transcompartimental: pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y modular la señalización del SNC, al tiempo que actúan sobre la piel, perpetuando la inflamación cutánea.

4. Vías Neuroendocrinas y Neurotransmisores

El microbioma intestinal puede sintetizar y modular neurotransmisores como GABA, serotonina y dopamina, que influyen simultáneamente en el estado de ánimo y los procesos inflamatorios en la piel (Biazzo et al., 2026). La activación del eje HPA en respuesta al estrés psicológico influye en la integridad de la barrera intestinal, altera la composición microbiana y regula la inflamación cutánea (Biazzo et al., 2026).

Correlaciones Genéticas y Comorbilidad

El estudio multi-ómico de Vestergaard et al. (2026) demostró correlaciones genéticas significativas entre la EII y otras enfermedades inmunomediadas (IMIDs). La psoriasis

mostró una correlación positiva con la enfermedad de Crohn ($\rho = 0.18$, IC95%: 0.15-0.22) y la colitis ulcerosa ($\rho = 0.21$, IC95%: 0.18-0.23). La artritis psoriásica mostró una correlación más fuerte con la colitis ulcerosa ($\rho = 0.21$, IC95%: 0.18-0.24) que con la enfermedad de Crohn ($\rho = 0.11$, IC95%: 0.07-0.15).

El estudio identificó 20 regiones genómicas con correlación positiva entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, incluyendo el cromosoma 9 (4591655-5273194), que contiene los genes JAK2, CDC37L1, SPATA6L, AK3, PLPP6, RCL1, INSL6 e INSL4. Esta región también mostró correlación con asma, psoriasis y artritis psoriásica, sugiriendo vías genéticas compartidas (Vestergaard et al., 2026).

Fenotipado Multimodal y Algoritmos de Predicción

Pearson et al. (2025) demostraron que el fenotipado computacional basado en EHR puede identificar subgrupos fenotípicos estables en pacientes con enfermedades complejas. El análisis de clustering identificó siete subgrupos estables, todos incluyendo dominios musculoesquelético, gastrointestinal y neurológico, con severidad variable.

Zhao (2026) desarrolla nuevos métodos estadísticos para integrar datos de dispositivos portátiles (wearables) con datos multi-ómicos, proporcionando una vía hacia el monitoreo objetivo de la enfermedad y enfoques de atención personalizados. Este enfoque integrativo permite la identificación de patrones de fatiga, dolor, frecuencia cardíaca y sueño en tiempo real.

Intervenciones Dirigidas al Microbioma

Las intervenciones dirigidas al microbioma, incluyendo probióticos, prebióticos y modificaciones dietéticas, han mostrado efectos prometedores en la reducción de la inflamación sistémica y la mejora de síntomas cutáneos y neuropsiquiátricos (Hawkins et al., 2025; Biazzo et al., 2026). Los estudios clínicos han demostrado que los probióticos pueden mejorar los síntomas conductuales en el trastorno del espectro autista y reducir los síntomas psiquiátricos en la esquizofrenia y la depresión (Hawkins et al., 2025).

La evidencia sugiere que las intervenciones dirigidas al microbioma pueden abordar simultáneamente los síntomas en ambos dominios, ofreciendo estrategias de precisión para patrones de comorbilidad complejos (Hawkins et al., 2025). Sin embargo, la variabilidad en los diseños de los estudios y la falta de estandarización limitan la comparabilidad de los resultados y la generalización de los hallazgos (Hawkins et al., 2025).

Tabla 2. Mecanismos compartidos en el eje intestino-piel-cerebro

Mecanismo	Descripción	Evidencia	Referencia
Disbiosis intestinal	Reducción de diversidad alfa, depleción de AGCC, enriquecimiento de taxa proinflamatorios	Patrones consistentes en neuropsiquiátricos y dermatológicos	Hawkins et al., 2025
AGCC	Butirato, propionato, acetato; modulación de Treg/Th17	Pérdida de AGCC asociada a inflamación sistémica	Biazzo et al., 2026
Citocinas proinflamatorias	IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-17	Elevación sistémica; afectación de piel y SNC	Hawkins et al., 2025; Biazzo et al., 2026
Neurotransmisores microbianos	GABA, serotonina, dopamina	Síntesis directa por bacterias; influencia en estado de ánimo	Biazzo et al., 2026
Eje HPA	CRH, ACTH, cortisol	Influencia en barrera intestinal, composición microbiana, inflamación cutánea	Biazzo et al., 2026



Mecanismo	Descripción	Evidencia	Referencia
Correlaciones genéticas	IL23R, NOD2, HLA-B27, JAK2	Regiones genómicas compartidas entre EII y psoriasis	Vestergaard et al., 2026

Nota. AGCC: ácidos grasos de cadena corta; SNC: sistema nervioso central; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HPA: hipotálamo-hipófisis-adrenal; CRH: hormona liberadora de corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotrópica. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Tabla 3. Intervenciones dirigidas al microbioma en EICC

Intervención	Mecanismo	Evidencia en neuropsiquiátricos	Evidencia en dermatológicos	Referencia
Probióticos	Restauración de diversidad, producción de AGCC	Mejora de síntomas en ASD, SZ, depresión	Reducción de inflamación cutánea	Hawkins et al., 2025
Prebióticos	Modulación de microbiota, producción de AGCC	Mejora cognitiva y del estado de ánimo	Beneficios indirectos	Hawkins et al., 2025
Modificaciones dietéticas	Cambio en sustratos fermentables	Impacto en salud mental	Impacto en inflamación cutánea	Hawkins et al., 2025
FMT	Restauración completa del microbioma	Prometedor en trastornos neuropsiquiátricos	Beneficios potenciales	Hawkins et al., 2025

Intervención	Mecanismo	Evidencia en neuropsiquiátricos	Evidencia en dermatológicos	Referencia
Probióticos específicos	L. plantarum PS128, L. reuteri, VSL#3	Mejora en ASD y SZ	Beneficios preliminares	Hawkins et al., 2025; Biazzo et al., 2026

Nota. EICC: enfermedades inflamatorias crónicas complejas; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; ASD: trastorno del espectro autista; SZ: esquizofrenia; FMT: trasplante de microbiota fecal. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Tabla 4. Cohortes transcontinentales y algoritmos de predicción terapéutica

Componente	Descripción	Aplicación	Referencia
Fenotipado computacional	EHR + clustering (7 subgrupos)	Estratificación fenotípica en EICC	Pearson et al., 2025
Integración multi-ómica	Genómica, proteómica, clínica	Identificación de biomarcadores	Vestergaard et al., 2026; Zhao, 2026
Dispositivos portátiles	Frecuencia cardíaca, sueño, actividad	Monitoreo continuo y personalizado	Zhao, 2026
Algoritmos de IA	ML supervisado y no supervisado	Predicción de respuesta terapéutica	Pearson et al., 2025; Zhao, 2026
Cohortes transcontinentales	Múltiples centros,	Validación de algoritmos, generalización	Vestergaard et al., 2026

Componente	Descripción	Aplicación	Referencia
	poblaciones diversas		

Nota. EHR: registros de salud electrónicos; EICC: enfermedades inflamatorias crónicas complejas; IA: inteligencia artificial; ML: machine learning. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran que el eje microbioma-inmuno-cutáneo y neuro-metabólico representa un paradigma integrador para comprender la patogénesis de las enfermedades inflamatorias crónicas complejas (EICC) y sus comorbilidades. La disbiosis intestinal, caracterizada por la depleción de taxones productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el enriquecimiento de taxa proinflamatorios, emerge como un factor unificador en estas condiciones (Hawkins et al., 2025; Biazzo et al., 2026).

Mecanismos Compartidos y Unificación de EICC

El concepto de eje intestino-piel-cerebro, propuesto inicialmente por Stokes y Pillsbury en 1930 y desarrollado posteriormente como el eje intestino-piel-cerebro, proporciona un marco conceptual para entender la comunicación bidireccional entre estos sistemas (Biazzo et al., 2026). La evidencia revisada confirma que la disbiosis intestinal, caracterizada por la reducción de la diversidad alfa, alteraciones en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, depleción de taxones productores de AGCC y enriquecimiento de taxa proinflamatorios, se asocia consistentemente con EICC y sus comorbilidades neuropsiquiátricas (Hawkins et al., 2025).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), particularmente el butirato, el propionato y el acetato, desempeñan un papel central en la comunicación intestino-piel-cerebro (Biazzo et al., 2026). Actúan como ligandos para receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), modulan la diferenciación de células T reguladoras (Treg) y suprimen la actividad de células

Th17, manteniendo así la homeostasis inmune sistémica. La depleción de AGCC en condiciones de disbiosis contribuye a la desregulación inmunológica característica de las EICC, facilitando la inflamación tanto en la piel como en el sistema nervioso central (Biazzo et al., 2026).

Correlaciones Genéticas y Bases de la Comorbilidad

El estudio multi-ómico de Vestergaard et al. (2026) proporciona evidencia sólida de las bases genéticas compartidas entre la EII y otras enfermedades inmunomediadas, incluyendo la psoriasis. Las correlaciones genéticas significativas entre la enfermedad de Crohn y la psoriasis ($\rho = 0.18$) y entre la colitis ulcerosa y la psoriasis ($\rho = 0.21$) sugieren la existencia de vías patogénicas comunes (Vestergaard et al., 2026). La identificación de regiones genómicas compartidas, como el cromosoma 9 que contiene JAK2, proporciona dianas potenciales para intervenciones terapéuticas dirigidas y subraya la importancia de considerar las EICC como un espectro de enfermedades interconectadas en lugar de entidades aisladas.

Fenotipado Multimodal y Algoritmos de Predicción

El fenotipado computacional basado en EHR y clustering, como el desarrollado por Pearson et al. (2025), ofrece una vía prometedora para la estratificación fenotípica de los pacientes con EICC. La identificación de siete subgrupos fenotípicos estables, todos incluyendo dominios musculoesquelético, gastrointestinal y neurológico, sugiere que las EICC no son entidades uniformes sino espectros de manifestaciones que varían en severidad y sistemas orgánicos afectados (Pearson et al., 2025). Esta heterogeneidad tiene implicaciones importantes para el manejo personalizado y la predicción de desenlaces.

El enfoque integrativo de Zhao (2026), que combina datos de dispositivos portátiles con datos multi-ómicos, representa un avance significativo en el monitoreo objetivo de la enfermedad. 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 EICC, que a menudo presentan fluctuaciones impredecibles de los síntomas (Zhao, 2026). Este enfoque tiene el potencial de transformar el manejo de las EICC, pasando de evaluaciones clínicas puntuales a un monitoreo continuo y personalizado.

Intervenciones Dirigidas al Microbioma

Las intervenciones dirigidas al microbioma, incluyendo probióticos, prebióticos y modificaciones dietéticas, han mostrado efectos prometedores en la reducción de la inflamación sistémica y la mejora de síntomas cutáneos y neuropsiquiátricos (Hawkins et al., 2025; Biazzo et al., 2026). La evidencia sugiere que estas intervenciones pueden abordar simultáneamente los síntomas en ambos dominios, ofreciendo estrategias de precisión para patrones de comorbilidad complejos (Hawkins et al., 2025). Sin embargo, la variabilidad en los diseños de los estudios y la falta de estandarización limitan la comparabilidad de los resultados y la generalización de los hallazgos (Hawkins et al., 2025).

Limitaciones

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones. Primero, la mayoría de los estudios incluidos son revisiones narrativas o estudios observacionales, lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales (Moola et al., 2020). Segundo, la heterogeneidad en los diseños de los estudios, las poblaciones 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 (Hawkins et al., 2025). Cuarto, la validación externa de los algoritmos de predicción en poblaciones diversas es limitada y se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos (Pearson et al., 2025; Zhao, 2026).

A pesar de estas limitaciones, nuestros hallazgos proporcionan evidencia valiosa sobre el eje microbioma-inmuno-cutáneo y neuro-metabólico en EICC, y el potencial de los algoritmos de predicción terapéutica para guiar intervenciones personalizadas (Hawkins et al., 2025; Pearson et al., 2025).

Conclusiones

1. El eje microbioma-inmuno-cutáneo y neuro-metabólico representa un paradigma integrador para comprender la patogénesis de las enfermedades inflamatorias crónicas complejas (EICC) y sus comorbilidades, con la disbiosis intestinal como factor unificador (Hawkins et al., 2025).

2. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) desempeñan un papel central en la comunicación intestino-piel-cerebro, modulando la diferenciación de células T reguladoras (Treg) y suprimiendo la actividad de células Th17, manteniendo así la homeostasis inmune sistémica (Biazzo et al., 2026).
3. Las correlaciones genéticas significativas entre la EII y la psoriasis ($\rho = 0.18-0.25$) sugieren vías patogénicas comunes y subrayan la importancia de considerar las EICC como un espectro de enfermedades interconectadas (Vestergaard et al., 2026).
4. El fenotipado multimodal y los algoritmos de predicción terapéutica basados en IA, que integran datos clínicos, genómicos, proteómicos y de dispositivos portátiles, ofrecen una vía prometedora para la estratificación fenotípica y el manejo personalizado de los pacientes con EICC (Pearson et al., 2025; Zhao, 2026).
5. Las intervenciones dirigidas al microbioma, incluyendo probióticos, prebióticos y modificaciones dietéticas, han mostrado efectos prometedores en la reducción de la inflamación sistémica y la mejora de síntomas cutáneos y neuropsiquiátricos, ofreciendo estrategias de precisión para patrones de comorbilidad complejos (Hawkins et al., 2025).
6. Se recomienda el desarrollo de cohortes transcontinentales y la validación externa de los algoritmos de predicción en poblaciones diversas, especialmente en América Latina, donde la carga de EICC es significativa y el acceso a intervenciones personalizadas es limitado (Hawkins et al., 2025; Pearson et al., 2025).

Referencias Bibliográficas

- Biazzo, M., Wierzbicka, A., & Krajewski, M. (2026). Immunoprotective and neuroprotective properties of gut microbiome in psoriasis. *Journal of Translational Autoimmunity*, 9, 100258. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2026.100258>

- Hawkins, B., Williams, R., & Smith, J. (2025). Gut microbiota dysbiosis at the interface of neuropsychiatric disorders and their dermatological comorbidities. *Gut Microbes*, 17(1), 2574934. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2574934>
- 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.), *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://synthesismanual.jbi.global>
- 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 unsupervised subgroup discovery for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in a national EHR dataset. *AMIA Annual Symposium Proceedings*. <https://amia.secure-platform.com/>
- Ramirez-Posada, M., & Guillen-Burgos, H. F. (2026). Skin-brain axis: Biological foundations and clinical implications. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2026.04.006>
- The epidermal immune microenvironment plays a central role in the pathogenesis of psoriasis. (2025). *Journal of Dermatological Science*, 118(2), 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2025.03.001>
- Vestergaard, M. V., Alfaro-Núñez, A., Sazonovs, A., Athanasiadis, G., & Jess, T. (2026). Multimodal analysis disentangles the genetic and microbial associations between inflammatory bowel disease and other immune-mediated diseases across a harmonized population framework. *Nature Communications*, 17(1), 1849. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-68564-4>
- 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://canssionario.utoronto.ca/2026-banting-canssi-discovery-award-recipient-dr-kaiqiong-zhao/>

Contribuciones de los autores:

Johanna Nathaly Hidalgo Guevara¹: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Juan Andrés Armendáriz Carrasco²: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Jenifer Pamela Cando Muso³: Investigación, búsqueda y recopilación bibliográfica, análisis de la literatura científica y redacción del borrador original.

Adriana Vanessa Alcivar Ponce⁴: Investigación, organización y análisis de la información científica, apoyo en la redacción y revisión del manuscrito.

Karen Joseline Achig Coronel⁵: 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