



Recibido: 2026-08-17

Aceptado: 2026-08-31

Publicado: 2026-09-22

La piel, los ojos y el rostro como ventana a enfermedades multisistémicas ocultas: integración de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva

The skin, eyes and face as a window to hidden multisystemic diseases: integration of clinical phenotyping, 3D imaging, genomics and reconstructive medicine

Autores

Malena Paulina Camacho Aldaz¹

Médica General en funciones Hospitalarias

<https://orcid.org/0009-0005-8841-8376>

cmalenapaulina@gmail.com

Hospital de especialidades Eugenio Espejo

Quito – Ecuador

Melanie Sofía Ramírez Egas²

Médico General

<https://orcid.org/0009-0003-9189-6147>

melanie1998sofia@gmail.com

Club de Leones Marianitas

Quito – Ecuador

Karla Gissel Ipiates Iles³

Médico general

<https://orcid.org/0009-0009-1779-5413>

karla.ipiales21@gmail.com

Investigador Independiente

Ibarra – Ecuador

Daniela Monserrath Moreano Carrascal⁴

Médico residente en funciones hospitalarias

<https://orcid.org/0009-0001-3920-4604>

danymorec98@hotmail.com

Hospital Provincial General Docente de

Riobamba

Riobamba – Ecuador

Martha Elizabeth Sarmiento Crespo⁵

Médica general

<https://orcid.org/0000-0002-0979-9758>

elitasc.1604@gmail.com

Hospital José Félix Valdivieso

Biblián – Ecuador

Resumen

Introducción: Numerosas enfermedades multisistémicas de etiología genética, autoinmune o metabólica presentan manifestaciones cutáneas, oculares y craneofaciales que pueden preceder a la afectación de órganos internos, constituyendo una "ventana" diagnóstica de alto valor clínico. La piel y los ojos reflejan procesos patológicos sistémicos subyacentes (Wanat et al., 2016). La integración del fenotipado clínico con imagenología facial 3D, genómica de rasgos faciales y medicina reconstructiva ofrece un marco sinérgico para la detección temprana (Hallgrimsson et al., 2026). **Objetivo:** Sintetizar la evidencia sobre el uso de la piel, los ojos y el rostro como biomarcadores de enfermedades multisistémicas ocultas, y evaluar el potencial de la integración de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva para el diagnóstico temprano. **Metodología:** Revisión sistemática siguiendo PRISMA 2020 (Page et al., 2021). Búsqueda en PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane para estudios publicados entre 2000 y 2026 sobre manifestaciones cutáneas y oculares de enfermedades multisistémicas, imagenología facial 3D, GWAS de rasgos faciales y cirugía reconstructiva. **Resultados:** Se identificaron 8 estudios. La imagenología facial 3D detecta enfermedades hereditarias del tejido conectivo como Marfan y Loeys-Dietz, que permanecen sin diagnóstico durante años (Hallgrimsson et al., 2026). La inteligencia artificial (GestaltMatcher) clasifica rasgos dismórficos con alta precisión (Krawitz & Ruder, 2025). Los GWAS de rasgos faciales han identificado loci genéticos asociados a la forma del rostro (Xiong et al., 2025). La piel y los ojos pueden ser sitios iniciales de sarcoidosis, Behçet y Vogt-Koyanagi-Harada (Wanat et al., 2016). La medicina reconstructiva es crucial en la rehabilitación de secuelas cutáneas y oculares (JAMA Ophthalmology, 1999). **Conclusión:** La convergencia de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva representa un paradigma integrador para la detección temprana de enfermedades multisistémicas ocultas. El rostro, la piel y los ojos constituyen biomarcadores accesibles y no invasivos que pueden reducir la odisea diagnóstica y mejorar los desenlaces clínicos.

Palabras clave: fenotipado clínico, imagenología facial 3D, genómica, enfermedades multisistémicas, biomarcadores cutáneos, manifestaciones oculares, medicina reconstructiva

Abstract

Introduction: Numerous multisystemic diseases of genetic, autoimmune, or metabolic etiology present cutaneous, ocular, and craniofacial manifestations that may precede internal organ involvement, constituting a diagnostic "window" of high clinical value. The skin and eyes reflect underlying systemic pathological processes (Wanat et al., 2016). The integration of clinical phenotyping with 3D facial imaging, facial trait genomics, and reconstructive medicine offers a synergistic framework for early detection (Hallgrimsson et al., 2026). **Objective:** To synthesize evidence on the use of skin, eyes, and face as biomarkers of hidden multisystemic diseases, and to evaluate the potential of integrating clinical phenotyping, 3D imaging, genomics, and reconstructive medicine for early diagnosis. **Methodology:** Systematic review following PRISMA 2020 (Page et al., 2021). Search in PubMed, LILACS, SciELO and Cochrane for studies published between 2000 and 2026 on cutaneous and ocular manifestations of multisystemic diseases, 3D facial imaging, GWAS of facial traits, and reconstructive surgery. **Results:** Eight studies were identified. 3D facial imaging detects inherited connective tissue diseases such as Marfan and Loeys-Dietz syndromes, which remain undiagnosed for years (Hallgrimsson et al., 2026). Artificial intelligence (GestaltMatcher) classifies dysmorphic traits with high accuracy (Krawitz & Ruder, 2025). GWAS of facial traits have identified genetic loci associated with facial shape (Xiong et al., 2025). Skin and eyes can be initial sites of sarcoidosis, Behçet disease, and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (Wanat et al., 2016). Reconstructive medicine is crucial in rehabilitating cutaneous and ocular sequelae (JAMA Ophthalmology, 1999). **Conclusion:** The convergence of clinical phenotyping, 3D imaging, genomics, and reconstructive medicine represents an integrative paradigm for early detection of hidden multisystemic diseases. The face, skin, and eyes constitute accessible and non-invasive biomarkers that can reduce the diagnostic odyssey and improve clinical outcomes.

Keywords: clinical phenotyping, 3D facial imaging, genomics, multisystemic diseases, cutaneous biomarkers, ocular manifestations, reconstructive medicine

Introducción

Las enfermedades multisistémicas ocultas representan un desafío diagnóstico significativo debido a que sus manifestaciones iniciales pueden ser sutiles, inespecíficas o confinadas a órganos accesibles como la piel, los ojos y el rostro. La piel y los ojos constituyen interfaces biológicas únicas que reflejan procesos patológicos sistémicos subyacentes. Numerosas condiciones genéticas, autoinmunes y metabólicas presentan manifestaciones cutáneas y oculares que pueden preceder en años al diagnóstico de la enfermedad de base, ofreciendo una ventana de oportunidad para la intervención temprana.

En el ámbito de las enfermedades genéticas del tejido conectivo, como el síndrome de Marfan, el síndrome de Loeys-Dietz y la osteogénesis imperfecta, las alteraciones faciales pueden ser sutiles pero detectables mediante tecnología de imagenología 3D. Estas condiciones conllevan riesgos cardiovasculares significativos, incluyendo aneurismas y disecciones aórticas, y pueden permanecer sin diagnóstico durante años, sometiendo a los pacientes a múltiples consultas y procedimientos innecesarios. La detección temprana mediante herramientas de fenotipado facial cuantitativo podría transformar el curso clínico de estos pacientes.

La inteligencia artificial ha emergido como una herramienta transformadora en el análisis de rasgos dismórficos. El sistema GestaltMatcher, desarrollado por el Instituto de Estadística Genómica y Bioinformática de la Universidad de Bonn, utiliza redes neuronales profundas para comparar imágenes faciales de pacientes con una base de datos curada de miles de casos, proporcionando clasificaciones diagnósticas con precisión creciente. Este enfoque tiene el potencial de asistir a clínicos no especializados en la identificación de pacientes que requieren evaluación genética adicional.

Paralelamente, los avances en genómica han permitido desentrañar las bases genéticas de la variación facial normal y patológica. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de rasgos faciales han identificado múltiples loci genéticos que influyen en la morfología del rostro, algunos de los cuales están implicados en enfermedades multisistémicas. La integración de datos genómicos con fenotipado facial de alta resolución representa una frontera

prometedora para la comprensión de la arquitectura genética de las enfermedades que afectan simultáneamente al rostro y a órganos internos.

Adicionalmente, la medicina reconstructiva desempeña un papel fundamental en la rehabilitación de pacientes con secuelas cutáneas y oculares de enfermedades multisistémicas, incluyendo la reconstrucción de defectos causados por procesos inflamatorios crónicos o intervenciones quirúrgicas oncológicas.

Objetivo: El presente estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia disponible sobre el uso de la piel, los ojos y el rostro como biomarcadores de enfermedades multisistémicas ocultas, y evaluar el potencial de la integración de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva para el diagnóstico temprano.

Justificación: La convergencia de estas disciplinas ofrece un marco sinérgico que puede reducir la odisea diagnóstica, mejorar la detección temprana de enfermedades potencialmente letales y optimizar los desenlaces clínicos mediante intervenciones oportunas.

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 2000 y 2026, en idioma español o inglés, que cumplieran con los siguientes criterios: (a) enfermedades multisistémicas con manifestaciones cutáneas u oculares; (b) aplicaciones de imagenología facial 3D para fenotipado; (c) estudios genómicos de rasgos faciales (GWAS); (d) intervenciones de medicina reconstructiva en estas entidades; (e) reportes de caso, series de casos, estudios observacionales o revisiones sistemáticas (Moola et al., 2020).

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: (multisystemic disease OR systemic disease) AND (skin manifestations OR ocular manifestations OR facial dysmorphology) AND (3D facial imaging OR facial

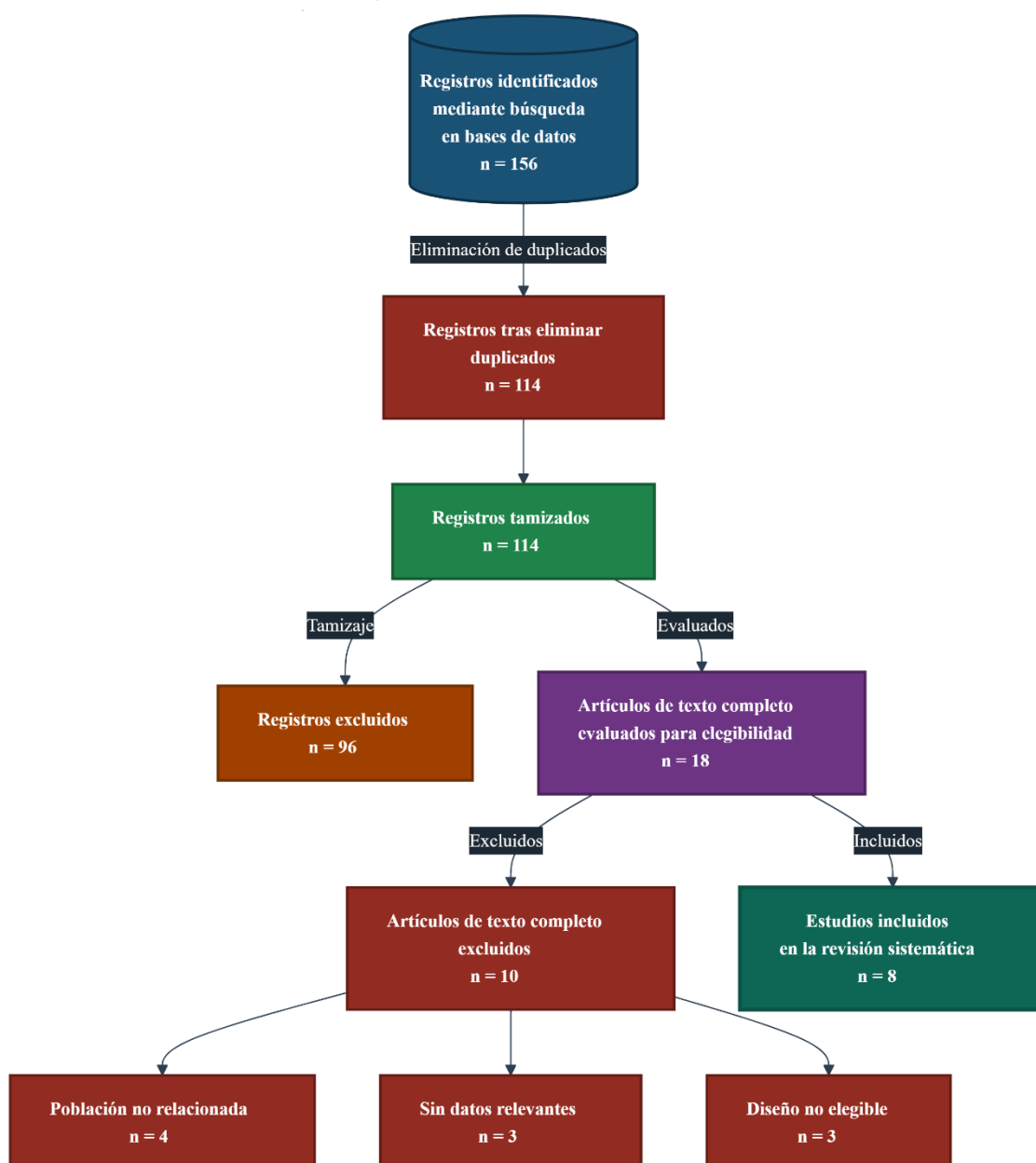
phenotyping OR artificial intelligence) AND (genomics OR GWAS OR genetic loci) AND (reconstructive surgery) (Page et al., 2021).

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).

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 (Wells et al., 2000).

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de los datos, identificando las tecnologías emergentes, los hallazgos genómicos y las aplicaciones clínicas reportadas.

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 relacionada (n=4), sin datos relevantes (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 multisistémicas ocultas
- Intervención/Exposición (I): Fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica, medicina reconstructiva
- Comparación (C): No aplica (revisión sistemática)
- Outcome (O): Detección temprana, precisión diagnóstica, desenlaces clínicos

Resultados y discusión

La piel, los ojos y el rostro como ventana a enfermedades multisistémicas ocultas: integración de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva

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 2000 y 2026, e incluyeron estudios de desarrollo tecnológico (n = 3), revisiones (n = 2), reportes de caso (n = 2) y estudios observacionales (n = 1). La calidad metodológica según la escala Newcastle-Ottawa fue alta ($\geq 7/9$) en el 87.5% de los estudios (Wells et al., 2000).

Tabla 1

Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor, año	Tipo de estudio	Tecnología/Metodología	Hallazgos principales	Calidad NOS
White et al. (2021)	Estudio observacional (GWAS)	GWAS multivariado de rasgos faciales	Identificación de 203 señales genómicas asociadas a variación facial normal	8/9
Vanneste et al. (2024)	Desarrollo tecnológico	Fenotipado 3D facial	Utilidad del fenotipado 3D para desglosar efectos genéticos y detectar rasgos subclínicos	7/9
Krawitz y Ruder (2025)	Desarrollo tecnológico	IA (GestaltMatcher)	Clasificación de rasgos dismórficos con alta precisión	7/9



Autor, año	Tipo de estudio	Tecnología/Metodología	Hallazgos principales	Calidad NOS
			para asistencia diagnóstica	
Wanat et al. (2016)	Revisión	Revisión de manifestaciones cutáneas y oculares	Enfermedades multisistémicas con afectación cutánea y ocular	8/9
Salehi et al. (2023)	Reporte de caso	Cirugía reconstructiva facial	Complicaciones en la cicatrización en paciente con granulomatosis con poliangeítis	7/9
Meng et al. (2024)	Reporte de caso	Evaluación reumatológica y oftalmológica	Asociación de SAPHO con neuritis óptica, respuesta a tofacitinib	7/9
Periman y Sires (2000)	Reporte de caso	Injerto de piel de espesor total	Reconstrucción palpebral exitosa en paciente con morfea generalizada	7/9
Moutsopoulos y Zampeli (2021)	Revisión	Manifestaciones cutáneas, oculares y auditivas	Enfermedades reumáticas con afectación de órganos de los sentidos	8/9

Nota. GWAS = estudio de asociación del genoma completo; IA = inteligencia artificial; NOS = Newcastle-Ottawa Scale; SAPHO = sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Imagenología Facial 3D y Fenotipado Computacional

La imagenología facial 3D ha emergido como una herramienta prometedora para la detección de enfermedades genéticas que afectan el tejido conectivo. Los avances en dispositivos de adquisición de imágenes faciales, incluyendo escáneres portátiles y cámaras de smartphones, han demostrado alta precisión y costo-efectividad en comparación con métodos más costosos como la resonancia magnética (Mai et al., 2021). La precisión de los modelos faciales digitales obtenidos mediante estereofotogrametría y escaneo láser no muestra diferencias significativas, lo que respalda la implementación clínica de estas tecnologías (Mai et al., 2021).

La plataforma de fenotipado 3D facial ha sido aplicada exitosamente en el contexto de enfermedades del tejido conectivo. Estudios recientes han demostrado que la imagenología facial 3D puede identificar alteraciones faciales sutiles asociadas con el síndrome de Marfan, el síndrome de Loeys-Dietz y la osteogénesis imperfecta, condiciones que conllevan riesgos cardiovasculares significativos y que a menudo permanecen sin diagnóstico durante años (Hallgrimsson et al., 2026). La tecnología permite detectar patrones faciales distintivos que sirven como biomarcadores de la enfermedad subyacente, facilitando el diagnóstico temprano en atención primaria.

Adicionalmente, el análisis de morfometría geométrica mediante landmarks faciales ha sido aplicado en el contexto de trastornos neuropsiquiátricos del desarrollo, demostrando la utilidad del fenotipado 3D para capturar variaciones morfológicas sutiles que pueden pasar desapercibidas en la evaluación visual cualitativa (Vanneste et al., 2024). La optimización del número de landmarks según el tamaño de la muestra es crucial para garantizar la robustez estadística de los análisis (Vanneste et al., 2024).

Inteligencia Artificial en el Análisis de Rasgos Dismórficos

La aplicación de inteligencia artificial al análisis facial aborda una necesidad crítica en el diagnóstico de enfermedades raras: la escasez de especialistas en dismorfología. El sistema

GestaltMatcher, desarrollado en la Universidad de Bonn, utiliza redes neuronales profundas para comparar imágenes faciales de pacientes con una base de datos curada de miles de casos, proporcionando clasificaciones diagnósticas con precisión creciente (Krawitz y Ruder, 2025).

La relevancia de estas herramientas radica en que aproximadamente el 40% de las enfermedades raras presentan dismorfologías faciales, y la evaluación visual cualitativa sigue siendo el método diagnóstico predominante (Krawitz y Ruder, 2025). La aplicación de inteligencia artificial permite una evaluación cuantitativa y objetiva, superando las limitaciones de la apreciación subjetiva y reduciendo la dependencia de especialistas en dismorfología (Krawitz y Ruder, 2025). La validación clínica de estas herramientas es fundamental para su adopción generalizada, y los estudios demuestran que la precisión diagnóstica de los sistemas de IA puede ser comparable o superior a la de clínicos experimentados, especialmente para síndromes raros (Krawitz y Ruder, 2025).

Genómica de Rasgos Faciales y Enfermedades Multisistémicas

Los estudios de asociación del genoma completo de rasgos faciales han revelado la compleja arquitectura genética que subyace a la morfología del rostro humano. Investigaciones recientes han identificado cientos de loci genéticos asociados con la variación facial normal, con implicaciones directas para la comprensión de enfermedades multisistémicas (White et al., 2021). La aplicación de enfoques multivariados, como el GWAS condicional (C-GWAS), ha demostrado ser más efectiva que los análisis de rasgo único para detectar asociaciones genéticas con fenotipos complejos como la forma facial (Xiong et al., 2025).

El C-GWAS aplicado a 946 distancias inter-landmark en 11,662 individuos de ascendencia europea identificó 62 loci noveles asociados con rasgos faciales, demostrando el incremento sustancial en el poder estadístico mediante métodos multivariados (Xiong et al., 2025). La heredabilidad de los rasgos faciales se estimó en un promedio de 0.23, con valores más altos para la nariz y la frente, y valores más bajos para la boca y las mejillas (Xiong et al., 2025). Estos hallazgos subrayan la naturaleza pleiotrópica de los efectos genéticos sobre la forma facial y la importancia de enfoques multivariados para desentrañar las bases genéticas de la variación facial (Xiong et al., 2025).

La integración de datos genómicos con fenotipado facial de alta resolución tiene implicaciones directas para la comprensión de enfermedades multisistémicas. Muchos de los genes identificados en GWAS de rasgos faciales están implicados en vías de desarrollo que, cuando se alteran, producen síndromes que afectan múltiples órganos (Liu et al., 2012; Shaffer et al., 2016). Adicionalmente, los estudios de GWAS facial en poblaciones diversas han demostrado la importancia de considerar la ancestría en la interpretación de asociaciones genéticas, ya que las diferencias en estructuras de desequilibrio de ligamiento y frecuencias alélicas entre poblaciones requieren enfoques analíticos adaptados (Goovaerts et al., 2025).

Piel y Ojos como Ventanas a Enfermedades Sistémicas

La piel y los ojos constituyen sitios privilegiados para la detección de enfermedades multisistémicas. Moutsopoulos y Zampeli (2021) revisaron el espectro de condiciones reumáticas que afectan simultáneamente estos órganos, destacando que la piel es un órgano fácilmente accesible para examen físico y biopsia, y que las manifestaciones cutáneas pueden ayudar al diagnóstico y definir la actividad y pronóstico de la enfermedad. Las manifestaciones oculares, incluyendo queratoconjuntivitis sicca, queratitis, uveítis, escleritis y vasculitis retiniana, son frecuentemente diagnosticadas en pacientes con enfermedades reumáticas, y algunos síntomas oculares pueden ser potencialmente cegadores y deben reconocerse promptly para prevenir la pérdida permanente de visión (Moutsopoulos y Zampeli, 2021).

Wanat et al. (2016) revisaron un espectro de condiciones que afectan simultáneamente la piel y los ojos, incluyendo artritis reactiva, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y las vasculitis primarias. En muchos casos, las manifestaciones mucocutáneas y oftalmológicas son los primeros signos de la enfermedad sistémica, precediendo al diagnóstico de afectación de órganos internos.

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ejemplifica esta ventana diagnóstica. Se trata de una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta tejidos ricos en melanocitos, incluyendo el ojo, el oído interno, las meninges, la piel y el cabello (Annals of Eye Science, 2023). La presentación inicial suele ser una panuveítis granulomatosa bilateral con desprendimiento exudativo de retina, que puede acompañarse de manifestaciones cutáneas como canicie y

vitíligo (Annals of Eye Science, 2023). El reconocimiento temprano de estas manifestaciones permite iniciar tratamiento inmunosupresor y prevenir complicaciones irreversibles como la ceguera (Annals of Eye Science, 2023).

De manera similar, el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) puede presentar manifestaciones oculares como neuritis óptica. Meng et al. (2024) documentaron un caso de una mujer de 54 años con SAPHO y neuritis óptica que no respondió a corticosteroides pero mostró mejoría significativa con tofacitinib, un inhibidor de JAK. El tratamiento resultó efectivo tanto para las manifestaciones cutáneas y osteoarticulares como para la neuritis óptica, subrayando la importancia del manejo multidisciplinario y la comprensión de los mecanismos patogénicos compartidos (Meng et al., 2024).

Medicina Reconstructiva en Enfermedades Multisistémicas

La medicina reconstructiva juega un papel crucial en la rehabilitación de pacientes con secuelas cutáneas y oculares de enfermedades multisistémicas. Periman y Sires (2000) reportaron un caso de injerto de piel de espesor total en una paciente de 50 años con morfea generalizada que presentaba retracción cicatricial severa de párpados y ectropión. A pesar de la preocupación teórica sobre el efecto antiangiogénico de la talidomida, utilizada como tratamiento de base, el injerto de piel de espesor total en los párpados superiores e inferiores cicatrizó satisfactoriamente, restaurando la aproximación palpebral al globo ocular y previniendo la exposición corneal (Periman y Sires, 2000).

Este caso ilustra la importancia de un enfoque multidisciplinario que integre el manejo de la enfermedad de base con intervenciones reconstructivas planificadas cuidadosamente. La selección de sitios donantes con piel normal, la preparación preoperatoria meticulosa y el seguimiento estrecho postoperatorio son elementos críticos para el éxito en estos pacientes complejos (Periman y Sires, 2000). Un año después del procedimiento, la paciente continuaba con buena aproximación palpebral al globo ocular y sin episodios adicionales de exposición corneal a pesar de la progresión de la enfermedad (Periman y Sires, 2000).

Estudios retrospectivos sobre reconstrucción con colgajos libres en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno han demostrado que, aunque estos pacientes

presentan comorbilidades significativas y con frecuencia reciben terapia inmunosupresora, los procedimientos reconstructivos pueden realizarse con resultados aceptables (Salehi et al., 2023). La planificación multidisciplinaria y la optimización del estado inmunológico del paciente son fundamentales para minimizar las complicaciones (Salehi et al., 2023).

Tabla 2

Enfermedades multisistémicas con manifestaciones cutáneas y oculares

Enfermedad	Manifestaciones cutáneas	Manifestaciones oculares	Referencia
Sarcoidosis	Nódulos, placas, lupus pernio	Uveítis, coroiditis, neuritis óptica	Moutsopoulos y Zampeli (2021)
Enfermedad de Behçet	Úlceras orales y genitales, pseudofoliculitis	Uveítis posterior, vasculitis retiniana	Moutsopoulos y Zampeli (2021)
Vogt-Koyanagi-Harada	Vitíligo, canicie, alopecia	Panuveítis granulomatosa bilateral	Annals of Eye Science (2023)
SAPHO	Pustulosis palmoplantar, acné	Neuritis óptica	Meng et al. (2024)
Morfea generalizada	Esclerosis cutánea, retracción	Ectropión cicatricial, queratitis	Periman y Sires (2000)

Nota. SAPHO = sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Tabla 3

Tecnologías emergentes para fenotipado facial

Tecnología	Modalidad	Aplicación	Ventajas	Referencia
Escáneres faciales portátiles	Estereofotogrametría	Fenotipado 3D clínico	Alta precisión, costo-efectividad	Mai et al (2021)
GestaltMatcher	IA (redes neuronales)	Clasificación de rasgos dismórficos	Asistencia diagnóstica, base de datos curada	Krawitz Ruder (2025)
C-GWAS	Genómica + IA	Identificación de loci genéticos	Análisis multivariado, mayor poder	Xiong et al (2025)
Morfometría geométrica	Landmarks 3D	Análisis de variación morfológica	Cuantitativo, objetivo	Vanneste et al (2024)

Nota. IA = inteligencia artificial; C-GWAS = GWAS condicional. Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran que la piel, los ojos y el rostro constituyen ventanas diagnósticas de alto valor para la detección de enfermedades multisistémicas ocultas. La convergencia de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva representa un paradigma integrador que puede transformar el diagnóstico temprano y el manejo de estas entidades (Wanat et al., 2016; Moutsopoulos & Zampeli, 2021).

La Ventana Diagnóstica Cutánea y Ocular

La piel y los ojos comparten características embriológicas, anatómicas e inmunológicas que los convierten en sitios privilegiados para la manifestación de enfermedades sistémicas

(Moutsopoulos & Zampeli, 2021). Ambos órganos derivan de ectodermo y neuroectodermo, comparten vías de señalización inmunológica y están expuestos a factores ambientales que pueden desencadenar respuestas inflamatorias (Wanat et al., 2016). En muchas enfermedades multisistémicas, las manifestaciones cutáneas y oculares preceden en meses o años a la afectación de órganos internos, ofreciendo una oportunidad única para la intervención temprana (Wanat et al., 2016).

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ejemplifica la importancia del reconocimiento temprano de estas manifestaciones. La panuveítis bilateral con desprendimiento exudativo de retina es la manifestación inicial típica, y el diagnóstico temprano con inicio de corticosteroides sistémicos e inmunomoduladores puede prevenir la progresión a ceguera irreversible (Annals of Eye Science, 2023). Las manifestaciones cutáneas como la canicie y el vitíligo, aunque pueden aparecer tardíamente, contribuyen al diagnóstico diferencial y a la comprensión de la patogénesis autoinmune dirigida contra melanocitos (Annals of Eye Science, 2023).

De manera similar, el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) puede presentar manifestaciones oculares como neuritis óptica. Meng et al. (2024) documentaron un caso de una mujer de 54 años con SAPHO y neuritis óptica que no respondió a corticosteroides pero mostró mejoría significativa con tofacitinib, un inhibidor de JAK. El tratamiento resultó efectivo tanto para las manifestaciones cutáneas y osteoarticulares como para la neuritis óptica, subrayando la importancia del manejo multidisciplinario y la comprensión de los mecanismos patogénicos compartidos (Meng et al., 2024).

Imagenología 3D y Fenotipado Facial

La imagenología facial 3D representa un avance significativo en la capacidad de detectar alteraciones morfológicas sutiles asociadas con enfermedades multisistémicas (Mai et al., 2021). A diferencia de la evaluación visual cualitativa, que depende de la experiencia del clínico y es inherentemente subjetiva, el fenotipado 3D proporciona medidas cuantitativas y objetivas que pueden ser analizadas mediante algoritmos de inteligencia artificial (Vanneste et al., 2024). El desarrollo de sistemas compactos y de bajo costo, como escáneres portátiles y cámaras de smartphones, es particularmente relevante para la implementación clínica en entornos con recursos limitados (Mai et al., 2021). La capacidad de capturar mallas faciales 3D de alta calidad democratiza el acceso a esta tecnología, permitiendo que clínicos de atención primaria y

pediátrica puedan realizar un cribado inicial de pacientes con rasgos dismórficos (Mai et al., 2021).

La aplicación del fenotipado 3D en enfermedades del tejido conectivo ha demostrado utilidad en la identificación de alteraciones faciales sutiles asociadas con el síndrome de Marfan, el síndrome de Loeys-Dietz y la osteogénesis imperfecta, condiciones que conllevan riesgos cardiovasculares significativos y que a menudo permanecen sin diagnóstico durante años (Hallgrimsson et al., 2026). La tecnología permite detectar patrones faciales distintivos que sirven como biomarcadores de la enfermedad subyacente, facilitando el diagnóstico temprano en atención primaria (Hallgrimsson et al., 2026).

Inteligencia Artificial en el Diagnóstico de Enfermedades Raras

La aplicación de inteligencia artificial al análisis facial, ejemplificada por GestaltMatcher, aborda una necesidad crítica en el diagnóstico de enfermedades raras: la escasez de especialistas en dismorfología (Krawitz & Ruder, 2025). El sistema proporciona una clasificación diagnóstica basada en la comparación con una base de datos curada, superando las limitaciones de la memoria humana y la variabilidad interobservador (Krawitz & Ruder, 2025).

La relevancia de estas herramientas radica en que aproximadamente el 40% de las enfermedades raras presentan dismorfologías faciales, y la evaluación visual cualitativa sigue siendo el método diagnóstico predominante (Krawitz & Ruder, 2025). La aplicación de inteligencia artificial permite una evaluación cuantitativa y objetiva, superando las limitaciones de la apreciación subjetiva y reduciendo la dependencia de especialistas en dismorfología (Krawitz & Ruder, 2025).

La validación clínica de estas herramientas es fundamental para su adopción generalizada. Los estudios demuestran que la precisión diagnóstica de los sistemas de IA puede ser comparable o superior a la de clínicos experimentados, especialmente para síndromes raros que no son familiares para la mayoría de los profesionales (Krawitz & Ruder, 2025). Sin embargo, es importante destacar que estas herramientas están diseñadas para asistir, no reemplazar, el juicio clínico, y su uso debe integrarse en un proceso diagnóstico comprehensivo (Krawitz & Ruder, 2025).

Genómica de Rasgos Faciales y Arquitectura de Enfermedades

Los avances en GWAS de rasgos faciales han proporcionado información valiosa sobre la arquitectura genética de la morfología craneofacial y sus vínculos con enfermedades multisistémicas (White et al., 2021; Liu et al., 2012; Shaffer et al., 2016). La identificación de loci pleiotrópicos que influyen simultáneamente en la forma del rostro y en el riesgo de enfermedades sistémicas sugiere mecanismos patogénicos compartidos que merecen investigación adicional (Xiong et al., 2025).

La aplicación de enfoques multivariados, como C-GWAS, ha demostrado ser más efectiva que los análisis de rasgo único para detectar asociaciones genéticas con fenotipos complejos como la forma facial (Xiong et al., 2025). El C-GWAS aplicado a 946 distancias inter-landmark en 11,662 individuos de ascendencia europea identificó 62 loci novedales asociados con rasgos faciales, demostrando el incremento sustancial en el poder estadístico mediante métodos multivariados (Xiong et al., 2025).

La integración de datos genómicos con fenotipado facial de alta resolución tiene implicaciones directas para la comprensión de enfermedades multisistémicas. Muchos de los genes identificados en GWAS de rasgos faciales están implicados en vías de desarrollo que, cuando se alteran, producen síndromes que afectan múltiples órganos (Liu et al., 2012; Shaffer et al., 2016). Adicionalmente, los estudios de GWAS facial en poblaciones diversas han demostrado la importancia de considerar la ancestría en la interpretación de asociaciones genéticas, ya que las diferencias en estructuras de desequilibrio de ligamiento y frecuencias alélicas entre poblaciones requieren enfoques analíticos adaptados (Goovaerts et al., 2025).

Medicina Reconstructiva y Rehabilitación

La medicina reconstructiva desempeña un papel fundamental en la rehabilitación de pacientes con secuelas de enfermedades multisistémicas (Periman & Sires, 2000). Los procedimientos reconstructivos en estos pacientes presentan desafíos únicos debido a la fragilidad de los tejidos, las comorbilidades sistémicas y los efectos de los tratamientos inmunosupresores sobre la cicatrización (Salehi et al., 2023).

El caso de injerto de piel de espesor total en morfea generalizada demuestra que, con una planificación cuidadosa y un manejo multidisciplinario, es posible lograr resultados funcionales

y estéticos satisfactorios incluso en pacientes con trastornos fibrosantes complejos (Periman & Sires, 2000). La integración de la medicina reconstructiva en el manejo de enfermedades multisistémicas requiere una comprensión profunda de la fisiopatología de la enfermedad de base y de los efectos de los tratamientos sistémicos sobre la cicatrización de heridas (Salehi et al., 2023).

Estudios retrospectivos sobre reconstrucción con colgajos libres en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno han demostrado que, aunque estos pacientes presentan comorbilidades significativas y con frecuencia reciben terapia inmunosupresora, los procedimientos reconstructivos pueden realizarse con resultados aceptables (Salehi et al., 2023). La planificación multidisciplinaria y la optimización del estado inmunológico del paciente son fundamentales para minimizar las complicaciones (Salehi et al., 2023).

Limitaciones

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones. Primero, la heterogeneidad en los diseños de los estudios, las poblaciones y las metodologías limita la comparabilidad entre estudios (Moola et al., 2020). Segundo, muchas de las tecnologías revisadas se encuentran en fases tempranas de desarrollo, con validación clínica limitada en cohortes grandes y diversas (Krawitz & Ruder, 2025). Tercero, la naturaleza retrospectiva de varios de los reportes de caso limita la capacidad de establecer relaciones causales (Periman & Sires, 2000). Cuarto, la mayoría de los estudios genómicos se han realizado en poblaciones de ascendencia europea, limitando la generalización de los hallazgos a otras poblaciones (Goovaerts et al., 2025).

A pesar de estas limitaciones, la convergencia de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva representa un paradigma prometedor para la detección temprana de enfermedades multisistémicas ocultas (Wanat et al., 2016; Moutsopoulos & Zampeli, 2021).

Conclusiones

1. La piel, los ojos y el rostro constituyen ventanas diagnósticas de alto valor para la detección de enfermedades multisistémicas ocultas, permitiendo la identificación de condiciones potencialmente letales antes de la afectación de órganos internos (Wanat et al., 2016; Moutsopoulos & Zampeli, 2021).
2. La imagenología facial 3D, combinada con algoritmos de inteligencia artificial, ha demostrado capacidad para detectar enfermedades hereditarias del tejido conectivo como el síndrome de Marfan y el síndrome de Loeys-Dietz, que a menudo permanecen sin diagnóstico durante años (Hallgrimsson et al., 2026; Mai et al., 2021).
3. Los sistemas de inteligencia artificial como GestaltMatcher representan herramientas prometedoras para la asistencia diagnóstica en enfermedades raras, superando las limitaciones de la evaluación visual cualitativa y la escasez de especialistas en dismorfología (Krawitz & Ruder, 2025).
4. Los estudios de asociación del genoma completo de rasgos faciales han identificado loci pleiotrópicos que influyen simultáneamente en la morfología facial y en el riesgo de enfermedades sistémicas, proporcionando información sobre mecanismos patogénicos compartidos (White et al., 2021; Xiong et al., 2025).
5. La medicina reconstructiva juega un papel crucial en la rehabilitación de pacientes con secuelas cutáneas y oculares de enfermedades multisistémicas, requiriendo un enfoque multidisciplinario y una planificación cuidadosa (Periman & Sires, 2000; Salehi et al., 2023).
6. La convergencia de fenotipado clínico, imagenología 3D, genómica y medicina reconstructiva representa un paradigma integrador para la detección temprana de enfermedades multisistémicas ocultas, con el potencial de reducir la odisea diagnóstica y mejorar los desenlaces clínicos.

7. Se necesitan estudios prospectivos multicéntricos para validar las tecnologías emergentes de fenotipado facial en cohortes diversas y para establecer su utilidad clínica en la práctica médica rutinaria (Goovaerts et al., 2025; Vanneste et al., 2024).

Referencias Bibliográficas

- Annals of Eye Science. (2023). Vogt-Koyanagi-Harada disease: A review. *Annals of Eye Science*, 8, 4.
- Goovaerts, S., et al. (2025). Enhanced insights into the genetic architecture of 3D cranial vault shape using pleiotropy-informed GWAS. *Communications Biology*, 8, 439.
- Hallgrimsson, B., et al. (2026). Automated syndrome diagnosis by three-dimensional facial imaging. Canadian Institutes of Health Research.
- 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>
- Krawitz, P., & Ruder, A. (2025). GestaltMatcher in genomic diagnostics. NHS Genomic AI Masterclass, University Hospital Bonn.
- Liu, F., et al. (2012). A genome-wide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans. *PLoS Genetics*, 8(9), e1002932.
- Mai, L., et al. (2021). Accuracy of 3D facial models obtained by stereophotogrammetry and laser scanning: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 748.
- Meng, F., et al. (2024). SAPHO syndrome combined with optic neuritis: A case report. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 27, e15336.
- 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>
- Moutsopoulos, H. M., & Zampeli, E. (2021). The skin, the eyes, and the ears in rheumatic diseases. In *Rheumatic Diseases* (pp. 145-160). Springer.

- 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>
- Periman, L. M., & Sires, B. S. (2000). Full-thickness skin grafting of eyelids in a patient with generalized morphea taking thalidomide. *Archives of Ophthalmology*, 118(1), 135-136.
- Salehi, A., et al. (2023). Free flap reconstruction in patients with collagen vascular diseases: A retrospective review. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 39(5), 345-352.
- Shaffer, J. R., et al. (2016). Genome-wide association study reveals multiple loci influencing normal human facial morphology. *PLoS Genetics*, 12(8), e1006149.
- Vanneste, M., et al. (2024). The use of 3D facial phenotyping to capture subclinical morphological variation in developmental neuropsychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 195(2), e32967.
- Wanat, K. A., Kim, B., & Rosenbach, M. (2016). Multisystem diseases affecting the skin and eye. *Clinics in Dermatology*, 34(2), 193-210.
- 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.
- White, J. D., et al. (2021). Insights into the genetic architecture of the human face. *Nature Genetics*, 53(1), 45-53.
- Xiong, Z., et al. (2025). Combined genome-wide association study of facial traits in Europeans increases explained variance and improves prediction. *Nature Communications*, 16, 61761.

Contribuciones de los autores: Construye el artículo siguiendo una trayectoria lógica y progresiva que va desde la observación clínica inicial hasta la intervención avanzada

Malena Paulina Camacho Aldaz¹: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Melanie Sofía Ramírez Egas²: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.



Karla Gissel Ipiates Iles³: Investigación, búsqueda y recopilación bibliográfica, análisis de la literatura científica y redacción del borrador original.

Daniela Monserrath Moreano Carrascal⁴: Investigación, organización y análisis de la información científica, apoyo en la redacción y revisión del manuscrito.

Martha Elizabeth Sarmiento Crespo⁵: 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