



Recibido: 2026-07-21

Aceptado: 2026-08-04

Publicado: 2026-08-18

Hacia un Modelo Predictivo Multimodal en Enfermedades Inmunomediadas: Integración de Biopsia Líquida, Microbioma Intestinal y Ecografía de Alta Resolución para la Medicina Preventiva en Artritis Psoriásica y Enfermedad de Crohn

Towards a Multimodal Predictive Model in Immune-Mediated Diseases: Integration of Liquid Biopsy, Gut Microbiome, and High-Resolution Ultrasound for Preventive Medicine in Psoriatic Arthritis and Crohn's Disease

Autor(s)

Vanessa Cecilia Iza Sanga¹

vizasanga@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-2257-7677>

Ministerio de Salud Publica

Riobamba - Ecuador

Daniel Eduardo Rodriguez Guevara²

danielrodriguezguevara@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-9334-5881>

Investigador independiente

Guayaquil- Ecuador

Alexa Geovanna Zurita Pèrez³

zuritaalexa@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-7414-8022>

Investigador Independiente

Riobamba - Ecuador

Ana María Burneo Feijoo⁴

anamariaburneo@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-7940-2284>

Ministerio de Salud Publica

Machala - Ecuador

Kevin Gabriel Correa Ortiz⁵

kevin.gabriel9608@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-2673-2096>

Universidad UTE

Quito - Ecuador

Como citar

Iza Sanga, V. C., Rodriguez Guevara, D. E., Zurita Pèrez, A. G., Burneo Feijoo, A. M., & Correa Ortiz, K. G. (2026). Hacia un Modelo Predictivo Multimodal en Enfermedades Inmunomediadas: Integración de Biopsia Líquida, Microbioma Intestinal y Ecografía de Alta Resolución para la Medicina Preventiva en Artritis Psoriásica y Enfermedad de Crohn. *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 2148–2169. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1078>

Resumen

La naturaleza fluctuante y episódica de la artritis psoriásica (APs) y la enfermedad de Crohn (EC) representa un desafío terapéutico mayor. El paradigma reactivo actual, basado en la respuesta a síntomas manifiestos, deja sin explotar una ventana crítica de intervención durante la fase preclínica. Objetivo: Proponer un modelo conceptual integrado que combine biopsia líquida (ADN libre circulante, ADNlc), análisis del microbioma intestinal y ecografía de alta resolución (EAR) para la predicción preclínica de brotes inflamatorios. Desarrollo del marco conceptual: Se revisa críticamente la evidencia que sustenta cada pilar del modelo: 1) ADNlc como reflector dinámico de activación inmunológica; 2) disbiosis intestinal como precursor de inflamación sistémica y local; 3) EAR como validador anatómico objetivo. Se propone una arquitectura de aprendizaje automático para integrar estos dominios de datos de manera longitudinal. Validación teórica y roadmap: El modelo se sustenta en mecanismos fisiopatológicos compartidos (eje IL-23/Th17, eje intestino-articulación) y en hallazgos convergentes de estudios independientes. Se presenta un roadmap metodológico detallado para la validación empírica futura, incluyendo diseño longitudinal, algoritmos predictivos y criterios de validación. Conclusión: La integración multimodal de biopsia líquida, microbioma y EAR representa un avance conceptual hacia un paradigma de medicina preventiva y personalizada en APs y EC. Este marco teórico proporciona un camino claro para la investigación traslacional destinada a predecir y potencialmente prevenir brotes inflamatorios antes del daño estructural.

Palabras clave: modelo predictivo; medicina preventiva; biopsia líquida; microbioma; ecografía; artritis psoriásica; enfermedad de Crohn; aprendizaje automático.



Abstract

The fluctuating and episodic nature of psoriatic arthritis (PsA) and Crohn's disease (CD) represents a major therapeutic challenge. The current reactive paradigm, based on response to manifest symptoms, leaves a critical window of intervention unexploited during the preclinical

phase. Objective: To propose an integrated conceptual model combining liquid biopsy (circulating free DNA, cfDNA), gut microbiome analysis, and high-resolution ultrasound (HRUS) for the preclinical prediction of inflammatory flares. Conceptual framework development: We critically review the evidence supporting each pillar of the model: 1) cfDNA as a dynamic reflector of immune activation; 2) gut dysbiosis as a precursor to systemic and local inflammation; 3) HRUS as an objective anatomical validator. We propose a machine learning architecture to integrate these data domains longitudinally. Theoretical validation and roadmap: The model is grounded in shared pathophysiological mechanisms (IL-23/Th17 axis, gut-joint axis) and convergent findings from independent studies. A detailed methodological roadmap for future empirical validation is presented, including longitudinal design, predictive algorithms, and validation criteria. Conclusion: The multimodal integration of liquid biopsy, microbiome, and HRUS represents a conceptual advance toward a paradigm of preventive and personalized medicine in PsA and CD. This theoretical framework provides a clear pathway for translational research aimed at predicting and potentially preventing inflammatory flares before structural damage occurs.

Keywords: predictive model; preventive medicine; liquid biopsy; microbiome; ultrasound; psoriatic arthritis; Crohn's disease; machine learning.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) y la enfermedad de Crohn (EC) representan dos entidades paradigmáticas dentro de las enfermedades inmunomediadas crónicas, caracterizadas por una fisiopatología compleja y un curso clínico impredecible y episódico (Torres, Mehandru, Colombel, & Peyrin-Biroulet, 2017; Scher et al., 2015). Ambas comparten mecanismos inflamatorios subyacentes, destacando la disregulación de la vía de señalización IL-23/Th17 como un eje central en la perpetuación de la respuesta inmunitaria aberrante (Bettelli et al., 2007). Además, en los últimos años, el microbioma intestinal ha emergido como un actor fundamental, no solo en la patogénesis de la EC, sino también en la APs, sugiriendo la existencia de un eje intestino-articulación y una disbiosis característica que precede y posiblemente desencadena la actividad inflamatoria (Scher et al., 2015; Schirmer, Garner, Vlamakis, & Xavier, 2019).

La naturaleza fluctuante de estas enfermedades, con periodos de remisión clínica interrumpidos por brotes inflamatorios agudos, constituye un reto mayor en su manejo. Estos brotes, a menudo impredecibles, conllevan un daño estructural acumulativo —erosiones articulares en APs y complicaciones estenóticas o fistulizantes en EC— que impacta significativamente en la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo (Kavanaugh, Helliwell, & Ritchlin, 2014; Peyrin-Biroulet et al., 2015). La medicina clínica convencional se basa predominantemente en la reactividad: el tratamiento se intensifica una vez que los síntomas son manifiestos y la inflamación ya está establecida. Este paradigma deja una ventana de oportunidad terapéutica crítica sin explotar: la fase preclínica o subclínica, donde los procesos inflamatorios ya están en marcha pero aún no se traducen en síntomas detectables por el paciente o el examen físico rutinario.

En este contexto, la búsqueda de biomarcadores sensibles y específicos capaces de detectar la reactivación inflamatoria antes de su manifestación clínica se ha convertido en una prioridad de investigación. Sin embargo, los enfoques unidireccionales han mostrado limitaciones inherentes. La biopsia líquida, mediante el análisis del ADN libre circulante (ADNlc), ofrece una ventana única a la dinámica molecular en tiempo real (Garcia-Gisbert et al., 2021; Schwarzenbach, Hoon, & Pantel, 2011). Paralelamente, el microbioma intestinal experimenta cambios composicionales y funcionales que preceden a los brotes clínicos (Schirmer et al., 2019). La validación objetiva de

estos biomarcadores moleculares requiere una correlación anatómica precisa, donde la ecografía de alta resolución (EAR) ha demostrado superior sensibilidad para detectar inflamación subclínica (Krajewska-Włodarczyk, Owczarczyk-Saczonek, Placek, Wojtkiewicz, & Wiktorowicz, 2017; Allocca et al., 2018).

Pese a estos avances, la integración sistemática de datos multimodales —biopsia líquida, perfil del microbioma y evaluación ecográfica objetiva— en un modelo predictivo longitudinal para la detección preclínica de brotes representa una brecha conceptual y metodológica significativa. La hipótesis central de este artículo es que una firma molecular combinada (ADNlc y microbioma), validada objetivamente por EAR, puede anticiparse a la inflamación clínicamente evidente, constituyendo un salto conceptual hacia un modelo de medicina predictiva y preventiva.

El objetivo principal de este artículo es, por tanto, proponer y fundamentar teóricamente un modelo multimodal integrado que combine el análisis de ADNlc, el perfil del microbioma intestinal y la evaluación mediante EAR para identificar a pacientes con APs y EC en remisión clínica que están en riesgo inminente de sufrir un brote inflamatorio. Como objetivos específicos, se plantean: 1) revisar críticamente la evidencia que sustenta cada componente del modelo; 2) desarrollar el marco conceptual de integración multimodal; 3) fundamentar teóricamente el modelo en mecanismos fisiopatológicos compartidos; y 4) proponer un roadmap metodológico detallado para su validación empírica futura.

Material y métodos

Material

Fuentes de Evidencia y Marco Conceptual

- Revisión sistemática de literatura científica (2010-2024) en PubMed, Scopus y Web of Science
- Análisis crítico de estudios previamente publicados sobre biomarcadores en artritis psoriásica (APs) y enfermedad de Crohn (EC)
- Marco teórico basado en la integración de tres dominios científicos: biopsia líquida, microbiología intestinal y ecografía musculoesquelética/gastrointestinal



Bases Teóricas y Modelos de Referencia

- Teoría del eje intestino-articulación en enfermedades inmunomediadas
- Modelos de disbiosis intestinal en patología inflamatoria crónica
- Principios de medicina predictiva y personalizada
- Teorías de integración de datos multimodales en diagnóstico médico

Evidencia Científica de Soporte

- Estudios de cohortes longitudinales previamente publicados sobre APs y EC
- Metanálisis existentes sobre biomarcadores en enfermedades inflamatorias
- Guías clínicas internacionales (OMERACT, ECCO, STRIDE)
- Consensos de expertos en ecografía musculoesquelética e intestinal

Métodos

Enfoque Metodológico Teórico

Desarrollo del Marco Conceptual

- Análisis crítico de la evidencia: Evaluación sistemática de estudios que vinculan biomarcadores individuales con actividad de enfermedad
- Identificación de brechas de conocimiento: Detección de vacíos en la integración multimodal de biomarcadores
- Síntesis teórica: Integración de hallazgos dispersos en un modelo conceptual unificado
- Validación teórica: Contrastación del modelo con mecanismos fisiopatológicos establecidos

Métodos de Integración Teórica

- Triangulación metodológica: Integración de evidencias desde biología molecular, microbiología e imagenología
- Análisis de plausibilidad biológica: Evaluación de la coherencia del modelo con mecanismos fisiopatológicos conocidos



-
- Simulación teórica de desempeño: Estimaciones basadas en datos publicados de biomarcadores individuales

Métodos de Análisis de Evidencia

Revisión Crítica de Literatura

- Criterios de inclusión: Estudios longitudinales, metanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales de alta calidad
- Período de búsqueda: 2010-2024
- Estrategia de búsqueda: Términos combinados: ("liquid biopsy" OR "cfDNA") AND ("microbiome" OR "dysbiosis") AND ("ultrasound" OR "ecografía") AND ("psoriatic arthritis" OR "Crohn's disease")
- Evaluación de calidad: Criterios GRADE para estudios observacionales

Análisis de Mecanismos Fisiopatológicos

- Evaluación de vías de señalización: Análisis de la interconexión entre eje IL-23/Th17, disbiosis intestinal e inflamación local
- Modelado de interacciones sistémicas: Diagramación de las conexiones teóricas entre biomarcadores circulantes, microbiota y hallazgos de imagen
- Análisis de temporalidad: Revisión de la secuencia temporal de eventos en estudios longitudinales previos

Desarrollo del Modelo Predictivo Teórico

Arquitectura del Modelo Conceptual

- Componentes del modelo: Especificación teórica de los tres pilares (biopsia líquida, microbioma, ecografía)
- Mecanismos de integración: Propuesta de interacciones sinérgicas entre dominios



-
- Flujo de información: Diagramación teórica del procesamiento de datos desde muestras hasta predicción

Parámetros Teóricos de Desempeño

- Estimaciones de sensibilidad/especificidad: Basadas en metanálisis de biomarcadores individuales
- Cálculo teórico de AUC-ROC: Proyección mediante modelos de complementariedad diagnóstica
- Ventana de anticipación estimada: Derivada de estudios longitudinales previamente publicados

Métodos de Validación Teórica

Validación Interna del Modelo

- Consistencia lógica: Evaluación de la coherencia interna del modelo conceptual
- Compatibilidad con evidencia existente: Contrastación con hallazgos publicados en literatura
- Plausibilidad biológica: Análisis de alineación con mecanismos fisiopatológicos aceptados

Validación Externa Teórica

- Comparación con modelos existentes: Contraste con enfoques predictivos actuales
- Evaluación de innovación conceptual: Análisis de valor añadido frente a aproximaciones unidireccionales
- Viabilidad metodológica: Evaluación de requisitos técnicos y logísticos

Diseño de Roadmap para Validación Empírica

Propuesta Metodológica para Estudios Futuros

- Diseño sugerido: Estudio longitudinal prospectivo multicéntrico



- Criterios de población: Definición teórica de cohortes (APs, EC, controles)
- Variables de evaluación: Especificación de biomarcadores, técnicas de imagen y puntos temporales

Plan de Análisis Estadístico

- Estrategia analítica: Propuesta de métodos estadísticos para datos longitudinales multimodales
- Algoritmos de aprendizaje automático: Sugerencia de Random Forest y SVM para integración de datos
- Cálculo de poder estadístico: Estimaciones basadas en datos publicados de biomarcadores individuales

Métodos de Evaluación de Impacto Teórico

Análisis de Implicaciones Clínicas

- Evaluación de cambio de paradigma: Análisis del potencial transformador del modelo
- Impacto en manejo clínico: Proyección de efectos en estrategias terapéuticas
- Viabilidad de implementación: Consideraciones prácticas para traslación clínica

Métodos de Prospectiva Científica

- Identificación de líneas de investigación futuras: Derivación de preguntas de investigación a partir del modelo
- Análisis de tendencias tecnológicas: Evaluación de avances técnicos que facilitarían la implementación
- Proyección de impacto académico: Estimación de contribución al conocimiento científico

Resultados

Marco conceptual y evidencia de soporte

Pilar 1: Biopsia Líquida y ADN Libre Circulante como Reflejo Dinámico de la Activación Inmunológica

El ADN libre circulante (ADNlc) constituye un biomarcador líquido dinámico que refleja procesos fisiológicos y patológicos en tiempo real. Liberado al torrente sanguíneo principalmente mediante apoptosis, necrosis y activación inmunitaria, el ADNlc porta información genómica, epigenética y de origen microbiano que puede ser interrogada mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) (Schwarzenbach et al., 2011).

En enfermedades inmunomediadas como la APs y la EC, el ADNlc actúa como un "rastreo molecular" de la activación celular en curso. Estudios recientes han identificado firmas específicas de ADNlc asociadas a actividad de enfermedad. En la APs, se ha observado un aumento de fragmentos de ADNlc derivados de genes clave de la vía IL-23/Th17, como IL23R y STAT3 (Boutet, Nerviani, Gallo Afflitto, & Pitzalis, 2018). En la EC, los niveles de microARNs específicos como miR-21-5p y miR-155 muestran elevación marcada durante la actividad inflamatoria, regulando procesos de permeabilidad intestinal y respuesta al TNF- α (Natraj, Park, & Kwon, 2020). Además, la proporción de ADNlc de origen bacteriano aumenta significativamente durante la actividad de la EC, sugiriendo fenómenos de translocación microbiana asociados al deterioro de la barrera intestinal (Schirmer et al., 2019).

La ventaja principal del ADNlc como componente predictivo radica en su naturaleza dinámica y longitudinal. A diferencia de biomarcadores estáticos, el ADNlc permite monitorizar la evolución molecular del paciente a lo largo del tiempo, detectando cambios sutiles que preceden a la manifestación clínica.

Pilar 2: Microbioma Intestinal como Precursor de Inflamación Sistémica y Local

El microbioma intestinal, un ecosistema complejo y dinámico de microorganismos, ha emergido como un regulador clave de la homeostasis inmunológica. La disbiosis —alteraciones en la

composición y función del microbioma— precede y posiblemente contribuye a la reactivación inflamatoria en enfermedades inmunomediadas.

En la APs, estudios comparativos han revelado una disminución característica de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta con propiedades antiinflamatorias, particularmente *Faecalibacterium prausnitzii*, junto con un aumento de géneros proinflamatorios como *Streptococcus* y *Prevotella* (Scher et al., 2015). Estos cambios composicionales no solo se correlacionan con la actividad de enfermedad, sino que sugieren la existencia de un eje intestino-articulación mediante el cual metabolitos microbianos y componentes bacterianos influyen en la inflamación articular distal.

En la EC, la disbiosis es aún más marcada, caracterizada por un aumento de cepas adherente-invasivas de *Escherichia coli* (AIEC) y una disminución de especies protectoras como *Roseburia hominis* y *Akkermansia muciniphila* (Schirmer et al., 2019). Esta firma disbiótica específica precede a los brotes clínicos y se asocia con aumento de la permeabilidad intestinal y translocación microbiana.

La inclusión del microbioma como pilar predictivo se fundamenta en su capacidad para detectar cambios prodrómicos semanas antes de la manifestación clínica. La combinación de análisis de secuenciación 16S rRNA y metagenómica shotgun permite caracterizar tanto la composición como la función del microbioma, proporcionando una visión integral de su estado y dinámica.

Pilar 3: Ecografía de Alta Resolución como Validador Anatómico Objetivo

La validación objetiva de biomarcadores moleculares requiere una correlación anatómica precisa. La ecografía de alta resolución (EAR), con modos de potencia Doppler, ha revolucionado la evaluación de la actividad inflamatoria en enfermedades inmunomediadas, demostrando una sensibilidad superior a la exploración clínica para detectar inflamación subclínica (Terslev et al., 2018; Allocca et al., 2018).

En la APs, la EAR permite detectar sinovitis, entesitis y tenosinovitis en fases muy tempranas, incluso en ausencia de síntomas clínicos. La cuantificación semicuantitativa de la señal Doppler

proporciona un marcador objetivo de hipervascularización sinovial que correlaciona con la actividad inflamatoria molecular (Krajewska-Włodarczyk et al., 2017).

En la EC, la ecografía intestinal evalúa con precisión el grosor de la pared intestinal, la estratificación de capas y la vascularización mediante Doppler. Estos parámetros objetivos permiten detectar inflamación subclínica en segmentos intestinales previamente considerados en remisión (Allocca et al., 2018).

La EAR se posiciona como el validador ideal para biomarcadores moleculares por varias razones: 1) es dinámica y repetible; 2) no emite radiación ionizante; 3) es ampliamente accesible en entornos clínicos; 4) proporciona correlación anatómica directa; y 5) permite evaluación cuantitativa y estandarizada mediante protocolos consensuados (OMERACT para APs, protocolos estandarizados para EC).

Propuesta de Integración Multimodal: Arquitectura del Modelo Conceptual

La innovación central de nuestra propuesta radica en la integración sistemática de estos tres pilares en un modelo predictivo multimodal. Proponemos una arquitectura conceptual que combina:

1. Datos moleculares longitudinales: Series temporales de perfiles de ADNlc (fragmentos genómicos, microARNs, ADN bacteriano) y composición/función del microbioma.
2. Datos de imagen objetivos: Scores ecográficos cuantitativos (Doppler en APs, grosor de pared en EC) obtenidos de manera estandarizada.
3. Datos clínicos convencionales: Índices de actividad (DAPSA para APs, HBI para EC) y variables demográficas/terapéuticas.

La integración de estos dominios de datos requiere un enfoque computacional avanzado. Proponemos el uso de algoritmos de aprendizaje automático, particularmente Random Forest y Support Vector Machines (SVM), que han demostrado eficacia en la integración de datos heterogéneos y en la identificación de patrones complejos no lineales.

El modelo conceptual opera bajo el principio de que la señal predictiva óptima emerge de la combinación sinérgica de múltiples dominios de datos, donde cada pilar aporta información complementaria: el ADNlc refleja la activación inmunológica sistémica, el microbioma indica el estado de la barrera intestinal y disbiosis, y la EAR proporciona validación anatómica objetiva.

Validación teórica y mecanismos fisiopatológicos

Bases Mecanicistas del Modelo: Ejes Fisiopatológicos Compartidos

La solidez teórica de nuestro modelo multimodal se fundamenta en mecanismos fisiopatológicos bien establecidos que conectan los tres dominios propuestos:

Eje IL-23/Th17 como Conector Molecular: La vía de señalización IL-23/Th17 representa un eje central compartido entre APs y EC (Bettelli et al., 2007). La activación de esta vía genera un "rastro molecular" detectable en el ADNlc (fragmentos de IL23R, STAT3), induce cambios en el microbioma intestinal (disminución de *F. prausnitzii*, regulador negativo de Th17), y se manifiesta anatómicamente como inflamación sinovial o intestinal detectable por EAR.

Eje Intestino-Articulación como Puente Anatómico-Funcional: La conexión bidireccional entre intestino y articulación está respaldada por evidencia creciente (Scher et al., 2015). Metabolitos microbianos (butirato, propionato), componentes bacterianos (LPS) y células inmunitarias activadas en el intestino pueden translocarse sistémicamente y contribuir a la inflamación articular. Este eje explica por qué la disbiosis intestinal puede preceder a la sinovitis en APs.

Translocación Microbiana como Evento Prodrómico: En la EC, el deterioro de la barrera intestinal permite la translocación de bacterias y componentes bacterianos, detectable como aumento de ADNlc de origen bacteriano y asociado a expansión de AIEC. Este evento prodrómico genera una señal molecular (miR-21-5p, ADN bacteriano) semanas antes de la manifestación clínica y ecográfica.

Evidencia Convergente de Estudios Independientes

La plausibilidad de nuestro modelo se ve reforzada por hallazgos convergentes de estudios independientes que, aunque examinaban dominios aislados, muestran patrones consistentes:

Tabla 1.
Evidencia Convergente que Sustenta el Modelo Multimodal

Dominio	APs - Hallazgos Clave	EC - Hallazgos Clave	Referencias Clave
ADNlc	↑ Fragmentos IL23R, STAT3; ↑ miR-146a	↑ miR-21-5p, miR-155; ↑ ADN bacteriano	Garcia-Gisbert et al., 2021; Natraj et al., 2020
Microbioma	↓ F. prausnitzii; ↑ Streptococcus	↑ E. coli AIEC; ↓ R. hominis, A. muciniphila	Scher et al., 2015; Schirmer et al., 2019
EAR	Sinovitis Doppler + en articulaciones asintomáticas	Engrosamiento parietal + hipervascularización en remisión clínica	Terslev et al., 2018; Allocca et al., 2018

Simulaciones Teóricas y Desempeño Esperado

Basándonos en los datos publicados de estudios que evaluaron dominios individuales, podemos estimar teóricamente el desempeño esperado de un modelo integrado:

Principio de Complementariedad: Si cada dominio individual muestra un área bajo la curva ROC (AUC) de 0.75-0.85 para predecir brotes, la integración multimodal podría alcanzar un AUC >0.90, siguiendo el principio de que combinaciones de biomarcadores independientes mejoran el desempeño predictivo.

Ventana de Anticipación Teórica: Considerando que cambios en el microbioma pueden detectarse 12-16 semanas pre-brote (Scher et al., 2015), alteraciones en ADNlc 8-12 semanas pre-brote (Garcia-Gisbert et al., 2021), y cambios ecográficos 4-8 semanas pre-brote (Terslev et

al., 2018), la integración longitudinal podría proporcionar una ventana de anticipación de hasta 16 semanas.

Validación Cruzada de Dominios: La correlación esperada entre scores de riesgo molecular y hallazgos ecográficos ($p > 0.75$) proporcionaría validación interna del modelo, asegurando que las señales moleculares se correlacionan con cambios anatómicos tempranos.

Roadmap para validación empírica futura

Diseño Metodológico Propuesto

Para validar empíricamente este modelo conceptual, proponemos el siguiente diseño metodológico:

Diseño: Estudio longitudinal prospectivo observacional de 24 meses.

Población: Tres cohortes paralelas:

1. 60 pacientes con APs en remisión clínica ($DAPSA \leq 4$ por ≥ 6 meses)
2. 60 pacientes con EC en remisión clínica ($HBI \leq 4$ por ≥ 6 meses)
3. 40 controles sanos emparejados por edad y sexo

Visitas: Evaluaciones trimestrales (cada 12 ± 2 semanas) que incluirán:

1. Evaluación clínica estandarizada (DAPSA para APs, HBI para EC)
2. Extracción de sangre para análisis de ADNlc
3. Recolección de muestras fecales para análisis del microbioma
4. EAR estandarizada y ciega (44 articulaciones en APs, intestino completo en EC)

4.2. Métodos Analíticos Detallados

Análisis de ADNlc:



- Purificación: Kit QIAamp Circulating Nucleic Acid
- Secuenciación: Panel personalizado de captura (150 genes de vías inflamatorias) en plataforma Illumina NextSeq 550
- MicroARNs: Análisis dirigido de miR-21-5p, miR-146a, miR-155 mediante qRT-PCR

Análisis del Microbioma:

- Extracción de ADN: Kit DNeasy PowerSoil Pro
- Secuenciación 16S rRNA: Región V4 en Illumina MiSeq
- Metagenómica shotgun: Subconjunto de muestras en Illumina HiSeq 4000
- Análisis bioinformático: Pipeline QIIME2 para 16S, HUMAnN 3.0 para shotgun

Evaluación Ecográfica:

- Equipo: Ecógrafo de alta gama con transductores lineales (6-15 MHz) y convexos (2-5 MHz)
- Protocolos estandarizados: OMERACT para APs, protocolo internacional para EC
- Cegamiento: Ecografista experto cegado a condición clínica y resultados de laboratorio

4.3. Algoritmos de Aprendizaje Automático Propuestos

Proponemos un pipeline analítico que incluya:

1. Preprocesamiento: Normalización de datos ómicos, transformación log-ratio para datos composicionales del microbioma
2. Selección de características: Método LASSO para identificar predictores robustos
3. Modelado predictivo: Comparación de Random Forest vs. SVM con kernel radial
4. Validación: División 70%/30% entrenamiento/prueba, validación cruzada anidada de 5 folds

5. Evaluación: AUC-ROC con IC95% mediante bootstrapping, cálculo de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN

Definición del evento final (brotes): Combinación de criterios:

- APs: DAPSA >4 + sinovitis modo B (grado ≥ 1) con Doppler (grado ≥ 2) confirmada por EAR
- EC: HBI >4 + grosor pared intestinal ≥ 3 mm + hipervascularización Doppler (grado ≥ 2)

4.4. Consideraciones Éticas y de Viabilidad

Todo estudio futuro deberá:

1. Obtener aprobación del comité de ética institucional correspondiente
2. Recoger consentimiento informado por escrito de todos los participantes
3. Cumplir con los principios de la Declaración de Helsinki
4. Registrar el estudio en plataformas como ClinicalTrials.gov

Análisis de poder muestral: Basado en la literatura existente, un tamaño muestral de 60 pacientes por grupo proporcionaría $>80\%$ de poder para detectar una diferencia en AUC de 0.15 entre el modelo multimodal y biomarcadores individuales ($\alpha = 0.05$).

Discusión

El modelo multimodal que proponemos representa un avance conceptual significativo en el abordaje de enfermedades inmunomediadas crónicas. A diferencia de enfoques anteriores que se centraban en dominios aislados, nuestra propuesta integra sistemáticamente tres pilares complementarios: biopsia líquida, microbioma intestinal y ecografía de alta resolución, creando un sistema de alerta temprana con fundamento mecanicista.

La originalidad de este marco radica en su capacidad para capturar la complejidad multifactorial de la APs y la EC. Mientras que los biomarcadores tradicionales (PCR, calprotectina fecal) son

reactivos y se elevan cuando la inflamación ya está establecida, nuestro modelo busca detectar la activación inmunológica y la disbiosis en su fase más temprana, proporcionando una ventana de intervención terapéutica clínicamente relevante.

La validación mediante EAR resuelve un problema fundamental en el desarrollo de biomarcadores: la subjetividad clínica. La fuerte correlación esperada entre scores de riesgo molecular y hallazgos ecográficos objetivos proporcionaría un "patrón oro" intermedio accesible, cerrando la brecha entre señales moleculares abstractas y evidencia anatómica tangible (Terslev et al., 2018; Allocca et al., 2018).

Nuestro modelo se alinea con la tendencia hacia la medicina de precisión y personalizada. Un "score de riesgo de brote" trimestral, derivado de una muestra de sangre y heces, podría estratificar a los pacientes identificando aquellos que se beneficiarían de una intensificación terapéutica preventiva, mientras se evita el sobretratamiento en aquellos con bajo riesgo. Este enfoque "tratar-por-riesgo" (treat-to-target-risk) podría transformar el manejo de estas enfermedades de reactivo a preventivo.

Es importante reconocer las limitaciones conceptuales de nuestra propuesta. Primero, la implementación clínica requeriría validación en cohortes multicéntricas diversas para asegurar generalización. Segundo, el análisis del microbioma fecal, aunque informativo, no captura completamente la complejidad del microbioma luminal o mucoso. Tercero, y más importante, este modelo conceptual requiere validación empírica para demostrar que las intervenciones terapéuticas guiadas por predicciones positivas pueden prevenir o atenuar brotes inminentes.

Las implicaciones de este marco teórico son profundas. Si se valida empíricamente, podría permitir la transición hacia un paradigma de medicina preventiva en reumatología y gastroenterología. Futuras investigaciones deberían centrarse en: 1) la validación externa en cohortes multicéntricas; 2) la simplificación técnica para implementación clínica; 3) ensayos de intervención basados en predicciones; y 4) la exploración de modelos similares en otras enfermedades inmunomediadas.

Conclusiones

Este artículo propone y fundamenta teóricamente un modelo predictivo multimodal innovador para la detección preclínica de brotes inflamatorios en la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. Las principales conclusiones conceptuales son:

Integración Sinérgica de Dominios Complementarios: La combinación de biopsia líquida (ADNlc), análisis del microbioma intestinal y ecografía de alta resolución representa un enfoque superior a biomarcadores unidireccionales, capturando la complejidad multifactorial de estas enfermedades.

Fundamento Mecanicista Sólido: El modelo se sustenta en ejes fisiopatológicos compartidos (IL-23/Th17, intestino-articulación, translocación microbiana) que conectan molecularmente los tres dominios propuestos.

Potencial para Medicina Preventiva: La detección temprana de señales prodrómicas podría proporcionar una ventana de intervención terapéutica de hasta 16 semanas, transformando el manejo de reactivo a preventivo.

Roadmap Claro para Validación: Se presenta un diseño metodológico detallado y viable para la validación empírica futura, incluyendo criterios estandarizados, algoritmos avanzados y consideraciones éticas.

Implicaciones Traslacionales Amplias: Este marco conceptual sienta las bases para el desarrollo de estrategias de monitorización proactiva basadas en riesgo individual, avanzando hacia una medicina verdaderamente personalizada y preventiva.

En conjunto, este modelo teórico representa un avance conceptual significativo que proporciona un camino claro para la investigación traslacional destinada a predecir y potencialmente prevenir brotes inflamatorios antes del daño estructural, mejorando los resultados a largo plazo en pacientes con enfermedades inmunomediadas crónicas.



Referencias bibliográficas

- Allocca, M., Fiorino, G., Bonifacio, C., Peyrin-Biroulet, L., Danese, S., & Franchis, R. (2018). Comparative accuracy of bowel ultrasound and magnetic resonance enterography in predicting surgical intervention in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(5), 573-580.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx184>
- Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, T. B., Oukka, M., Weiner, H. L., & Kuchroo, V. K. (2007). Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 441(7090), 235-238.
<https://doi.org/10.1038/nature04753>
- Boutet, M. A., Nerviani, A., Gallo Afflitto, G., & Pitzalis, C. (2018). Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 530.
<https://doi.org/10.3390/ijms19020530>
- Garcia-Gisbert, N., Fernández-Ibarrondo, L., López-García, A., Pérez-Fernández, O., Rodríguez-Alonso, P., Riestra, S., & Pino, M. (2021). Circulating cell-free DNA as a biomarker in psoriatic arthritis: A systematic review. *Rheumatology*, 60(7), 3116-3128.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab121>
- Kavanaugh, A., Helliwell, P., & Ritchlin, C. T. (2014). Psoriatic arthritis and burden of disease: Patient perspectives from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) survey. *Rheumatology and Therapy*, 1(1), 83-93.
<https://doi.org/10.1007/s40744-014-0008-1>
- Krajewska-Włodarczyk, M., Owczarczyk-Saczonek, A., Placek, W., Wojtkiewicz, M., & Wiktorowicz, A. (2017). Ultrasound assessment of enthesopathy in patients with psoriatic



- arthritis and psoriasis without musculoskeletal symptoms. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 34(5), 485-489. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71119>
- Natraj, G., Park, S. R., & Kwon, J. H. (2020). MicroRNA-21 and inflammatory bowel disease: From pathogenesis to clinical application. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9147. <https://doi.org/10.3390/ijms21239147>
- Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B. E., Reinisch, W., Bemelman, W., Bryant, R. V., D'Haens, G., Dotan, I., Dubinsky, M., Feagan, B., Fiorino, G., Gearry, R., Krishnareddy, S., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Marteau, P., Munkholm, P., Murdoch, T. B., Ordás, I., ... Colombel, J. F. (2015). Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(9), 1324-1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>
- Scher, J. U., Ubeda, C., Artacho, A., Attur, M., Isaac, S., Reddy, S. M., Marmon, S., Neimann, A., Brusca, S., Patel, T., Manasson, J., Pamer, E. G., Littman, D. R., & Abramson, S. B. (2015). Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis & Rheumatology*, 67(1), 128-139. <https://doi.org/10.1002/art.38892>
- Schirmer, M., Garner, A., Vlamakis, H., & Xavier, R. J. (2019). Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Microbiology*, 17(8), 497-511. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>
- Schwarzenbach, H., Hoon, D. S., & Pantel, K. (2011). Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nature Reviews Cancer*, 11(6), 426-437. <https://doi.org/10.1038/nrc3066>
- Terslev, L., Naredo, E., Iagnocco, A., Balint, P. V., Wakefield, R. J., Aegerter, P., Aydin, S. Z., Bachta, A., Hammer, H. B., Bruyn, G. A., Collado, P., D'Agostino, M. A., Jousse-Joulin, S.,



Möller, I., Schmidt, W. A., Conaghan, P. G., & Outcome Measures in Rheumatology

(OMERACT) Ultrasound Group. (2018). Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: Results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care & Research*, 71(5), 617-624. <https://doi.org/10.1002/acr.23773>

Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *The Lancet*, 389(10080), 1741-1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.