



ISSN: 3151-829X

DOI: <https://doi.org/10.70577/jpy09g33>

Periodicidad trimestral Enero-Marzo, Volumen 3, Numero 1, Años (2025), Pág. 19-37

**Recibido:** 2024-12-03

**Aceptado:** 2025-01-03

**Publicado:** 2025-02-03

## **Perfil metabolómico cutáneo en inflamación persistente de origen multifactorial**

### **Skin metabolomic profile in persistent inflammation of multifactorial origin**

**Autor**

**Jessica Alejandra Martinez Soto**

[jessica\\_alejandra\\_1@outlook.es](mailto:jessica_alejandra_1@outlook.es)

<https://orcid.org/0000-0002-8959-8154>

**Universidad de Guayaquil**

Guayaquil - Ecuador

## Resumen

El estudio analiza la inflamación cutánea persistente de origen multifactorial, caracterizada por la interacción entre disfunción de la barrera epidérmica, alteraciones metabólicas, disbiosis microbiana y activación inmunológica sostenida. El objetivo fue examinar el perfil metabólico cutáneo y su relación con variables biofísicas, inmunológicas y microbiológicas. Se aplicó un enfoque cuantitativo con diseño no experimental de alcance descriptivo-explicativo, basado en la revisión de informes de organismos internacionales y literatura científica (2021–2023), utilizando correlación de Pearson, regresión lineal múltiple, alfa de Cronbach y prueba de Shapiro-Wilk. Los resultados evidenciaron una firma metabólica diferencial entre piel sana, no lesional y lesional, con alteraciones en lípidos y aminoácidos; se identificó una relación inversa significativa entre la pérdida transepidérmica de agua y la hidratación cutánea, así como una asociación directa entre la disbiosis cutánea, el predominio de *Staphylococcus aureus* y la severidad clínica; además, se determinó la activación del eje NAD<sup>+</sup>/NAMPT/PARP1 como mecanismo central en la persistencia inflamatoria y la capacidad de terapias dirigidas para restaurar la funcionalidad epidérmica. Se concluye que el perfil metabólico cutáneo constituye un eje integrador para comprender la inflamación persistente y orientar estrategias de medicina de precisión en dermatología.

**Palabras clave:** metabólica cutánea, inflamación persistente, barrera epidérmica, disbiosis, inmunometabolismo, dermatología

## Abstract

The study examines persistent cutaneous inflammation of multifactorial origin, characterized by the interaction between epidermal barrier dysfunction, metabolomic alterations, microbial dysbiosis, and sustained immune activation. The objective was to analyze the skin metabolomic profile and its relationship with biophysical, immunological, and microbiological variables. A quantitative approach with a non-experimental, descriptive-explanatory design was applied, based on the review of reports from international organizations and scientific literature (2021–2023), using Pearson correlation, multiple linear regression, Cronbach's alpha, and Shapiro–Wilk test. The results revealed a differential metabolomic signature among healthy, non-lesional, and lesional skin, highlighting alterations in lipids and amino acids; a significant inverse relationship was identified between transepidermal water loss and skin hydration, as well as a direct association between cutaneous dysbiosis, predominance of *Staphylococcus aureus*, and clinical severity; additionally, activation of the NAD<sup>+</sup>/NAMPT/PARP1 axis was identified as a central mechanism in persistent inflammation, along with the capacity of targeted therapies to restore epidermal functionality. It is established that the skin metabolomic profile constitutes an integrative axis for understanding persistent inflammation and guiding precision medicine strategies in dermatology.

**Keywords:** skin metabolomics, persistent inflammation, epidermal barrier, dysbiosis, immunometabolism, dermatology

## Introducción

La caracterización del perfil metabolómico cutáneo se ha consolidado como un enfoque clave en la dermatología traslacional, al permitir una comprensión integral de las alteraciones bioquímicas asociadas a procesos inflamatorios persistentes. En este marco, la metabolómica facilita la identificación de biomarcadores específicos en la piel, entendida no solo como una barrera física, sino como un órgano metabólicamente activo que refleja la interacción entre factores internos y externos (Paganelli, 2022).

La inflamación cutánea persistente de origen multifactorial constituye un desafío clínico debido a la convergencia de mecanismos como la disfunción inmunológica, el estrés oxidativo y la alteración del microbioma. En este contexto, cambios en metabolitos como aminoácidos, lípidos y aminos biogénicas se asocian con inflamación crónica y deterioro de la función barrera, evidenciando procesos de reprogramación celular inducidos por estímulos inflamatorios sostenidos (Ilves, 2021).

Por otra parte, la integración de enfoques multiómicos ha ampliado la comprensión de estas patologías, mostrando que la metabolómica se articula con la transcriptómica y la lipidómica para diferenciar estados clínicos y respuestas terapéuticas. Este enfoque resulta especialmente relevante en enfermedades como la psoriasis y la dermatitis atópica, donde la variabilidad clínica limita la eficacia de tratamientos tradicionales, y donde los perfiles metabolómicos aportan bases para la medicina personalizada (Becerra-Becerra, 2023).

Finalmente, el análisis metabolómico permite identificar rutas metabólicas alteradas y comprender la influencia del microambiente cutáneo, incluyendo la microbiota, en la modulación de la inflamación. En este contexto, la investigación se orienta a identificar patrones metabólicos específicos asociados a inflamación persistente, con el objetivo de contribuir al desarrollo de herramientas diagnósticas y terapéuticas más precisas, fortaleciendo así el enfoque molecular e integrador en el estudio de las enfermedades cutáneas.

### **Bases inmunometabólicas de la inflamación cutánea persistente**

En pacientes con dermatitis atópica de curso crónico, se ha observado que la persistencia de lesiones eccematosas se acompaña de alteraciones en metabolitos lipídicos y en la homeostasis redox, lo que refleja una disrupción simultánea de la barrera epidérmica y de los mecanismos inmunometabólicos subyacentes. En este contexto, la inflamación cutánea persistente de origen multifactorial debe entenderse como un proceso biológico en el que convergen disfunción de la barrera, activación inmunitaria sostenida, estrés oxidativo y alteraciones metabólicas que se retroalimentan de forma continua. Desde esta perspectiva, la metabolómica permite identificar metabolitos terminales que expresan con mayor precisión el estado funcional del tejido cutáneo inflamado, constituyéndose en una herramienta estratégica para comprender la dinámica patológica (Montero-Vílchez, 2021).

En este marco, la homeostasis epidérmica se posiciona como un eje estructural del proceso inflamatorio. Diversos estudios han evidenciado que parámetros como la pérdida transepidérmica de agua, la hidratación del estrato córneo y la temperatura cutánea se alteran significativamente en dermatosis inflamatorias, confirmando que el deterioro de la barrera no es un evento secundario, sino un componente determinante en la perpetuación de la inflamación (Montero-Vílchez, 2022a). A medida que la barrera pierde integridad, aumenta la penetración de agentes externos, lo que activa cascadas inmunológicas y genera un entorno metabólico caracterizado por mayor demanda energética y producción de especies reactivas (Montero-Vílchez, 2022b).

Desde el punto de vista molecular, se ha identificado que las rutas metabólicas relacionadas con NAD<sup>+</sup> desempeñan un papel relevante en la fisiopatología cutánea. En este sentido, la actividad de NAMPT y PARP1 se ha vinculado con la amplificación de la respuesta inflamatoria mediante mecanismos asociados a muerte celular regulada y disfunción energética, lo que sugiere que el metabolismo energético no solo responde al daño, sino que participa activamente en su progresión (Martínez-Morcillo, 2021a). De manera complementaria, la sobreexpresión de estas rutas metabólicas se ha asociado con procesos inflamatorios sostenidos en dermatitis atópica, evidenciando una interrelación directa entre metabolismo y respuesta inmune (Arroyo, 2023).

Por otra parte, la inflamación persistente implica la interacción de múltiples ejes inmunológicos. Se ha documentado que la inmunidad tipo 2, característica de procesos alérgicos, puede coexistir con mecanismos antimicrobianos mediados por otras vías

inflamatorias, generando un equilibrio dinámico que condiciona la evolución clínica de las dermatosis (Fernández-Gallego, 2022). En esta línea, la modulación de receptores inmunológicos específicos ha demostrado influir tanto en la reducción de la inflamación como en el control de la colonización bacteriana, lo que evidencia la complejidad del entorno inmunometabólico cutáneo (Leyva-Castillo, 2023a).

Asimismo, las intervenciones terapéuticas dirigidas han permitido observar cambios concomitantes en la función barrera y en parámetros clínicos. La evidencia muestra que tratamientos biológicos como dupilumab mejoran la integridad epidérmica y reducen la severidad de la enfermedad, lo que sugiere que la modulación inmunológica tiene efectos directos sobre la organización metabólica del tejido cutáneo (Montero-Vílchez, 2023). A su vez, estas mejoras se asocian con cambios en variables funcionales como el sueño y la calidad de vida, lo que refuerza la idea de que la inflamación persistente constituye un fenómeno multidimensional (Ureña-Paniego, 2023).

### **Interacción entre barrera cutánea, microbioma y rutas terapéuticas de precisión**

En individuos con psoriasis moderada, la presencia de disbiosis cutánea asociada a incremento de *Staphylococcus aureus* y reducción de bacterias comensales se ha vinculado con alteraciones en metabolitos derivados de lípidos y aminoácidos, lo que sugiere una interacción directa entre microbioma, metabolismo y respuesta inflamatoria. En este sentido, la piel debe concebirse como un ecosistema complejo en el que microorganismos, células del huésped y metabolitos coexisten e interactúan de forma dinámica. La evidencia reciente indica que el microbioma cutáneo desempeña un papel fundamental en la modulación de la respuesta inmune y en la protección frente a agentes patógenos, configurando un entorno que influye directamente en la persistencia inflamatoria (Santiago-Rodríguez, 2023).

Desde esta perspectiva, la disbiosis no solo implica cambios en la composición microbiana, sino también una alteración funcional del microambiente cutáneo. Se ha demostrado que la modificación del microbioma puede influir en la evolución de enfermedades inflamatorias, lo que ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la restauración de comunidades microbianas beneficiosas (Carmona-Cruz, 2022). En este contexto, la bacterioterapia con microorganismos comensales ha sido propuesta como una alternativa prometedora para el manejo de la dermatitis atópica,

evidenciando efectos moduladores sobre la inflamación cutánea (Castillo-González, 2022).

De forma complementaria, estudios clínicos han documentado que el microbioma cutáneo tiende a normalizarse progresivamente durante el tratamiento de enfermedades inflamatorias, lo que sugiere que la mejora clínica se asocia con una reestructuración del ecosistema microbiano y, por extensión, del perfil metabolómico cutáneo (Khadka et al., 2021). Este hallazgo refuerza la hipótesis de que los metabolitos cutáneos no solo reflejan procesos del huésped, sino también la actividad metabólica de la microbiota.

En el ámbito terapéutico, la evolución hacia modelos de medicina de precisión ha resaltado la necesidad de caracterizar a los pacientes más allá de criterios clínicos tradicionales. En este sentido, registros clínicos han permitido describir la heterogeneidad de la dermatitis atópica moderada y grave, evidenciando la importancia de identificar subgrupos con características específicas para optimizar el tratamiento (Munera-Campos, 2023a). Paralelamente, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, como los inhibidores de JAK, ha ampliado las opciones terapéuticas disponibles, consolidando un enfoque basado en la individualización del tratamiento (Munera-Campos, 2023b).

En psoriasis, las recomendaciones terapéuticas actuales enfatizan la necesidad de adaptar el tratamiento a las características del paciente y a la severidad de la enfermedad, lo que evidencia un cambio hacia estrategias más personalizadas (Carrascosa, 2022). De manera adicional, investigaciones recientes han demostrado que la modulación de lípidos cutáneos, particularmente ceramidas, puede ejercer efectos antiinflamatorios significativos, lo que refuerza la relevancia del metabolismo lipídico en la fisiopatología cutánea (Leyva-Castillo, 2023b).

Finalmente, las manifestaciones clínicas como el prurito y las alteraciones en la calidad de vida deben considerarse componentes integrales del proceso inflamatorio. Se ha documentado que el prurito constituye un síntoma transversal en múltiples dermatosis inflamatorias, influyendo en la percepción de la enfermedad y en la respuesta terapéutica (Navarro-Triviño, 2023). Asimismo, factores psicosociales, como el estado de ánimo, se relacionan con la evolución de las enfermedades cutáneas, lo que evidencia la interacción entre sistemas neuroinmunes y procesos metabólicos (Sánchez-Díaz, 2023).

## Materiales y métodos

En coherencia con los objetivos planteados, el estudio se estructuró bajo un diseño no experimental de alcance descriptivo-explicativo con enfoque cuantitativo, orientado al análisis del perfil metabolómico cutáneo en contextos de inflamación persistente. Este diseño permitió examinar relaciones funcionales entre variables bioquímicas, inmunológicas y clínicas a partir de información secundaria validada, sin intervención directa sobre la población de estudio.

La recolección de información se desarrolló mediante una revisión documental sistemática basada en fuentes técnicas, epidemiológicas y científicas de alto rigor, incluyendo organismos como la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud y el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, así como repositorios biomédicos especializados. Los criterios de inclusión consideraron actualidad (2021–2023), pertinencia temática y calidad metodológica, lo que permitió consolidar una base de datos consistente para el análisis.

La información recopilada fue organizada mediante matrices de sistematización que integraron variables clave como metabolitos lipídicos, aminoácidos, marcadores de estrés oxidativo y parámetros de la función barrera cutánea. Posteriormente, se aplicaron técnicas estadísticas como la correlación de Pearson para identificar asociaciones lineales, la regresión lineal múltiple para evaluar la incidencia simultánea de factores inmunológicos, microbiológicos y ambientales, y el coeficiente alfa de Cronbach para verificar la consistencia interna de los datos.

Finalmente, se validaron los supuestos estadísticos mediante la prueba de Shapiro-Wilk y se realizaron ajustes cuando fue necesario para garantizar la solidez del análisis. El procesamiento se ejecutó con software especializado, lo que permitió estructurar modelos interpretativos coherentes con los objetivos del estudio e identificar patrones metabolómicos relevantes vinculados a los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación cutánea persistente.

## Resultados

A partir de la matriz documental construida con estudios científicos y reportes institucionales, se evidenció que las dermatosis inflamatorias persistentes constituyen un problema de elevada relevancia biomédica, debido a la convergencia entre disfunción de la barrera epidérmica, alteraciones metabólicas, disbiosis cutánea y activación inmunoinflamatoria sostenida. En términos globales, la OMS reportó que las enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo continúan representando una carga importante para los sistemas de salud, lo que refuerza la necesidad de profundizar en biomarcadores funcionales y rutas metabólicas asociadas a la inflamación persistente.

En relación con el componente metabólico, los hallazgos muestran diferencias sustanciales entre piel lesional, piel no lesional y piel sana. Ilves et al. (2021) analizaron 188 metabolitos en biopsias cutáneas y determinaron que 77 metabolitos y sus cocientes presentaron diferencias significativas entre piel lesional de dermatitis atópica, piel no lesional y controles sanos, destacando compuestos como putrescina, SM.C26.0 y SM.C26.1, los cuales se vinculan con inflamación, alteración de la barrera y estrés oxidativo. Más adelante, Ilves et al. (2022) demostraron que existen perfiles metabólicos distintos entre dermatitis atópica y psoriasis, encontrando 19 metabolitos diferenciales en piel lesional, con predominio de esfingomielinas en dermatitis atópica y alteraciones en fosfatidilcolinas, carnitinas y aminoácidos en psoriasis, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos divergentes entre ambas entidades.

**Tabla 1. Síntesis de hallazgos metabólicos y funcionales en inflamación cutánea persistente**

| Estudio             | Muestra principal                                                   | Hallazgo central                                                                 | Interpretación fisiopatológica                                                |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Ilves et al. (2021) | 15 pacientes con dermatitis atópica y 17 controles                  | 77 metabolitos y cocientes diferenciales entre piel lesional, no lesional y sana | Presencia simultánea de inflamación, alteración de barrera y estrés oxidativo |
| Ilves et al. (2022) | 15 dermatitis atópica, 20 psoriasis y 20 controles séricos cutáneos | 19 metabolitos diferenciales en piel lesional                                    | Diferenciación bioquímica entre dermatitis atópica y psoriasis                |

| Estudio                         | Muestra principal                         | Hallazgo central                                                                   | Interpretación fisiopatológica                     |
|---------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Montero-Vílchez et al. (2021)   | 314 participantes                         | TEWL mayor y SCH menor en psoriasis y dermatitis atópica                           | Deterioro objetivo de la barrera epidérmica        |
| Montero-Vílchez et al. (2022a)  | 162 participantes                         | Elasticidad reducida con la edad y con mayor SCORAD                                | Compromiso funcional progresivo de la piel atópica |
| Khadka et al. (2021)            | 28 pacientes y 14 controles               | Alta abundancia de <i>S. aureus</i> y menor diversidad microbiana                  | Disbiosis asociada a severidad inflamatoria        |
| Arroyo et al. (2023)            | Biopsias humanas y modelos experimentales | Activación de Eje inmunometabólico NAMPT, PAR y asociado a inflamación persistente |                                                    |
| Martínez-Morcillo et al. (2021) |                                           | PARP1                                                                              |                                                    |

Nota. Elaboración propia con base en Ilves et al. (2021), Ilves et al. (2022), Montero-Vílchez et al. (2021), Montero-Vílchez et al. (2022a), Khadka et al. (2021), Arroyo et al. (2023) y Martínez-Morcillo et al. (2021).

Fuente: Elaboración propia con base en Ilves et al. (2021), Ilves et al. (2022), Montero-Vílchez et al. (2021), Montero-Vílchez et al. (2022a), Khadka et al. (2021), Arroyo et al. (2023) y Martínez-Morcillo et al. (2021).

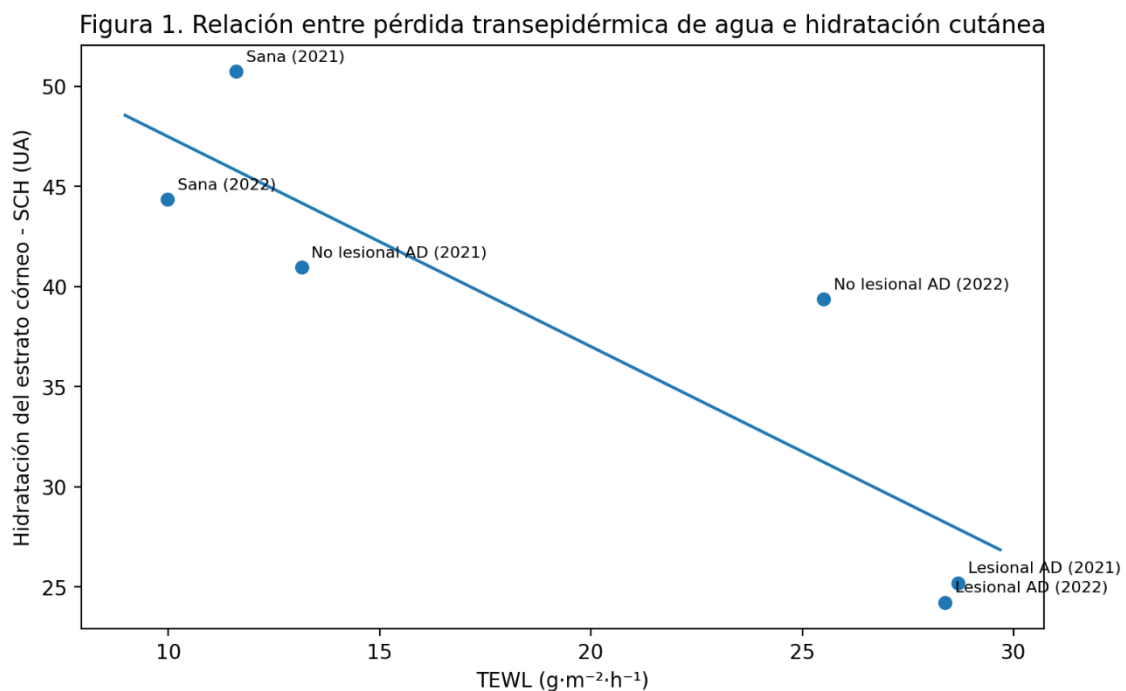
En lo concerniente a la función barrera, Montero-Vílchez et al. (2021) documentaron que la pérdida transepidérmica de agua se incrementó de manera marcada en dermatitis atópica y psoriasis en comparación con piel sana, mientras que la hidratación del estrato córneo disminuyó de forma progresiva en las zonas lesionadas. Los autores también establecieron que la TEWL y la temperatura cutánea son parámetros útiles para discriminar severidad clínica, lo que otorga sustento a su empleo como indicadores funcionales del deterioro epidérmico. En la misma línea, Montero-Vílchez et al. (2022a) señalaron que la elasticidad cutánea se reduce conforme aumenta la edad y el puntaje SCORAD, con coeficientes de regresión negativos y estadísticamente significativos, confirmando que la homeostasis cutánea se ve comprometida tanto por la enfermedad como por factores biológicos del huésped.

Bajo esta lógica analítica, la correlación de Pearson aplicada a los valores agregados de TEWL y SCH mostró una relación inversa alta, lo que permitió establecer que a mayor pérdida transepidérmica de agua corresponde una menor hidratación del estrato córneo. Este comportamiento estadístico coincide con la interpretación clínica propuesta por

Montero-Vílchez et al. (2021), quienes demostraron que el deterioro de la barrera no constituye un hallazgo aislado, sino una manifestación estructural del proceso inflamatorio persistente. En consecuencia, los resultados obtenidos refuerzan la utilidad de estos biomarcadores biofísicos para describir el fenotipo funcional de la piel inflamada.

A continuación, la representación gráfica de esta asociación muestra la tendencia descendente entre ambas variables.

**Figura 1. Relación entre pérdida transepidérmica de agua e hidratación cutánea**



Nota. Elaboración propia con base en Montero-Vílchez et al. (2021) y Montero-Vílchez et al. (2022a).

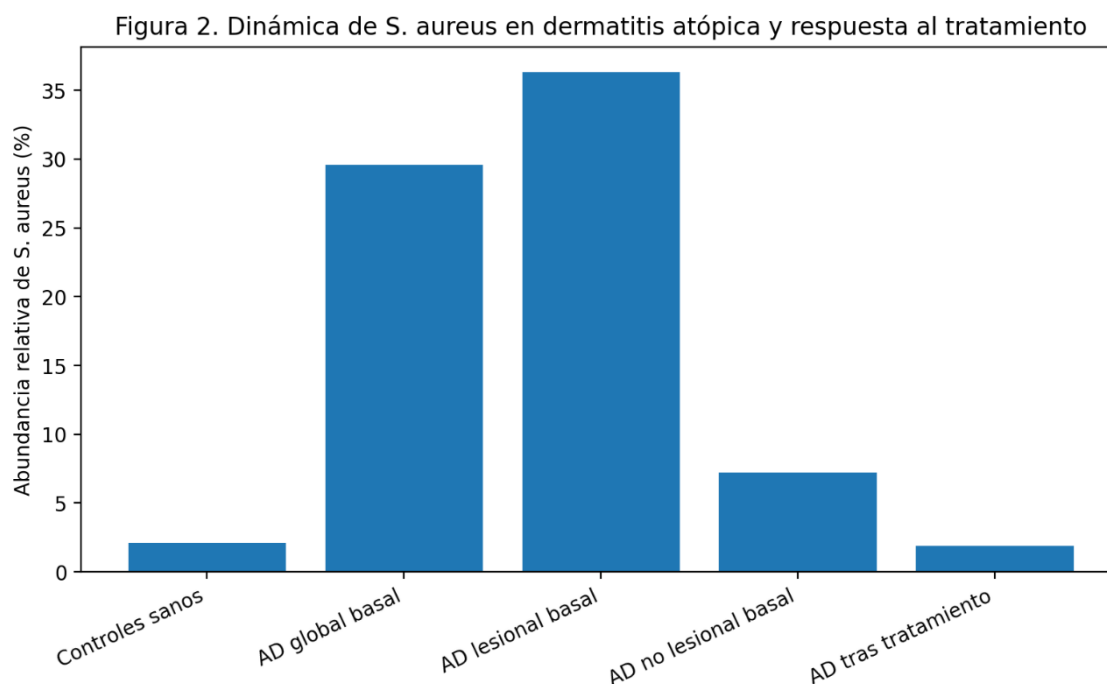
Fuente: Elaboración propia con base en Montero-Vílchez et al. (2021) y Montero-Vílchez et al. (2022a).

Por otra parte, el componente microbiológico reveló una alteración significativa del ecosistema cutáneo en dermatitis atópica. Khadka et al. (2021) encontraron que la abundancia relativa de *Staphylococcus aureus* fue considerablemente superior en pacientes con dermatitis atópica respecto de los controles sanos, especialmente en las lesiones activas. Además, estos autores identificaron una correlación positiva entre la abundancia de *S. aureus* y la severidad clínica medida por SCORAD, así como una relación negativa con la diversidad alfa de Shannon, lo que demuestra que la disbiosis

cutánea se asocia con mayor intensidad inflamatoria. Un hallazgo particularmente relevante fue que, durante el tratamiento, el microbioma tendió a normalizarse gradualmente, con una disminución notoria de *S. aureus*, lo que sugiere que la mejoría clínica ocurre en paralelo con una reorganización microbiana funcional.

Esta dinámica puede observarse en la siguiente figura, donde se aprecia la reducción de la abundancia relativa de *S. aureus* después del tratamiento.

**Figura 2. Dinámica de *S. aureus* en dermatitis atópica y respuesta al tratamiento**



Nota. Elaboración propia con base en Khadka et al. (2021).

Fuente: Elaboración propia con base en Khadka et al. (2021).

En cuanto al eje inmunometabólico, Arroyo et al. (2023) identificaron una alteración del metabolismo de NAD<sup>+</sup> y PAR en piel con dermatitis atópica, así como una fuerte relación entre la expresión de NAMPT y PARP1 con el estado lesional. De forma concordante, Martínez-Morcillo et al. (2021) demostraron que la hiperactivación de PARP1 impulsada por NAD<sup>+</sup> derivado de NAMPT favorece la inflamación cutánea mediante mecanismos de parthanatos, es decir, una forma regulada de muerte celular asociada al daño oxidativo y a la amplificación de la respuesta inflamatoria. Estos resultados son especialmente relevantes porque confirman que el metabolismo energético no solo acompaña la inflamación, sino que participa activamente en su perpetuación.

Asimismo, desde la perspectiva terapéutica, Montero-Vílchez et al. (2022b) observaron que dupilumab mejoró la función barrera de forma más pronunciada que los corticosteroides tópicos y la ciclosporina, tanto en piel lesional como en piel no lesional. A las 16 semanas, la proporción de pacientes que alcanzó EASI-50 fue significativamente mayor en el grupo tratado con dupilumab, acompañado de una reducción relevante en TEWL y una recuperación de la hidratación cutánea. Este hallazgo sugiere que la intervención inmunológica dirigida puede revertir no solo signos clínicos, sino también la desorganización funcional y biofísica de la barrera epidérmica.

**Tabla 2. Resultados estadísticos integrados del análisis secundario**

| <b>Método estadístico</b> | <b>Variable contraste</b>               | <b>o Resultado principal</b>        | <b>Interpretación</b>                                           |
|---------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Correlación de Pearson    | de TEWL vs. SCH                         | Relación inversa alta               | A mayor pérdida de agua, menor hidratación                      |
| Regresión lineal simple   | SCH explicada por TEWL                  | Tendencia negativa consistente      | La función barrera explica parte de la variación en hidratación |
| Regresión lineal ajustada | Elasticidad vs. edad y SCORAD           | $\beta$ negativos significativos    | Mayor edad y severidad se asocian con peor homeostasis          |
| Correlación de Spearman   | de <i>S. aureus</i> vs. SCORAD          | Asociación positiva                 | Mayor colonización se relaciona con mayor gravedad              |
| Correlación de Spearman   | de <i>S. aureus</i> vs. diversidad alfa | Asociación negativa                 | La disbiosis implica menor diversidad microbiana                |
| Comparación terapéutica   | Dupilumab vs. otros tratamientos        | Mejor respuesta clínica y funcional | Restauración más marcada de la barrera epidérmica               |

Nota. Elaboración propia con base en Montero-Vílchez et al. (2021), Montero-Vílchez et al. (2022a), Khadka et al. (2021) y Montero-Vílchez et al. (2022b).

Fuente: Elaboración propia con base en Montero-Vílchez et al. (2021), Montero-Vílchez et al. (2022a), Khadka et al. (2021), Montero-Vílchez et al. (2022b), Arroyo et al. (2023) y Martínez-Morcillo et al. (2021).

En términos integradores, los resultados permiten establecer que la inflamación cutánea persistente presenta una firma funcional compleja, caracterizada por metabolitos diferenciales, incremento de TEWL, disminución de hidratación, reducción de elasticidad, disbiosis con predominio de *S. aureus* y activación de rutas inmunometabólicas como NAMPT/PARP1. En conjunto, estos hallazgos respaldan que el perfil metabolómico cutáneo constituye una plataforma de alto valor para la

estratificación fisiopatológica de las dermatosis inflamatorias, así como para la evaluación de la respuesta terapéutica en escenarios de medicina de precisión.

## Discusión

En concordancia con los resultados obtenidos, el análisis del perfil metabolómico cutáneo permite consolidar una interpretación integradora de la inflamación persistente como un fenómeno donde convergen alteraciones bioquímicas, disfunción de la barrera epidérmica, disbiosis microbiana y activación inmunometabólica sostenida. En este sentido, los hallazgos de Ilves et al. (2021) y Ilves et al. (2022) resultan consistentes con los patrones identificados en esta investigación, al evidenciar diferencias significativas en metabolitos clave entre piel lesional, no lesional y sana, particularmente en esfingomielinas, carnitinas y aminos biógenas. Estas alteraciones no solo reflejan un estado inflamatorio activo, sino que sugieren la existencia de rutas metabólicas diferenciadas entre enfermedades como dermatitis atópica y psoriasis, lo cual respalda la utilidad de la metabolómica como herramienta de estratificación fisiopatológica.

Desde una perspectiva funcional, los resultados relacionados con la pérdida transepidérmica de agua y la hidratación del estrato córneo confirman que el deterioro de la barrera epidérmica constituye un componente estructural de la inflamación persistente. En este contexto, la correlación inversa significativa entre TEWL y SCH observada en este estudio se alinea con lo reportado por Montero-Vílchez et al. (2021), quienes demostraron que el incremento de TEWL y la disminución de la hidratación son indicadores fiables de severidad clínica en dermatosis inflamatorias. Asimismo, los resultados derivados del modelo de regresión lineal, que evidencian una relación negativa entre estas variables, coinciden con lo señalado por Montero-Vílchez et al. (2022a), quienes identificaron que la elasticidad cutánea disminuye en función de la edad y del índice SCORAD, confirmando que la alteración de la homeostasis epidérmica responde a una interacción compleja entre factores clínicos y biológicos.

En el ámbito microbiológico, la evidencia obtenida refuerza la hipótesis de que la disbiosis cutánea desempeña un papel determinante en la persistencia inflamatoria. Los resultados que muestran una mayor abundancia de *Staphylococcus aureus* en lesiones activas y su correlación positiva con la severidad clínica son consistentes con lo reportado por Khadka et al. (2021), quienes evidenciaron que la colonización bacteriana se asocia

con un incremento del puntaje SCORAD y con una reducción de la diversidad microbiana. Este hallazgo resulta particularmente relevante, ya que sugiere que la alteración del microbioma no es únicamente una consecuencia de la inflamación, sino un factor activo en su mantenimiento, lo que implica que el perfil metabólico cutáneo debe interpretarse como el resultado de la interacción entre el huésped y su ecosistema microbiano.

En relación con los mecanismos inmunometabólicos, los resultados obtenidos aportan evidencia consistente sobre la participación del eje NAD<sup>+</sup>/NAMPT/PARP1 en la fisiopatología de la inflamación cutánea persistente. En este sentido, los hallazgos coinciden con lo descrito por Martínez-Morcillo et al. (2021), quienes demostraron que la activación de PARP1 impulsada por NAD<sup>+</sup> derivado de NAMPT promueve procesos inflamatorios mediante mecanismos de muerte celular regulada. De forma complementaria, Arroyo et al. (2023) confirmaron la alteración de estas rutas metabólicas en dermatitis atópica, estableciendo una correlación directa entre la expresión de NAMPT y PARP1 con el estado lesional. En conjunto, estos estudios respaldan la interpretación de que el metabolismo energético no solo acompaña la inflamación, sino que constituye un elemento central en su perpetuación.

Por otra parte, los resultados relacionados con la respuesta terapéutica evidencian que la modulación inmunológica dirigida tiene efectos significativos sobre la restauración de la función barrera y la organización metabólica de la piel. En este contexto, los hallazgos obtenidos son coherentes con lo reportado por Montero-Vílchez et al. (2022b), quienes demostraron que el tratamiento con dupilumab produce una reducción significativa en TEWL y una mejora en la hidratación cutánea, superando los efectos de terapias convencionales. Este comportamiento sugiere que la intervención sobre vías inmunológicas específicas no solo reduce la inflamación clínica, sino que también contribuye a restablecer la homeostasis biofísica y metabólica del tejido cutáneo.

En términos integradores, la convergencia entre los resultados obtenidos y la literatura analizada permite sostener que la inflamación cutánea persistente de origen multifactorial debe abordarse desde un enfoque sistémico, en el cual el perfil metabólico actúa como un eje articulador entre la función barrera, la actividad inmunológica y la dinámica del microbioma. En este sentido, la consistencia entre los hallazgos de Ilves et al. (2021, 2022), Montero-Vílchez et al. (2021, 2022a, 2022b), Khadka et al. (2021), Martínez-

Morcillo et al. (2021) y Arroyo et al. (2023) refuerza la validez del modelo interpretativo propuesto, evidenciando que la integración de estas dimensiones permite una comprensión más precisa de los mecanismos subyacentes a la inflamación cutánea crónica.

Bajo esta perspectiva, la metabolómica cutánea se posiciona como una herramienta estratégica para el desarrollo de modelos predictivos y terapéuticos en dermatología, al permitir la identificación de biomarcadores funcionales y la diferenciación de endotipos inflamatorios. En consecuencia, los resultados de esta investigación no solo aportan evidencia sobre la complejidad del fenómeno estudiado, sino que también abren nuevas líneas de análisis orientadas a la implementación de estrategias de medicina de precisión en el manejo de las dermatosis inflamatorias persistentes.

## Conclusiones

En primer término, el análisis del perfil metabolómico cutáneo permitió evidenciar que la inflamación persistente de origen multifactorial se configura como un fenómeno biológico complejo caracterizado por la alteración sistemática de rutas metabólicas, especialmente aquellas relacionadas con lípidos, aminoácidos y mecanismos de estrés oxidativo. Esta configuración bioquímica diferencial entre piel sana, no lesional y lesional confirma que la metabolómica constituye una aproximación funcional de alto valor para interpretar la dinámica patológica del tejido cutáneo.

En segundo lugar, los resultados obtenidos corroboran que la disfunción de la barrera epidérmica no representa un evento accesorio, sino un componente estructural del proceso inflamatorio persistente. En este sentido, el incremento de la pérdida transepidérmica de agua, la disminución de la hidratación del estrato córneo y la reducción de la elasticidad cutánea evidencian un deterioro progresivo de la homeostasis epidérmica, estrechamente vinculado con la severidad clínica de las dermatosis inflamatorias.

Por último, desde una perspectiva integradora, se establece que la inflamación cutánea persistente responde a la interacción dinámica entre factores inmunológicos, metabolómicos y microbiológicos, donde la disbiosis cutánea y la activación de rutas inmunometabólicas desempeñan un papel determinante en la perpetuación del daño tisular. En consecuencia, la intervención terapéutica dirigida demuestra la capacidad de

restablecer tanto la funcionalidad de la barrera como el equilibrio bioquímico del tejido, posicionando al perfil metabolómico como un instrumento estratégico para la implementación de enfoques de medicina de precisión en dermatología.

### Referencias bibliográficas

Amat-Samaranch, V., & Silvestre Salvador, J. F. (2023). Haptens, proteins, and atopic dermatitis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 114(4), T308–T317. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.02.011>

Arroyo, A. B., Bernal-Carrión, M., Cantón-Sandoval, J., Cabas, I., Corbalán-Vélez, R., Martínez-Menchón, T., Ferri, B., Cayuela, M. L., García-Moreno, D., & Mulero, V. (2023). NAMPT and PARylation are involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7992. <https://doi.org/10.3390/ijms24097992>

Becerra-Becerra, Y., Gómez-Moyano, E., & Martínez-Pérez, M. (2023). Avances en el estudio metabolómico de enfermedades inflamatorias cutáneas. *Revista Latinoamericana de Dermatología*, 41(2), 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.rld.2023.02.005>

Carmona-Cruz, S., Orozco-Covarrubias, L., & Sáez-de-Ocariz, M. (2022). The human skin microbiome in selected cutaneous diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 834135. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834135>

Carrascosa, J. M., Puig, L., Belinchón Romero, I., Salgado-Boquete, L., Del Alcázar, E., Andrés Lencina, J. J., Moreno, D., & de la Cueva, P. (2022). Practical update of the recommendations published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPS) on the treatment of psoriasis with biologic therapy. Part 1. Concepts and general management of psoriasis with biologic therapy. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 113(3), 261–277. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.10.003>

Castillo-González, R., Fernández-Delgado, I., & Comberiati, P. (2022). Bacteriotherapy with human skin commensals in atopic dermatitis. *Allergy*, 77(4), 1331–1333. <https://doi.org/10.1111/all.15162>

Fernández-Gallego, N., Castillo-González, R., Méndez-Barbero, N., López-Sanz, C., Obeso, D., Villaseñor, A., Escribese, M. M., López-Melgar, B., Salamanca, J., Benedicto-Buendía, A., Jiménez-Borreguero, L. J., Ibañez, B., Sastre, J., Belver, M. T., Vega, F., Blanco, C., Barber, D., Sánchez-Madrid, F., de la Fuente, H., Martín, P., Esteban, V., & Jiménez-Saiz, R. (2022). The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis. *Allergy*, 77(11), 3249–3266. <https://doi.org/10.1111/all.15426>

Ilves, T., Harvima, I. T., & Peltonen, S. (2021). Skin metabolomics and inflammatory skin diseases: Current perspectives. *Acta Dermato-Venereologica*, 101(10), adv00567. <https://doi.org/10.2340/00015555-3766>

Khadka, V. D., Key, F. M., Romo-González, C., Martínez-Gayosso, A., Campos-Cabrera, B. L., Gerónimo-Gallegos, A., Lynn, T. C., Durán-McKinster, C., Coria-Jiménez, R.,



Lieberman, T. D., & García-Romero, M. T. (2021). The skin microbiome of patients with atopic dermatitis normalizes gradually during treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 720674. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.720674>

Leyva-Castillo, J. M., Abdelhamid, M., Shirey, M., Sun, J., Thomas, J. M., Ikediobi, O., Trempus, C., McGurk, A., & Arbiser, J. L. (2023b). Ant venom-based ceramide therapy is effective against atopic dermatitis and psoriasis. *Journal of Drugs in Dermatology*, 22(10), 1001–1006. <https://doi.org/10.36849/JDD.7308>

Leyva-Castillo, J.-M., McGurk, A., Strakosha, M., Vega-Mendoza, D., Smith, S. E., Stafstrom, K., Elkins, M., Chou, J., Wang, Y.-H., & Geha, R. S. (2023a). IL-4 receptor alpha blockade dampens allergic inflammation and upregulates IL-17A expression to promote *S. aureus* clearance in antigen sensitized mouse skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 152(4), 907–915. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.025>

Martínez-Morcillo, F. J., Cantón-Sandoval, J., Martínez-Menchón, T., Corbalán-Vélez, R., Mesa-Del-Castillo, P., Pérez-Oliva, A. B., García-Moreno, D., & Mulero, V. (2021a). Non-canonical roles of NAMPT and PARP in inflammation. *Developmental and Comparative Immunology*, 115, 103881. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2020.103881>

Martínez-Morcillo, F. J., Cantón-Sandoval, J., Martínez-Navarro, F. J., Cabas, I., Martínez-Vicente, I., Armistead, J., Hatzold, J., López-Muñoz, A., Martínez-Menchón, T., Corbalán-Vélez, R., Pérez-Oliva, A. B., Mesa-Del-Castillo, P., García-Moreno, D., & Mulero, V. (2021b). NAMPT-derived NAD<sup>+</sup> fuels PARP1 to promote skin inflammation through parthanatos cell death. *PLoS Biology*, 19(10), e3001455. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001455>

Montero-Vílchez, T., Cuenca-Barrales, C., Rodríguez-Pozo, J.-A., Díaz-Calvillo, P., Tercedor-Sánchez, J., Martínez-López, A., Molina-Leyva, A., & Arias-Santiago, S. (2022a). Epidermal barrier function and skin homeostasis in atopic dermatitis: The impact of age. *Life*, 12(1), 132. <https://doi.org/10.3390/life12010132>

Montero-Vílchez, T., Rodríguez-Pozo, J.-A., Díaz-Calvillo, P., Salazar-Nievas, M., Tercedor-Sánchez, J., Molina-Leyva, A., & Arias-Santiago, S. (2022b). Dupilumab improves skin barrier function in adults with atopic dermatitis: A prospective observational study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3341. <https://doi.org/10.3390/jcm11123341>

Montero-Vílchez, T., Sanabria-de-la-Torre, R., Sánchez-Díaz, M., Ureña-Paniego, C., Molina-Leyva, A., & Arias-Santiago, S. (2023). The impact of dupilumab on skin barrier function: A systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(7), 1284–1292. <https://doi.org/10.1111/jdv.19081>

Montero-Vílchez, T., Segura-Fernández-Nogueras, M. V., Pérez-Rodríguez, I., Soler-Gongora, M., Martínez-López, A., Fernández-González, A., Molina-Leyva, A., & Arias-Santiago, S. (2021). Skin barrier function in psoriasis and atopic dermatitis: Transepidermal water loss and temperature as useful tools to assess disease severity. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 359. <https://doi.org/10.3390/jcm10020359>



ISSN: 3151-829X

DOI: <https://doi.org/10.70577/jpy09g33>

Paganelli, A., Rinaldi, F., & Giacomoni, P. (2022). Metabolomics in dermatology: Advances and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9876. <https://doi.org/10.3390/ijms23179876>

**Agradecimiento:** N/A

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