

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE FARMACIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

Título de la investigación:

“Análisis de biomarcadores farmacogenómicos en el tratamiento personalizado de lupus eritematoso sistémico en un periodo de septiembre de 2025 a abril 2026”

Nombre del estudiante:

Kristtel Magaña Camacho

Tutor(a):

Dennis Valverde Cruz

Sede Aranjuez

Mayo, 20

I. Resumen

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por tener una alta heterogeneidad clínica y una respuesta variable entre los pacientes. La complejidad de la enfermedad representa un desafío en el manejo farmacológico ya que la respuesta al tratamiento y su toxicidad no dependen solo del fármaco sino también de factores genéticos individuales. La farmacogenómica surge como una herramienta importante de la medicina de precisión al favorecer la comprensión de cómo las variantes genéticas tienen un impacto en la respuesta al tratamiento así como en la aparición de efectos adversos permitiendo estrategias terapéuticas más seguras y eficaces.

El objetivo general de esta investigación fue analizar la utilidad clínica de biomarcadores farmacogenómicos en la personalización del tratamiento del lupus eritematoso sistémico caracterizando su aporte en predicción de respuesta, seguridad y ajuste de dosis. La metodología de esta investigación corresponde a una revisión bibliográfica de tipo cualitativa de carácter documental, observacional, retrospectiva y sistemática, que se orienta a la selección, análisis, interpretación, discusión de posturas teóricas y conclusiones procedentes de fuentes científicas publicadas en los últimos cinco años. Esta revisión permitió describir el estado actual de los biomarcadores farmacogenómicos aplicados al LES, así como estrategias emergentes y limitaciones para su aplicación.

Los resultados obtenidos evidenciaron que existen biomarcadores farmacogenómicos con suficiente respaldo clínico para anticipar reacciones adversas, riesgo de toxicidad y optimizar los esquemas terapéuticos. Se destacan genes como *TPMT* y *NUDT15* en pacientes tratados con azatioprina y *UGT1A9*, *ABCC2* y *CES1* en el uso de micofenolato, los cuales influyen en la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica.

Del mismo modo, polimorfismos en genes como GST, CYP, UGT y ABC se relacionan con mayor susceptibilidad de presentar efectos adversos, reforzando la importancia de la farmacogenómica para hacer uso racional y seguro de los tratamientos en el LES. Además, la clasificación de los biomarcadores de acuerdo a su origen biológico y su relación con los fármacos permite organizar para guiar su implementación en la práctica clínica, fortaleciendo un enfoque integral en la enfermedad.

Los biomarcadores farmacogenómicos aportan a la personalización del tratamiento de LES ya que permiten ajustar las terapias de acuerdo al perfil genético del paciente, mejorando la respuesta terapéutica y reduciendo riesgos de posibles efectos adversos. Aún así, existen limitaciones como la estandarización, costos elevados y acceso tecnológico que condicionan su aplicación. La proyección al futuro combina los biomarcadores con diferentes estrategias como la monitorización terapéutica e inteligencia artificial para avanzar hacia un modelo más consolidado y centrado en el paciente.

II. Agradecimientos

A Dios, en primer lugar, por ser mi motivo de vida y por darme la fortaleza, sabiduría, inteligencia y perseverancia durante todo el proceso académico. He visto su fidelidad en cada etapa, recordándome que todo en la vida tiene un propósito, y que este es aún más grande cuando se trata de servir y ayudar a los demás.

A mi mamá, Shianny Camacho Vázquez, por siempre estar para mí, por levantarme el ánimo cuando he querido rendirme, por escucharme hablar por horas de mis ilusiones y sueños, y por acompañarme incluso en los momentos de desahogo. Por ser mi amor incondicional, por siempre darme lo mejor, por cuidarme tanto, por siempre ponerme a mí de primero antes que muchas otras cosas.

A mi papá, William Magaña Vargas, por siempre motivarme a seguir adelante y perseverar hasta el final, y por enseñarme a confiar ciegamente en que soy capaz de lograr grandes cosas. Por su fe sin límites, que aun cuando yo he dudado, él ha creído por mí.

Agradezco a mi tutor, Dr. Dennis Valverde Cruz, por guiarme durante el desarrollo de la investigación. Su acompañamiento fue fundamental para lograr este trabajo, gracias a él, elaborar la tesis fue posible. Además agradecerle por la motivación constante que brindó durante todo el proceso, lo cual me impulsó a dar siempre lo mejor de mí.

A mis amigos, especialmente a Vanessa Chaves Díaz, José Eduardo Calvo Chaves y Michelle Gómez Valverde, quienes hicieron mi etapa universitaria mucho más sencilla y llevadera. Gracias por ser parte del proceso conmigo, por el apoyo que me brindaron para culminar con la carrera universitaria.

A mi familia, por el apoyo constante y paciencia durante estos años de esfuerzo. Su respaldo emocional ha sido un pilar esencial para alcanzar esta meta, especialmente a mi prima Mariana Vargas que ha estado en todo momento. Finalmente, a todas las personas que de alguna u otra manera contribuyeron para terminar este proyecto.

III. Dedicatoria

En primer lugar, a Dios, quien me ha permitido llegar hasta aquí y culminar esta etapa tan significativa. A Él se lo dedico porque me ha dado las capacidades necesarias para enfrentar cada desafío y seguir adelante con perseverancia. En todo momento he visto su mano obrar a mi favor y ha sido quien me sostiene.

A mis papás, que son mi mayor inspiración, por su amor y apoyo incondicional en todo momento. Me han enseñado que todas las cosas son posibles con Dios y me han dado la oportunidad de estudiar, motivándome a aprovecharla al máximo. Este logro también les pertenece porque han sido parte fundamental de cada esfuerzo.

A todas las personas que viven con lupus eritematoso sistémico, quienes enfrentan día con día una enfermedad compleja y desafiante. De manera especial, a mi mamá, quien padece de esta condición y ha sido una de las principales razones que me motivaron a elegir este enfoque en mi tema de tesis. Que este trabajo represente un aporte hacia un abordaje más humano y personalizado para quienes viven con esta enfermedad.

IV. Tabla de contenidos

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

| | | |
|-------|------------------------------------|----|
| 1.1 | Introducción..... | 13 |
| 1.2 | Planteamiento del problema | 14 |
| 1.3 | Objetivos..... | 15 |
| 1.3.1 | Objetivo general | 15 |
| 1.3.2 | Objetivos específicos..... | 16 |
| 1.4 | Justificación | 16 |
| 1.5 | Antecedentes..... | 21 |
| 1.5.1 | Antecedentes históricos..... | 21 |
| 1.5.2 | Antecedentes internacionales | 28 |
| 1.5.3 | Antecedentes nacionales..... | 34 |

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

| | | |
|-----|---|----|
| 2.1 | Lupus Eritematoso Sistémico (LES) | 40 |
|-----|---|----|

| | |
|---|----|
| 2.1.1 Definición y fisiopatología..... | 40 |
| 2.1.2 Mecanismos de inmunidad en LES..... | 43 |
| 2.1.3 Epidemiología internacional | 47 |
| 2.1.4 Prevalencia global | 48 |
| 2.1.5 Distribución por sexo | 49 |
| 2.1.6 Diagnóstico y manifestaciones clínicas principales | 53 |
| 2.1.7 Tratamiento farmacológico convencional..... | 57 |
| 2.1.8 Limitaciones de la farmacoterapia tradicional | 62 |
| 2.2 Fundamentos de la farmacogenómica y farmacogenética..... | 64 |
| 2.2.1 Conceptos básicos | 64 |
| 2.2.2 Polimorfismos genéticos asociados con efectos adversos en Lupus Eritematoso Sistémico | 67 |
| 2.2.3 Evolución de la farmacogenómica en el Lupus Eritematoso Sistémico | 68 |
| 2.3. Biomarcadores farmacogenómicos en Lupus Eritematoso Sistémico..... | 71 |
| 2.3.1. Clasificación de biomarcadores | 72 |
| 2.3.2 Biomarcadores clásicos en Lupus Eritematoso Sistémico | 73 |
| 2.3.3 Biomarcadores emergentes con validación clínica en Lupus Eritematoso Sistémico | 76 |
| 2.3.4 Biomarcadores en investigación para Lupus Eritematoso Sistémico..... | 77 |
| 2.3.5 Relación biomarcadores – farmacoterapia | 78 |
| 2.4. Medicina personalizada en Lupus Eritematoso Sistémico | 79 |
| 2.4.1. Concepto de medicina de precisión..... | 79 |
| 2.4.2 Monitorización terapéutica en Lupus Eritematoso Sistémico..... | 82 |
| 2.4.3. Beneficios y limitaciones actuales | 86 |

| | |
|---|-----|
| 2.5 Integración clínica de biomarcadores farmacogenómicos en el Lupus Eritematoso Sistémico | 89 |
| 2.5.1 Azatioprina y TPMT/NUDT15 | 90 |
| 2.5.2 Micofenolato mofetilo y UGT1A9..... | 92 |
| 2.6 Perspectivas futuras en farmacogenómica aplicada a Lupus Eritematoso Sistémico. | 93 |
| CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO | |
| 3.1 Enfoque metodológico | 99 |
| 3.2. Tipo de investigación | 100 |
| 3.3 Fuentes de información | 100 |
| 3.4 Criterios de búsqueda..... | 101 |
| 3.5 Criterios de inclusión y exclusión..... | 104 |
| 3.6 Algoritmo | 106 |
| CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS | |
| 4.1 Identificar los biomarcadores farmacogenómicos con evidencia de utilidad clínica en lupus eritematoso sistémico estableciendo su asociación con respuesta terapéutica y dosificación..... | 111 |
| 4.1.1 Biomarcadores farmacogenómicos con evidencia clínica | 111 |
| 4.1.2 Asociación de los biomarcadores con respuesta terapéutica..... | 122 |
| 4.1.3 Biomarcadores y toxicidad farmacológica..... | 128 |
| 4.2 Clasificar los biomarcadores según su origen y su relación con fármacos utilizados en lupus eritematoso sistémico ordenando su aplicación potencial en decisiones terapéuticas. | 132 |
| 4.2.1 Clasificación de biomarcadores según su origen biológico | 132 |
| 4.2.2 Clasificación funcional de los biomarcadores y su aplicación en la toma de decisiones terapéuticas en LES | 145 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.3 Relación entre la clasificación de biomarcadores y fármacos utilizados en LES | 147 |
| 4.3 Determinar las estrategias actuales de medicina personalizada basadas en biomarcadores en lupus eritematoso sistémico delineando criterios de uso clínico y brechas de evidencia. | 153 |
| 4.3.1 Estrategias actuales de medicina de precisión..... | 153 |
| 4.3.2 Limitaciones para su uso y brechas de evidencia..... | 162 |
| 4.3.3 Proyección futura en la aplicación de biomarcadores en la medicina personalizada. | 168 |
| CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | |
| 5.1 Conclusiones..... | 176 |
| 5.1.1 Identificar los biomarcadores farmacogenómicos con evidencia de utilidad clínica en lupus eritematoso sistémico estableciendo su asociación con respuesta terapéutica y dosificación. | 176 |
| 5.1.2 Clasificar los biomarcadores según su origen y su relación con fármacos utilizados en lupus eritematoso sistémico ordenando su aplicación potencial en decisiones terapéuticas..... | 177 |
| 5.1.3 Determinar las estrategias actuales de medicina personalizada basadas en biomarcadores en lupus eritematoso sistémico delineando criterios de uso clínico y brechas de evidencia..... | 180 |
| 5. 2 Recomendaciones | 183 |
| 5.2.1 Recomendaciones a profesionales de la salud..... | 183 |
| 5.2.2 Recomendaciones a Instituciones de salud | 185 |
| 5.2.3 Recomendaciones al área académica de Farmacia..... | 186 |
| 5.2.4 Recomendaciones a futuras investigaciones | 187 |
| ANEXO A | |

V. Lista de tablas

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Beneficios y limitaciones de la medicina personalizada en el tratamiento farmacológico de Lupus Eritematoso Sistémico | 86 |
| Tabla 2. Criterios de búsqueda | 102 |
| Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión | 105 |
| Tabla 4. Cantidad de artículos según nivel de evidencia..... | 109 |
| Tabla 5. Cuadro comparativo de fármacos inmunosupresores y biomarcadores farmacogenómicos..... | 117 |
| Tabla 6. Cuadro de clasificación de los mecanismos farmacodinámicos de los fármacos utilizados en LES..... | 126 |
| Tabla 7. Clasificación de biomarcadores según su origen..... | 141 |
| Tabla 8. Relación entre biomarcadores y fármacos utilizados en el LES | 150 |

VI. Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Factores implicados en la etiología y patogénesis del LES | 41 |
| Figura 2. Participación de la inmunidad innata y adaptativa en el Lupus Eritematoso Sistémico. | 45 |
| Figura 3. Relación entre el número de cromosomas sexuales y la prevalencia del lupus eritematoso sistémico. | 52 |
| Figura 4. Dominios y criterios clínicos para Lupus Eritematoso Sistémico. | 54 |

| | |
|--|-----|
| Figura 5. Dominios inmunológicos y criterios de Lupus Eritematoso Sistémico..... | 55 |
| Figura 6. Principales manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico..... | 57 |
| Figura 7. Blancos terapéuticos en células y mediadores inmunes en Lupus Eritematoso Sistémico. | 62 |
| Figura 8. Barreras para la atención del lupus en América Latina, Oriente Medio y Asia-Pacífico. | 64 |
| Figura 9. Clasificación de los polimorfismos genéticos que influyen en la farmacodinámica y farmacocinética de los tratamientos para el LES..... | 68 |
| Figura 10. Evolución de la terapia convencional frente a la era ómica en Lupus Eritematoso Sistémico. | 70 |
| Figura 11. Biomarcadores comunes para Lupus Eritematoso Sistémico y sus sitios de medición en los pacientes. | 75 |
| Figura 12. Sinergia tridimensional de biomarcadores moleculares, inteligencia artificial y terapias dirigidas para el diagnóstico y tratamiento precisos de la nefritis lúpica. | 81 |
| Figura 13. Descripción general de las principales necesidades no satisfechas en el campo del Lupus Eritematoso Sistémico. | 88 |
| Figura 14. Enfoque ómico integrado para la estratificación clínica y la identificación de biomarcadores en pacientes con lupus eritematoso sistémico..... | 89 |
| Figura 15. Panorama global de ensayos clínicos: evolución temporal, fases y áreas de investigación (2014–2024)..... | 96 |
| Figura 16. Diagrama de flujo..... | 107 |
| Figura 17. Clasificación de los polimorfismos genéticos que influyen en la farmacodinámica y farmacocinética de los tratamientos para el LES..... | 125 |
| Figura 18. Biomarcadores comunes para Lupus Eritematoso Sistémico y sus sitios de medición en los pacientes. | 133 |

Figura 19. Sinergia tridimensional de biomarcadores moleculares, inteligencia artificial y terapias dirigidas para el diagnóstico y tratamiento precisos de la nefritis lúpica. 161

Figura 20. Categorías aprendizaje automatizado e inteligencia artificial..... 170

VII. Lista de siglas

ABC: Casete de unión a ATP

ACR: Colegio Americano de Reumatología

ADCC: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

ANA: Anticuerpos antinucleares

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ANuA: Anticuerpos antinucleosomas

ARN: Ácido ribonucleico

AUC: Área bajo la curva

AZA: Azatioprina

BAFF: Factor activador de linfocitos B

cGAS: Sintasa de GMP–AMP cíclico

cGMP-AMP: Monofosfato de guanosina–monofosfato de adenosina cíclico

CDC: Citotoxicidad dependiente del complemento

CPIC: Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica

CYC: Ciclofosfamida

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

ER: Receptor de estrógenos

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo

FCGR: Receptor Fc de inmunoglobulina G

GC: Glucocorticoides

GST: Glutación S-transferasas

GWAS: Estudios de Asociación del Genoma Completo

HLA: Human Leukocyte Antigen

IFN: Interferón
IL: Interleucinas
IMP: Inosina monofosfato
ITGAM: Integrina alfa M
JAK/STAT: Quinasa Janus/Transductor de señal y activador de la transcripción
LADME: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
MAVS: Proteína de Señalización Antiviral Mitocondrial
MMF: Micofenolato de mofetilo
MPA: Ácido micofenólico
MTX: Metotrexato
NL: Nefritis Lúpica
OATP: Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos
RIG: Ácido retinoico
SLICC-2012: Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico – 2012
SLCO: Transportador de solutos de aniones orgánicos
STING: Estimulador de los Genes del Interferón
TLR: Receptor tipo Toll
TNF: Factor de necrosis tumoral
UGT: UDP-glucuronosiltransferasas

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La enfermedad del LES debido a que tiene un impacto multisistémico y una alta complejidad en su fisiopatología, se define como:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, que se caracteriza por una alteración de la respuesta inmunológica y consecuente producción de autoanticuerpos dirigidos a antígenos celulares. Se caracteriza por ser una enfermedad con manifestaciones clínicas ampliamente variadas, que afecta múltiples sistemas corporales¹.

Esta enfermedad al ser de causa desconocida se vuelve un reto tanto para su diagnóstico como para su tratamiento, es por eso que muchos pacientes no logran una respuesta completamente eficaz en cuanto al tratamiento establecido para ellos. Esta situación se puede ver atribuida en gran parte a lo que es la variabilidad individual de los pacientes. De este modo, la genética de los pacientes se vuelve importante, por lo que realizar un análisis de biomarcadores farmacogenómicos ayuda a orientar la medicina personalizada y generar las estrategias terapéuticas funcionales y eficaces en pacientes con LES.

La investigación se va a enfocar principalmente en analizar la utilidad clínica de los biomarcadores farmacogenómicos de los pacientes que tienen LES y en la personalización del tratamiento de la enfermedad. Al identificar cuáles biomarcadores farmacogenómicos se asocian con la respuesta terapéutica y su relación con los fármacos utilizados en LES, es posible describir estrategias para individualizar el tratamiento de los pacientes.

Se pretende mostrar cómo los avances tecnológicos en medicina permiten tomar decisiones terapéuticas más efectivas y seguras para el paciente. Resaltando la importancia de la farmacoterapia individualizada y los distintos beneficios que se pueden obtener de estos nuevos avances en la medicina moderna, y cómo estos biomarcadores influyen y afectan

positivamente para dirigir un tratamiento que sea eficaz para cada persona, mejorando la calidad de vida de los pacientes, brindando alternativas innovadoras para potenciar la intervención farmacológica en esta enfermedad.

1.2 Planteamiento del problema

El LES es una enfermedad autoinmunitaria en donde el sistema inmunitario del cuerpo erróneamente ataca al tejido sano y se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones clínicas que comprometen múltiples órganos importantes, como los riñones, piel, articulaciones y sistema nervioso². Por lo que es una enfermedad delicada que se debe atender dándole un enfoque correcto a lo que es su tratamiento.

LES se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y fértiles, aunque puede presentarse en ambos géneros. Sin embargo, la prevalencia de LES varía de acuerdo con los estudios realizados, esas variaciones se ven influenciadas por el diseño de estudio, la metodología empleada, la zona geográfica en la que se realiza la investigación y las características de la población de la etnia estudiada³.

Una revisión publicada en la revista *Reumatología Clínica* indica que los pacientes afroamericanos, asiáticos e hispanos son quienes presentan una mayor incidencia de la enfermedad, por lo que hay una predilección hacia estas etnias. Además, se ha reportado que LES afecta por lo menos 5 millones de personas a nivel mundial. La incidencia de LES oscila significativamente entre distintas regiones del mundo. Se ha reportado la tasa más alta en Estados Unidos, siendo de 23.2 casos por cada 100.000 habitantes al año; por otro lado, las cifras decrecen notablemente en África y Ucrania con 0.3 casos por cada 100.000 habitantes al año⁴.

A pesar de los avances en el tratamiento del LES, la respuesta terapéutica sigue siendo impredecible y la heterogeneidad clínica y genética de la enfermedad dificulta la

identificación de estrategias terapéuticas eficaces para cada paciente, lo que resalta la necesidad urgente de enfoques más personalizados en su manejo.

Se conoce que el LES presenta una gran diversidad clínica, varía en incidencia según etnia y región, y posee una amplia gama de manifestaciones. Por lo que presenta un desafío sustancial ya que la gran variabilidad genética entre cada paciente condiciona la respuesta al tratamiento. El problema que permanece es que no se resuelven tratamientos dirigidos a las características individuales del paciente.

La farmacogenómica “hace referencia a la influencia de la variabilidad genética en respuesta a los medicamentos”⁵, de este modo la farmacogenómica brinda una oportunidad para avanzar hacia un tratamiento verdaderamente personalizado. A pesar de lo anterior, aún existe una falta de estudios sistemáticos que analicen biomarcadores farmacogenómicos en distintas poblaciones, lo que reduce la posibilidad de poner en práctica esta metodología clínica. Por lo comentado anteriormente nace la siguiente pregunta de investigación: ¿De qué manera los biomarcadores farmacogenómicos contribuyen a la personalización del tratamiento del lupus eritematoso sistémico, considerando su utilidad clínica (predicción de respuesta y ajuste de dosis) según la evidencia publicada en los últimos cinco años?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar la utilidad clínica de biomarcadores farmacogenómicos en la personalización del tratamiento del lupus eritematoso sistémico caracterizando su aporte en predicción de respuesta, seguridad y ajuste de dosis.

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar los biomarcadores farmacogenómicos con evidencia de utilidad clínica en lupus eritematoso sistémico estableciendo su asociación con respuesta terapéutica y dosificación.

Clasificar los biomarcadores según su origen y su relación con fármacos utilizados en lupus eritematoso sistémico ordenando su aplicación potencial en decisiones terapéuticas.

Determinar las estrategias actuales de medicina personalizada basadas en biomarcadores en lupus eritematoso sistémico delineando criterios de uso clínico y brechas de evidencia.

1.4 Justificación

La etiología del LES es considerablemente compleja, ya que no se ha identificado una causa específica responsable de su desarrollo. Esta enfermedad es conocida como:

Una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica de etiología autoinmunitaria que predomina en mujeres jóvenes. Las manifestaciones pueden incluir artralgias y artritis, síndrome de Raynaud, exantema malar y en otras regiones, pleuritis o pericarditis, afección renal o del sistema nervioso central y citopenias autoinmunitarias. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y serológicos⁶.

Las manifestaciones clínicas del LES tienen consecuencias significativas en las condiciones de vida del paciente debido a que afecta múltiples órganos y sistemas del cuerpo. La presencia de estas manifestaciones clínicas provoca la limitación de la movilidad del paciente, genera dolor crónico, entre otras consecuencias negativas. Impide realizar

actividades cotidianas e interfiriendo con la actividad laboral. Estas manifestaciones reflejan lo complejo que puede llegar a ser la enfermedad del LES en la vida de los pacientes.

Además, la enfermedad implica múltiples factores genéticos que ejercen una función crucial tanto en el desarrollo de la enfermedad como en la progresión de esta. Estos factores genéticos son importantes porque no solo determinan la forma en la que se presenta la enfermedad en el organismo, sino que también representan la manera en la que el organismo responde al tratamiento que está recibiendo el paciente. La respuesta al tratamiento fluctúa significativamente de un paciente a otro, por lo que se enfatiza la necesidad de enfoques personalizados en el manejo de la enfermedad.

La farmacogenómica es una herramienta utilizada en la medicina personalizada de precisión que contribuye a la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico. De esta forma, la farmacogenómica logra identificar a las personas que se benefician del tratamiento farmacológico al seleccionar una terapia apropiada para el paciente. Se evitan posibles efectos secundarios que resultan perjudiciales para su salud, por lo que se logra mejorar la calidad de vida y la seguridad durante su tratamiento⁵.

En Latinoamérica existe una escasez de estudios sobre farmacogenómica. Un análisis actualizado sobre la percepción de las barreras para la implementación de la farmacogenómica y la utilidad de los pares farmacogenómicos en América Latina y el Caribe, publicado en *Frontiers in Pharmacology*, indica que en los países en desarrollo la farmacogenómica es un campo emergente. Mientras que en la región de América Latina y el Caribe su aplicación sigue siendo limitada, con información escasa en algunas poblaciones⁷.

Asimismo, una investigación realizada en 2016 indica que, aunque la farmacogenómica es limitada o casi inexistente en la región de Centroamérica, el país que destaca por mayor investigación farmacogenómica y en la medicina personalizada es Costa

Rica. Este país tiene la actividad de investigación más intensa relacionada con biomarcadores farmacogenéticos en Centroamérica y el Caribe. Al ser Costa Rica un país que presenta un desempeño en biomarcadores, esto le permite impulsar estudios que abarquen información de la farmacogenómica en la práctica clínica⁸.

Además, un estudio realizado en el Hospital Calderón Guardia analizó las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de 667 pacientes con LES. Los resultados muestran que la población está compuesta mayormente por mujeres (93.9 %) y que la edad media al momento del diagnóstico es de 32.75 años. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran la artritis y la nefritis confirmada mediante biopsia⁹. Este estudio demuestra la heterogeneidad clínica e inmunológica del LES en la población costarricense, lo que destaca la relevancia de implementar estrategias individualizadas en el tratamiento de la enfermedad mediante biomarcadores farmacogenómicos, para caracterizar su aporte en la predicción de la respuesta, la seguridad y el ajuste de dosis.

Esta investigación pretende aportar al conocimiento científico y clínico, brindando información sobre los biomarcadores farmacogenómicos en pacientes con LES. Permite determinar variaciones genéticas que influyen en la enfermedad y predecir la respuesta al tratamiento. De modo que se expande el entendimiento sobre la heterogeneidad clínica del LES en los pacientes y cómo la medicina personalizada es una herramienta que funciona para beneficio del paciente. Los resultados pueden servir como base para futuras investigaciones e incluso contribuir a la optimización en la selección de fármacos para LES de acuerdo con las características genéticas de cada paciente.

Desde el punto de vista social, el LES constituye una carga marcada tanto para los pacientes como para los sistemas de salud, que no siempre responden adecuadamente ante un caso de LES. Normalmente las personas que padecen LES lidian con frecuencia con largos periodos de diagnóstico, abordajes de tratamiento difíciles, reacciones adversas asociadas al

uso de los fármacos y limitaciones en la vida cotidiana; por consecuencia, se ve afectada la calidad de vida y la salud mental de quienes lo padecen.

Un estudio realizado en el Centro Médico Shahid Sadoughi, en Yazd, Irán, observó que:

La depresión, la ansiedad y el estrés son comunes en pacientes con LES, y que la calidad de vida se ve significativamente afectada. Un alto porcentaje de pacientes con LES experimenta algún grado de angustia. Se recomienda la evaluación rutinaria de la calidad de vida y los trastornos psicológicos en pacientes con LES¹⁰.

Por esta razón, es fundamental seguir investigando sobre la enfermedad. La farmacogenética y los biomarcadores que influyen positivamente al seleccionar un adecuado tratamiento para los pacientes. De esta manera se logra mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen y promover una atención más conveniente para cada uno de ellos, influyendo así también de manera positiva en su estado de salud mental.

Profundizar en el conocimiento de esta enfermedad incrementa la comprensión de su fisiopatología y la respuesta heterogénea de los pacientes a las terapias convencionales. Esta mayor comprensión contribuye a la sensibilización social, generando conciencia de la gran magnitud del impacto que puede tener el LES en una persona. Esta concientización permitirá que se impulsen investigaciones y avances innovadores en campos de farmacogenómica y en la identificación de biomarcadores, lo que favorecerá diagnósticos más certeros en los pacientes y así personalizar el tratamiento según el perfil molecular de cada persona.

La población que se ve beneficiada con esta investigación está conformada principalmente por las personas que padecen LES. Especialmente los pacientes que no

reciben una respuesta óptima con su tratamiento farmacológico actual. Esto aumenta la calidad de vida de estos pacientes. Asimismo, se beneficia al personal del área de la salud, por ejemplo médicos reumatólogos, inmunólogos y farmacéuticos, para tomar decisiones terapéuticas más orientadas. Por consiguiente, se puede mejorar la seguridad del paciente logrando un control de la enfermedad en un periodo de tiempo más corto. Por medio de una reducción en el tiempo de la detección del tratamiento más adecuado. Así como la reducción de gastos por tratamientos inadecuados y evitando hospitalizaciones prolongadas y complicaciones que pueden ser prevenidas.

La heterogeneidad representa un reto constante en la medicina, en donde en muchos casos los tratamientos implementados son basados en la medicina tradicional, la cual no ofrece necesariamente un resultado oportuno y seguro para todos los pacientes. Es por eso que se considera un aporte trascendental en las ciencias de la salud el estudio del LES aplicando la farmacogenómica, apoyado en biomarcadores genéticos. La incorporación de estas aplicaciones innovadoras permite realizar, mediante variaciones genéticas, aproximaciones personalizadas que condicionan directamente una respuesta terapéutica sólida.

Sumando a lo anterior, se puede anticipar de manera más precisa cuáles son los fármacos más eficaces para cada paciente, al mismo tiempo que se identifican aquellos fármacos que representen menos riesgos adversos. De modo que se disminuyen significativamente las amenazas para la salud provenientes de reacciones adversas indeseadas, al mismo tiempo que se potencian los recursos que se encuentran disponibles en los sistemas de salud, evitando tratamientos innecesarios. En la enfermedad del LES la medicina de precisión contribuye al control de la enfermedad. Además, facilita una mejor adherencia al tratamiento, lo que eleva considerablemente la calidad de vida de los pacientes, quienes día a día enfrentan dificultades asociadas tanto a la progresión de la enfermedad como a los posibles efectos colaterales que provocan los medicamentos convencionales.

Asimismo, la investigación adquiere importancia para reducir la brecha que existe en la implementación de la farmacogenómica en la toma de decisiones en la práctica clínica. La construcción de una base sólida de conocimiento que responde a las características genéticas en la población con LES se convierte en un beneficio para los pacientes y profesionales de la salud. Es por eso que la investigación no solo aporta al conocimiento científico, sino que responde a una necesidad humana y social para generar una atención más empática y efectiva para los pacientes. Además, el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas basadas en la medicina de precisión permite mejorar los resultados clínicos mediante alternativas terapéuticas adaptadas a las particularidades de cada individuo.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

La revisión con el título de “Historia del tratamiento en el lupus eritematoso sistémico (Segunda parte)”, realizada por Iglesias y Restrepo (2000), tuvo como objetivo principal realizar una revisión histórica de los tratamientos utilizados en el LES. Desde las primeras descripciones clínicas hasta los avances contemporáneos como inmunosupresores y terapias biológicas¹¹.

Este es un tipo de estudio de revisión histórica, no se trata de una investigación con datos propios, sino con datos recolectados de otras fuentes de información. Se organiza de modo cronológico para mostrar la evolución del tratamiento de LES. Se recopilan textos médicos, artículos científicos y registros históricos¹¹.

Esta revisión, brinda un contexto de cómo ha ido evolucionando el tratamiento del LES a lo largo del tiempo. Es relevante la investigación de biomarcadores farmacogenómicos en

esta enfermedad porque demuestra que es necesario avanzar hacia una medicina personalizada que considere la variabilidad genética.

Una investigación realizada por Eroglu (2003), titulada “Estudios genéticos y ambientales en el lupus eritematoso sistémico”, tuvo como objetivo examinar el papel de los factores genéticos y ambientales en 26 familias con dos o más miembros enfermos de LES. La participación del componente genético fue analizada a través de la determinación del HLA de cada individuo incluido en el estudio¹².

Este es un estudio de tipo observacional familiar, ya que no se intervienen ni manipulan las variables; el estudio es de enfoque genético e inmunológico. Donde se comparan individuos con LES con individuos sanos para analizar la asociación genética, es decir, la relación entre los alelos y la presencia de LES. Se incluyen parientes en primer grado y gemelos para explorar la herencia genética¹².

Este diseño explora la predisposición genética de LES y determina la presencia de marcadores inmunológicos en familiares, por lo que aporta evidencia de mecanismos hereditarios y autoinmunes de la enfermedad. Este estudio se convierte en una herramienta para conectar la herencia genética con la presencia autoinmune, por lo que refuerza la necesidad de aplicar la integración de biomarcadores.

La tesis titulada “Búsqueda de biomarcadores de enfermedad de lupus eritematoso sistémico por técnicas de inmunología celular y proteómica”, desarrollada por Pavón (2007), tuvo como objetivo identificar los biomarcadores de enfermedad en pacientes con LES mediante el uso de técnicas de inmunología y proteómica¹³.

La tesis desarrollada tuvo un enfoque experimental cuantitativo, debido a que se aplican técnicas específicas para obtener datos moleculares y celulares. Busca aplicar los hallazgos al contexto clínico, ya que describe perfiles moleculares y analiza la relación con la actividad de la enfermedad. El estudio no se limitó a la recolección de datos, sino que buscó activamente trasladar los hallazgos al contexto clínico mediante perfiles moleculares y el análisis de la relación con la enfermedad¹³.

En el campo de investigación de biomarcadores y farmacogenómica, esta tesis no solo es un análisis teórico, sino que integra el uso de herramientas moleculares. Estas herramientas están orientadas hacia la práctica clínica, por lo que aporta fundamentos científicos sólidos. La conexión que existe entre el laboratorio y la práctica médica refuerza el valor de la investigación que puede ser utilizada para mejorar el diagnóstico, seguimiento y personalización del tratamiento.

Frías G., et al. (2007), en su investigación titulada “Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas”, tuvo como objetivo general examinar el resultado de variaciones en el genoma de un organismo y su respuesta a una droga específica. Esta investigación tiene como propósito estudiar los genes que influyen en la actividad tóxica y el metabolismo de una droga específica para cada paciente¹⁴.

Se utilizó una metodología de revisión bibliográfica, donde se citan estudios previos con datos estadísticos en los que se discuten factores genéticos que influyen en la farmacodinámica y farmacocinética. No se menciona la realización de experimentos propios; sin embargo, sí se realizan análisis estadísticos de la información recolectada¹⁴.

Este antecedente aporta una comprensión detallada de los factores genéticos y de la aplicación de la farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. Además, permite comprender mejor los conceptos de farmacogenómica y en qué consiste esta aplicación, incluyendo su utilidad en la predicción de la respuesta terapéutica.

La tesis doctoral “Bases moleculares del lupus eritematoso sistémico: identificación de marcadores genéticos”, realizada por Sánchez (2008), tuvo como objetivo principal la identificación de nuevos marcadores genéticos de predisposición al LES, así como comprobar en la población la relevancia de los polimorfismos en genes asociados al LES¹⁵.

Esta tesis se basa en un método de estudio transversal analítico, donde la población de estudio son pacientes con LES atendidos en un centro hospitalario. Se realiza recolección de datos, se analizan variables genéticas, se realiza procesamiento de muestras y análisis estadístico donde se comparan genotipos con variables clínicas y de respuesta terapéutica¹⁵.

Esta tesis busca establecer asociaciones entre biomarcadores farmacogenómicos y respuesta al tratamiento. Resulta de interés para la investigación a realizar, ya que ayuda a predecir eficacia o toxicidad del tratamiento del LES. Lo cual es de importancia para establecer una medicina personalizada para los pacientes.

El artículo realizado por Gómez y Cervera (2008), titulado “Lupus eritematoso sistémico”, tiene como objetivo investigar aspectos clínicos, manifestaciones clínicas, factores genéticos, ambientales y hormonales implicados en la patogénesis del LES, así como avances en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad¹⁶.

Este estudio se trata de un análisis de la literatura científica existente, por lo que es una revisión bibliográfica. Se recopilan y analizan estudios previos donde se citan fuentes internacionales, incluyendo estudios multicéntricos, ensayos clínicos y revisiones especializadas¹⁶.

Este artículo incluye múltiples formas de la patología del LES, por lo que permite comprender la diversidad de la enfermedad, lo que implica un enfoque personalizado. En el tratamiento, los biomarcadores farmacogenómicos pueden ayudar a identificar cuál farmacoterapia es más efectiva para cada población, por lo que es de utilidad para esta investigación.

El artículo titulado “Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico”, desarrollado por Kokuina (2014), tiene como objetivo determinar biomarcadores que permitan identificar y predecir las fases de actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) para optimizar el manejo clínico de los pacientes¹⁷.

Es un tipo de estudio de revisión bibliográfica donde no se recopilan datos propios; se realiza la revisión de literatura científica existente sobre anticuerpos del LES. Se discuten estudios transversales. Al realizar la revisión bibliográfica, se elabora una síntesis crítica de la información recopilada, una evaluación de los sistemas de biomarcadores y una discusión de las limitaciones¹⁷.

Este artículo ofrece información sobre anticuerpos y la posibilidad de utilizarlos como herramientas predictivas en la práctica clínica. La identificación de marcadores inmunológicos permite anticipar la respuesta terapéutica, de modo que optimiza la selección

de fármacos. El análisis que presenta contribuye a la medicina de precisión en cuanto a modelos de farmacogenómica.

El artículo “Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata”, realizado por Saucedo M., et al. (2015), se basó en el objetivo de revisar la inmunidad innata en la patogénesis de la enfermedad de LES. El artículo destaca componentes como células innatas, células NK, monocitos/macrófagos, entre otros¹⁸.

El artículo es una revisión bibliográfica donde se sintetiza información de estudios anteriores, como artículos científicos en los que se estudia la inmunidad innata en LES. Se incluyen estudios genéticos y funcionales; estos artículos científicos son distintas fuentes internacionales que sustentan los argumentos¹⁸.

Este artículo describe distintos elementos de la inmunidad innata que han sido identificados como posibles blancos y biomarcadores para personalizar el tratamiento de LES. Ayuda a argumentar que la variabilidad genética en componentes de inmunidad innata puede explicar la heterogeneidad en LES en cuanto a la respuesta a tratamientos.

El artículo denominado “Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica”, por Quiñones et al. (2017), tiene como objetivo principal presentar un panorama del campo de la farmacogenómica y su aplicación clínica y cómo los polimorfismos genéticos influyen en la respuesta a tratamientos¹⁹.

Este es un estudio de tipo revisión bibliográfica, ya que se basa en recolectar información previa existente de la farmacogenómica. Se recopilan estudios previos de farmacogenética, farmacocinética, farmacodinámica y medicina personalizada. En el artículo se discuten aplicaciones clínicas, biomarcadores y ejemplos terapéuticos¹⁹.

Este artículo aborda información sobre perfiles genéticos que permiten orientar la selección de tratamientos personalizados para LES. Toma como base los principios de la farmacogenómica. Además, integra consideraciones éticas y técnicas asociadas al uso de biomarcadores en el área clínica. Permite comprender los desafíos y las posibilidades que implica su aplicación en medicina personalizada.

La tesis denominada “Evaluación de biomarcadores inflamatorios en el lupus eritematoso sistémico”, de Vieira (2018), tuvo como objetivo principal evaluar posibles biomarcadores inflamatorios para el LES mediante el ensayo Cytometric Bead Array (CBA), automatizado por citometría de flujo²⁰.

El tipo de estudio realizado fue observacional y analítico, el cual consistió en tomar una cantidad significativa de participantes para la obtención de datos y muestras clínicas. Se realizaron análisis de laboratorio para posteriormente efectuar un análisis estadístico con dichos resultados y correlacionarlos con la enfermedad de LES²⁰.

El estudio realizado muestra cómo ciertos biomarcadores se comportan de modo diferencial en LES y otras enfermedades autoinmunes, así como en controles sanos. Al conocer qué pacientes presentan perfiles específicos de biomarcadores, se abre la posibilidad de aplicar medicina personalizada.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Una revisión realizada por Hamdani et al. (2025) en Indonesia, titulada “Gene polymorphisms associated with immunosuppressant adverse effects in systemic lupus erythematosus: a narrative review”, tuvo como objetivo resumir y discutir el conocimiento actual sobre los polimorfismos genéticos, así como su asociación con los efectos adversos de los inmunosupresores más comúnmente utilizados en LES: MTX, AZA, CYC y MMF²¹.

Este manuscrito es una revisión narrativa. La estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión se llevaron a cabo utilizando las bases de datos Google Scholar y PubMed, que incluyen el uso de operadores booleanos para combinaciones de palabras clave. Específicamente, estas palabras clave se combinaron utilizando operadores booleanos (AND, OR) de la siguiente manera: “polimorfismo genético” O “SNPs” Y “fármacos inmunosupresores” O “azatioprina” O “tiopurina” O “metotrexato” O “ciclofosfamida” O “micofenolato de mofetilo” O “terapia para el LES” Y “efectos adversos”. Se incluyeron estudios publicados en inglés, excluyendo revisiones narrativas, estudios de comunicación y manuscritos no publicados. Se incluyeron en la revisión un total de 23 artículos de los últimos 10 años, categorizados por fármaco: 7 sobre MTX, 8 sobre AZA, 6 sobre CYC y 2 sobre MMF²¹.

El análisis realizado en esta revisión permite comprender la relación que existe entre los polimorfismos genéticos y la aparición de efectos adversos asociados al uso de inmunosupresores en LES. Asimismo, sintetiza evidencia reciente disponible para cada fármaco por medio de patrones genéticos que pueden contribuir a la optimización de la selección de tratamientos.

Una revisión titulada “Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Utility and Gaps”, realizada por Mun et al. (2024), tuvo como objetivo describir los factores que alteran los niveles de hidroxicloroquina, azatioprina, micofenolato e inhibidores de la calcineurina. Además, describir la utilidad de la monitorización de los niveles de estos medicamentos, así como las lagunas en el conocimiento actual en Singapur²².

En esta revisión se utilizó como método buscar artículos en inglés en la base de datos electrónica PubMed utilizando los términos MeSH (Medical Subject Heading) «lupus eritematoso sistémico» y «monitorización terapéutica de fármacos», sin restricciones de fecha. El contenido se complementó con referencias importantes como UpToDate y StatPearls²².

Esta revisión aborda la monitorización terapéutica de medicamentos en el tratamiento de LES. Se analizan los medicamentos inmunosupresores orales de uso común en el LES, su farmacogenómica y los factores que afectan su metabolismo y concentraciones sanguíneas. Además, se destaca el papel de la monitorización farmacoterapéutica en el LES, siendo el primer paso accesible para la individualización de la terapia, lo cual es importante para la investigación actual.

Un estudio titulado “Could Skin Autofluorescence Be a Useful Biomarker in Systemic Lupus Erythematosus? A Systematic Review”, realizado por Salem et al. (2025) en Rumania, tuvo como objetivo evaluar la utilidad de la autofluorescencia cutánea (SAF). SAF es un indicador no invasivo de la acumulación de AGE, biomarcador de la gravedad, la actividad y el impacto de la enfermedad en pacientes con LES²³.

En este estudio se realizó una revisión sistemática según las directrices y recomendaciones de la Lista de Verificación de Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA). El protocolo de esta revisión se registró con el identificador CRD42024536183²³.

Esta investigación introduce la autofluorescencia cutánea como un biomarcador para evaluar la gravedad y actividad del LES. Además, explora cómo este marcador podría integrarse para personalizar el tratamiento según las características individuales de los pacientes, monitorizando clínicamente la respuesta terapéutica.

Una revisión titulada “Towards Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus”, realizada por Lever, Alves e Isenberg (2020), tuvo como objetivo capturar los principales cambios inmunológicos, relacionando la fisiopatología del lupus y analizando el desafío que representa avanzar hacia el concepto de medicina de precisión en Londres, Inglaterra²⁴.

Los autores realizaron una metodología de revisión narrativa, donde se recopila y analiza literatura científica importante sobre los avances de la medicina personalizada enfocada en el LES. Esta revisión no sigue un protocolo sistemático, de modo que presenta una síntesis crítica de estudios previos.

Esta revisión aborda la medicina de precisión en la enfermedad del LES, al revisar avances en genética, epigenética, microbiota y biomarcadores. Además, brinda fundamentos científicos en el enfoque farmacogenómico y el tratamiento de la enfermedad.

Un trabajo realizado por Ruiz titulado “Estudio comparativo de la utilidad de la IL-6 como biomarcador en pacientes con lupus en tratamiento con agentes biológicos” en España (2023), tuvo como objetivo principal analizar la utilidad de la IL-6 como biomarcador en el LES. Como objetivos específicos se plantea analizar la correlación de la IL-6 con la actividad en pacientes con LES, así como con la respuesta al tratamiento corticoideo, inmunosupresor y biológico con belimumab²⁵.

Se llevó a cabo un estudio observacional longitudinal prospectivo en el que se analizó una cohorte de 187 pacientes con diagnóstico de LES, según los criterios establecidos por EULAR/ACR. Se incluyeron 947 determinaciones que presentaban la cuantificación de IL-6 en un periodo de tiempo comprendido entre 2017 y 2023. Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables que forman parte del estudio; un análisis bivariante para investigar la relación entre la variable principal del estudio (IL-6) y el resto de variables analíticas con las variables clínicas; y un estudio de supervivencia para valorar si la IL-6 es un buen predictor de respuesta al tratamiento²⁵.

Este estudio analiza el papel de la IL-6 como marcador de actividad y respuesta terapéutica. Se evalúan distintos tratamientos, incluyendo los agentes biológicos, y también aporta evidencia para predecir eficacia terapéutica sobre las intervenciones farmacológicas al favorecer un abordaje más personalizado.

Una investigación titulada “Lúpus eritematoso sistémico: aspectos epidemiológicos, diagnóstico y la actuación del farmacéutico clínico”, escrita por Moura, Pereira da Silva y Pereira Silva de Lima en 2023 en Brasil, tuvo como objetivo abordar el LES desde sus aspectos epidemiológicos²⁶.

El enfoque del trabajo corresponde a una revisión bibliográfica, un método que permite identificar, analizar y sintetizar información relacionada con un tema específico de manera estructurada y clara. Para desarrollar la investigación, se consultaron fuentes como las directrices de la Sociedad Brasileña de Reumatología, así como bases de datos y plataformas académicas como PubMed, SciELO, Google Académico y Qualis Capes²⁶.

En este trabajo se resalta que la participación del farmacéutico clínico es fundamental durante el manejo del LES. El rol del farmacéutico es evaluar la prescripción, supervisar la acción de los fármacos, mejorar la adherencia al tratamiento y contribuir a una mejor calidad de vida del paciente.

El estudio realizado por Uchôa, Oliveira y Paiva titulado “Biomarcadores moleculares para la detección del lupus eritematoso sistémico” (2023), tuvo como objetivo principal abordar investigaciones que muestren los potenciales biomarcadores moleculares para la detección del lupus eritematoso sistémico en Brasil²⁷.

Este trabajo es una revisión bibliográfica cualitativa e integradora, realizada mediante una extensa revisión bibliográfica de artículos científicos del sitio web de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed). Se utilizaron expresiones y palabras clave como “Lupus Eritematoso Sistémico”, “Biomarcadores Moleculares” y “Diagnóstico”, y el operador booleano AND. Se definió un período de publicación de cinco años para encontrar el contenido más actualizado sobre el tema²⁷.

Este trabajo recopila información e investigaciones recientes sobre biomarcadores moleculares, lo que brinda una base sólida para comprender su papel en el LES. El trabajo

no solo menciona la utilidad de biomarcadores para detectar la enfermedad, sino también para orientar el tratamiento.

El artículo científico titulado “Relevancia del perfil de interferón como biomarcador en el diagnóstico temprano del lupus eritematoso sistémico”, realizado por Guedes, Oliveira, Carvalho y Antunes (2025), tuvo como objetivo general revisar la literatura actual sobre el perfil de interferón. Este biomarcador es una herramienta de diagnóstico temprano en el LES. El artículo se centra en su sensibilidad, especificidad y correlación con otras características inmunológicas y clínicas en Brasil²⁸.

Este estudio utilizó una revisión integrativa como enfoque metodológico, con el objetivo de sintetizar la evidencia científica disponible sobre la relevancia del perfil de interferón como biomarcador en el diagnóstico precoz del LES. Las revisiones integrativas permiten la incorporación de estudios con diferentes diseños metodológicos, como ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas, lo que proporciona una visión general del tema²⁸.

Este estudio presenta información actualizada sobre el uso del perfil de interferón tipo I como biomarcador, que es clave para el diagnóstico del LES. Esto ayuda a dar un enfoque de medicina personalizada al utilizar este marcador en la práctica clínica. Propone su aplicación dentro de un enfoque de medicina personalizada utilizando estrategias terapéuticas según características inmunológicas de las personas.

El artículo titulado “ β 2-microglobulina, un biomarcador de actividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico”, realizado por Casablanca, Terán y Sosa en La Paz, Bolivia

(2020), tuvo como objetivo correlacionar la concentración de β 2M sérica con los marcadores comúnmente evaluados para establecer la actividad del LES²⁹.

Este artículo es un tipo de estudio observacional y analítico, en donde la población de estudio consistió en 119 pacientes con LES activo y no activo. El grupo de pacientes con la enfermedad presente cumplía al menos 4 criterios de clasificación de patología del Colegio Americano de Reumatología. La concentración de β 2M se midió por ELISA. La actividad de la condición médica fue evaluada mediante parámetros clínicos, niveles séricos de anti-dsDNA, fracción del complemento C3 y C4. Los niveles de β 2M fueron asociados con marcadores serológicos de antinucleosoma, anti-C1q y creatinina²⁹.

Este artículo aporta evidencia actual sobre biomarcadores en LES al demostrar el potencial de la β 2-microglobulina como un marcador complementario para el seguimiento clínico de la enfermedad. Contribuye a una mejor comprensión de su valor diagnóstico y pronóstico en las diferentes etapas del padecimiento.

1.5.3 Antecedentes nacionales

El trabajo denominado “Características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de los pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico valorados en la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Calderón Guardia entre el 1 de enero de 2019 y el 1 de enero de 2020”, realizado por González (2021), tuvo como objetivo principal establecer las principales características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de los pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico, por medio de la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Calderón Guardia en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 1 de enero de 2020⁹.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de 690 pacientes extraídos de Cubos EDUS con diagnóstico de LES. Los pacientes fueron atendidos en la consulta externa de Reumatología. Se incluyeron 667 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. A los pacientes se les recolectaron, en el expediente EDUS, Labcore y expediente físico, las características demográficas, clínicas y de laboratorio asociadas al LES⁹.

Este trabajo permite identificar patrones clínicos e inmunológicos que se pueden correlacionar con variantes genéticas o con respuestas terapéuticas. El trabajo muestra características inmunológicas que predominan en una población, lo que puede orientar a un análisis farmacogenómico.

Un artículo titulado “Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico”, realizado por Chavarría et al. (2021), tuvo como objetivo conocer acerca del LES, así como las terapias convencionales y el uso de anticuerpos monoclonales como opción terapéutica contra esta patología³⁶.

El artículo emplea una revisión narrativa como metodología. Se recopila y analiza literatura científica sobre tratamientos convencionales y biológicos para LES. Este artículo sigue un enfoque argumentativo basado en fuentes académicas y clínicas.

Este artículo ofrece una base teórica sobre la evolución del tratamiento del LES, de manera que se puede justificar la necesidad de integrar biomarcadores farmacogenómicos en la práctica clínica.

Un estudio titulado “Relación entre inmunosupresión farmacológica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico e infecciones severas: epidemiología, fisiopatología y evidencia sobre profilaxis” fue presentado por Acuña en 2023. El objetivo principal de esta tesis es examinar la susceptibilidad a infecciones en pacientes con LES, considerando tanto los factores intrínsecos de la enfermedad como los asociados al tratamiento, así como explorar estrategias de prevención de estos eventos³⁷.

El trabajo se configura como una revisión bibliográfica. La metodología incluyó una búsqueda en la base de datos PubMed utilizando términos clave como “Systemic lupus erythematosus”, “infections”, “immunosuppression” y “prophylaxis”, complementada con la consulta de referencias citadas en los artículos encontrados. El material revisado comprendió artículos de revista, libros, guías de manejo y metaanálisis, abarcando diversas perspectivas sobre la relación entre LES, inmunosupresión y riesgo infeccioso³⁷.

Aunque las tasas de supervivencia de pacientes con LES mejoraron significativamente entre 1950 y 1990, alcanzando niveles superiores al 90 %, la mortalidad relacionada con la enfermedad se ha mantenido en gran parte debido a infecciones. Un metaanálisis que recopiló datos hasta 2016 indicó que las causas infecciosas se sitúan como la principal fuente de mortalidad en estos pacientes. Por ello, la prevención de infecciones constituye un aspecto clave que podría reducir la morbilidad y la mortalidad. Además, comprender la epidemiología y los mecanismos inmunológicos alterados en el LES contribuye a una atención más oportuna y eficaz.

La investigación titulada “Vivencia de una persona con lupus y posibles aspectos de significación de dicha enfermedad, presentes en el texto *Una mirada al lobo. Lupus eritematoso y vivir en el intento* de José Juan Romero Ibarra” fue realizada por Araya en el

año 2023. El objetivo principal fue explorar la experiencia de una persona con LES y los posibles significados asociados a esta enfermedad³⁸.

El estudio se desarrolló desde un enfoque cualitativo con un alcance exploratorio. Su metodología se centró en la realización de una lectura psicoanalítica de un texto de carácter autobiográfico, apoyándose en aportes de la psicología y, especialmente, del psicoanálisis para abordar la experiencia de la enfermedad. Esta aproximación metodológica utilizó el “método de las tres lecturas”, que incluye: la lectura filológica-referencial, la semiótica-literaria y la conjetural psicoanalítica, cada una con un objetivo específico dentro del análisis³⁸.

Esta investigación radica en su enfoque psicológico sobre el LES. Aportando una comprensión más integral de la salud. Asimismo, constituye un esfuerzo por visibilizar la vivencia de esta enfermedad en Costa Rica. Comprender la vivencia y los posibles significados del LES resulta fundamental para reconocer las realidades que enfrentan quienes padecen esta enfermedad y enfatiza la importancia de un abordaje integral que considere la subjetividad de los pacientes.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

El LES representa una enfermedad autoinmune compleja que, además de sus manifestaciones clínicas, refleja un verdadero desafío para las personas que lo padecen, así como para médicos e investigadores. Su naturaleza crónica, la diversidad con la que se manifiesta y la dificultad para predecir su curso hacen que el LES sea una patología de gran interés médico. Además, representa un problema de alto impacto en la calidad de vida de quienes lo padecen.

Para comprender más a fondo esta enfermedad, es importante conocer sus conceptos base, como su definición, fisiopatología y la forma en que afecta a las distintas poblaciones. Asimismo, es necesario considerar las manifestaciones que permiten identificar la patología y diferenciarla de otras condiciones autoinmunes. Los avances a lo largo de los años muestran progresos en el análisis de los tratamientos farmacológicos, pero también evidencian limitaciones relacionadas con la respuesta heterogénea de los pacientes, los efectos adversos y la baja adherencia a los tratamientos.

Estas limitaciones dan lugar a la necesidad de investigar nuevas alternativas que permitan personalizar la terapia. En este contexto, la farmacogenómica y la farmacogenética se presentan como herramientas de gran relevancia, ya que ofrecen una explicación de por qué los medicamentos no actúan de la misma manera en todos los pacientes. De este modo, las decisiones farmacoterapéuticas pueden ajustarse a las características biológicas individuales de cada paciente por medio del estudio de genes, polimorfismos y variaciones enzimáticas.

Los biomarcadores farmacogenómicos aplicados en LES surgen como una opción que abre nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos más efectivos, que minimicen los riesgos y aumenten la adherencia terapéutica. El planteamiento de su uso en la práctica

clínica implica un avance científico que permite una atención en salud más cercana y empática, reconociendo que detrás de cada paciente existe una respuesta única frente a la enfermedad.

En este capítulo se desarrollarán de forma ordenada los fundamentos del LES, los principios de la farmacogenómica y el papel de los biomarcadores en el tratamiento personalizado del LES.

2.1 Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

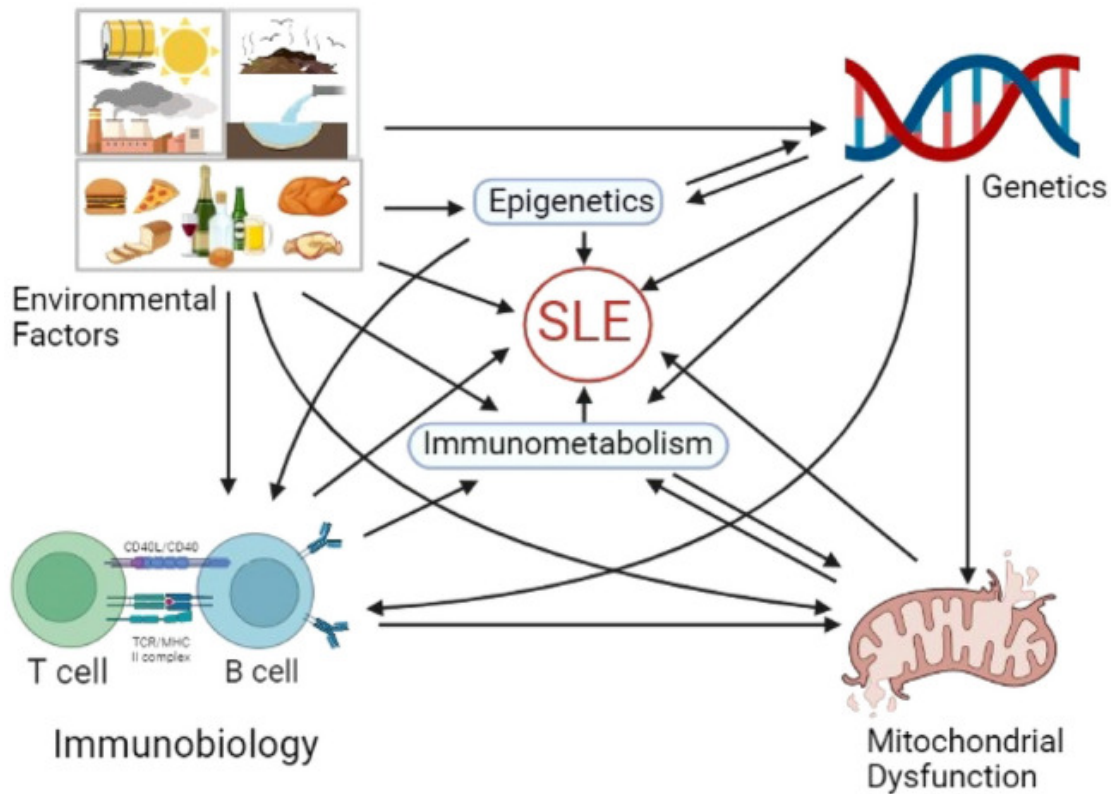
2.1.1 Definición y fisiopatología

El LES es una enfermedad en la que el sistema inmunológico, encargado normalmente de proteger al organismo, pierde la tolerancia inmunológica y comienza a atacar sus propios tejidos. La etiología exacta de la enfermedad aún no se conoce; sin embargo, se caracteriza por ser una enfermedad multifactorial que involucra factores epigenéticos, genéticos, ecológicos y ambientales³⁹.

Los factores ambientales, incluidos agentes químicos y físicos, componentes de la dieta y diversos microorganismos infecciosos, se consideran posibles detonantes en el desarrollo del LES. La interacción entre estos factores y la predisposición individual contribuye a su complejidad; por lo tanto, la comprensión de estos mecanismos patológicos puede favorecer un mejor entendimiento de la enfermedad⁴⁰.

En la siguiente figura se puede observar cómo interactúan los diversos factores de susceptibilidad implicados en la etiología del lupus.

Figura 1. Factores implicados en la etiología y patogénesis del LES



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁴⁰.

Se ha demostrado que los factores genéticos pueden influir en las manifestaciones clínicas del LES de manera directa o indirecta mediante modificaciones epigenéticas que son inducidas por el entorno. Estas alteraciones tienen la capacidad de modular procesos inmunológicos y la función mitocondrial⁴⁰.

El LES es una enfermedad autoinmune crónica que afecta múltiples órganos y sistemas del cuerpo humano. Se caracteriza por inflamación y daño inmunomediado en estructuras como la piel, las articulaciones, el sistema hematopoyético y el riñón, lo que puede provocar complicaciones como insuficiencia renal, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Se presenta como una enfermedad heterogénea con un amplio espectro de manifestaciones, que van desde formas clínicamente leves que pueden resolverse de manera espontánea hasta una afectación orgánica grave que puede poner en peligro la vida³⁹.

Se ha demostrado que, aunque su etiología no se conoce de manera exacta, los factores ambientales y genéticos interactúan de manera que desencadenan respuestas inmunitarias. Estas respuestas resultan en una producción excesiva de linfocitos B y en la desregulación de las citocinas, lo que provoca daño tisular y orgánico. El LES se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos³⁹.

Principalmente se induce la activación de la inmunidad innata, así como de la adaptativa, lo que conduce a la activación de linfocitos B autorreactivos por parte de los linfocitos T. Esto favorece la formación y acumulación de inmunocomplejos en distintos tejidos, desencadenando una reacción autoinmune que puede manifestarse de forma localizada en un órgano específico o extenderse a nivel sistémico³⁹.

Es una enfermedad con predominio en el sexo femenino, caracterizada por fases de brotes y remisión. Sin embargo, en sus formas más graves puede ser potencialmente mortal. Se ha demostrado que el interferón tipo I (IFN) desempeña un papel predominante. Es responsable de la hiperactivación de los genes que codifican moléculas proinflamatorias por las células diana, un fenómeno denominado firma de IFN tipo I⁴¹.

La característica distintiva del LES es la generación de autoanticuerpos, dirigidos a ácidos nucleicos, conocidos como anticuerpos antinucleares. Además, el anticuerpo anti-Smith es un anticuerpo dirigido contra un componente del espliceosoma. Es altamente específico de LES, presentándose entre un 20 % y un 40 % de pacientes, frente a un aproximado de 1 % de individuos sanos⁴².

También, modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, la acetilación de histonas y la regulación mediada por ARN pequeños, se han asociado con la modulación de la patogénesis del LES. Estas alteraciones presentan variaciones interindividuales, por lo que se vuelve necesario un enfoque personalizado⁴⁰.

La complejidad de las características clínicas del LES indica la presencia de varios subtipos de la enfermedad, combinando vías patogénicas, genes y factores ambientales. No obstante, el abordaje terapéutico se basa principalmente en antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides, antipalúdicos, inmunosupresores y agentes biológicos. En los últimos años solo se han aprobado un par de nuevos tratamientos, lo que resalta la necesidad de comprender los mecanismos de acción de la enfermedad. Esto permitiría impulsar el desarrollo de terapias más específicas y dirigidas según los subtipos de LES⁴³.

2.1.2 Mecanismos de inmunidad en LES

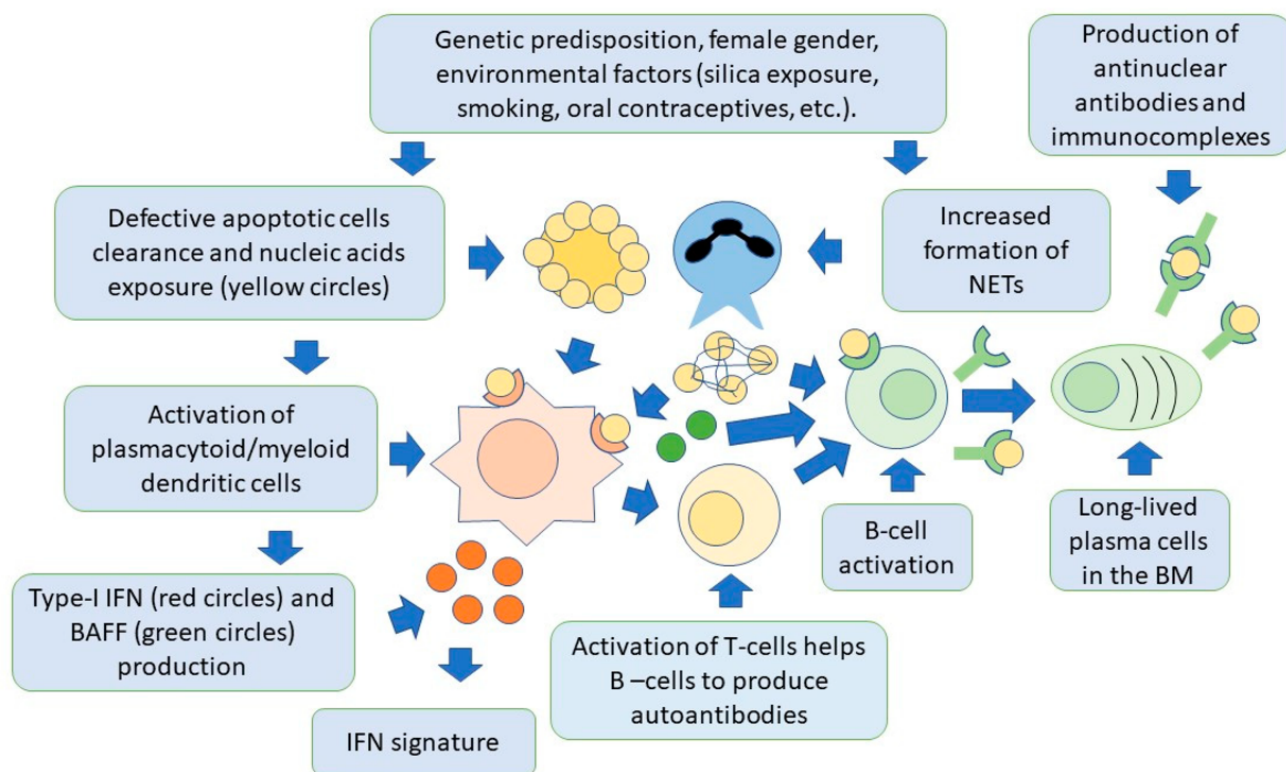
En el desarrollo del LES, tanto la inmunidad innata como la adaptativa participan activamente en el proceso. En individuos con predisposición genética, como mujeres, tabaquismo, el consumo de ciertos medicamentos como los anticonceptivos orales, entre otros, factores desencadenan respuestas inmunológicas anómalas. Uno de los primeros acontecimientos es la acumulación de células apoptóticas que no son eliminadas

apropiadamente, lo que expone ácidos nucleicos al sistema inmunitario. La exposición de ácidos nucleicos provoca una activación de las células dendríticas a través de los receptores tipo Toll, lo que promueve la producción de interferón tipo 1 (IFN-1), que es una citocina importante para inducir la expresión de genes proinflamatorios en diversas células diana. Este fenómeno que ocurre se denomina como firma de interferón⁴¹.

Por otro lado, las células dendríticas también liberan BAFF, una molécula fundamental que promueve la activación y la supervivencia de los linfocitos B. Asimismo, al mostrar autoantígenos nucleares, estas células activan a los linfocitos T, lo que refuerza la respuesta inmunológica. En consecuencia, los linfocitos B que responden a elementos propios del cuerpo inician la producción de anticuerpos y se transforman en células plasmáticas de larga duración, que se establecen en la médula ósea y siguen produciendo autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos se unen a autoantígenos nucleares, formando complejos inmunes que se precipitan en los tejidos y causan el daño orgánico característico del lupus⁴¹.

La siguiente imagen representa visualmente cada etapa del proceso:

Figura 2. Participación de la inmunidad innata y adaptativa en el Lupus Eritematoso Sistémico.



Fuente: Tomado de la referencia ⁴¹.

Los IFN son citocinas, proteínas señalizadoras del sistema inmunitario con numerosas funciones en la regulación de las respuestas inmunes. Los interferones se clasifican en tres tipos principales (I, II y III) según la homología de secuencia. Los IFN de tipo I constituyen la familia de IFN más amplia, compuesta por IFN α , IFN β , IFN ω , IFN κ e IFN ϵ ; el tipo II está

representado únicamente por el IFN- γ ; mientras que el tipo III contiene IFN λ 1, IFN λ 2, IFN λ 3 e IFN λ 4⁴².

Los IFN de tipo I desempeñan una función inmunomoduladora que integra los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Esto significa que la expresión de los IFN I se activa por medio del desencadenante de ácidos nucleicos a través de vías de señalización mediadas por los receptores tipo Toll (TLR). La unión de los IFN tipo I a sus respectivos receptores activa la cascada de señalización intracelular que involucra el eje JAK/STAT-transductor de señal de la quinasa Janus, lo que conduce a efectores estimulados de los sistemas innato y adaptativo⁴².

Se ha identificado que existe una asociación positiva entre los IFN de tipo I y el LES. Especialmente, se ha observado que los niveles sanguíneos de IFN tipo I se encuentran elevados en aproximadamente un 50 % de los pacientes con LES. Se ha estimado que un porcentaje aún mayor de estos pacientes presentan una sobreexpresión de genes relacionados con la señalización mediada por IFN tipo I en sus células sanguíneas periféricas⁴².

Esta evidencia sugiere que:

Los IFN de tipo I se generan principalmente en respuesta a la activación de receptores de reconocimiento de patrones de unión a ácidos nucleicos, como el TLR3/4/7/9 endosómico, la sintasa de monofosfato de guanosina cíclico-monofosfato de adenosina (cGMP-AMP) (cGAS), sensor citosólico, y los receptores tipo I del gen inducible por ácido retinoico (RIG), sensor de ácido ribonucleico (ARN), proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS).⁴¹ Estas vías de detección de ácidos nucleicos están crónicamente sobreactivadas en muchos pacientes con LES, y el papel de TLR7 en la

patogénesis del LES está bien establecido.⁴² Por ejemplo, se ha demostrado que la sobreactivación de la vía del estimulador de genes de IFN (STING) de cGAS es crucial en la autoinmunidad y la patogénesis del LES⁴².

Asimismo, los procesos que modifican el metabolismo de los ácidos nucleicos pueden desencadenar la producción de interferones tipo I. Además, los sensores citosólicos de ácidos nucleicos que participan en esta respuesta han sido ampliamente caracterizados por su papel fundamental en el desarrollo de LES⁴².

2.1.3 Epidemiología internacional

El LES es una enfermedad de carácter heterogéneo que se manifiesta con mayor frecuencia en el sexo femenino y con menor incidencia en la población pediátrica. Generalmente afecta a mujeres en el periodo comprendido entre la pubertad y la menopausia. Además, el LES se relaciona con un aumento en el riesgo de mortalidad prematura, aunque se ha observado una mejoría durante las últimas tres décadas. Este riesgo varía según el origen étnico de los pacientes⁴².

Los patrones étnicos del LES muestran que la enfermedad predomina en individuos no caucásicos. En Estados Unidos, su frecuencia es mayor entre las poblaciones afroamericanas, hispanas y asiáticas, en comparación con la población caucásica. En especial, los individuos de ascendencia africana, tanto aquellos que residen en América como en Europa, muestran una mayor incidencia del LES, así como una edad de aparición más temprana en comparación con personas de origen noroeste europeo^{39 y 42}.

Las poblaciones asiáticas muestran, en términos generales, un riesgo menor de desarrollar LES en comparación con las personas residentes en Estados Unidos. Sin embargo, se ha observado que ha incrementado progresivamente el LES entre los individuos de ascendencia china⁴².

La aparición de NL es una manifestación renal del LES; se reconoce como un importante factor predictor de mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes con LES de ascendencia africana, china o hispana presentan una mayor probabilidad de desarrollar NL y, en consecuencia, un incremento en la mortalidad asociada a la enfermedad. Los asiáticos tienen un menor riesgo regional de desarrollar LES que las personas que residen en Estados Unidos, pero se ha informado que la prevalencia de LES entre las personas de ascendencia china está aumentando⁴².

Las diferencias étnicas observadas entre los pacientes con LES pueden atribuirse a factores socioeconómicos distintos, a diferencias en la percepción y comprensión de la enfermedad, así como a variaciones en la susceptibilidad a infecciones y comorbilidades, en especial, las enfermedades cerebrovasculares. Además, también influyen la desigualdad en la disponibilidad de recursos médicos y la falta de uniformidad en la adherencia al tratamiento⁴².

2.1.4 Prevalencia global

En las últimas décadas, la prevalencia del LES ha aumentado en todos los países. Este aumento en la prevalencia se asocia principalmente a un mejor diagnóstico y a la disponibilidad de datos en registros internacionales. En la actualidad, se estima que la incidencia global del LES varía entre 0,3 y 23,2 casos por cada 100 000 personas al año,

dependiendo de la región geográfica⁴¹.

El LES afecta a por lo menos 5 millones de personas a nivel mundial. Sin embargo, la prevalencia varía según el área geográfica y el origen étnico. La incidencia y prevalencia del LES a nivel mundial cambia de manera significativa de acuerdo con la geografía, donde la mayor incidencia y prevalencia radica en América del Norte, mientras que África subsahariana y Australia presentan menores tasas³⁹.

América del Norte registra la mayor incidencia y prevalencia; África y Australia registran menores tasas. La incidencia actual del LES se estima en 6,73 casos por cada 100 000 habitantes al año en la población caucásica, y en aproximadamente 31,4 casos por cada 100 000 habitantes al año entre población afroamericana. Por otro lado, se registran cerca de 517 casos por cada 100 000 habitantes en personas de ascendencia negra estadounidense, frente a 134 casos por cada 100 000 habitantes en individuos caucásicos y europeos estadounidenses³⁹.

2.1.5 Distribución por sexo

Además de la edad y la etnia en la enfermedad, el género influye en el LES. A pesar de ser más dominante en la población femenina en edad fértil, entre los 15 y 44 años, su evolución se vuelve más complicada en la población masculina, lo que se atribuye a las discrepancias genómicas, entre otros factores. Esto transforma al LES en una enfermedad autoinmune diferenciada por género³⁹.

El LES se presenta principalmente en mujeres en edad reproductiva, con una predominancia femenina de 9:1, lo que transforma a esta patología en una de las enfermedades autoinmunes con mayor diferencia por sexo. La alta frecuencia de diagnóstico durante la etapa reproductiva sugiere una influencia hormonal en su patogénesis, además de implicar distintos desafíos médicos y psicosociales relacionados con la planificación familiar y el embarazo³⁹.

Más del 80 % de las enfermedades autoinmunes se manifiestan en mujeres, mientras que los hombres presentan una mayor incidencia de tumores sólidos en comparación con las mujeres. Las hormonas sexuales desempeñan un papel fundamental en este sesgo biológico en la respuesta inmunitaria y en la incidencia de la enfermedad. En general, los estrógenos se consideran inmunoestimulantes de las respuestas inmunitarias. Por otro lado, los andrógenos favorecen respuestas de tipo inmunosupresor o protector, lo que se asocia con una menor prevalencia de enfermedades autoinmunes⁴⁴.

Aunque la prevalencia del LES es menor en los hombres, estos presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones virales. Además, las variaciones hormonales que ocurren a lo largo de la vida influyen significativamente en las diferencias sexuales observadas en la enfermedad. Se ha evidenciado que las células inmunitarias en pacientes femeninas con LES tienen una presentación de antígenos monocitarios y un nivel sérico de IgG, en comparación con pacientes masculinos, lo que impulsa una respuesta humoral más intensa y contribuye a la mayor predisposición al LES en el sexo femenino⁴⁴.

Una de las evidencias más consistentes que respalda la influencia de las hormonas sexuales en el desarrollo del LES es la observación de que las mujeres con esta enfermedad experimentan exacerbaciones durante los periodos premenstruales y el embarazo. Además, las manifestaciones clínicas del LES se presentan con mayor frecuencia en mujeres que se

encuentran en la etapa de la vida en que los niveles de estrógeno y progesterona alcanzan su punto más elevado⁴⁴.

En las mujeres, el uso de fármacos que contienen estrógenos se ha asociado con una mayor predisposición al desarrollo de LES. En aquellas personas que ya padecen la enfermedad, los estrógenos se asocian con un incremento en el riesgo de reactivaciones o brotes. De manera interesante, se ha documentado un caso en el que la terapia hormonal cruzada con estrógenos en una mujer transgénero desencadenó una nefritis lúpica. Esto refuerza la evidencia del papel protagónico del estrógeno en la fisiopatología del LES⁴⁴.

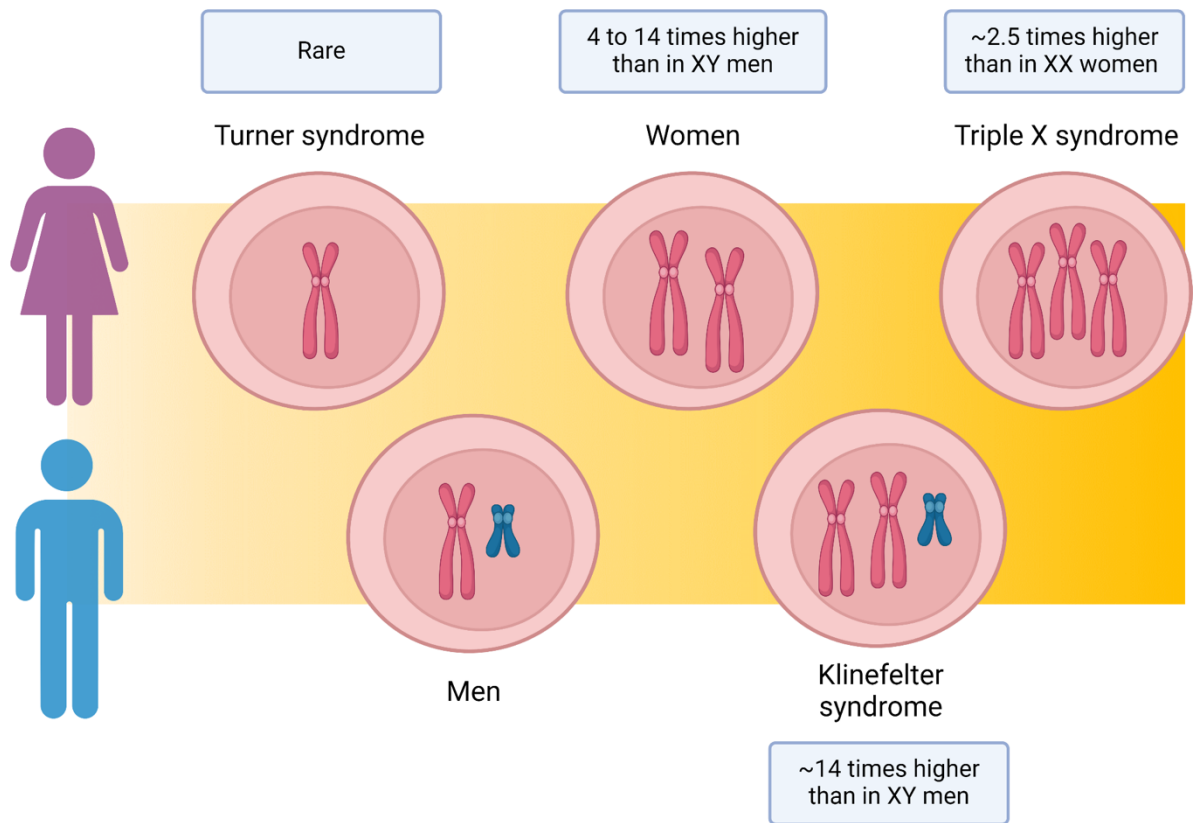
Las investigaciones han demostrado que las variaciones genéticas en los genes de los receptores de estrógeno (ER) podrían influir en la susceptibilidad al LES al modificar la expresión de citocinas, como los interferones de tipo I o el IFN- γ . Además, se ha observado que niveles elevados de IFN- α se asocian con una mayor expresión de ER- α . Esto sugiere la existencia de un circuito de retroalimentación entre la señalización de interferón y la del receptor de estrógeno en el LES⁴⁴.

Ambas vías, la del IFN como la del ER, cooperan para potenciar la activación de genes sensibles tanto a interferones como a estrógenos, amplificando la respuesta inmunológica en la enfermedad. En consecuencia, los niveles de hormonas sexuales femeninas parecen desempeñar un papel esencial en la patogénesis del LES y posiblemente en otras enfermedades autoinmunes, además de contribuir a las diferencias clínicas observadas entre sexos⁴⁴.

Los descubrimientos sugieren que la susceptibilidad al lupus puede involucrar un efecto de dosis génica de los cromosomas X, con algunos genes relacionados con la respuesta inmunitaria ligados al cromosoma X potencialmente implicados. La siguiente figura muestra cómo se ve relacionado el cromosoma X con la enfermedad⁴⁵.

Figura 3. Relación entre el número de cromosomas sexuales y la prevalencia del lupus eritematoso sistémico.

Lupus prevalence:



Fuente: Tomado de la referencia⁴⁵.

El LES muestra una marcada predisposición relacionada con el sexo. Se observa que las mujeres con cariotipo normal (46,XX) presentan una prevalencia de entre 4 y 14 veces mayor que los hombres con cariotipo típico (46,XY). En las aneuploidías de los cromosomas sexuales se evidencia un gradiente de riesgo que depende directamente del número de cromosomas X: los casos de LES asociados al síndrome de Turner (45,XO) son infrecuentes, mientras que los síndromes con cromosomas X adicionales, como el de Klinefelter (47,XXY) y el síndrome triple X (47,XXX), presentan una prevalencia significativamente mayor de LES en comparación con individuos con cariotipos normales⁴⁵.

2.1.6 Diagnóstico y manifestaciones clínicas principales

El lupus eritematoso sistémico se manifiesta con gran variabilidad clínica, desde síntomas leves hasta aquellos que pueden llegar a comprometer los órganos vitales. Al ser una enfermedad con bastante variabilidad de manifestaciones clínicas, presenta una mayor dificultad de diagnóstico y su manejo requiere una terapia individual para cada persona.

Para el diagnóstico del LES se debe categorizar según los criterios EULAR/ACR, donde se basa en la presencia obligatoria de anticuerpos antinucleares (ANA) con un título de $\geq 1:80$ en células HEp-2 o una prueba positiva equivalente. Una vez se cumple con este criterio, se suman otros puntos clínicos e inmunológicos. Para que se pueda diagnosticar a una persona con LES se debe tener al menos un criterio clínico y un total de 10 puntos o más en la suma de los criterios. Solo se debe contar el criterio que tenga el mayor puntaje, es decir, no se pueden sumar distintos criterios de un mismo dominio³⁹.

A continuación, la figura 4 ilustra de manera más clara los dominios clínicos y criterios utilizados para el diagnóstico de LES según la clasificación EULAR/ACR.

Figura 4. Dominios y criterios clínicos para Lupus Eritematoso Sistémico.

| Dominios y criterios clínicos | | |
|--------------------------------------|---|-------------|
| | Criterios | Peso |
| Constitucional | Fiebre | 2 |
| Hematológico | Leucopenia | 3 |
| | Trombocitopenia | 4 |
| | Hemólisis autoinmune | 4 |
| Neurosiquiátrico | Delirio | 2 |
| | Psicosis | 3 |
| | Convulsión | 5 |
| Mucocutáneo | Alopecia no cicatricial | 2 |
| | Úlceras orales | 2 |
| | Lupus cutáneo o discoide subagudo | 4 |
| | Lupus cutáneo agudo | 6 |
| Serosal | Derrame pleural o pericárdico | 5 |
| | Pericarditis aguda | 6 |
| Músculoesquelético | Participación conjunta | 6 |
| Renal | Proteinuria >0,5 g/24 h | 4 |
| | Nefritis lúpica clase II o V por biopsia renal | 8 |
| | Nefritis lúpica de clase III o IV por biopsia renal | 10 |
| | | |

Fuente: Elaboración propia 2025. Figura adaptada en base a la referencia³⁹.

Por consiguiente, se puede observar en la figura 5, para mayor comprensión, la representación de los dominios inmunológicos implicados en el LES, así como los criterios utilizados para su diagnóstico, de acuerdo con la clasificación EULAR/ACR. Esta manera resume de forma visual los parámetros que orientan la identificación y confirmación de la patología, facilitando la interpretación de los hallazgos que caracterizan la enfermedad.

Figura 5. Dominios inmunológicos y criterios de Lupus Eritematoso Sistémico.

| Dominios y criterios inmunológicos | Criterios | Peso |
|---|--|-------------|
| Anticuerpos antifosfolípidos | Anticuerpos anticardiolipina O Anticuerpos anti- β_2 GPI Anticoagulante lúpico | 2 |
| Proteínas del complemento | C3 bajo o C4 bajo C3 bajo y C4 bajo | 3 4 |
| anticuerpos específicos del LES | Anticuerpo anti-dsDNA O anticuerpo anti-smith | 6 |

Fuente: Elaboración propia 2025. Figura adaptada en base a la referencia³⁹.

El diagnóstico de la enfermedad puede resultar complejo en las fases iniciales, ya que en ese momento suelen manifestarse solo algunas de sus características clínicas. Esto puede incluir casos en los que los resultados son negativos para ANA, presentaciones raras de la enfermedad o afectación predominante de ciertos órganos, las cuales pueden ser severas y requieren tratamiento inmediato⁴⁶.

De modo que un resultado negativo en la prueba de ANA no descarta el diagnóstico de LES, ya que hasta un 20% de los pacientes pueden presentar valores negativos. Esto puede suceder de forma verdadera o falsa en distintas etapas de la enfermedad, aunque la frecuencia de lupus ANA negativo es considerablemente menor⁴⁶.

Algunas decisiones poco acertadas incluyen repetir la prueba de ANA una vez que ha sido positiva, realizar estudios serológicos con demasiada frecuencia en pacientes con la enfermedad en mejoría o inactiva, u omitir el análisis de orina en el control de laboratorio de rutina. Al igual que en otras patologías crónicas, los médicos a menudo no descartan causas

ajenas al LES al evaluar los síntomas del paciente, atribuyéndolos erróneamente a la enfermedad.

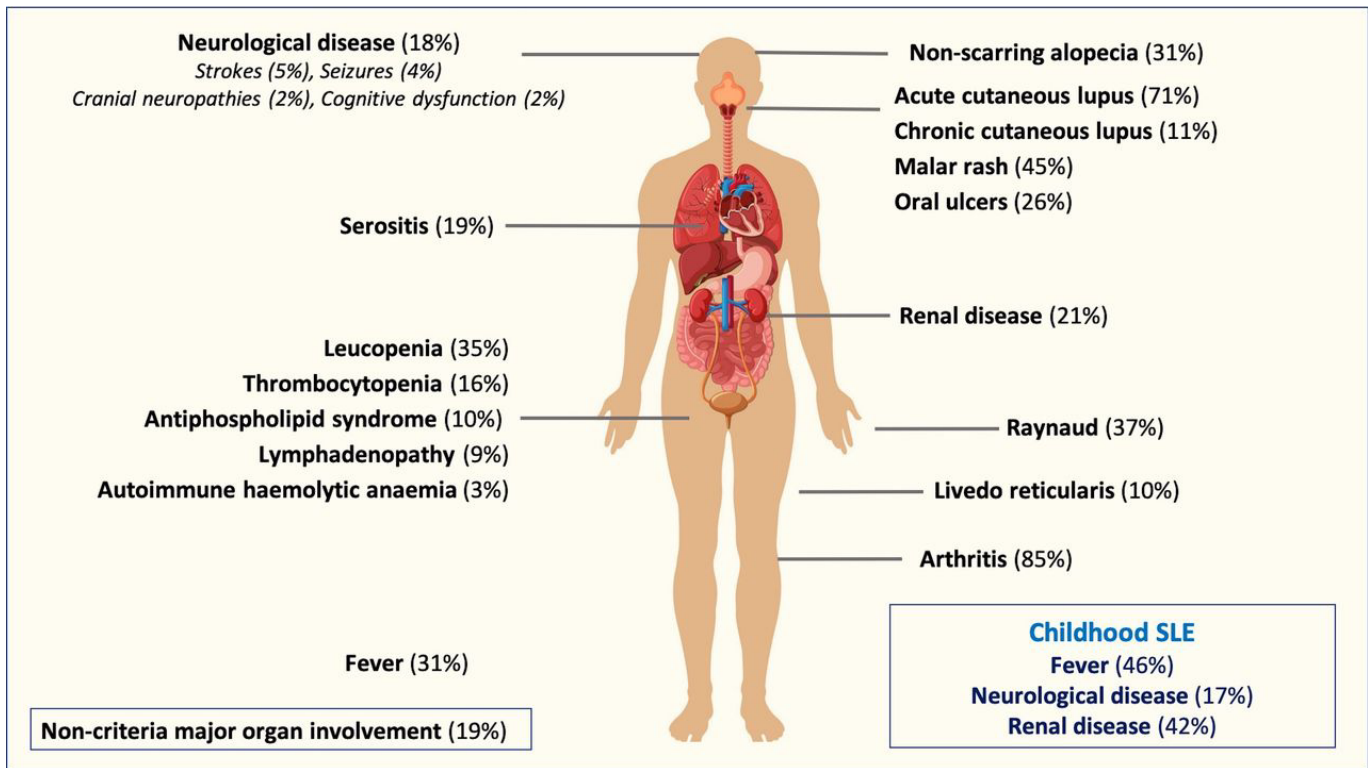
Dentro de los diferentes endotipos de LES se encuentran el LES de inicio en la infancia; el LES con predominio de órganos como el dermatológico; el musculoesquelético, denominado «rhuus»; el renal, neurológico y hematológico; y el lupus con síndrome antifosfolipídico y el síndrome de Sjögren. Estos dos últimos síndromes han recibido mayor atención debido a las diferencias en el pronóstico y tratamiento⁴⁶.

El LES de inicio infantil suele manifestarse con una mayor actividad al momento del diagnóstico. Este tiende a presentar formas más graves, por lo que requiere tratamientos más intensivos y, con el tiempo, acumula un mayor grado de daño orgánico. Por otro lado, la presencia del síndrome antifosfolipídico aumenta el riesgo de LES neuropsiquiátrico, así como de complicaciones trombóticas y obstétricas⁴⁶.

Del mismo modo, los pacientes que presentan púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, serositis, síndrome antifosfolipídico o síndrome de Sjögren tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar LES en comparación con controles emparejados. Estas condiciones pueden influir de manera variable en la evolución de la enfermedad⁴⁶.

A continuación, se presenta una figura que permite contextualizar la información descrita previamente de forma general, como un complemento al tema. Brinda una perspectiva más amplia que contribuye a una mejor comprensión de los distintos endotipos de la enfermedad

Figura 6. Principales manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico



Fuente: Tomado de la referencia⁴⁶.

2.1.7 Tratamiento farmacológico convencional

En la actualidad, los tratamientos más utilizados para el LES comprenden glucocorticoides, antipalúdicos e inmunosupresores. Por ejemplo, en los casos de afectación cutánea del LES, el tratamiento de primera línea incluye medicación local con glucocorticoides o inhibidores de la calcineurina, antipalúdicos como la hidroxicloroquina y terapia con esteroides sistémicos⁴⁷.

Aunque las terapias convencionales han demostrado una eficiencia considerable en el manejo del LES, existen desafíos importantes que limitan su efectividad. Se reconoce la necesidad de desarrollar y evaluar nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, se han introducido tratamientos dirigidos en el abordaje del LES, incluyendo terapias emergentes como agentes biológicos y fármacos de moléculas pequeñas dirigidos a distintas células inmunitarias⁴⁷.

Los glucocorticoides actúan rápidamente; sin embargo, tienen una mayor tendencia a presentar efectos secundarios graves. La hidroxiclороquina tiene un efecto lento, pero es segura y puede prevenir los brotes de LES. Los fármacos inmunosupresores se pueden utilizar para el manejo de una variedad más amplia de manifestaciones sistémicas. Se emplean tanto terapias convencionales como ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina A, metotrexato y tacrolimus, así como agentes biológicos, entre los cuales se incluyen rituximab y belimumab⁴⁷.

Actualmente, la hidroxiclороquina se considera el tratamiento de referencia para el LES, debido a su capacidad significativa para reducir la mortalidad en diversos grupos étnicos, salvo en los casos en que su uso esté contraindicado. Se emplea en el manejo del LES y en el lupus discoide; su acción terapéutica se basa en la modulación de la respuesta inmunitaria. Regula la función de los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos; además, inhibe la activación de los receptores tipo Toll en las células dendríticas⁴⁸.

Además de prevenir los brotes de lupus, la hidroxiclороquina aumenta la supervivencia en los grupos poblacionales y disminuye la actividad del lupus durante el embarazo sin efectos adversos para el feto. Asimismo, previene el daño orgánico irreversible, la destrucción ósea y la trombosis. La hidroxiclороquina es un medicamento estándar en el

tratamiento del LES, ya que su administración debe mantenerse durante toda la duración de la enfermedad. Este fármaco se suspende cuando se sospecha o se confirma retinopatía⁴⁸.

Los glucocorticoides se utilizan en el tratamiento del LES en una amplia gama de dosis, que van desde niveles bajos hasta altos. Las dosis altas pueden administrarse en forma de bolos cuando se presentan brotes de la enfermedad o existe compromiso de órganos diana, mientras que las dosis bajas se utilizan como terapia de mantenimiento para disminuir la actividad inflamatoria y la carga inmunológica⁴⁸.

El mecanismo de acción de los glucocorticoides involucra una vía genómica que abarca procesos de transrepresión y transactivación en el núcleo celular, así como una vía no genómica. Estos fármacos inducen inmunosupresión de manera generalizada y su uso conlleva diversos efectos adversos, por lo que se recomienda limitar su duración y dosis en la medida de lo posible⁴⁸.

La azatioprina se utiliza como un inmunosupresor clásico que contribuye a reducir la dosis necesaria de esteroides. Puede emplearse como tratamiento de mantenimiento en la nefropatía lúpica; asimismo, se utiliza durante los brotes de la enfermedad. Su uso se considera seguro durante el embarazo, aunque no se recomienda durante la lactancia⁴⁸.

En contraste, el metotrexato puede utilizarse como inmunosupresor cuando los glucocorticoides a dosis bajas no controlan la enfermedad, lo que ayuda a reducir la dosis de esteroides. El metotrexato tiene un mecanismo de acción antifolato. Este medicamento está indicado en pacientes que no responden adecuadamente a la hidroxiclороquina y en aquellos que presentan afectación cutánea y articular sin nefropatía⁴⁸.

A su vez, el micofenolato de mofetilo se ha consolidado como un fármaco de referencia en el tratamiento de la nefritis lúpica. También se utiliza en manifestaciones extrarrenales del lupus. Distintos estudios de alta calidad en pacientes con compromiso renal han demostrado que el micofenolato de mofetilo ofrece una eficacia comparable a la de la ciclofosfamida intravenosa y similar o incluso superior a la de la azatioprina en la terapia de mantenimiento⁴⁸.

Los beneficios del micofenolato de mofetilo se han observado en casos de afectación hematológica, lesiones cutáneas resistentes y artritis. En comparación con la ciclofosfamida, presenta una menor toxicidad, pero puede producir efectos adversos gastrointestinales y supresión medular. Además, aumenta la susceptibilidad a infecciones y, a largo plazo, su acción inmunosupresora puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer⁴⁸.

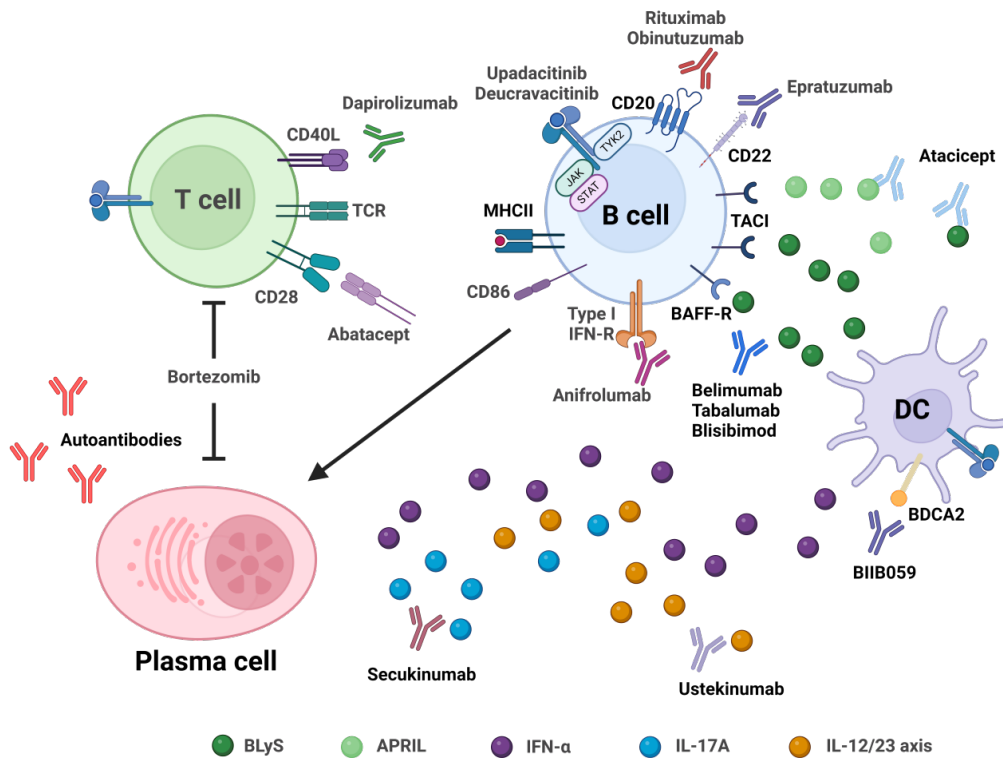
Cabe señalar que la ciclofosfamida es un agente alquilante que actúa directamente sobre el ADN. Induce la muerte de linfocitos activados y, al mismo tiempo, ejerce un efecto protector sobre los glomérulos. Entre sus principales efectos adversos se incluyen la leucopenia, el aumento de infecciones, la toxicidad vesical y una mayor probabilidad de desarrollar neoplasias. Se utiliza principalmente como terapia de inducción en los brotes de la enfermedad o en casos de compromiso de órganos diana, y se sustituye por otra terapia en el tratamiento de mantenimiento⁴⁸.

Los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus y la ciclosporina, se han empleado tradicionalmente como agentes inmunosupresores en el contexto del trasplante de órganos. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de las células T, modulando así la respuesta inmunitaria; además, contribuyen a disminuir la albuminuria y a mantener la función renal⁴⁸.

La detección temprana y la implementación de terapias dirigidas se han ido consolidando como un nuevo enfoque en el manejo del LES. Dado que los componentes del sistema inmunitario adaptativo, así como los del innato, presentan alteraciones en esta enfermedad, casi todas las células inmunes resultan en algún grado de desregulación, por lo que las estrategias terapéuticas específicas dirigidas a estas células tienen un potencial considerable para el tratamiento del LES⁴⁷.

Como se puede observar en la figura 7, en el LES varias células del sistema inmune generan señales, y los tratamientos biológicos y dirigidos actúan en puntos específicos de estas interacciones para controlar la enfermedad⁴⁷.

Figura 7. Blancos terapéuticos en células y mediadores inmunes en Lupus Eritematoso Sistémico.



Fuente: Tomado de la referencia ⁴⁷.

2.1.8 Limitaciones de la farmacoterapia tradicional

Diversos factores pueden influir en la actividad del lupus y en el daño orgánico asociado; entre ellos, el sexo, la edad, el nivel socioeconómico, la presencia de comorbilidades y el nivel educativo. Dentro de los elementos que contribuyen al daño orgánico irreversible destacan la edad avanzada al inicio de la enfermedad y los efectos adversos derivados del tratamiento, especialmente el uso prolongado de glucocorticoides. Asimismo, los esfuerzos por optimizar la atención del lupus en regiones como América

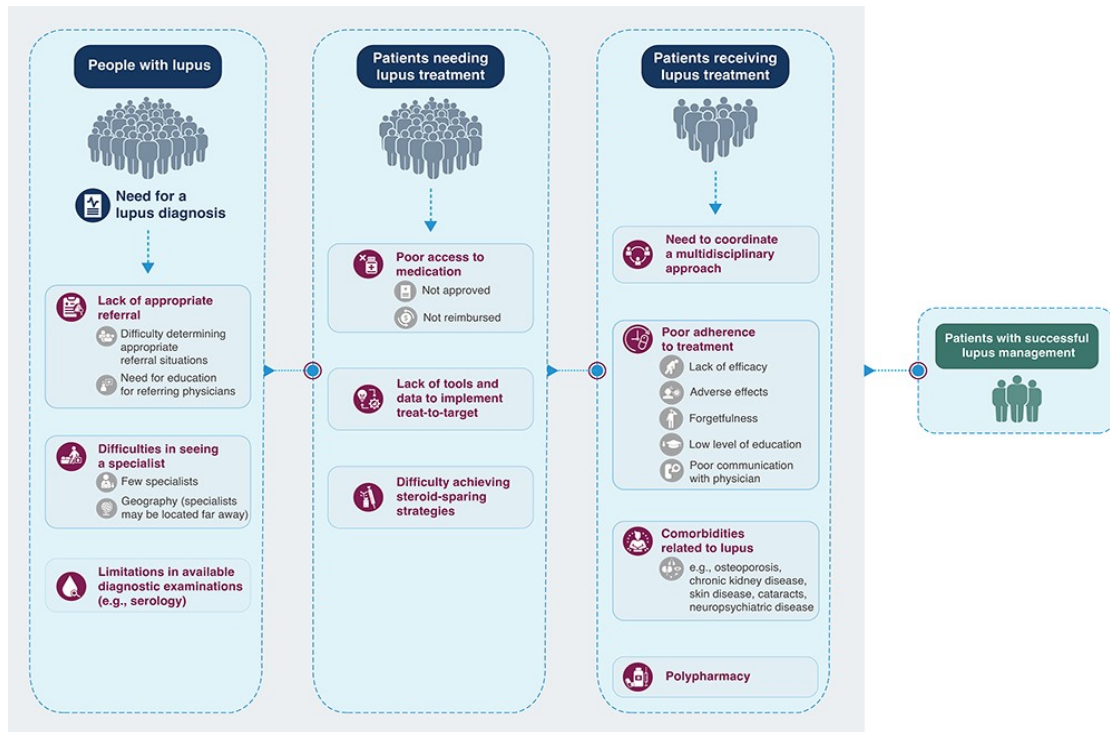
Latina, Oriente Medio y Asia-Pacífico enfrentan desafíos adicionales, condicionados por factores específicos de cada zona⁴⁹.

Dentro de sus limitaciones se encuentra la heterogeneidad en cuanto a las características biológicas y genéticas de las personas. Además, el tratamiento del lupus en los pacientes se ve afectado por las desigualdades en el estatus económico, ya que esto limita la atención médica en general, así como por la escasez de especialistas en lupus y otros factores sociales que impactan la enfermedad. Estas desigualdades y factores sociales se asocian con peores resultados en el tratamiento⁴⁹.

A esto se suma la baja adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, lo que conlleva malos resultados terapéuticos. Esto se ve influenciado por factores como los bajos recursos, el bajo nivel educativo, el olvido y la falta de voluntad. También se incluyen barreras relacionadas con la medicación, como la polifarmacia, la falta de información que justifique el tratamiento y el miedo a los efectos adversos. Asimismo, existen barreras directamente relacionadas con la enfermedad, como la falta de aceptación de padecer una enfermedad crónica⁴⁹.

La siguiente figura presenta un resumen de las principales barreras que dificultan la atención del lupus en las regiones antes mencionadas y expone los retos en su manejo.

Figura 8. Barreras para la atención del lupus en América Latina, Oriente Medio y Asia-Pacífico.



Fuente: Tomado de la referencia⁴⁹.

2.2 Fundamentos de la farmacogenómica y farmacogenética

2.2.1 Conceptos básicos

2.2.1.1 Farmacogenómica y farmacogenética

La farmacogenómica hace referencia a la influencia de la variabilidad genética en la respuesta a los medicamentos. Por otro lado, la farmacogenética se centra en la identificación de las personas que podrían obtener un mayor beneficio de un tratamiento en específico o en quienes se pueden evitar efectos secundarios perjudiciales. Ambas aportan a la medicina personalizada de precisión en términos de eficacia y seguridad⁵.

Mientras que la farmacogenética se enfoca en el estudio del ADN, la farmacogenómica amplía su alcance al analizar las bases moleculares y genéticas de las personas, incluyendo el ADN, el ARN y los productos de su expresión, así como su relación con la respuesta variable a fármacos. Desde una perspectiva global, conocida como “visión ómica”, se profundiza en los mecanismos moleculares de las enfermedades para comprender cómo interactúan los fármacos en el cuerpo humano⁵.

Por medio de este conocimiento es posible diseñar nuevas formulaciones que mejoren la eficacia de los medicamentos y, a su vez, reducir la toxicidad. Así, se adapta la terapia, el tipo de fármaco y el régimen de dosificación a las características específicas de cada paciente⁵.

Se calcula que existen aproximadamente 88 millones de variaciones en la secuencia del ADN de los genes, tanto entre individuos como entre diferentes poblaciones. De ese total, cerca de 85 millones son polimorfismos de un solo nucleótido. Estas variantes pueden presentarse tanto en el genoma germinal, conocidas como variantes germinales, como en el genoma específico de los tejidos, denominadas variantes somáticas⁵.

Las variantes germinales, que se encuentran presentes en todas las células, y las somáticas, que están limitadas a ciertas células, influyen en la síntesis de proteínas que determinan cómo se absorben y metabolizan los fármacos, lo que afecta su eficacia y seguridad. La farmacogenómica estudia ambas para poder predecir la respuesta y la toxicidad, y así optimizar los tratamientos. No todas las variantes son biomarcadores útiles, debido a que intervienen factores genéticos y ambientales⁵.

La farmacogenética y la farmacogenómica impulsan el desarrollo de nuevos fármacos y mejoran el uso de los ya existentes al considerar las variables genéticas en los ensayos clínicos. El estudio del genoma permite identificar dianas terapéuticas y marcadores genéticos relacionados con la respuesta a medicamentos. Esto facilita la validación de dianas, la detección de biomarcadores y la elección de fármacos más eficaces y seguros⁵.

2.2.1.2 Polimorfismos genéticos

De acuerdo con el National Human Genome Research Institute, el polimorfismo se define como:

El polimorfismo, en lo que se refiere a la genómica, es la presencia de dos o más formas variantes de una secuencia específica de ADN que puede producirse entre diferentes personas o poblaciones. El tipo más frecuente de polimorfismo implica la variación en un nucleótido único (también denominado polimorfismo de nucleótido único, o SNP). Otros polimorfismos pueden ser mucho más grandes y abarcar segmentos más largos de ADN⁵⁰.

De manera complementaria, el National Human Genome Research Institute también define el polimorfismo con una definición más exacta: se refiere a una posición del ADN donde existe una variación. La variante menos común está presente en al menos el uno por ciento de la población analizada. Esta frecuencia distingue a un polimorfismo de una variante rara, que puede encontrarse en solo una de cada mil personas⁵⁰.

Un polimorfismo tiene que ocurrir en al menos una de cada cien personas. Estas variaciones pueden consistir en el cambio de una sola base, por ejemplo, una C en lugar de una T, o en alteraciones más complejas, como un tramo entero de ADN que está presente o ausente. Estas últimas pueden denominarse variaciones en el número de copias, pero también se consideran polimorfismos. El término polimorfismo abarca todas las formas de diversidad genética dentro del genoma de una especie⁵⁰.

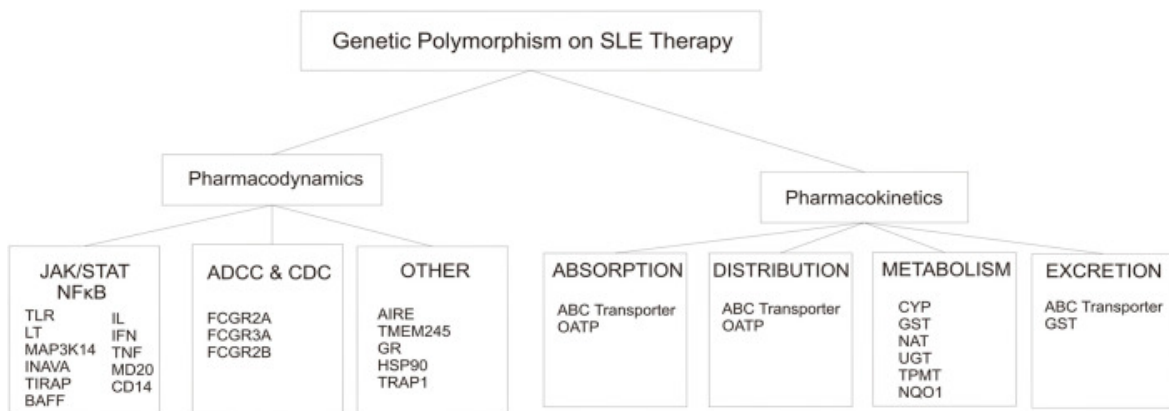
2.2.2 Polimorfismos genéticos asociados con efectos adversos en Lupus Eritematoso Sistémico

La enfermedad de LES está fuertemente relacionada con factores genéticos que influyen en su desarrollo, así como en su respuesta terapéutica. Las variaciones genéticas o polimorfismos en genes asociados con la farmacocinética, a través de enzimas metabolizadoras y proteínas transportadoras, y con la farmacodinámica, mediante proteínas diana, pueden provocar diferencias en la respuesta clínica de los pacientes. Es por eso que diseñar tratamientos adaptados al perfil genético individual de cada paciente permite obtener terapias más eficaces y seguras para el LES⁵¹.

Los polimorfismos afectan la farmacocinética, ya que modifican la cantidad de fármaco que logra llegar al sitio de acción. Por otro lado, los polimorfismos relacionados con la farmacodinámica alteran la sensibilidad individual a los medicamentos. Los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) dependen de distintas proteínas, cuyos genes pueden presentar variantes que alteren la expresión, la especificidad del sustrato o la actividad de transporte⁵¹.

Es importante la identificación y el mapeo de los polimorfismos asociados con la respuesta farmacológica en el LES, de manera que se optimice el tratamiento de la enfermedad autoinmune, ya que permiten minimizar los efectos adversos y, al mismo tiempo, mejorar la eficacia terapéutica. En la siguiente figura se observan los polimorfismos genéticos implicados en la alteración de la farmacodinámica y la farmacocinética en la terapia del LES⁵¹.

Figura 9. Clasificación de los polimorfismos genéticos que influyen en la farmacodinámica y farmacocinética de los tratamientos para el LES.



Fuente: Tomado de la referencia⁵¹.

2.2.3 Evolución de la farmacogenómica en el Lupus Eritematoso Sistémico

En los últimos años, la genómica enfocada en el LES ha evolucionado de manera significativa, evidenciándose avances en epigenética y epitranscriptómica que contribuyen al entendimiento de las variaciones genéticas y las modificaciones del ARN, así como a su influencia en la fisiopatología y la respuesta al tratamiento de esta enfermedad⁵².

En un principio, las investigaciones sobre el LES se centraban mayoritariamente en los factores genéticos asociados a la predisposición de la enfermedad. Sin embargo, investigaciones recientes demuestran cómo los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los cambios en los ARN no codificantes, entre otros hallazgos de importancia, desempeñan un rol relevante en la alteración del equilibrio inmunológico que caracteriza al LES⁵².

No obstante, trasladar estos descubrimientos a la práctica clínica presenta limitaciones, ya que las modificaciones epitranscriptómicas son difíciles de medir con precisión. Además, desarrollar fármacos que logren selectividad por un tipo específico de modificación de ARN es realmente complejo. A pesar de estas limitaciones, la farmacogenómica continúa evolucionando dentro del campo de la medicina de precisión, que abarca la genética, la epigenética, la epitranscriptómica y los tratamientos personalizados⁵².

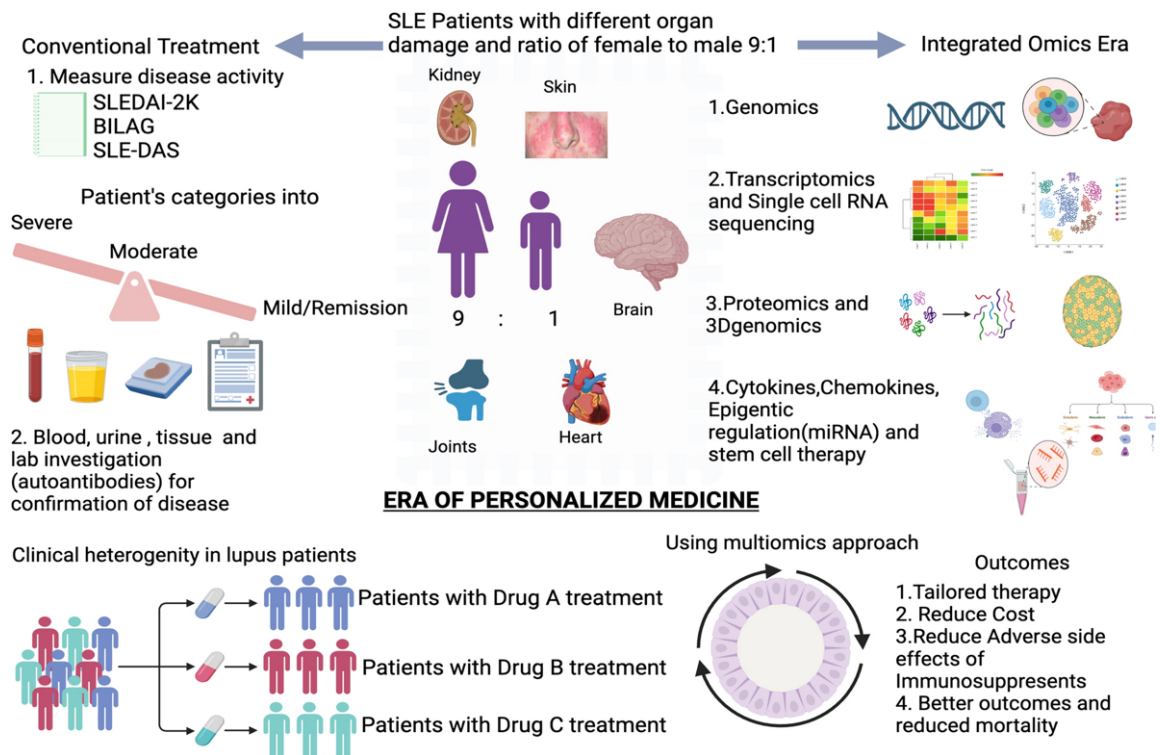
Estas nuevas áreas emergentes permiten comprender mejor la heterogeneidad clínica de los pacientes y avanzar hacia terapias más dirigidas, con ventajas como la disminución de costos, la mejora en la respuesta al tratamiento y la reducción de la mortalidad, entre otras. Esto se puede observar en la figura 10, que muestra las diferentes manifestaciones clínicas y el abordaje convencional de la enfermedad frente a la era molecular y la medicina personalizada⁵².

En primer lugar, se muestra el tratamiento convencional, que incluye la medición de la actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K, BILAG, SLE-DAS), la categorización de los pacientes en leve, moderado, severo o en remisión, y el uso de pruebas de laboratorio mediante muestras de sangre, orina y tejido. Se representa la enfermedad de LES con

afectación en órganos como el riñón, la piel, el cerebro, las articulaciones y el corazón, y se refleja la proporción de la enfermedad en cuanto a sexo, siendo (mujer:hombre) de 9:1⁵².

Se ilustra la era ómica, que integra elementos como la genómica, la transcriptómica y la secuenciación de ARN unicelular, la proteómica y la genómica 3D, además de citocinas, quimiocinas, regulación epigenética (miRNA) y la terapia con células madre. En la parte inferior de la imagen se observan tres grupos de pacientes tratados con distintos fármacos, lo que representa la heterogeneidad clínica en pacientes con LES. Por último, se enlistan los resultados esperados, como la terapia personalizada, la reducción de costos, la disminución de efectos adversos de los inmunosupresores y mejores desenlaces con menor mortalidad⁵².

Figura 10. Evolución de la terapia convencional frente a la era ómica en Lupus Eritematoso Sistémico.



Fuente: Tomado de la referencia⁵².

2.3. Biomarcadores farmacogenómicos en Lupus Eritematoso Sistémico

En los últimos años, los biomarcadores se han utilizado de manera extensa para el diagnóstico, la predicción, la evaluación y el manejo del LES, así como para otras enfermedades. Los biomarcadores sirven para monitorear la progresión de la enfermedad antes, durante y después del diagnóstico, ayudando a determinar la etapa, la clasificación y las opciones terapéuticas iniciales, así como a evaluar la respuesta al tratamiento, las terapias complementarias o la recurrencia de la enfermedad⁵³.

Para los pacientes con LES, la eficacia terapéutica y el pronóstico dependen en gran medida de un seguimiento estricto y un tratamiento precoz. Los biomarcadores fiables para el LES pueden brindar información en distintas etapas de la evolución de la enfermedad, desde un diagnóstico preciso y un tratamiento temprano en la fase inflamatoria, hasta la evaluación del daño orgánico terminal o de la respuesta al tratamiento que están presentando los pacientes⁵³.

Pese a ello, debido a la complejidad de la patología y la heterogeneidad clínica del LES, resulta complicado identificar y desarrollar biomarcadores específicos, por lo que ningún biomarcador por sí solo puede considerarse definitivo para el lupus. Frente a estos desafíos, la aplicación de enfoques ómicos, junto con metaanálisis, modelos matemáticos, la integración de múltiples biomarcadores y el uso de herramientas computacionales avanzadas para analizar grandes volúmenes de datos, representa una estrategia prometedora para la identificación y evaluación de nuevos biomarcadores en el LES⁵³.

2.3.1. Clasificación de biomarcadores

Los biomarcadores se clasifican según el tipo de muestra biológica y la función que desempeñan; se incluyen indicadores plasmáticos, séricos, urinarios y tisulares, entre otros. La categorización de los biomarcadores permite identificar de manera más detallada la actividad inflamatoria, el daño orgánico y la respuesta al tratamiento en diferentes manifestaciones de la enfermedad, como la nefritis lúpica y la afectación neuropsiquiátrica, cutánea o cardiovascular⁵³.

En la nefritis lúpica, los principales biomarcadores son plasmáticos, séricos y urinarios. Entre los biomarcadores plasmáticos destacan C4d, C3dg, MAC y TNF-RI. También se incluyen biomarcadores séricos como IL-23, IL-32, β 2-microglobulina, cistatina C, MPO-ADN, VSIG4 y salusina-B. En la orina, se han identificado Gal-3BP, CD163, ARNts exosomales, PCR modificada, u-KIM-1, sSTREM-1 y lncRNA (CASC2, MALAT1, TUG1). Estos biomarcadores se utilizan para el diagnóstico, la evaluación de la actividad de la enfermedad y la detección de daño renal⁵³.

En el lupus neuropsiquiátrico, se han identificado biomarcadores séricos y del líquido cefalorraquídeo, como IL-6, IgG/IgM, anti- β 2GPI, sNfL, proteína P antirribosómica, α -Klotho y HMGB1. Su aplicación clínica incluye el diagnóstico diferencial del LES con manifestaciones neurológicas y la monitorización de la actividad del lupus neuropsiquiátrico⁵³.

En el caso de las lesiones cutáneas, los biomarcadores relevantes son séricos y tisulares, tales como ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, proteína P antirribosómica, lectina 3 antigalactosa,

Ro52, IFN- α e IFN- γ , empleados para evaluar la progresión de lesiones cutáneas hacia formas sistémicas y para valorar la actividad inflamatoria local.

En cuanto a la afectación cardiovascular del LES, se incluyen biomarcadores séricos y celulares, como moléculas de adhesión celular, CD4+ CXCR3+ e IFN- α , utilizados para predecir el riesgo cardiovascular, monitorizar la aterosclerosis y detectar disfunción endotelial⁵³.

2.3.2 Biomarcadores clásicos en Lupus Eritematoso Sistémico

Son fundamentales los biomarcadores tradicionales en el diagnóstico y en el seguimiento del curso de la enfermedad de LES. Se destacan los anticuerpos, como los anti-dsDNA, que se relacionan con la enfermedad en general y, en particular, con la nefritis lúpica. Por otro lado, los anti-Sm son menos sensibles, pero presentan una alta especificidad para el diagnóstico de LES, lo que convierte a estos anticuerpos en biomarcadores confirmatorios de gran importancia. Asimismo, se utilizan componentes del sistema del complemento, como C3 y C4, que actúan como marcadores indirectos de la actividad de la enfermedad; la disminución en sus niveles refleja el consumo debido a los complejos inmunes que se forman, lo que evidencia la activación del sistema inmunológico y la presencia de daño en los tejidos⁵⁴.

El LES tiene una patogénesis compleja, puede dañar diversos órganos y presentar signos clínicos variados; por lo tanto, un biomarcador específico puede reflejar solo un aspecto concreto de la enfermedad, pero no ser útil para mostrar su estado global. Por ello, se necesitan biomarcadores inmunológicos más robustos para comprender mejor la enfermedad en las personas con LES. Dado que ningún biomarcador por sí solo es

suficientemente sensible y específico para el LES, la combinación de múltiples biomarcadores y modelos matemáticos constituye una buena opción para su evaluación⁵⁴.

Encontrar un biomarcador ideal para el LES es complejo, ya que debe reunir las siguientes características, de acuerdo con Yu, Nagafuchi y Fujio:

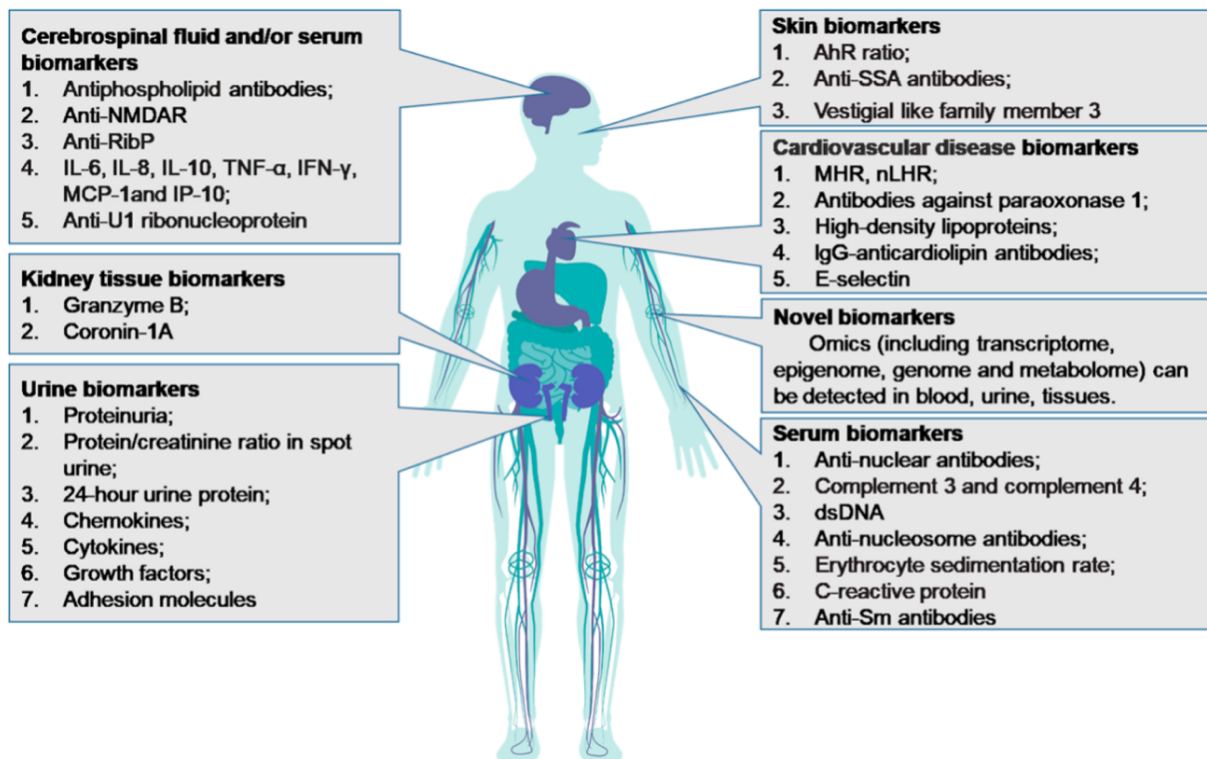
- (1) Reflejar la fisiopatología subyacente o el objetivo del tratamiento;
- (2) ser fiable, válido y presentar un alto valor predictivo, así como alta sensibilidad y especificidad;
- (3) permitir el seguimiento de la actividad o los brotes del LES;
- (4) poder medirse de forma fiable en tejidos, células o fluidos, sin verse influido por otros factores o comorbilidades; y
- (5) ser estable, reproducible, fácilmente detectable y estar disponible en la mayoría de los laboratorios a un coste razonable. Cabe señalar que la reproducibilidad y la fiabilidad pueden verse afectadas por errores de laboratorio, técnicas específicas o cambios en el almacenamiento. Debido a que el LES puede causar daño a varios órganos, tiene una patogénesis compleja y muestra manifestaciones clínicas heterogéneas, un biomarcador particular puede reflejar solo un aspecto específico del LES, pero no ser útil para reflejar el estado de la enfermedad en su conjunto⁵⁴.

En la figura 11 se muestran marcadores biológicos frecuentes para el LES y sus lugares de medición en personas que padecen la enfermedad. Dentro de estos se encuentran:

Cociente AhR: cociente del receptor de hidrocarburos arílicos en células Th17 respecto al de las células Treg; anti-NMDAR: anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato; anti-RibP: anticuerpos contra proteínas ribosómicas; anti-SSA: anticuerpos contra el síndrome de Sjögren A; dsDNA: ADN bicatenario; IgG: inmunoglobulina G; IFN: interferón; IL: interleucina; IP-10:

proteína 10 inducible por IFN- γ ; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1; MHR: cociente de monocitos/colesterol de lipoproteínas de alta densidad; nLHR: cociente de granulocitos de baja densidad/colesterol de lipoproteínas de alta densidad; PON1: anticuerpos contra la paraoxonasa 1; Sm: Smith; TNF: factor de necrosis tumoral⁵⁴.

Figura 11. Biomarcadores comunes para Lupus Eritematoso Sistémico y sus sitios de medición en los pacientes.



Fuente: Tomado de la referencia⁵⁴.

2.3.3 Biomarcadores emergentes con validación clínica en Lupus Eritematoso Sistémico

Investigaciones actuales muestran evidencia de que los CB-CAP, al combinarse con autoanticuerpos clásicos, aumentan la sensibilidad diagnóstica del lupus eritematoso sistémico (LES). Los CB-CAP han mostrado mayor sensibilidad (62%) que los niveles bajos de C3/C4 (38%) y una especificidad del 88% en un grupo de más de 1000 pacientes con LES y 1400 controles, lo que los convierte en herramientas diagnósticas más confiables. Además, la actividad clínica de la enfermedad está relacionada con los niveles de CB-CAP, lo que los hace útiles no solo para el diagnóstico, sino también para el monitoreo del paciente⁵⁵.

Por otro lado, se ha demostrado que la expresión de SIGLEC1 en monocitos es un biomarcador sensible para la evaluación de la actividad de la enfermedad en el lupus infantil. A diferencia de los cambios en C3, C4 y los anticuerpos contra el ADN bicatenario, únicamente Δ SIGLEC1 se relacionó con la mejoría o el empeoramiento de la actividad de la enfermedad, evaluada mediante cambios en el índice SLEDAI-2K⁵⁶.

Asimismo, se han establecido biomarcadores a partir de investigaciones moleculares y metabolómicas, con énfasis en la firma molecular del interferón tipo I (IFN-1), basada en la expresión de genes inducidos por interferón. Esta firma se asocia con fenotipos clínicos específicos en pacientes con LES, así como con un aumento de la actividad de la enfermedad y su potencial utilidad como predictor de resultados clínicos⁵⁷.

Los cuatro genes inducidos por interferón tipo I más utilizados para determinar la firma de IFN-1 son *IFI27*, *IFI44*, *IFI44L* y *RSAD2*. Otros genes inducidos por interferón (IFIG), empleados con menor frecuencia, incluyen *IFIT1*, *LY6E*, *MX1*, *EPSTI1*, *OAS3*, *OAS1*, *ISG15*, *PRKR*, *SIGLEC1* y *HERC5*. Los subconjuntos de leucocitos asociados a la firma de IFN-1

incluyen linfocitos B CD19⁺, linfocitos T CD3⁺ CD4⁺ y células mieloides CD33⁺, los cuales se encuentran presentes en muestras de sangre periférica de pacientes con LES⁵⁸.

De igual manera, la uVCAM-1 se considera un biomarcador confiable que refleja con precisión la actividad de la enfermedad renal. Es de utilidad para la evaluación puntual de pacientes con nefritis lúpica, así como para el seguimiento durante el tratamiento. Ha demostrado un rendimiento comparable o incluso superior al de algunos biomarcadores tradicionales, y su uso combinado con estos puede incrementar la sensibilidad diagnóstica para detectar nefritis lúpica activa⁵⁹.

2.3.4 Biomarcadores en investigación para Lupus Eritematoso Sistémico

Se han identificado genes con patrones de expresión alterados en personas que padecen lupus eritematoso sistémico (LES). Entre estos biomarcadores emergentes validados clínicamente se encuentra el gen *ABCBI*, el cual está presente en diversas células inmunitarias, como linfocitos y monocitos. Su función principal se relaciona con la expulsión de moléculas inflamatorias, y se ha observado una expresión reducida en pacientes con LES. De forma similar, el gen *CD247*, que forma parte del complejo receptor de antígeno de las células T, también presenta una expresión disminuida; esta reducción se asocia con una menor actividad de las células T, contribuyendo a la disfunción inmunológica característica de la enfermedad⁶⁰.

El gen *KIR2DL3*, al igual que los genes anteriores, muestra una expresión reducida en pacientes con LES. Este gen es responsable de regular tanto los linfocitos T como las células asesinas naturales (NK), y su comportamiento se ha asociado con diversas enfermedades autoinmunes, lo que resalta su importancia como marcador potencial. Por otro lado, el gen

MX2 presenta un aumento en su expresión en el LES. Este gen es inducido por interferón y posee propiedades antivirales e inmunorreguladoras; su sobreexpresión puede estar vinculada con la activación persistente del sistema inmunológico en estos pacientes⁶⁰.

En conjunto, estos genes presentan patrones de expresión distintivos en pacientes con LES en comparación con individuos sanos. Están relacionados con vías inmunológicas clave que influyen en la inflamación y el daño orgánico, y han sido validados mediante análisis bioinformáticos, algoritmos de aprendizaje automático y pruebas de laboratorio. Aunque estos biomarcadores muestran un importante potencial clínico y han sido validados en estudios preliminares, aún se requieren más investigaciones, tanto a nivel experimental como clínico, para confirmar su utilidad en la práctica médica⁶⁰.

2.3.5 Relación biomarcadores – farmacoterapia

2.3.5.1 Ejemplos de cómo guían la dosificación y elección de fármacos

La farmacocinética incluye procesos como absorción, metabolismo y excreción; por otro lado, la farmacodinámica hace referencia a la diana de los inmunodepresores. Tanto la farmacocinética como la farmacodinámica se ven alteradas por biomarcadores genéticos como los polimorfismos en genes de metabolismo de fármacos en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se puede ver en el ejemplo de variantes en *TPMT* que modulan la toxicidad de la azatioprina; polimorfismos en *CYP3A5*, *ABCB1*, *UGT1A9* y *UGT2B7* afectan niveles de micofenolato, tacrolimus, ciclosporina y otros fármacos⁶¹.

En la enfermedad de LES estos polimorfismos pueden utilizarse como herramientas predictoras para determinar la dosis inicial del medicamento, y permiten diferenciar entre las

opciones terapéuticas cuál sería la más indicada, como por ejemplo optar por micofenolato en lugar de azatioprina si se tiene un metabolismo más lento⁶¹.

Además, los estudios recientes muestran que los pacientes con el genotipo *CYP3A5* *3/*3 metabolizan más lentamente el tacrolimus, por lo que requieren dosis menores, mientras que los portadores del alelo funcional *CYP3A5* *1 necesitan dosis más altas para alcanzar concentraciones terapéuticas. De manera similar, las variantes *UGT1A9* 622T>C y *UGT2B7* 802T>C incrementan la depuración del micofenolato mofetilo, lo que puede reducir su eficacia si no se ajusta la dosis⁶¹.

Por otra parte, los polimorfismos *ABCC2* y *SLCO1B1* modifican la biodisponibilidad y eliminación de inmunosupresores, afectando la exposición plasmática al fármaco y, por tanto, la respuesta clínica. En el caso de *NUDT15* 415C>T, la presencia de esta variante se asocia con un alto riesgo de mielotoxicidad, lo que puede justificar la reducción de dosis o el cambio de tratamiento a un inmunosupresor alternativo⁶¹.

2.4. Medicina personalizada en Lupus Eritematoso Sistémico

2.4.1. Concepto de medicina de precisión

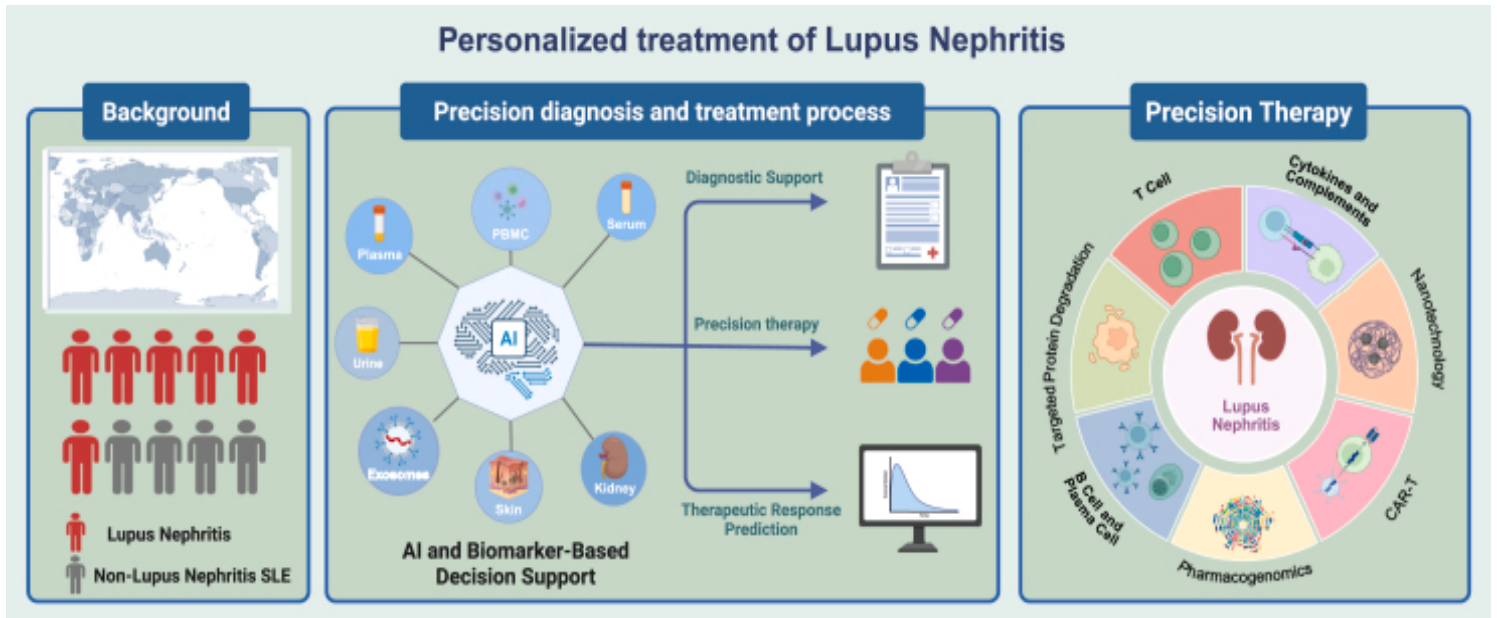
La medicina de precisión abarca datos de secuenciación genética y su estudio profundo; además, implementa el análisis fenotípico y la clasificación de subgrupos de enfermedades. Gracias a estas herramientas, se proporcionan nuevos conocimientos sobre enfermedades autoinmunes⁶².

La medicina de precisión ha sido un objetivo principal en los avances médicos, científicos y tecnológicos, específicamente en las tecnologías de secuenciación, ya que la variabilidad individual en el tratamiento de enfermedades se ha vuelto más predominante. Con la evolución de la medicina de precisión, los enfoques diagnósticos y terapéuticos han pasado de pruebas aisladas a evaluaciones multidimensionales con enfoques integrales⁶².

Asimismo, la tecnología de inteligencia artificial (IA), por medio de minería profunda y la combinación de conjuntos de datos masivos y multidimensionales, tiene la capacidad de identificar pequeñas modificaciones que los procedimientos convencionales podrían pasar por alto, lo que permite realizar diagnósticos más exactos y prevenir riesgos, asegurando que cada paciente tenga un régimen de tratamiento adecuado a sus características⁶².

En la figura 12 se ilustra la aplicación de la medicina de precisión en el LES. Se utiliza la nefritis lúpica, una de las manifestaciones más severas del LES, como ejemplo, con el fin de mostrar la integración de biomarcadores, inteligencia artificial y terapias dirigidas, adaptadas a las características biológicas de cada paciente, lo que permite optimizar tanto el diagnóstico como el tratamiento.

Figura 12. Sinergia tridimensional de biomarcadores moleculares, inteligencia artificial y terapias dirigidas para el diagnóstico y tratamiento precisos de la nefritis lúpica.



Fuente: Tomado de la referencia ⁶².

La figura representa el enfoque moderno de la medicina de precisión aplicada a la enfermedad de LES. Se observa la heterogeneidad de la enfermedad de lupus en las personas, evidenciada por la diferencia entre pacientes con nefritis lúpica y aquellos pacientes con LES sin ningún tipo de afección renal, presentando la diversidad clínica⁶².

Posterior a esto, se muestra una de las fases más esenciales de la medicina de precisión, ya que en esta etapa se utilizan múltiples fuentes biológicas como el plasma, suero, células mononucleares periféricas (PBMC), orina, piel, riñón y exosomas como biomarcadores. Estos biomarcadores, por consiguiente, pasan a ser examinados por medio de herramientas, lo que permite realizar diagnósticos con mayor especificidad mediante estos sistemas y

herramientas para determinar terapias personalizadas y predecir la reacción ante el tratamiento⁶².

Finalmente, se presentan las distintivas estrategias de precisión terapéutica derivadas de los biomarcadores aportados y del conocimiento biomolecular de la enfermedad analizada. Los posibles tratamientos, en base a los biomarcadores, se enfocan en terapias dirigidas a linfocitos T y B, inhibición de citocinas y complemento, farmacogenómica, nanomedicina, terapia génica y CAR-T. Estas estrategias plantean cómo se adapta el tratamiento a la individualidad de las características de cada paciente, a su perfil genético e inmunológico, ampliando el esquema terapéutico y brindando opciones para implementar una terapia uniforme para cada persona⁶².

La figura resume un modelo convencional de tratamiento basado en la evidencia hacia un modelo de medicina personalizada en LES, donde se integran distintos elementos, como el uso de herramientas como los biomarcadores, los cuales se utilizan para el diagnóstico y para optimizar la eficacia terapéutica⁶².

2.4.2 Monitorización terapéutica en Lupus Eritematoso Sistémico

La monitorización terapéutica ha sido de mayor interés recientemente debido a la heterogeneidad en la respuesta a los fármacos en el LES. Por lo que la monitorización se vuelve un instrumento que permite optimizar la dosificación y mejorar los resultados clínicos. Por lo que:

La monitorización farmacológica es importante cuando existen factores farmacocinéticos complejos o relacionados con el paciente (p. ej., control genético del metabolismo, adherencia al tratamiento, obesidad, insuficiencia renal, hepatopatía, género o etnia) que afectan el efecto terapéutico o tóxico. En campos no reumatológicos, como la neurología y la gastroenterología, la monitorización farmacológica goza de mayor aceptación⁶³.

De modo que la monitorización terapéutica de los fármacos tiene como objetivo principal optimizar la terapia, logrando alcanzar una máxima eficacia terapéutica y reduciendo al mínimo posible los efectos adversos. En otras palabras, se trata de buscar una adaptación del tratamiento a las necesidades especiales de cada paciente, sabiendo que no todos van a tener una respuesta similar a una misma dosis de fármaco. Por lo que esta práctica genera un enfoque más humano y personalizado, centrándose en la seguridad y bienestar del paciente⁶³.

Existen estudios donde se demuestra que existe un riesgo de toxicidad en la retina más alto de lo que realmente se creía debido al uso de hidroxiclороquina (HCQ), por lo que se implica prestar más atención a la seguridad en cuanto al tratamiento; así mismo, ajustar dosis o tener precauciones en cuanto a la duración del tratamiento para prevenir posibles daños o efectos secundarios en la visión⁶⁴.

Por lo que se sugiere hacer una monitorización constante de los niveles de hidroxiclороquina (HCQ) en sangre, con el fin de guiar, ajustar y establecer con mayor precisión la dosis óptima para cada paciente. De esta manera, es posible evaluar con mayor exactitud la falta de adherencia al tratamiento farmacológico, basándose en estudios que sugieren que los niveles de HCQ en sangre completa pueden reflejar la adherencia del

paciente al tratamiento prescrito, lo que permite una mejor supervisión y control del manejo terapéutico⁶⁴.

Bien es cierto que no es tan práctico establecer una recomendación general para hacer una monitorización de los niveles sanguíneos de hidroxiclороquina debido a la falta de recursos necesarios para implementar este procedimiento como parte de una rutina terapéutica; pero, en los lugares donde esté disponible esta tecnología y se tengan los medios adecuados para realizar el procedimiento, puede ser una herramienta valiosa para tener una guía al realizar ajustes de dosis, optimizar la eficacia y la seguridad del tratamiento⁶⁴.

Aunque la hidroxiclороquina presenta un gran potencial, no se ha incorporado su monitorización de manera rutinaria en la práctica clínica del LES, principalmente por la ausencia de valores de referencia clínicos estandarizados. Para superar esta limitación, es esencial desarrollar estudios clínicos que brinden información sobre la dosis, la frecuencia, la administración terapéutica y la adherencia al tratamiento; así se asegura la uniformidad en el manejo de la enfermedad⁶⁵.

La determinación de las concentraciones permitiría reducir la variabilidad y clarificar la relación entre el fármaco y la respuesta clínica. Una vez validada, la monitorización de la hidroxiclороquina podría transformar el enfoque tradicional de dosificación basado en el peso corporal hacia una estrategia de medicina personalizada, optimizando los resultados a largo plazo en pacientes con LES⁶⁵.

Como otro ejemplo en donde se puede aplicar la utilización del monitoreo terapéutico es en el embarazo de pacientes con LES, ya que hallazgos han demostrado que estas pacientes

presentan un mayor riesgo en cuanto a morbilidad materna y fetal, principalmente cuando la enfermedad se encuentra activa⁶⁶.

Existe ausencia de pruebas que apoyen la monitorización en este contexto, lo que se ve reflejado por medio de niveles subterapéuticos y la falta de adherencia observada, lo que impacta negativamente el manejo de la enfermedad y los resultados materno-fetales. Por lo tanto, la incorporación de la supervisión de los medicamentos presenta una oportunidad de adaptar las propiedades farmacocinéticas de cada paciente para progresar hacia un modelo de medicina de precisión en el manejo del lupus eritematoso sistémico⁶⁶.

De este modo, la incorporación del monitoreo terapéutico durante el embarazo en pacientes con LES permitiría, según las variaciones fisiológicas de esta etapa, optimizar la dosificación de los fármacos, permitiendo prevenir complicaciones tanto para la madre como para el feto. Es de importancia individualizar el tratamiento para favorecer el control de la enfermedad, agregando a esto la monitorización farmacológica como refuerzo para realizar un abordaje integral de la enfermedad durante el embarazo⁶⁶.

En definitiva, la monitorización terapéutica de los fármacos se basa en que existe una correlación entre los niveles de fármacos y los resultados terapéuticos en base a su eficacia y seguridad, recordando siempre que entre individuos existe variabilidad en el metabolismo de los fármacos, siendo esta la farmacocinética, así como en el alcance y el tiempo de la respuesta al tratamiento, lo que corresponde a la farmacodinámica. Además, implica hacer uso de los niveles de medicamentos para determinar las dosis a utilizar²².

No obstante, la implementación de un servicio de monitorización terapéutica de fármacos exige disponer de recursos adecuados, tanto para la gestión administrativa que garantice un sistema ordenado y eficaz de recolección de muestras en el momento oportuno, como para contar con personal especializado que se encargue de supervisar y evaluar los niveles del medicamento y el seguimiento clínico de los pacientes²².

Resulta importante realizar un análisis de costo-efectividad que respalde la sostenibilidad y expansión de este servicio. Sin embargo, la evidencia existente en relación con el LES sigue siendo limitada y menos desarrollada que la existente para otras enfermedades. Por eso, se requieren más investigaciones que permitan a los clínicos personalizar las terapias mediante la monitorización farmacoterapéutica en LES²².

2.4.3. Beneficios y limitaciones actuales

Importantes mejoras en las estrategias de tratamiento han mejorado el pronóstico de LES, a pesar de eso, existen muchos retos y necesidades que no han sido cubiertas en el diagnóstico y tratamiento del LES. En la tabla 1 se observan beneficios y limitaciones existentes en la medicina personalizada en cuanto al tratamiento farmacológico de LES⁶⁷.

Tabla 1. Beneficios y limitaciones de la medicina personalizada en el tratamiento farmacológico de Lupus Eritematoso Sistémico

| Beneficios | Limitaciones |
|---|---|
| Las nuevas herramientas permiten identificar el LES en etapas iniciales, lo que | Tener un enfoque holístico donde se haga un abordaje integral al paciente |

| | |
|---|--|
| posibilita una intervención oportuna antes de que se produzca un daño irreversible en los órganos. | |
| Las estrategias terapéuticas tempranas y adaptadas a cada paciente favorecen la remisión clínica o el control de la actividad de la enfermedad, mejorando significativamente los resultados a largo plazo. | Falta de conocimiento de la susceptibilidad al LES y su compleja patogenia |
| El desarrollo de nuevas modalidades de ensayos clínicos impulsa la creación de fármacos innovadores, optimiza el uso de terapias ya existentes y promueve la reducción del uso excesivo de glucocorticoides. | Descubrir nuevos biomarcadores y tratamientos dirigidos a objetivos con validación de estos objetivos terapéuticos |
| La prevención y tratamiento de comorbilidades, junto con una atención más efectiva de manifestaciones complejas como el LES durante el embarazo, contribuyen a una mejora global en la calidad de vida y el pronóstico del paciente | Tener un diagnóstico temprano para tener una ventana de tiempo apropiada para el paciente |

Fuente: Elaboración propia 2025. Figura adaptada en base a la referencia⁶⁷.

En la siguiente figura se presenta una síntesis de las principales necesidades que aún no han sido resueltas en el campo del LES, con el fin de informar a médicos, profesionales de la salud, autoridades, instituciones financiadoras y, en general, a la comunidad científica

acerca de los desafíos y las oportunidades que aún existen en la investigación y el manejo clínico de esta enfermedad⁶⁷.

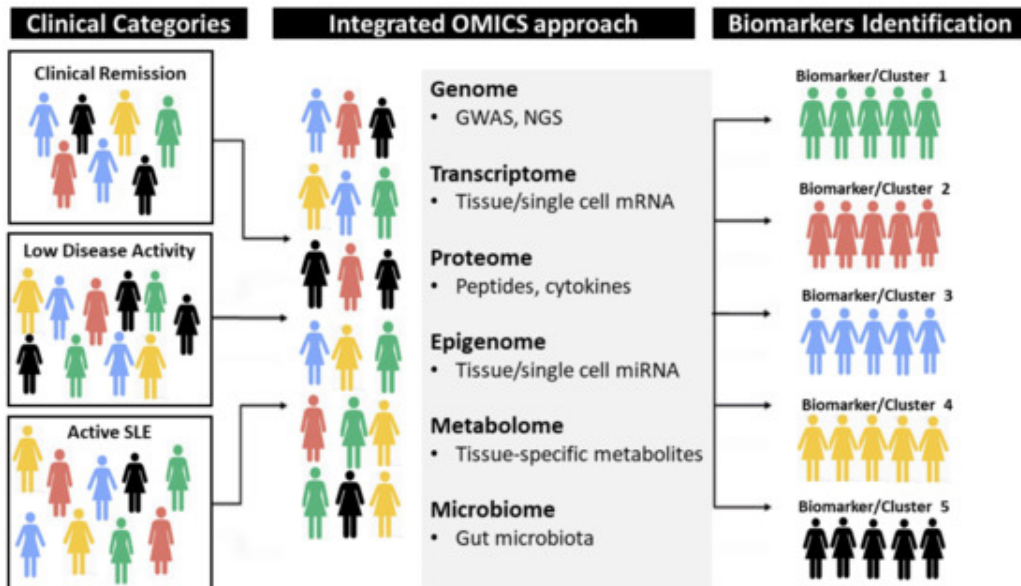
Figura 13. Descripción general de las principales necesidades no satisfechas en el campo del Lupus Eritematoso Sistémico.



Fuente: Tomado de la referencia⁶⁷.

Por otro lado, un ejemplo teórico se puede ver en la figura 14, que muestra cómo la integración de un enfoque clínico y ómico, apoyado con inteligencia artificial, puede facilitar la diferenciación de subgrupos homogéneos dentro de los fenotipos clínicos heterogéneos actualmente observados en el LES. Este ejemplo sugiere que la identificación de nuevos biomarcadores específicos de la enfermedad debe ajustarse a los eventos o rutas moleculares específicas vinculadas con la actividad del LES, lo que justifica las intervenciones terapéuticas personalizadas⁶⁷.

Figura 14. Enfoque ómico integrado para la estratificación clínica y la identificación de biomarcadores en pacientes con lupus eritematoso sistémico



Fuente: Tomado de la referencia⁶⁷.

2.5 Integración clínica de biomarcadores farmacogenómicos en el Lupus Eritematoso Sistémico

La fisiopatología de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico se logra comprender mejor por medio de la identificación de biomarcadores farmacogenómicos en los pacientes. Los biomarcadores no solo ayudan a entender los mecanismos inmunológicos y genéticos de la enfermedad, sino que además brindan herramientas clínicas para optimizar el tratamiento. Con el refuerzo de los mismos, se puede predecir la respuesta a fármacos específicos, minimizar efectos adversos y mejorar la eficacia terapéutica, de modo que la farmacogenómica permite la comprensión molecular para su aplicación clínica, creando un abordaje superior para las personas con la enfermedad⁴².

Cabe resaltar que los factores tanto intrínsecos como extrínsecos, en especial los biomarcadores de tipo genético y epigenético, pueden desempeñar un papel clave en la prevención y detección temprana del LES, ya que se logra identificar a individuos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y se facilita la implementación oportuna de estrategias preventivas⁴².

Conforme avanza el conocimiento sobre las características intrínsecas que influyen en la predisposición al LES, aumenta la necesidad de enfoques basados en medicina de precisión, por lo que enfocar esfuerzos en tratamientos personalizados, en donde se aproveche el uso de marcadores genéticos e inmunológicos, ofrece una vía terapéutica prometedora. La integración de biomarcadores representativos vinculados a cada una de las fases de la patología, junto con el desarrollo de nuevos métodos de cribado, puede facilitar el diseño de terapias innovadoras y futuras estrategias clínicas⁴².

2.5.1 Azatioprina y TPMT/NUDT15

La azatioprina es un inmunosupresor del tipo tiopurina; se le da gran uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el LES y otras. El descubrimiento de polimorfismos genéticos en *TPMT* y en *NUDT15* ha revolucionado la comprensión del metabolismo de las tiopurinas y ha generado un sólido fundamento para el tamizaje farmacogenético preventivo⁶⁸.

La enzima *TPMT* tiene como función desactivar las tiopurinas mediante S-metilación, lo que implica una reducción de metabolitos citotóxicos activos. Dentro de las variantes genéticas de *TPMT* se encuentran *TPMT* *2, *3A y *3C, las cuales reducen la actividad enzimática, provocando una acumulación de nucleótidos tóxicos; como resultado, se genera daño a la médula ósea, lo que se conoce como mielotoxicidad. Existe mayor riesgo de

toxicidad para las personas homocigotas para estos alelos, mientras que en los heterocigotos se puede recurrir a un ajuste de dosis para prevenir efectos adversos⁶⁸.

En las poblaciones europeas, los polimorfismos del gen *TPMT* son los principales responsables de los efectos adversos asociados al uso de tiopurinas; en cambio, entre las poblaciones del este asiático, dichas variantes genéticas son poco frecuentes⁶⁸.

En cuanto a los polimorfismos de *NUDT15*, la variante R139C es uno de los principales predictores de leucopenia inducida por tiopurinas. La enzima codificada por *NUDT15* inactiva los trifosfatos de tioguanina, evitando su incorporación al ADN y, por ende, el daño celular. Por lo tanto, en pacientes homocigotos para alelos de baja función en *TPMT* o *NUDT15* se debe evitar por completo la azatioprina, mientras que en heterocigotos se deben iniciar los tratamientos con dosis reducidas y un monitoreo constante. Estas recomendaciones se están integrando en la práctica clínica en reumatología y gastroenterología⁶⁸.

Las guías farmacogenéticas actuales del CPIC sugieren realizar una dosificación basada en el genotipo de *TPMT* y *NUDT15* antes de iniciar la terapia con tiopurinas. Se recomienda que los pacientes homocigotos portadores de alelos de deficiencia en cualquiera de estos genes eviten el uso de azatioprina, mientras que los heterocigotos deben iniciar con una dosis reducida, siempre bajo vigilancia clínica⁶⁸.

En el Laboratorio de Farmacogenética de Lille, en Francia, los resultados de *TPMT* y *NUDT15* se pueden obtener el mismo día, lo que permite tomar decisiones terapéuticas en tiempo real. Esto representa un ejemplo que destaca cómo se aplica la farmacogenómica en

la práctica clínica. Conforme estas pruebas sean más accesibles, será más fácil integrarlas como parte de la rutina clínica para mejorar la eficacia en el manejo de las enfermedades⁶⁸.

2.5.2 Micofenolato mofetilo y UGT1A9

El ácido micofenólico es un inmunosupresor usado para prevenir el rechazo en trasplantes renales y para inducir y mantener la remisión en pacientes, especialmente en nefritis lúpica. El ácido micofenólico inhibe de forma reversible la inosina monofosfato deshidrogenasa, reduciendo la síntesis de nucleótidos de guanosina y suprimiendo la proliferación de linfocitos T y B⁶⁹.

El micofenolato es un medicamento profármaco que necesita pasar por el metabolismo hepático para convertirse en su forma activa (ácido micofenólico) mediante la enzima codificada por el gen *UGT1A9*. La función de esta enzima regula el tiempo y la efectividad con la que este profármaco pasa a su forma activa. Por lo que los polimorfismos genéticos pueden afectar su metabolismo; variantes como -275T>A y -2152C>T se asocian con una actividad enzimática disminuida, lo que reduce los niveles de ácido micofenólico en sangre, traduciéndose en una respuesta terapéutica subóptima en los pacientes, lo cual provoca riesgo de rechazo al medicamento o recurrencia de la actividad de la enfermedad⁶⁹.

Asimismo, la presencia de estos polimorfismos se ha relacionado con un aumento de efectos adversos como la anemia, leucopenia y síntomas gastrointestinales. Por lo que la farmacogenómica de *UGT1A9* se puede utilizar como método para individualizar la dosificación del micofenolato mofetilo, aumentando la eficacia y minimizando la toxicidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico⁶⁹.

2.6 Perspectivas futuras en farmacogenómica aplicada a Lupus Eritematoso Sistémico.

La farmacogenómica es una herramienta que se ha consolidado en el ámbito de la medicina personalizada, aportando gran relevancia y utilidad, y mostrando una significativa capacidad para optimizar el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. A partir de los avances en la comprensión de los perfiles genéticos de cada persona y de la relación existente con la respuesta a los medicamentos, la farmacogenómica brinda la oportunidad de implementar estrategias de acuerdo con las necesidades específicas de cada individuo, permitiendo terapias más seguras, precisas y efectivas. Asimismo, se encuentra en constante evolución y abre nuevas oportunidades que antes parecían no ser factibles.

Se prevé que el enfoque clínico del lupus eritematoso sistémico sufrirá cambios significativos, basados en la incorporación de tecnologías innovadoras, la creación de terapias dirigidas con mecanismos de acción más precisos y la implementación de modelos predictivos avanzados. Se integrará la inteligencia artificial para optimizar tanto los resultados clínicos como la calidad de vida de los pacientes, además de reforzar el enfoque de precisión en el manejo de la enfermedad, basado en la integración de información genética, molecular y clínica de forma integral. Toda esta integración de nuevos modelos puede representar un avance significativo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes complejas.

Uno de los avances que más destacan es la ampliación de los tratamientos biológicos personalizados, como los inhibidores de BAFF (belimumab) y del receptor de interferón tipo I (anifrolumab), los cuales han demostrado ser eficaces en subgrupos concretos de pacientes con perfiles moleculares activos. La identificación de estos subgrupos por medio de biomarcadores proteómicos y transcriptómicos reduce la aparición de efectos adversos al permitir tratamientos más efectivos⁷⁰.

Sin embargo, existe una tendencia creciente en la investigación sobre el lupus eritematoso sistémico, lo que refleja el interés en esta enfermedad y la búsqueda constante de nuevas terapias aplicadas y efectivas. Un estudio demuestra que, del 2014 al 2024, hubo un aumento significativo en estas investigaciones; no obstante, en el 2020 estas se vieron afectadas, lo cual puede explicarse por el impacto del COVID-19. Existe una alta proporción de ensayos completados, lo que indica que muchos estudios han alcanzado su objetivo final; aun así, la cantidad de terapias aprobadas refleja el desafío de trasladar los resultados de la investigación a la práctica clínica. La mayoría de los ensayos clínicos del lupus eritematoso sistémico se encuentran en fases I y II, así como en etapas tempranas, en comparación con los ensayos de fases III y IV, que son menos frecuentes, lo cual sugiere la necesidad de estudios más amplios para confirmar seguridad y eficacia⁷¹.

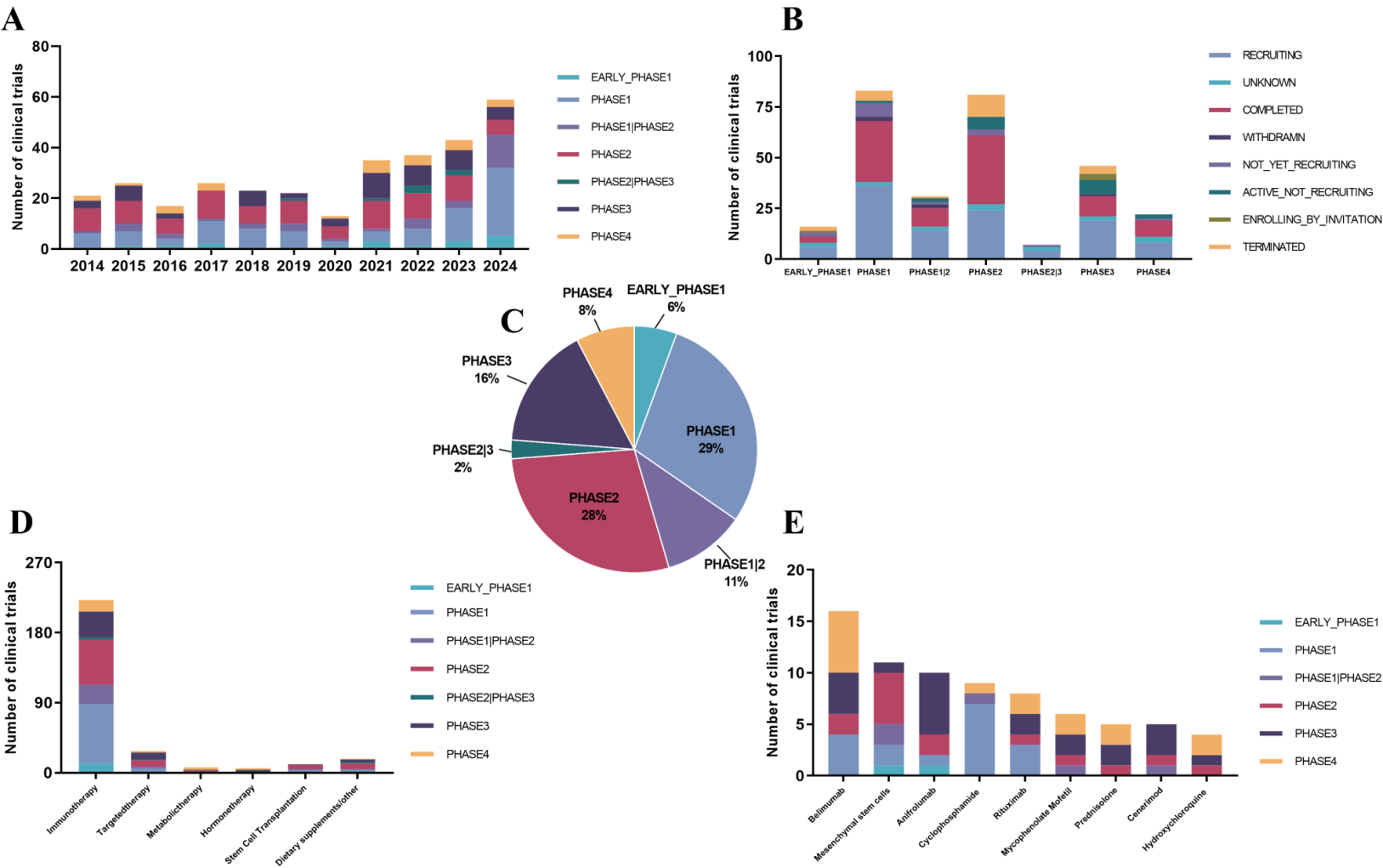
La inmunoterapia representa la estrategia más utilizada en los ensayos clínicos enfocados en lupus eritematoso sistémico; le siguen las terapias dirigidas y el trasplante de células madre. Las investigaciones farmacológicas actuales se centran en modular la actividad de los linfocitos B y T, así como en regular la función y producción de diferentes citocinas. Desde la aprobación de belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico, este fármaco ha pasado a ser uno de los tratamientos más utilizados en la práctica clínica; sin embargo, su intolerancia y la aparición de efectos adversos han generado interés en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos⁷¹.

A pesar del progreso alcanzado en los ensayos clínicos sobre el LES, aún persisten limitaciones importantes. En primer lugar, estas se atribuyen a la marcada heterogeneidad de los pacientes, con distintas manifestaciones clínicas y variabilidad genética, lo que complica tanto el diseño como la implementación de los estudios clínicos. En segundo lugar, resulta necesario profundizar en la evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo de las nuevas terapias, con mayor atención cuando se emplean en combinaciones⁷¹.

El desarrollo de ensayos clínicos en terapias para el LES ha mostrado una evolución constante a lo largo de los años. Actualmente, la investigación se orienta hacia la identificación de nuevas dianas terapéuticas y la optimización de estrategias farmacológicas ya existentes, con el fin de mejorar la eficacia de los tratamientos y el pronóstico de la enfermedad⁷¹.

En la siguiente Figura 15 se puede observar, de manera resumida, el panorama global de los ensayos clínicos y su evolución temporal en el lupus eritematoso sistémico en el periodo del 2014 al 2024, así como el número de ensayos clínicos, su distribución, el estado en diferentes fases, las fases clínicas y los tipos de fármacos más utilizados.

Figura 15. Panorama global de ensayos clínicos: evolución temporal, fases y áreas de investigación (2014–2024)



Fuente: Tomado de la referencia ⁷¹.

La medicina de precisión marca un cambio transformador hacia un enfoque centrado en el paciente, cuyo objetivo es asignar el tratamiento adecuado al paciente en el momento oportuno. El crecimiento exponencial de datos provenientes de diversas fuentes, como

tecnologías ómicas, historiales clínicos e imágenes médicas, entre otras, ha generado nuevas oportunidades para la medicina de precisión⁷².

No obstante, este futuro enfrenta retos en los ámbitos ético, regulatorio y logístico, como la protección de la privacidad y el consentimiento informado, la explicabilidad de los modelos, la validación intercultural y multisistémica, el costo y la equidad en el acceso a pruebas ómicas y tecnologías de inteligencia artificial, entre otros. La colaboración entre investigadores, clínicos, gobiernos e industria será esencial para convertir la medicina de precisión impulsada por inteligencia artificial en un estándar global de atención médica⁷².

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se desarrolla el marco metodológico, el cual constituye un componente esencial en toda investigación, ya que permite identificar los supuestos que sustentan el estudio realizado y reconstruir la información por medio de conceptos teóricos previamente definidos. Asimismo, se expone el tipo de datos que se pretende recopilar para dar respuesta a los objetivos planteados, así como los métodos y técnicas utilizados para obtener la información necesaria. Por ello, el marco metodológico justifica la elección del enfoque y del diseño de la investigación.

3.1 Enfoque metodológico

La presente investigación se enmarca en un enfoque de revisión bibliográfica de tipo cualitativo, el cual se caracteriza por presentar un análisis interpretativo desde una perspectiva teórica y contextual. Las investigaciones cualitativas permiten explorar, describir y comprender procesos que no se reducen a variables cuantificables, como es el caso del análisis de biomarcadores farmacogenómicos en el tratamiento personalizado del lupus eritematoso sistémico.

La metodología empleada, al corresponder a una revisión bibliográfica, permite integrar y sintetizar información relevante sobre los biomarcadores farmacogenómicos con utilidad clínica en el LES. Por medio de esta revisión se busca desarrollar una comprensión organizada sobre el estado actual del conocimiento, las estrategias de utilidad en la medicina personalizada y las brechas de evidencia que limitan su implementación en la práctica clínica.

3.2. Tipo de investigación

La revisión bibliográfica se basa en una metodología de investigación observacional, retrospectiva y sistemática, orientada a la selección, análisis, interpretación y discusión de posturas teóricas y conclusiones procedentes de fuentes científicas ya existentes. Asimismo, responde a la necesidad de realizar investigaciones a través del manejo de información en diferentes medios, como bases de datos, bibliotecas virtuales, videos digitales, imágenes, páginas web, entre otros⁷³.

En este caso, la metodología es de carácter documental y descriptivo, y se enfoca en estudios que abordan el uso de biomarcadores farmacogenómicos en el tratamiento personalizado del LES. Al no implicar trabajo de campo ni la recolección directa de datos, su propósito es analizar el conocimiento existente para caracterizar el aporte de los biomarcadores en la medicina personalizada aplicada al LES.

3.3 Fuentes de información

Al revisar la literatura, se identifican dos categorías principales de artículos: las fuentes primarias y las secundarias. Las fuentes primarias incluyen artículos que describen investigaciones originales, como ensayos clínicos; estos artículos detallan un proyecto o estudio de investigación. No obstante, esto no implica que todos los artículos de revistas sean fuentes primarias⁷⁴.

Fuentes primarias: Las fuentes primarias utilizadas en esta investigación comprenden artículos científicos originales que abordan de manera directa la relación entre biomarcadores

farmacogenómicos y el tratamiento personalizado del LES. Estos estudios aportan evidencia sobre la utilidad clínica de los biomarcadores genéticos, inmunológicos y moleculares. Los artículos se encontraron disponibles en bases de datos científicas tales como PubMed, ResearchGate, MDPI, Wiley Online Library, Frontiers, BMJ Journals y BMC, entre otras.

Por otro lado, las fuentes secundarias son materiales que analizan, interpretan o sintetizan información proveniente de las fuentes primarias. Se incluyen libros, artículos académicos, documentales y reseñas derivadas de estas. Estas fuentes brindan un contexto valioso y perspectivas más amplias⁷⁵.

Fuentes secundarias: Entre ellas se encuentran publicaciones del NHGRI, que brindan definiciones de conceptos clave, y del EULAR, que funcionan como guía para el manejo del LES. También se incluyen tesis de posgrado y trabajos de investigación que abordan la epidemiología, la percepción clínica y la aplicación de biomarcadores.

3.4 Criterios de búsqueda

Un criterio de búsqueda es una pauta o un factor que orienta, a la vez que delimita, el proceso que se realiza al explorar y recuperar información de diferentes fuentes. Implica la selección de los medios adecuados de búsqueda, como los buscadores y repositorios, el uso de operadores de búsqueda, como los filtros, y la identificación de la confiabilidad o procedencia de las fuentes⁷⁶.

Para la presente investigación, se realizó una búsqueda por cada objetivo, utilizando descriptores específicos en diferentes bases de datos, tomando en cuenta que el periodo de

los artículos no fuera inferior a 5 años de antigüedad. Además, se consideraron los idiomas a incluir, siendo estos el español, inglés y portugués. En la Tabla 2 se pueden observar de forma clara y ordenada los criterios aplicados durante la búsqueda.

Tabla 2. Criterios de búsqueda

| Objetivo | Descriptor | Motores de búsqueda | Periodo de estudio | Idioma |
|--|---|---|---------------------------|--------------------------|
| Analizar la utilidad clínica de biomarcadores farmacogenómicos en la personalización del tratamiento del lupus eritematoso sistémico caracterizando su aporte en predicción de respuesta, seguridad y ajuste de dosis. | <ul style="list-style-type: none"> a) Utilidad clínica b) Biomarcadores farmacogenómicos c) LES d) Personalización de tratamiento | MDPI, Pubmed, Elsevier, Frontiers, Wiley Online Library, BMJ Journals | 2020-2025 | Español/Inglés/Portugués |

| Objetivo | Descriptorios | Motores de búsqueda | Periodo de estudio | Idioma |
|---|--|--|---------------------------|--------------------------|
| Identificar los biomarcadores farmacogenómicos con evidencia de utilidad clínica en lupus eritematoso sistémico estableciendo su asociación con respuesta terapéutica y dosificación. | <ul style="list-style-type: none"> a) Biomarcadores farmacogenómicos b) LES c) Respuesta terapéutica d) Dosificación | ResearchGate, BMJ Journals, ScienceDirect, Frontiers, MDPI, PMC (PubMed Central) | 2020-2025 | Español/Inglés/Portugués |
| Clasificar los biomarcadores según su origen y su relación con fármacos utilizados en lupus eritematoso sistémico ordenando su aplicación potencial en | <ul style="list-style-type: none"> a) Biomarcadores b) Origen c) Fármacos utilizados en LES | SciELO, Redalyc, Kerwa (UCR), ResearchGate | 2020-2025 | Español/Inglés/Portugués |

| Objetivo | Descriptor | Motores de búsqueda | Periodo de estudio | Idioma |
|---|--|--|---------------------------|--------------------------|
| decisiones terapéuticas | | | | |
| Determinar las estrategias actuales de medicina personalizada basadas en biomarcadores en lupus eritematoso sistémico delineando criterios de uso clínico y brechas de evidencia. | a) Medicina personalizada b) Biomarcadores c) LES d) Criterios de uso clínico | The Lancet, eBioMedicine, Frontiers, MDPI, PubMed, PMC, Elsevier, ResearchGate | 2020-2025 | Español/Inglés/Portugués |

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son elementos que deben estar presentes en un artículo o fuente de información para que sean elegibles para su incorporación en la revisión, mientras que los criterios de exclusión corresponden a aquellos elementos que descalifican a un artículo para su inclusión⁷⁷.

De este modo, para la presente revisión se establecen criterios de inclusión y exclusión que permiten delimitar el tema y obtener información y evidencia pertinente. En la Tabla 3 se observan las características que debían cumplir los documentos para ser considerados en la revisión, como el año de publicación, el idioma, la pertinencia al tema y su relevancia, entre otros. Del mismo modo, se identifican las características de las fuentes que motivaron su exclusión.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios de Inclusión | Criterios de exclusión |
|---|---|
| Artículos publicados entre 2020 y 2025 | Artículos con fecha de publicación anterior a 2020 |
| Documentos en idioma inglés, español, portugués y otros idiomas | Artículos de opinión, cartas al editor o ensayos no científicos |
| Estudios que aborden biomarcadores aplicados a medicina personalizada en lupus | Estudios centrados exclusivamente en adultos mayores con comorbilidades no relacionadas |
| Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y tesis académicas | Estudios con enfoque limitado o sin relación directa con el objeto de estudio |
| Fuentes con evidencia clínica sobre uso de biomarcadores en decisiones terapéuticas | |
| Estudios con enfoque interdisciplinario (genética, inmunología, farmacología, reumatología) | |

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.6 Algoritmo

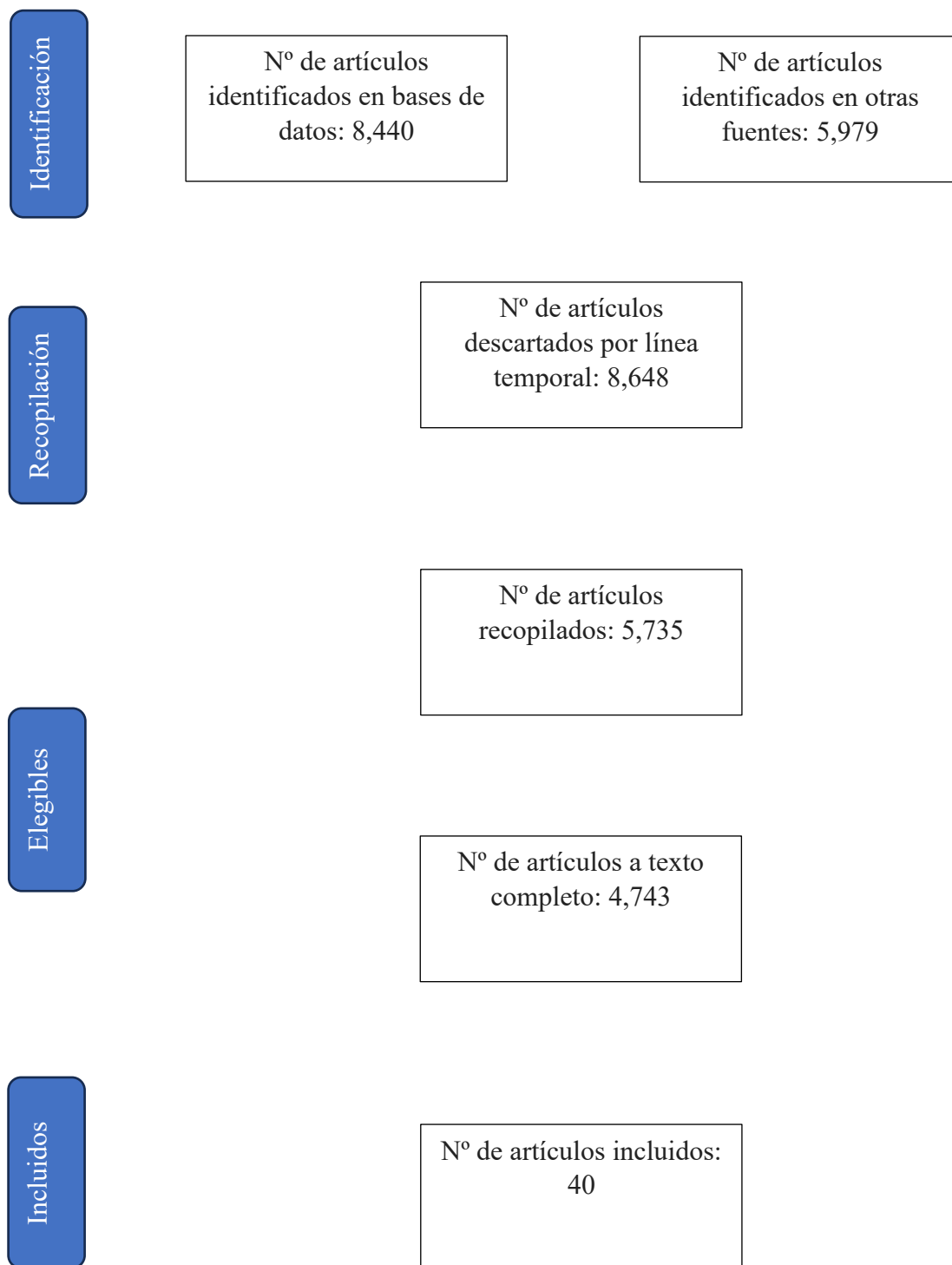
Un algoritmo es un conjunto de reglas, pasos o instrucciones específicas que siguen una secuencia ordenada de operaciones para resolver un problema o alcanzar un resultado predeterminado; por lo tanto, constituye un proceso metodológico estructurado. Esto garantiza que el proceso avance de manera sistemática desde un inicio hasta un fin⁷⁸.

El algoritmo resulta esencial para la metodología de esta investigación, ya que permite la identificación, selección e inclusión de los artículos a utilizar; de este modo, filtra la información y, al final del proceso, se obtiene un conjunto de artículos relevantes para el estudio.

La Figura 16 representa, de manera visual, un diagrama de flujo que muestra el algoritmo aplicado durante el proceso de revisión bibliográfica para la selección de los artículos. El proceso inicia con la búsqueda del tema central, siendo este la farmacogenómica y los biomarcadores en LES, lo que permite obtener una gran cantidad de artículos en diferentes bases de datos.

Posterior a este paso inicial, se procede a aplicar filtros. En primer lugar, se filtran los artículos por línea de tiempo, descartando aquellos con más de 5 años de antigüedad; posteriormente, se aplica un segundo filtro, que consiste en seleccionar únicamente los artículos disponibles en texto completo. Finalmente, a partir de los artículos obtenidos tras la aplicación de los filtros, se selecciona una cantidad adecuada para iniciar la investigación.

Figura 16. Diagrama de flujo



Fuente: elaboración propia 2025.

3.7 Clasificación según nivel evidencia

La clasificación según el nivel de evidencia de los artículos consiste en una jerarquía de la calidad de la evidencia proveniente de los estudios científicos, donde, lógicamente, aquellos que presentan más sesgos no deberían justificar acciones clínicas. De este modo, se evalúa qué tan confiable es la información que aporta cada estudio⁷⁹.

Para esta revisión bibliográfica se empleó la clasificación de los niveles de evidencia propuesta por David Sackett, la cual se presenta de manera completa en el Anexo A, donde los estudios se organizan desde aquellos con mayor aporte científico hasta los de menor confiabilidad. Los niveles superiores corresponden a estudios que minimizan el riesgo de sesgo, como los ensayos clínicos aleatorizados, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, mientras que los niveles inferiores incluyen diseños observacionales, descriptivos o basados en la opinión de expertos⁷⁹.

Cada artículo recuperado fue analizado y ubicado en el nivel de evidencia correspondiente según su diseño y calidad, siguiendo los criterios de la clasificación de Sackett. De esta forma, se asegura que los resultados utilizados aporten mayor peso científico en relación con los biomarcadores farmacogenómicos aplicados en el LES.

La Tabla 4 muestra un resumen de la distribución de los estudios analizados según su nivel de evidencia, donde se indica el tipo de estudio, la cantidad de estudios por categoría y el porcentaje que representan dentro del total de artículos. Esta distribución permite interpretar la solidez de los hallazgos y comprender la calidad y confiabilidad de los artículos recopilados.

Tabla 4. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.

| Nivel de evidencia | Tipo de estudio | Cantidad según tipo de estudio | Cantidad según nivel de evidencia | Porcentaje (%) |
|---------------------------|---|---------------------------------------|--|-----------------------|
| 1 ^a | Revisión sistemática con metaanálisis | 1 | 1 | 2,44 |
| 1b | Ensayo clínico aleatorizado (fases I-III;doble ciego/placebo o abierto) | 8 | 8 | 19,51 |
| 2b | Estudios observacionales (cohortes transversales/longitudinales, post-hoc/derivados de EC, validación diagnóstica, bioinformáticos) | 23 | 23 | 56,10 |
| 3b | Casos y controles | 2 | 2 | 4,88 |
| 5 | Revisión narrativa/editorial (opinión de expertos) | 7 | 7 | 17,07 |

Fuente: Elaboración propia 2025.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados obtenidos durante el proceso de investigación, basándose en los objetivos específicos planteados en este estudio. Se identifican los biomarcadores asociados con respuesta terapéutica en relación con los fármacos utilizados para el LES, dándole su importancia clínica. Asimismo, se clasifican los biomarcadores de acuerdo con su origen biológico, con el propósito de evidenciar su aplicación en la toma de decisiones terapéuticas. Finalmente, se determinan las estrategias actuales de medicina de precisión basadas en los biomarcadores del LES, así como posibles limitantes en su implementación clínica.

4.1 Identificar los biomarcadores farmacogenómicos con evidencia de utilidad clínica en lupus eritematoso sistémico estableciendo su asociación con respuesta terapéutica y dosificación.

En este apartado se detalla información sobre los biomarcadores farmacogenómicos que cuentan con evidencia de utilidad clínica en el LES. Se identifican los marcadores genéticos que demuestran una asociación significativa con la respuesta terapéutica y la variabilidad de los tratamientos empleados, destacando su importancia por el impacto que pueden tener en el potencial de su eficacia farmacológica y la seguridad en los pacientes con LES.

4.1.1 Biomarcadores farmacogenómicos con evidencia clínica

La farmacogenómica analiza las diferencias genéticas entre individuos y su relación con la respuesta terapéutica y los efectos adversos de los medicamentos. En este contexto, se ha consolidado como una herramienta clave para el desarrollo de la medicina

personalizada, al permitir la adaptación de los tratamientos según el perfil genético de cada paciente¹²⁰.

De manera que los biomarcadores farmacogenómicos corresponden a variantes genéticas que influyen de forma directa en la respuesta terapéutica, así como en la aparición de efectos adversos, lo que explica por qué algunos pacientes con un mismo diagnóstico y tratamiento pueden presentar distintas respuestas clínicas, ya sea por falta de eficacia del medicamento o por riesgo de toxicidad.

4.1.1.1 Azatioprina: *TPMT* y *NUDT15* como predictores clínicos de mielotoxicidad

La azatioprina se metaboliza en nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN), uno de los metabolitos activos que suprimen el sistema inmunitario al interrumpir la síntesis de ADN y ARN. Las concentraciones excesivas de 6-TGN son tóxicas y pueden causar mielotoxicidad. La acumulación de estos metabolitos es regulada por la tiopurina-S-metiltransferasa (*TPMT*) y por la nudix hidrolasa-15 (*NUDT15*), los cuales inactivan los intermedios en el metabolismo de las tiopurinas¹²¹.

Por lo tanto, la función ausente o limitada de estas enzimas conduce a aumentos en los 6-TGN y a un mayor riesgo de mielotoxicidad. Varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en *TPMT* y *NUDT15* reducen o eliminan la actividad enzimática y aumentan la probabilidad de mielotoxicidad relacionada con la azatioprina¹²¹.

Se demuestra con claridad que la seguridad y respuesta de la azatioprina dependen del metabolismo del paciente, y que una acumulación excesiva de 6-TGN se transforma en un riesgo clínico importante. En pacientes con LES, al generarse toxicidades que obliguen a suspender el tratamiento, puede desencadenarse recaídas en la enfermedad o algún daño grave; es por eso que los genes *TPMT* y *NUDT15* resultan importantes, ya que algún tipo de polimorfismo en ellos puede generar mayor riesgo de toxicidad en los pacientes.

Los esfuerzos por llevar este conocimiento al ámbito clínico han permitido el desarrollo de guías de dosificación para genotipos específicos. El Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) reúne a expertos internacionales con el propósito común de apoyar la correcta interpretación y aplicación de los resultados de las pruebas farmacogenómicas en la práctica clínica habitual. Las pautas más recientes del CPIC para azatioprina recomiendan ajustar las dosis iniciales si se conoce la información del genotipo *TPMT* y *NUDT15*, para disminuir el riesgo de mielotoxicidad relacionada con la azatioprina¹²¹.

Esto refleja cómo este biomarcador es utilizado como una herramienta para dirigir el tratamiento en el LES, por medio de estas guías de dosificación basadas en genotipos específicos. Estas guías demuestran que la variabilidad genética del paciente debe considerarse para iniciar un tratamiento farmacológico como el de la azatioprina, que tiene un margen estrecho entre la eficacia y la toxicidad.

De modo que el CPIC es una entidad clave que brinda recomendaciones aplicables a la práctica clínica diaria, ya que traduce la información genética en estas pautas actuales de dosificación, que enfatizan la importancia de conocer el genotipo *TPMT* y *NUDT15* antes de iniciar el tratamiento, ya que al obtener esta información se permite realizar ajustes de dosis

y reducir el riesgo de mielotoxicidad, optimizando la efectividad del tratamiento al adaptar la terapia a las características genéticas individuales de cada paciente.

4.1.1.2 Micofenolato: *UGT1A9*, *ABCC2* y *CES1* asociados a exposición (AUC) en nefritis lúpica

El micofenolato es un potente inhibidor de la proliferación linfocitaria, cuyo mecanismo de acción es inhibir reversiblemente la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), que cataliza la conversión de IMP a guanosina monofosfato, lo que provoca una disminución de la proliferación de linfocitos B y T y de la producción de anticuerpos. Dado que su eficacia clínica depende de una adecuada exposición sistémica, el AUC 0-12 se considera el estándar de referencia para la monitorización del MPA y refleja adecuadamente la exposición al fármaco durante todo el período de dosificación²³.

Teniendo en cuenta que el AUC es un parámetro de referencia para la monitorización del MPA, la farmacogenómica se ve implicada al permitir identificar variantes genéticas asociadas a la exposición sistémica del fármaco; de esta manera, se refuerza la necesidad de individualizar la terapia por medio de biomarcadores farmacogenómicos.

Los polimorfismos de los genes *UGT1A9*, *ABCC2* y *CES1* tienen un impacto significativo en el AUC del MPA. Estos genes participan en procesos clave del metabolismo y transporte del MPA. *UGT1A9* interviene en la glucuronidación del MPA hacia su metabolito inactivo; *ABCC2* codifica un transportador implicado en su eliminación biliar, y *CES1* participa en la conversión del MMF (profármaco) al metabolito activo¹²².

Estas variaciones explican por qué pacientes con las mismas dosis pueden presentar diferencias en la efectividad del micofenolato. Los resultados de las variaciones genéticas en *UGT1A9*, *ABCC2* y *CES1* influyen directamente en la exposición al micofenolato, haciendo que la respuesta no sea igual para todos los pacientes. Por lo tanto, se respalda la utilidad de estos genes como biomarcadores farmacogenómicos para optimizar la dosificación.

La relevancia clínica de los polimorfismos en *UGT1A9*, *ABCC2* y *CES1* ha sido respaldada por estudios farmacocinéticos con implicación terapéutica en pacientes con nefritis lúpica. En un estudio prospectivo realizado en 2025, titulado “Impacto del peso corporal en la farmacocinética poblacional del ácido micofenólico en la nefritis lúpica pediátrica: un estudio de integración farmacogenómica”, se analizaron 146 determinaciones de AUC en 51 pacientes tratados con micofenolato, identificándose ocho variantes genéticas en estos genes asociadas de manera significativa con la exposición sistémica al ácido micofenólico. El estudio reportó una AUC media de 31.05 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y una depuración media de 11.10 L/h, mostrando variabilidad con base genética¹²².

Nuevamente, se establece la relación del AUC al verse alterada debido a los polimorfismos, lo que a la vez se relaciona con la eficacia y toxicidad del tratamiento; estos biomarcadores respaldan estrategias de individualización por medio de una combinación de monitoreo y ajustes de dosis, en especial en poblaciones con alta variabilidad de exposición.

La variabilidad entre pacientes en los parámetros farmacocinéticos, junto con la posibilidad de interacciones farmacológicas, provoca que la exposición al ácido micofenólico sea difícil de predecir cuándo se utilizan esquemas de dosificación fija. En consecuencia, y de acuerdo con la evidencia disponible, la monitorización farmacoterapéutica del micofenolato mofetilo resulta fundamental para reducir el riesgo de toxicidad y optimizar la eficacia del tratamiento en la nefritis lúpica¹²².

Esta variabilidad ha sido ampliamente documentada en la práctica clínica. Estudios en pacientes trasplantados han demostrado que, aun con una dosis diaria estándar de 2 g de micofenolato mofetilo, la exposición sistémica al MPA puede variar hasta diez veces entre individuos, lo que evidencia las limitaciones de la dosificación fija y refuerza la necesidad de un enfoque terapéutico individualizado²³.

Se evidencia que una dosificación fija del MPA no garantiza una respuesta terapéutica adecuada en todos los pacientes, debido a diferentes factores, entre los cuales se encuentra la variabilidad genética. El hecho de que pacientes tratados con la misma dosis puedan presentar diferencias de hasta diez veces en la exposición de MPA demuestra que la respuesta clínica no es uniforme y que existe riesgo de subdosificación o de sobredosificación. De modo que la monitorización terapéutica ayuda a realizar ajustes de dosis de manera individualizada.

4.1.1.3 Tacrolimus en nefritis lúpica: *CYP3A5* y concentración/eficacia clínica

El tacrolimus, en su papel como inhibidor de la calcineurina, ha mostrado una efectividad significativa en la modulación de la actividad del lupus, así como en la disminución temprana de la proteinuria. No obstante, su uso clínico se ve limitado por un estrecho rango terapéutico y por una marcada variabilidad farmacocinética entre individuos. La evidencia disponible indica que las variantes genéticas del *CYP3A5* desempeñan un papel determinante en el metabolismo del tacrolimus¹²³.

De modo que el polimorfismo del gen *CYP3A5* tiene relevancia clínica, ya que por medio de él se logra explicar las diferencias en la exposición al fármaco entre los pacientes, lo que puede generar un impacto en la probabilidad de la respuesta terapéutica, así como en el riesgo de toxicidad. Por lo tanto, se utiliza *CYP3A5* como un biomarcador farmacogenómico con utilidad clínica.

Un estudio en pacientes con nefritis lúpica activa demostró que el genotipo *CYP3A5* influye de manera significativa en la respuesta al tacrolimus. Los pacientes con genotipo *3/*3, los cuales tienen un metabolismo más lento, presentaron concentraciones plasmáticas más altas. La eficacia clínica se asoció con el nivel sanguíneo del fármaco, el genotipo y la dosis inicial. Concentraciones de 6–10 ng/mL se relacionaron con una mayor probabilidad de remisión¹²³.

Esto implica que, en nefritis lúpica, el gen *CYP3A5* funciona como un biomarcador farmacogenómico porque condiciona la concentración de fármaco en sangre alcanzada con una dosis determinada, en relación con el genotipo del paciente y el desenlace clínico, ya que la respuesta al tacrolimus en nefritis lúpica depende del genotipo *CYP3A5*. Este comportamiento respalda el valor de *CYP3A5* como biomarcador farmacogenómico para la individualización del tratamiento.

Tabla 5. Cuadro comparativo de fármacos inmunosupresores y biomarcadores farmacogenómicos

| Fármaco | Biomarcador farmacogenómico | Uso y beneficio clínico |
|----------------|--|---|
| Azatioprina | <i>TPMT</i> y <i>NUDT15</i> | Permiten predecir el riesgo de mielotoxicidad, lo que permite anticipar los ajustes de dosis o no dar inicio al tratamiento lo que favorece una terapia más segura. |
| Micofenolato | <i>UGT1A9</i> , <i>ABCC2</i> y <i>CES1</i> | Permiten identificar pacientes con riesgo de subexposición o |

| | | |
|------------|---------------|---|
| | | sobreexposición del tratamiento de modo que se emplea la monitorización farmacoterapéutica por medio de AUC reduciendo recaídas o efectos adversos. |
| Tacrolimus | <i>CYP3A5</i> | Permite anticipar por medio del metabolismo del fármaco y alguna variante en el genotipo el riesgo de toxicidades al individualizar la dosis. |

Fuente: Elaboración propia 2025 tomado de la referencia¹²³.

Esta evidencia de los fármacos, en relación con los biomarcadores y los beneficios que se pueden obtener de los mismos, demuestra que la respuesta terapéutica no solo depende del fármaco como tal, sino también del perfil genético del paciente. La integración de los biomarcadores contribuye a minimizar el riesgo de toxicidades, optimizar dosificaciones e iniciar tratamientos alternativos, siendo todo esto beneficioso para el paciente.

4.1.1.4. Síntesis de distintos biomarcadores en LES

Los genes *CYP* codifican enzimas responsables del metabolismo oxidativo de distintos inmunosupresores y corticoesteroides utilizados en el LES. Los polimorfismos pueden clasificar a los pacientes como metabolizadores rápidos o lentos, modificando la velocidad de eliminación del fármaco. Variantes en *CYP3A5* y *CYP2C19* muestran diferencias en

concentraciones plasmáticas y respuesta clínica, particularmente para inhibidores de calcineurina como tacrolimus y esteroides⁵¹.

Entendiendo cómo actúan los genes del *CYP* en cuanto a la respuesta de los inmunosupresores en el LES, se comprende que la respuesta no depende únicamente de la dosis prescrita, sino también de la capacidad metabólica de cada individuo y de si existe o no alguna variante que lo pueda afectar y presentar niveles subterapéuticos o excesivos de los fármacos implicados.

Las enzimas *UGT* tienen una función esencial en las reacciones de fase II, ya que provocan la inactivación y eliminación de metabolitos activos. Existen polimorfismos en esta enzima, como *UGT1A9* y *UGT2B7*, que pueden modificar la eficiencia de la glucuronidación de los fármacos o metabolitos activos, provocando alteraciones a nivel sistémico. Estudios muestran que variantes de *UGT* están asociadas con el AUC del ácido micofenólico, influyendo en su eficacia y toxicidad⁵¹.

Las diferencias genéticas en los procesos de eliminación del fármaco permiten establecer estos polimorfismos como biomarcadores farmacogenómicos, ya que explican por qué algunos pacientes presentan valores de AUC más altos o más bajos bajo esquemas terapéuticos similares, debido a que, por estos polimorfismos, a algunos organismos se les dificulta más la eliminación de los fármacos, lo que conlleva a toxicidades. Por medio de estos marcadores se logran anticipar posibles respuestas al fármaco y orientar la terapia, realizando ajustes de dosis de ser necesario.

Por otro lado, los transportadores *ABC* regulan el paso de fármacos y metabolitos a través de las membranas celulares, por lo que sus variantes genéticas pueden modificar la farmacocinética y la respuesta terapéutica en enfermedades autoinmunes. Los polimorfismos pueden alterar la biodisponibilidad oral, la distribución tisular y la eliminación biliar y renal. Polimorfismos en *ABCB1* se han asociado con la eficacia del tacrolimus, mientras que variantes en *ABCC2* influyen en la exposición al micofenolato. Asimismo, polimorfismos en *ABCG2* alteran la farmacocinética de teriflunomida en pacientes con LES⁵¹.

Las distintas variaciones genéticas de estos transportadores *ABC* generan diferencias en pacientes con enfermedades autoinmunes como el LES, ya que afectan tanto la biodisponibilidad, distribución y eliminación de distintos fármacos. En términos clínicos, existe una asociación entre el gen *ABCB1* y la eficacia del tacrolimus; *ABCC2* con la exposición al micofenolato, así como el impacto de *ABCG2* en la farmacocinética de la teriflunomida, lo que nuevamente refuerza el papel de estos genes como biomarcadores que pueden anticipar fallos terapéuticos o riesgo de toxicidad.

Los transportadores *OATP* y *SLCO* facilitan la entrada de fármacos a los hepatocitos y otros tejidos; los polimorfismos en *SLCO* pueden reducir la captación hepática, alterando el metabolismo y la eliminación. Se señalan asociaciones exploratorias con variabilidad en la exposición a inmunosupresores, aunque con evidencia aún limitada⁵¹.

Si bien es cierto que la evidencia disponible es limitada sobre las asociaciones a estos mecanismos, permite comprender que la variabilidad en la exposición a estos fármacos podría explicarse por alteraciones en los mecanismos de transporte, ya que los transportadores *OATP* y *SLCO* influyen en la cantidad de fármaco que logra ingresar al hígado y demás tejidos.

Las enzimas *GST* están implicadas en los procesos de detoxificación celular, ya que son responsables de neutralizar los metabolitos reactivos. Las variaciones genéticas que disminuyen la actividad de estas enzimas pueden incrementar el riesgo de susceptibilidad a la toxicidad. Diversos estudios relacionados con estos polimorfismos los han implicado con mayor incidencia de efectos adversos en tratamientos inmunosupresores⁵¹.

Estos polimorfismos asociados a las enzimas *GST* se pueden utilizar como un biomarcador orientado más a seguridad, ya que permiten analizar la tolerabilidad a los inmunosupresores que dependen de la capacidad individual para neutralizar los metabolitos reactivos. Por medio de las variantes genéticas que reducen la actividad de las enzimas, se explica por qué algunos pacientes desarrollan efectos adversos con mayor facilidad.

El gen *FCGR* codifica receptores Fc para inmunoglobulina G y forma parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se ha demostrado que polimorfismos en *FCGR3A*, *FCGR2A* y *FCGR2B* se asocian con diferencias en la respuesta clínica a terapias biológicas como anti-CD20 y anti-TNF- α . En particular, variantes en *FCGR3A* se han relacionado con una mejor respuesta terapéutica y una mayor supervivencia libre de progresión o de brotes, mientras que el polimorfismo rs1801274 en *FCGR2A* influye en los resultados del tratamiento anti-TNF en pacientes con LES⁵¹.

Los hallazgos demuestran que la eficacia de las terapias biológicas en el LES no depende únicamente del fármaco, sino también de la capacidad del sistema inmune del paciente. Los polimorfismos *FCGR* influyen directamente en los mecanismos responsables de la respuesta clínica; esto se ve influenciado al tener variantes en *FCGR3A* y *FCGR2A* que brindan mejores desenlaces terapéuticos, lo que indica que estas dos variantes pueden actuar como biomarcadores de respuesta. De modo que se puede identificar con mayor facilidad a los pacientes que obtendrían mayor beneficio de las terapias biológicas.

BAFF es una citocina expresada principalmente por neutrófilos y monocitos. Los aumentos de *BAFF* en los niveles sanguíneos provocan la estimulación de la producción de células B. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 funcionan para agotar las células B uniéndose con CD20 y células efectoras o C1q. Por lo tanto, la alteración en la expresión de *BAFF* puede afectar la eficacia de los anticuerpos monoclonales, especialmente anti-CD20. Una vía similar sucede con *TLR*, *TNF* e *IL-1R*. El polimorfismo genético en estos genes influye en la expresión del receptor de proteína, afectando la respuesta del fármaco que actúa en la vía NFκB o JAK/STAT⁵¹.

La eficacia de terapias biológicas como los anticuerpos anti-CD20 no depende únicamente del fármaco, sino también del sistema inmunológico en el que actúa. Alteraciones en la expresión de *BAFF* pueden contrarrestar el efecto de reducción de células B, lo que explica respuestas terapéuticas variables entre pacientes. Además, sucede también con otras vías como *TLR*, *TNF* e *IL-1R*, que, al existir algún tipo de polimorfismo, afectan el resultado del fármaco, lo que refuerza la idea de que factores genéticos condicionan la eficacia de las terapias en LES y se pueden utilizar como biomarcadores.

4.1.2 Asociación de los biomarcadores con respuesta terapéutica

La variación genética más frecuente en el ADN humano corresponde a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que consisten en la sustitución de un nucleótido por otro. Cuando estos SNP se presentan en genes implicados en la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos, pueden influir en cómo responde el paciente al tratamiento, afectando su eficacia, la aparición de resistencia o el riesgo de toxicidad⁵¹.

De manera tal que los SNP son la base fundamental de la variabilidad genética entre individuos y brindan un factor determinante en la respuesta a los tratamientos farmacológicos frente a las enfermedades. Los SNP, al relacionarse con la farmacocinética y la farmacodinámica, explican la diferencia que existe en algunos pacientes que han sido expuestos a un mismo medicamento y dosis y muestran respuestas clínicas distintas.

La farmacocinética describe el recorrido del fármaco en el organismo, desde la absorción hasta la excreción del mismo. A través de la administración oral, el fármaco se absorbe en el intestino y pasa por el metabolismo de primer paso, donde los fármacos son activados; luego son distribuidos a las células diana en la circulación sanguínea, donde ejercen su efecto farmacodinámico. Para la vía intravenosa, el fármaco entra directamente al torrente sanguíneo. Todas estas etapas se pueden ver alteradas por los SNP, lo que influye en el efecto y la respuesta al tratamiento⁵¹.

Cada fase del proceso de LADME representa un momento importante para la eficacia del tratamiento debido a las diferencias interindividuales, lo que indica que los SNP pueden alterar distintas funciones, tanto de metabolismo, transporte o dianas, resultando en un punto crítico donde pueden generarse diferencias interindividuales en la respuesta al tratamiento, variaciones de un mismo fármaco en cuanto a concentraciones sistémicas y efecto terapéutico. De manera que los polimorfismos, como biomarcadores farmacogenómicos, permiten anticipar la respuesta al tratamiento y optimizar la dosificación.

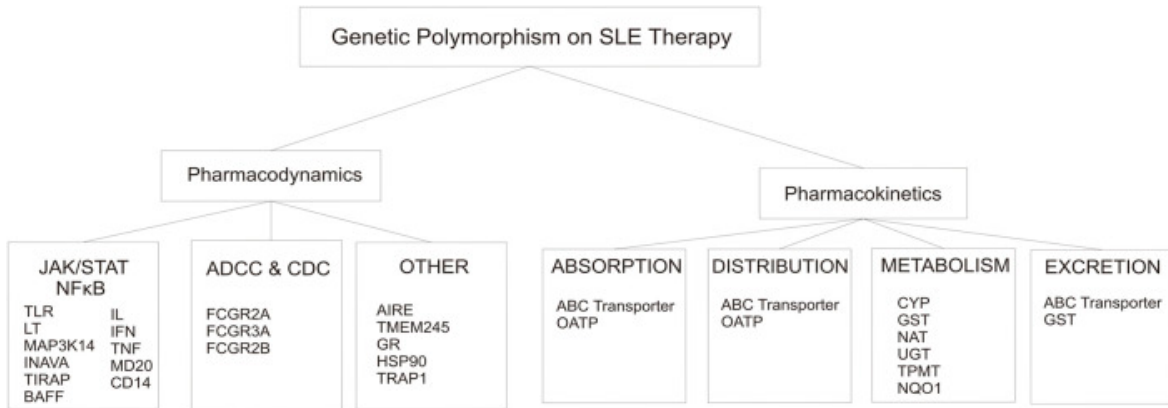
El LES y otras enfermedades autoinmunes están directamente relacionados con factores genéticos que intervienen y afectan la vía de la patogénesis y la respuesta a la terapia. Los polimorfismos que afectan los procesos farmacocinéticos influyen en la disponibilidad del fármaco en su sitio de acción, mientras que los relacionados con la farmacodinámica pueden afectar la sensibilidad individual a los fármacos⁵¹.

Desde una perspectiva genética, el LES se vuelve un factor implicado en el desarrollo de la enfermedad, así como un determinante importante para el tratamiento farmacológico y la respuesta al mismo. Las variaciones genéticas van a determinar cómo responde el organismo al fármaco y, desde un enfoque farmacogenómico, se deben considerar estos biomarcadores, ya que tienen potencial en la aplicación clínica, y su identificación facilita la individualización del tratamiento en LES, generando mejores resultados.

La identificación de factores asociados a la respuesta a la farmacoterapia empleada en el LES representa un elemento clave para el éxito del tratamiento de esta enfermedad autoinmune. Este enfoque puede reducir o incluso eliminar la aparición de reacciones adversas a medicamentos, al mismo tiempo que favorece una mayor eficacia y seguridad de la terapia⁵¹.

Los factores asociados a la respuesta a la farmacoterapia en el lupus eritematoso sistémico constituyen un modelo para optimizar el manejo clínico de esta enfermedad compleja y heterogénea. La integración de los mismos permite una mayor probabilidad de beneficiarse de un fármaco específico y establece cuáles pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas.

Figura 17. Clasificación de los polimorfismos genéticos que influyen en la farmacodinámica y farmacocinética de los tratamientos para el LES.



Fuente: Tomado de la referencia⁵¹.

La figura 17 aporta una visión clara de cómo los biomarcadores farmacogenómicos pueden explicar la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento del LES. Su interpretación respalda la necesidad de integrar información genética, tanto farmacocinética como farmacodinámica, para avanzar hacia estrategias de medicina personalizada orientadas a maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos adversos en pacientes con LES.

Los mecanismos farmacodinámicos se clasifican en tres grupos de acuerdo con el mecanismo de acción de los fármacos utilizados en el tratamiento del LES. El primer grupo corresponde a fármacos que actúan sobre vías de señalización intracelular, como JAK/STAT y NF-κB. El segundo grupo incluye aquellos que ejercen su efecto a través de los mecanismos ADCC y CDC. Finalmente, el tercer grupo comprende las vías relacionadas con los glucocorticoides, los procesos de tolerancia central y la mitosis celular⁵¹.

Tabla 6. Cuadro de clasificación de los mecanismos farmacodinámicos de los fármacos utilizados en LES.

| Mecanismos farmacodinámicos: de acuerdo con el mecanismo de acción de los fármacos | Vías implicadas |
|---|--|
| Vías de señalización intracelular | JAK/STAT y NF- κ B. |
| Mecanismos citotóxicos mediados por anticuerpos | ADCC y CDC |
| Vías mediadas por GC y regulación celular | GC, procesos de tolerancia central y mitosis celular |

Fuente: Elaboración propia 2025 tomado de la referencia⁵¹

La tabla 6 sintetiza los principales mecanismos farmacodinámicos involucrados en los medicamentos utilizados para el tratamiento de LES. Estos mecanismos están relacionados con las vías de señalización intracelular, mecanismos citotóxicos y mecanismos inmunológicos y celulares; de esta forma, se destacan las vías implicadas en cada mecanismo. Esta clasificación brinda una perspectiva integradora de las estrategias terapéuticas utilizadas para regular la respuesta en el LES.

La división de estos mecanismos evidencia que los fármacos actúan de distintas maneras en el sistema inmunológico. Esta diversidad de acciones permite explicar la variabilidad en la respuesta clínica observada entre los pacientes, asimismo cuando reciben tratamientos similares. Comprender estas diferencias resulta fundamental para seleccionar y ajustar la terapia más adecuada para cada caso, favoreciendo un abordaje más individualizado y eficaz.

La farmacodinámica, al abarcar los fármacos y sus efectos bioquímicos y fisiológicos en el organismo, así como su relación entre la concentración y el efecto de este, puede verse influida por la presencia de polimorfismos relacionados con los mecanismos farmacodinámicos, lo que puede tener consecuencias significativas en la respuesta a los fármacos, al afectar la actividad o la expresión de una proteína diana farmacológica o de una señalización intracelular⁵¹.

Este planteamiento sugiere que variaciones genéticas que alteren la expresión o la función de proteínas diana, receptores o vías de señalización intracelular pueden explicar por qué, nuevamente, los pacientes expuestos a concentraciones similares de un mismo fármaco presentan respuestas clínicas diferentes. Los polimorfismos farmacodinámicos, como biomarcadores potenciales, muestran relevancia para optimizar la selección y el ajuste de los tratamientos.

El LES es una enfermedad que se ve fuertemente influenciada por factores genéticos, tanto en la patología como en la respuesta a los tratamientos. Los polimorfismos causan variaciones en la respuesta clínica a los fármacos. La medicina personalizada se ha consolidado como una herramienta indispensable para los pacientes, ofreciendo una terapia individual basada en el perfil genético, lo que contribuye a tratamientos más adecuados y eficaces en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes⁵¹.

La medicina personalizada se plantea como un enfoque necesario en el manejo del LES, utilizando el perfil genético como guía en la selección de los tratamientos, para permitir una optimización en eficacia y seguridad, ya que la identificación de estos biomarcadores facilita la predicción de la respuesta clínica y orienta la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente.

4.1.3 Biomarcadores y toxicidad farmacológica

El perfil de toxicidad inmunosupresora se ve influenciado por distintos factores; dentro de ellos se encuentran la función orgánica y el intervalo de medicación. Sin embargo, las variaciones genéticas, en especial los SNP, se han vuelto un factor determinante para la aparición de reacciones adversas. La elección del tratamiento inmunosupresor en pacientes con LES se basa en diferentes factores; no obstante, su aplicación clínica se ve fuertemente limitada por efectos adversos graves asociados a su estrecho margen terapéutico²⁵.

La toxicidad relacionada con los inmunosupresores utilizados en el LES resulta de una interacción entre los factores clínicos y biológicos de cada persona. Por ello, la farmacogenómica ayuda a comprender la toxicidad inmunosupresora. Los SNP modulan significativamente la exposición sistémica a los fármacos, de modo que las diferencias genéticas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos graves y toxicidad.

Estas diferencias genéticas pueden influir de manera directa en el metabolismo de los medicamentos, la eficacia y el riesgo de reacciones adversas. En este sentido, la farmacogenómica, como disciplina que analiza la influencia del perfil genético en la respuesta a los fármacos, se introdujo para optimizar el tratamiento y minimizar la toxicidad relacionada con los medicamentos mediante los SNP como marcadores moleculares, formando la base de la medicina de precisión²⁵.

La farmacogenómica adquiere importancia al permitir una mejor comprensión de las diferencias interindividuales. Al identificar polimorfismos genéticos, se pueden anticipar las respuestas a los fármacos; de esta forma, los eventos adversos dejan de considerarse como efectos imprevisibles y pasan a interpretarse como consecuencias de una interacción

farmacogenética específica. Por lo tanto, los SNP funcionan como biomarcadores farmacogenómicos que permiten estratificar a los pacientes según su perfil de riesgo y probabilidad de beneficio terapéutico.

La variabilidad genética influye de manera importante en el riesgo de toxicidad por MTX. Se han reportado lesiones cutáneas y úlceras mucosas en pacientes con menos de 7 días de consumo, mientras que toxicidades más severas, como leucopenia, trombocitopenia y anemia, fueron más comunes en aquellos expuestos a más de 7 días de consumo. Polimorfismos en genes como *MTHFR* (c.667C>T y c.1298A>C) y *ATIC* (c.347C>G) son los más comúnmente asociados con la toxicidad de MTX en el tratamiento del LES²⁵.

Los polimorfismos en *MTHFR* (c.667C>T y c.1298A>C) y *ATIC* (c.347C>G), al asociarse con una mayor probabilidad de efectos adversos, posicionan a estos genes como biomarcadores farmacogenómicos relevantes para predecir toxicidad y apoyar la individualización del tratamiento en pacientes con LES, reduciendo los posibles efectos adversos derivados de la exposición a este fármaco.

El uso de AZA para el tratamiento del LES es limitado debido a la toxicidad asociada al fármaco, como mielosupresión, leucopenia y toxicidad pancreática, entre otras. Se ha investigado la asociación entre la toxicidad de AZA y varios SNP. Los más estudiados son los polimorfismos del gen *TPMT* [*TPMT* *2 G238C (rs1800462), *TPMT* *3B (rs1800460) y *TPMT* *3C (rs1142345)], *NUDT15* R139C, *ITPA* c.94C>A y *ABCC4* c.2269G>A²⁵.

La elevada incidencia de eventos adversos graves por AZA refleja que una proporción significativa de pacientes presenta una susceptibilidad biológica aumentada al fármaco. La

toxicidad por AZA se ve fuertemente influenciada por la variabilidad genética. La identificación de polimorfismos genéticos específicos emerge como un elemento clave para comprender la variabilidad interindividual en la tolerancia a AZA, lo que los convierte en biomarcadores farmacogenómicos clave para predecir toxicidad y guiar la dosificación en pacientes con LES.

El uso de CYC con frecuencia está limitado por sus importantes reacciones adversas. Se documentan efectos que incluyen mielosupresión, urotoxicidad, gonadotoxicidad, hepatotoxicidad y neoplasias malignas secundarias. Estos efectos pueden variar notablemente entre individuos, incluso con regímenes de dosificación similares. Se reconoce que esta variabilidad está influenciada por diferencias genéticas; los SNP alteran el perfil de seguridad y eficacia de la CYC. Los polimorfismos en los *CYP*, *GST* (*GSTM1*, *GSTP1*) y *ALDH* se han asociado con un metabolismo alterado y un mayor riesgo de efectos adversos inducidos por CYC en pacientes con LES²⁵.

La variabilidad interindividual observada, incluso con esquemas de dosificación similares, sugiere que factores biológicos como los SNP tienen un papel determinante en la respuesta al fármaco. Por tanto, estos biomarcadores genéticos emergen como herramientas potenciales para estratificar el riesgo, optimizar la selección del tratamiento y avanzar hacia un uso más seguro y personalizado de la ciclofosfamida en la práctica clínica.

Se han informado diversas toxicidades relacionadas con el MMF, como manifestaciones gastrointestinales, infecciones, anemia, trombocitopenia y leucopenia, entre otras. Los polimorfismos genéticos más comunes asociados con la toxicidad del MMF se encuentran en *IMPDH*, *UGT2B7* y *SLCO1B1*²⁵

El MMF puede causar toxicidad gastrointestinal, hematológica e infecciosa, y su variabilidad interindividual se relaciona con polimorfismos genéticos. Las variantes asociadas con mayor riesgo de efectos adversos se posicionan como biomarcadores farmacogenómicos relevantes para predecir toxicidad y apoyar la individualización del tratamiento en pacientes con LES.

Los inmunosupresores se utilizan cuando la enfermedad progresa de moderada a grave y cuando el tratamiento de primera línea con GC no logra mantener la remisión clínica. Estos fármacos disminuyen la exposición a los GC y mejoran la supervivencia a largo plazo. No obstante, su uso se asocia con una alta incidencia de efectos adversos, con tasas de toxicidad reportadas en un artículo publicado en *Frontiers in Genetics* en 2025 que oscilan entre el 42,8 % y el 97,3 %, incluyendo infecciones, alteraciones gastrointestinales, trastornos reproductivos, citopenias, disfunción hepática, supresión medular y toxicidad pulmonar. El perfil de toxicidad varía según el inmunosupresor empleado y la predisposición genética del paciente²⁵.

La elevada incidencia de efectos adversos asociados a los inmunosupresores genera una relación riesgo-beneficio compleja, ya que las altas tasas de toxicidad reflejan una gran variabilidad en la respuesta a estos medicamentos. Por ello, resulta importante determinar la predisposición genética mediante biomarcadores farmacogenómicos en la toma de decisiones, con el objetivo de minimizar el riesgo de toxicidad y avanzar hacia un abordaje más personalizado del tratamiento inmunosupresor en el LES.

4.2 Clasificar los biomarcadores según su origen y su relación con fármacos utilizados en lupus eritematoso sistémico ordenando su aplicación potencial en decisiones terapéuticas.

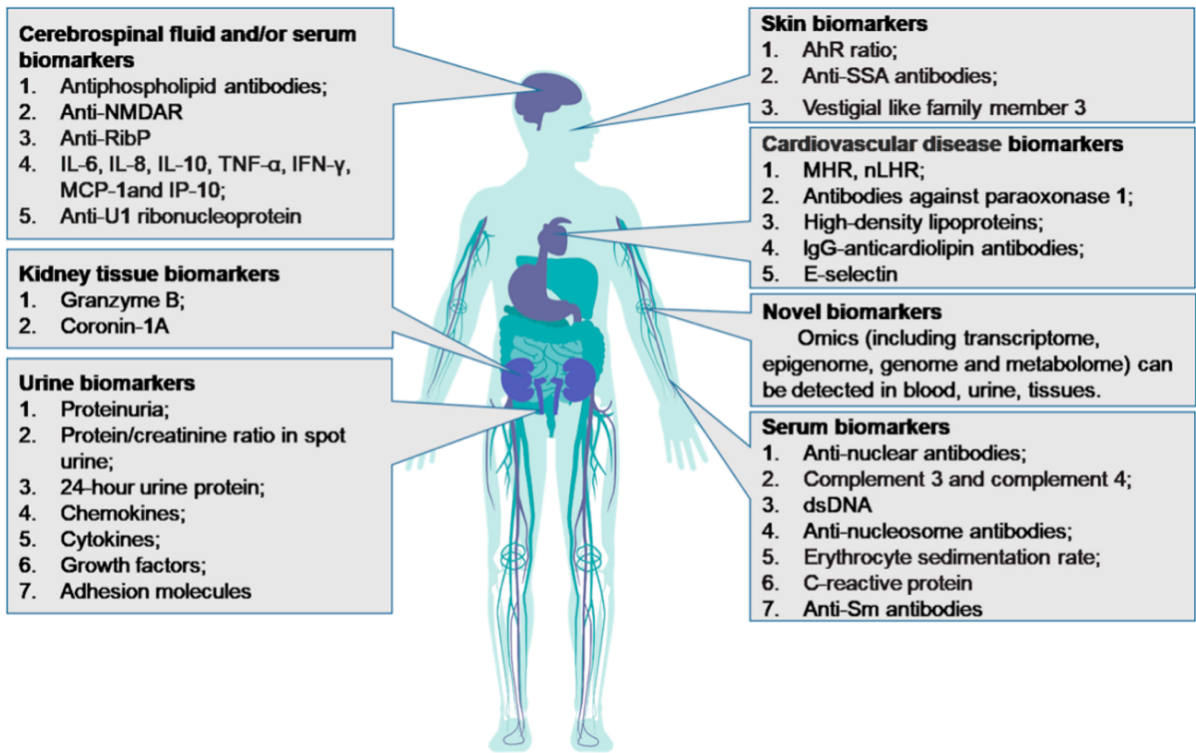
En este apartado se presenta una clasificación integral de los distintos biomarcadores utilizados en el LES, de acuerdo con su origen biológico, incluyendo biomarcadores inmunológicos, inflamatorios, urinarios, tisulares y moleculares. De esta manera, se analiza la relación de estos con la selección del tratamiento. Esta clasificación permite organizar su aplicación en la toma de decisiones terapéuticas, promoviendo un uso integral de los biomarcadores en conjunto con la evaluación clínica del paciente.

4.2.1 Clasificación de biomarcadores según su origen biológico

Recientemente, los biomarcadores biológicos se han redefinido, estableciendo que deben presentar un carácter celular, bioquímico, molecular o genético, de modo que puedan utilizarse para detectar o monitorear un proceso biológico o un estado anómalo mediante pruebas cualitativas o cuantitativas. Los biomarcadores pueden cuantificarse en muestras biológicas como sangre, orina o tejidos, y su aplicación se ha extendido al diagnóstico, pronóstico, evaluación clínica y abordaje de diversas enfermedades⁵⁴.

Los biomarcadores biológicos permiten comprender los cambios que ocurren en la enfermedad a nivel celular y molecular, y su análisis favorece una evaluación más precisa del estado clínico del paciente. En este sentido, clasificar los biomarcadores según su origen biológico facilita su organización y análisis, ya que permite entender mejor su utilidad clínica, especialmente en enfermedades complejas como el LES.

Figura 18. Biomarcadores comunes para Lupus Eritematoso Sistémico y sus sitios de medición en los pacientes.



Fuente: Tomado de la referencia⁵⁴.

La figura 18 ilustra cómo los biomarcadores biológicos se clasifican según el tejido, fluido o sistema de origen biológico, lo que refuerza la idea de que su función clínica depende del lugar donde se expresan y cómo se miden. La figura demuestra cómo los biomarcadores pueden detectarse en suero, orina, líquido cefalorraquídeo, piel, tejido renal, sistema cardiovascular, entre otros, lo que refleja la compleja naturaleza sistémica del LES.

Se pueden clasificar los biomarcadores en fluidos biológicos, como suero, orina y líquido cefalorraquídeo, los cuales son útiles para el diagnóstico, la actividad y el seguimiento de la enfermedad. Biomarcadores tisulares que incluyen la piel y el tejido de riñón, que muestran el daño en órganos y procesos de inflamación. También se encuentran los

biomarcadores celulares e inmunológicos, derivados de poblaciones celulares, citocinas y anticuerpos. Asimismo, están los biomarcadores ómicos, que integran la información genética, epigenética y metabólica.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son biomarcadores inmunológicos séricos fundamentales y no específicos de órganos en el LES; se usan para la detección, clasificación y diagnóstico. Su determinación por inmunofluorescencia indirecta (IIF) en células HEp-2 está incluida en los criterios ACR-1997, SLICC-2012 y EULAR/ACR-2019, donde un título $\geq 1:80$ constituye criterio de entrada obligatorio. Los ANA presentan alta sensibilidad (90–95 %), pero baja especificidad, ya que también pueden detectarse en individuos sanos⁵⁴.

Los ANA representan una herramienta importante para el diagnóstico de LES debido a su alta sensibilidad. Su inclusión como criterio en los sistemas de clasificación de LES refleja su valor como prueba. Sin embargo, al no tener una alta especificidad, limita su utilidad como marcador confirmatorio. Es por eso que este marcador debe interpretarse de manera integral y complementarse con otros biomarcadores más específicos.

Por otro lado, C3 y C4 son complementos séricos considerados biomarcadores inmunológicos, usados para evaluar la presencia de complejos inmunes y monitorear la actividad del LES. Sus niveles bajos están incluidos como criterios inmunológicos en SLICC-2012 y tienen mayor peso cuando disminuyen ambos simultáneamente en los criterios EULAR/ACR-2019. Una disminución de C3 y C4 puede preceder a los brotes y se asocia con mayor actividad de la enfermedad, en particular en manifestaciones renales y hematológicas. No obstante, su baja especificidad limita su uso diagnóstico cuando se emplean de forma aislada⁵⁴.

El hecho de que una disminución simultánea de C3 y C4 pueda preceder brotes clínicos resalta su utilidad como herramienta, especialmente en pacientes que tienen riesgo de compromiso renal o hematológico. De igual manera, al ser estos marcadores influenciados por procesos inflamatorios, deben interpretarse de forma integrada con otros biomarcadores para realizar una evaluación más precisa de la actividad del LES.

Los anticuerpos antinucleosomas (ANuA) presentan una prevalencia de 50 % a 100 %; en combinación con datos clínicos y otras pruebas de laboratorio, contribuyen al diagnóstico de LES, así como al LES inducido por fármacos. Su presencia se asocia con actividad de la enfermedad y compromiso renal. El ensayo de ANuA tiene una sensibilidad moderada y una alta especificidad, lo que lo convierte en un buen marcador diagnóstico⁵⁴.

La prevalencia de los ANuA, al tener una elevada especificidad, le otorga un valor diagnóstico relevante cuando se interpretan en conjunto con otros biomarcadores, especialmente para diferenciar el LES de otras enfermedades o para identificar el LES inducido por fármacos. Los ANuA, al asociarse con actividad de la enfermedad renal, tienen potencial como indicadores de la gravedad y evolución clínica de la enfermedad. De manera que estos marcadores aportan información pronóstica cuando forman parte de una evaluación integral del paciente.

En el LES, los valores elevados de la velocidad de sedimentación globular (VSG), con PCR baja, son un signo importante de inflamación y se pueden utilizar para monitorear la actividad de la enfermedad. En algunos pacientes con serositis o artritis, la VSG y la PCR pueden aumentar simultáneamente, y los niveles de VSG >25 mm/h se asocian fuertemente con mayor actividad del LES⁵⁴.

Debido a este comportamiento observado, una VSG elevada y una PCR baja contribuyen a caracterizar la inflamación en el LES, por lo que constituyen una herramienta útil para el seguimiento de la actividad de la enfermedad. La elevación simultánea de ambos marcadores en pacientes con serositis o artritis sugiere una inflamación más intensa o localizada. Su utilidad se optimiza cuando se analiza junto con otros biomarcadores de manera integral.

Los anticuerpos anti-dsADN son biomarcadores inmunológicos característicos del LES, asociados con la actividad de la enfermedad y con la predicción de nefritis lúpica, cuyos niveles fluctúan en el tiempo, disminuyendo con el tratamiento y aumentando durante los brotes, especialmente los renales. Presentan una alta especificidad para la enfermedad, pero su sensibilidad es limitada⁵⁴.

La alta especificidad de los anticuerpos anti-dsADN los convierte en marcadores útiles para apoyar el diagnóstico y para identificar fenotipos de mayor riesgo, como la nefritis lúpica. Sus niveles cambian con el tiempo cuando el tratamiento es efectivo; de modo que disminuyen, y aumentan durante los brotes. Aunque estos marcadores son específicos para LES, deben interpretarse junto con otros biomarcadores y con una evaluación completa del paciente para obtener un panorama integral.

La presencia de anticuerpos anti-Sm se incluye en los criterios de clasificación del LES y sirve como biomarcador para su clasificación. Los anticuerpos anti-Sm son propios del LES y no suelen encontrarse en otras enfermedades reumáticas ni en personas sanas. Su presencia se asocia con la actividad de la enfermedad y los convierte en un marcador diagnóstico altamente específico, con una especificidad cercana al 99 %⁵⁴.

Tienen una baja sensibilidad. Se asocian con la actividad de la enfermedad y con la nefritis lúpica, ya que su presencia y niveles elevados pueden predecir el desarrollo de LN, incluida la forma silenciosa, así como desenlaces tempranos desfavorables⁵⁴.

Los anticuerpos anti-Sm son biomarcadores de gran valor para la clasificación y confirmación diagnóstica del LES debido a su alta especificidad y su inclusión en los criterios internacionales. Tienen un carácter exclusivo para el LES, lo que refuerza su utilidad para diferenciarlo de otras enfermedades. A pesar de esto, su baja sensibilidad limita su capacidad como herramienta de detección temprana, ya que una cantidad significativa de pacientes puede no presentar estos anticuerpos. En este sentido, los anti-Sm aportan información clínica valiosa cuando se interpretan de manera complementaria con otros biomarcadores.

La deficiencia hereditaria de C1q se asocia fuertemente con el LES, y los anticuerpos anti-C1q contribuyen a la patogénesis de la nefritis lúpica al favorecer la acumulación de complejos inmunes. Sus niveles elevados se correlacionan con nefritis lúpica activa y predicen brotes renales con alta sensibilidad y especificidad, mientras que su ausencia presenta un alto valor predictivo negativo. Esto sugiere que los anticuerpos anti-C1q pueden servir como un biomarcador no invasivo para predecir brotes renales. Lamentablemente, no se han incluido en los criterios de clasificación del LES; además, pueden encontrarse en otras enfermedades autoinmunes⁵⁴.

Los anticuerpos anti-C1q se asocian con la patología de la enfermedad, especialmente con la nefritis lúpica, ya que sus altos niveles predicen brotes renales y su ausencia tiene un alto valor predictivo negativo. Aunque estos anticuerpos muestran potencial como biomarcadores no invasivos de seguimiento, su baja especificidad ha limitado su inclusión en la clasificación del LES.

Los biomarcadores urinarios parecen ser más prometedores que los séricos, ya que son más fáciles de obtener y reflejan directamente los cambios patológicos renales. Además de los marcadores convencionales, como la proteinuria y el cociente proteína/creatinina, se han estudiado quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión como posibles indicadores de actividad de la enfermedad; sin embargo, pocos han sido validados. Su utilidad puede verse limitada por la variabilidad diaria, la influencia de infecciones urinarias y la baja especificidad compartida con otras enfermedades inflamatorias⁵⁴.

Aunque los biomarcadores urinarios ofrecen una ventaja importante en la evaluación de la LN, al reflejar de manera directa los procesos patológicos, se posicionan como herramientas potenciales para el seguimiento de la actividad renal. No obstante, la falta de validación limita su aplicación, por lo que se resalta la importancia de interpretarlos dentro de un enfoque clínico integral.

Las lesiones cutáneas son manifestaciones frecuentes del LES, aunque existen pocos biomarcadores específicos para su evaluación. La proporción AhR en células Th17/Treg se asocia con la actividad de la enfermedad y puede actuar como factor de riesgo independiente para compromiso cutáneo. Además, los anticuerpos anti-SSA se relacionan con el lupus cutáneo subagudo, y la sobreexpresión cutánea de vestigial-like 3 favorece un perfil génico proinflamatorio implicado en el desarrollo del lupus cutáneo⁵⁴.

La disponibilidad limitada de biomarcadores específicos para manifestaciones cutáneas del LES refleja la complejidad de la enfermedad. La proporción AhR entre células Th17/Treg indica un desequilibrio del sistema que se asocia con mayor actividad. Además, los anticuerpos anti-SSA ayudan a identificar formas específicas, como el lupus cutáneo subagudo, mientras que la sobreexpresión de vestigial-like 3 promueve un patrón de expresión genética inflamatoria que contribuye al desarrollo del lupus cutáneo.

Una de las complicaciones graves del LES es el NPSLE, que afecta al sistema nervioso central y periférico; los biomarcadores se detectan en suero o líquido cefalorraquídeo. Los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con manifestaciones del NPSLE y son biomarcadores diagnósticos utilizados para la toma de decisiones terapéuticas. Los anticuerpos contra proteínas ribosomales (anti-RibP) son altamente específicos para diagnosticar LES y están asociados con NPSLE. La variabilidad de los resultados de la prueba anti-RibP entre diferentes ensayos y plataformas es el principal desafío para su uso clínico⁵⁴.

Se justifica la necesidad de utilizar biomarcadores obtenidos del suero y líquido cefalorraquídeo en NPSLE, ya que es una de las manifestaciones más complejas del LES. Estos biomarcadores permiten evaluar con mayor precisión la actividad inmunológica en el sistema nervioso. Los anticuerpos antifosfolípidos aportan información clínica relevante, mientras que los anti-RibP refuerzan el diagnóstico; sin embargo, la falta de estandarización limita su aplicación.

La enfermedad cardiovascular es una complicación relevante del LES y una causa importante de morbilidad y mortalidad. Diversos biomarcadores permiten identificar el riesgo cardiovascular, como la relación monocitos/HDL, granulocitos de baja densidad/HDL, la HDL disfuncional, la troponina T ultrasensible y los anticuerpos contra paraoxonasa-1, HDL, IgG-anticardiolipina y E-selectina, los cuales se asocian con aterosclerosis acelerada, daño endotelial, eventos cardiovasculares y actividad de la enfermedad⁵⁴.

Los biomarcadores mencionados permiten anticipar de manera temprana a los pacientes con mayor vulnerabilidad cardiovascular. En conjunto, no solo aportan valor pronóstico, sino que evidencian la necesidad de un abordaje preventivo y terapéutico individualizado del riesgo cardiovascular.

Los estudios multiómicos y de ARN de célula única en LES muestran una firma central de interferón tipo I, con participación clave de STAT1 y STAT2 y aumento de genes estimulados por interferón en múltiples tipos celulares. Estas firmas permiten distinguir pacientes, clasificar la actividad de la enfermedad y, en la nefritis lúpica, se asocian con peor respuesta al tratamiento y fibrosis renal. Además, la correlación entre la expresión génica en orina y riñón sugiere la orina como alternativa no invasiva a la biopsia⁵⁴.

La firma de interferón tipo I en LES es importante en la activación del sistema inmunológico y en la evolución de la enfermedad. STAT1 y STAT2, así como el aumento de genes estimulados por interferón, permiten diferenciar a pacientes y evaluar su actividad.

Las alteraciones epigenéticas contribuyen de forma clave a la patogénesis del LES al modificar la expresión génica, influenciadas por factores ambientales. El nivel de metilación del promotor IFI44L destaca como un marcador diagnóstico altamente sensible y específico para diferenciar el LES de individuos sanos y de otras enfermedades autoinmunes⁵⁴.

Los estudios GWAS han identificado múltiples loci de riesgo genético asociados al LES. Las puntuaciones de riesgo poligénico muestran una fuerte asociación con la susceptibilidad al LES y con mayor riesgo de daño orgánico, disfunción renal y mortalidad⁵⁴.

Los estudios metabolómicos y proteómicos han identificado nuevos biomarcadores relevantes en el LES. Alteraciones en metabolitos fecales como L-valina, pirimidina, erucamida y L-leucina son biomarcadores diagnósticos potenciales. En la nefritis lúpica, la coronina-1A y la granzima B se asocian con compromiso renal y mal pronóstico⁵⁴.

Tabla 7. Clasificación de biomarcadores según su origen

| Origen biológico | Biomarcadores | Muestra | Utilidad clínica | Limitaciones |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------|--|--|
| Inmunológicos séricos | ANA | Suero | Detección, clasificación, diagnóstico y predicción de nefritis lúpica. C3 y C4 para monitoreo de actividad y predicción de brotes. | Baja especificidad en ANA, sensibilidad limitada en anti-dsADN y anti-Sm, anti-C1q no incluido en criterios y puede detectarse en otras enfermedades. Baja especificidad en C3 y C4. |
| | anti-dsADN | | | |
| | anti-Sm | | | |
| | ANuA | | | |
| | anti-C1q | | | |
| | C3, C4 | | | |
| Inflamatorios sistémicos | VSG | Sangre y suero | Detectar y monitorear procesos de inflamación. | No son específicos, por lo que no son exclusivos de LES. |
| | PCR | | | |
| Urinarios | Proteinuria | Orina | Refleja directamente los cambios patológicos renales y posibles indicadores de la actividad de la enfermedad. | Escasa validación clínica y utilidad limitada por variabilidad diaria. |
| | Cociente proteína/creatinina | | | |
| | Quimiocinas | | | |
| | Citocinas | | | |
| | Moléculas de adhesión | | | |
| | Factores de crecimiento | | | |
| Cutáneos | Proporción AhR en células Th17/Treg | Tejido y sangre | Evalúa actividad de la enfermedad | Existencia de pocos biomarcadores |
| | anti-SSA | | | |

| | | | | |
|------------------|--|---------------------------------|--|--|
| | Vestigial-like 3 | | y manifestaciones cutáneas . | específicos para su evaluación. |
| Neurológicos | Anticuerpos antifosfolípidos | Suero o líquido cefalorraquídeo | Diagnóstico y apoyo en toma de decisiones terapéuticas . | La falta de estandarización limita su aplicación. |
| | anti-RibP | | | |
| Cardiovascular | Relación monocitos/HDL | Sangre | Identifican el riesgo cardiovascular y se asocian con manifestaciones cardiovasculares. | No son específicos de LES y se deben evaluar de manera integral. |
| | Granulocitos de baja densidad/HDL | | | |
| | HDL disfuncional | | | |
| | Troponina T ultrasensible | | | |
| | Anticuerpos contra paraoxonasa-1 | | | |
| | HDL | | | |
| | E-selectina | | | |
| | IgG-anticardiopina | | | |
| Transcriptómicos | Firma central de interferón tipo I (<i>STAT1/STAT2</i> , ISG) | Sangre, orina y riñón | Distingue pacientes con LES, clasifica la actividad y se asocian con peor respuesta al tratamiento y fibrosis renal. | Requiere de técnicas avanzadas. |
| | Firmas de neutrófilos | | | |

| | | | | |
|---------------|--|-----------------------|--|--|
| Epigenéticos | Nivel de metilación del promotor <i>IFI44L</i> | Sangre | Diagnostico diferencial del LES. | Requiere de técnicas avanzadas. |
| Genéticos | <i>ITGAM</i> | Sangre | Susceptibilidad para la nefritis lúpica, se asocia con formas más graves de la enfermedad. | Requiere de técnicas avanzadas. |
| Metabolómicos | L-valina | Heces, suero, riñones | Alta correlación con LES y diferenciación de compromiso renal. | Requiere de técnicas avanzadas como espectrometría de masas. |
| | Pirimidina | | | |
| | Erucamida | | | |
| | L-leucina | | | |
| | Coronina-1A | | | |
| | Granzima B | | | |

Fuente: Elaboración propia 2025 tomado de la referencia⁵⁴.

Esta organización de la tabla 7 permite observar los biomarcadores inmunológicos séricos, como ANA, anti-dsADN, anti-Sm, ANuA, anti-C1q y componentes del sistema del complemento como C3 y C4, los cuales son de alta utilidad para el diagnóstico y el seguimiento o monitoreo. Esto se debe a su alta sensibilidad, como en el caso de los ANA, o a su elevada especificidad, como en los ANuA, así como a su inclusión en criterios EULAR/ACR-2019, como C3 y C4. Sin embargo, la baja especificidad en algunos de ellos, como los ANA, o la baja sensibilidad en anti-dsADN y anti-Sm, obliga a interpretarlos en conjunto con otros marcadores.

En contraste, los biomarcadores inflamatorios sistémicos, como la VSG y la PCR, son útiles para detectar y monitorear procesos de inflamación en general, pero tienen una

especificidad limitada para el LES. De modo que su principal uso es como marcadores complementarios que brindan apoyo al diagnóstico y no como marcadores propios de la enfermedad.

En cuanto a los biomarcadores urinarios, estos brindan una ventaja, ya que reflejan de forma directa los cambios patológicos renales, especialmente en la LN. Los distintos marcadores urinarios permiten evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica a nivel renal, aunque presentan como desventajas la variabilidad intraindividual y la limitada validación clínica. De forma similar, los biomarcadores cutáneos, neurológicos y cardiovasculares aportan información específica por órgano, permitiendo diferenciar fenotipos; sin embargo, su aplicación clínica se ve restringida por la falta de validación y estandarización.

Por otro lado, los biomarcadores ómicos, dentro de los cuales se incluyen los transcriptómicos, epigenéticos, genéticos y metabolómicos, representan un avance hacia la medicina de precisión en el LES, permitiendo rastrear la evolución de la enfermedad con mayor sensibilidad y especificidad. A pesar de esto, su implementación se ve limitada debido al uso de técnicas avanzadas requeridas para su aplicación.

En conjunto, el análisis comparativo de estos biomarcadores demuestra que ninguno de ellos por sí solo es suficiente. Esto resalta la complementariedad entre los biomarcadores específicos por órgano, moleculares y sistémicos, ya que permiten una evaluación más integral de la enfermedad, proporcionando una mejor interpretación de su actividad en el paciente.

4.2.2 Clasificación funcional de los biomarcadores y su aplicación en la toma de decisiones terapéuticas en LES

Existen biomarcadores de imagen, las cuales son tomografías computarizadas, por emisión de positrones y resonancia magnética; así como también existen los biomarcadores moleculares, los cuales pueden clasificarse de acuerdo con distintos parámetros, donde se incluyen sus características. Los biomarcadores no relacionados con la imagen tienen propiedades biofísicas y permiten su medición en muestras biológicas; son denominados biomarcadores moleculares. Estos abarcan biomarcadores basados en ácidos nucleicos, como mutaciones o polimorfismos genéticos, y análisis cuantitativo de la expresión génica, péptidos, proteínas, metabolitos lipídicos y otras moléculas pequeñas¹²⁴.

En una enfermedad como el LES, los biomarcadores de imagen permiten evaluar el compromiso estructural del paciente en cuanto a la funcionalidad de órganos afectados, aportando información importante. Mientras que los biomarcadores moleculares permiten un abordaje más preciso, ya que reflejan procesos fisiopatológicos que no se pueden observar mediante biomarcadores de imagen. La medición de estas muestras biológicas va a proporcionar información sobre actividad inmunológica, inflamación sistémica, vías metabólicas, entre otros procesos.

De acuerdo con Herranz, en su artículo publicado en 2022 denominado “Clasificaciones y aplicaciones de biomarcadores”:

Los biomarcadores también se clasifican según su aplicación, como biomarcadores de diagnóstico, biomarcadores de estadificación de la enfermedad, biomarcadores de pronóstico de la enfermedad y biomarcadores para monitorizar la respuesta clínica a una intervención. Normalmente, se

combinan múltiples criterios de valoración para producir una única variable, como un índice o una puntuación, cuando se utiliza un criterio de valoración compuesto¹²⁴.

En el LES, la clasificación de los biomarcadores manifiesta la necesidad e importancia de realizar un abordaje integral debido a la alta heterogeneidad de la enfermedad. Los distintos biomarcadores pueden ser utilizados simultáneamente para distintas funciones, de forma que se capta con mayor fidelidad la actividad de la enfermedad, el daño orgánico y la respuesta terapéutica. La combinación de los biomarcadores optimiza la interpretación clínica y favorece decisiones terapéuticas ajustadas individualmente a cada paciente.

Otro tipo de biomarcador es el que se utiliza para la toma de decisiones durante el inicio del desarrollo farmacológico. Estos son marcadores farmacodinámicos, que son de una respuesta farmacológica específica y son de interés en la optimización de dosis. Los mismos brindan información crucial sobre mecanismos moleculares que tienen potencial para mejorar el diagnóstico, pronóstico y resultados clínicos. Son útiles para identificar pacientes que requieren reducción de la terapia inmunosupresora, pacientes con riesgo de rechazo agudo o infección, y para realizar una suspensión de la inmunosupresión¹²⁴.

Los biomarcadores farmacodinámicos son determinantes desde las etapas iniciales del desarrollo farmacológico, ya que posibilitan establecer una relación directa entre la exposición al fármaco y la respuesta biológica, convirtiéndose en herramientas para la optimización de dosis y la evaluación de la eficacia terapéutica. Así, su aplicación clínica permite identificar pacientes que pueden beneficiarse de la reducción de la terapia inmunosupresora, así como aquellos con riesgo de rechazo o infecciones asociadas al tratamiento. De manera que los biomarcadores ayudan a tomar decisiones terapéuticas seguras y personalizadas.

4.2.3 Relación entre la clasificación de biomarcadores y fármacos utilizados en LES

La heterogeneidad fenotípica y la variable gravedad de afectación orgánica, así como la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en función de las características del paciente, exigen un enfoque individualizado. Al elegir la terapia es necesario considerar factores no modificables, como la raza y la etnia, junto con otros factores determinantes⁶⁴.

La heterogeneidad fenotípica del LES, la variabilidad en el compromiso orgánico y las diferencias interindividuales exigen que se maneje un enfoque individualizado en cuanto a la terapia farmacológica. De modo que la clasificación de los biomarcadores permite la facilidad de identificación objetiva de la heterogeneidad de la enfermedad. De esta manera, los biomarcadores son una herramienta fundamental para la selección del tipo de fármaco y la dosis del tratamiento, complementando siempre con la evaluación clínica.

El tratamiento farmacológico de LES aborda desde el uso de HCQ como monoterapia para pacientes con síntomas leves en piel o articulaciones, hasta medicamentos inmunosupresores de alta potencia, como GC a dosis elevadas y CYC, en casos de enfermedad grave o compromiso a nivel orgánico⁶⁴.

La selección y el abordaje escalonado de las terapias farmacológicas reflejan la heterogeneidad clínica y no se basan solamente en la presentación clínica, sino que se apoyan en biomarcadores, los cuales permiten identificar la actividad de la enfermedad, así como el daño orgánico y otros parámetros que orientan la necesidad de otras terapias más intensas.

La HCQ se recomienda como tratamiento base en la mayoría de los pacientes, a excepción de una contraindicación, ajustando la dosis según riesgo de brotes y toxicidad retiniana. Los GC deben utilizarse solo cuando sean necesarios, de igual forma adaptando la dosis a la gravedad del compromiso orgánico, con el objetivo de reducir la dosis o llegar a suspenderlos. Cuando la enfermedad no se logra controlar con estos esquemas, se justifica el uso de inmunosupresores convencionales o biológicos⁶⁴.

Los biomarcadores inmunológicos e inflamatorios permiten identificar la actividad general de la enfermedad y el riesgo de brotes, lo que respalda el uso de HCQ como tratamiento base y la necesidad de hacer ajuste de dosis o un escalamiento terapéutico. En forma de complemento, los biomarcadores urinarios muestran el compromiso renal y la gravedad del daño orgánico, apoyando la indicación de GC y la incorporación de inmunosupresores cuando la respuesta es insuficiente.

En casos con enfermedades que amenazan la vida o algún órgano, se considera el uso de ciclofosfamida intravenosa, y en casos refractarios, se puede considerar el rituximab. Por otro lado, en la enfermedad cutánea se deben incluir agentes tópicos (glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina), antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina) y glucocorticoides sistémicos, de acuerdo con lo que sea necesario, considerándose anifrolumab, belimumab, metotrexato y micofenolato de segunda línea⁶⁴.

En los casos en que se amenaza la vida del paciente o se pone en riesgo algún órgano, los biomarcadores inmunológicos, urinarios y transcriptómicos son útiles porque indican la actividad de la enfermedad y justifican el uso de terapia inmunosupresora como la CYC. Por otro lado, los biomarcadores cutáneos e inmunológicos permiten evaluar la actividad local y sistémica, haciendo uso de agentes tópicos, antipalúdicos y GC.

En la enfermedad neuropsiquiátrica activa atribuida al LES, el tratamiento depende del mecanismo predominante; se emplean glucocorticoides e inmunosupresores en las manifestaciones inflamatorias y terapias antiplaquetarias o anticoagulantes para las manifestaciones relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos. En los casos inflamatorios graves se da prioridad a inmunosupresores como la CYC o el rituximab, mientras que la evidencia sobre el uso de agentes biológicos es limitada⁶⁴.

Los anticuerpos antifosfolipídicos y los anti-RibP permiten apoyar el diagnóstico; esta distinción es importante para la toma de decisiones terapéuticas, ya que orienta el uso de GC e inmunosupresores cuando predomina un mecanismo asociado a anticuerpos fosfolípidos. La identificación de la actividad de la enfermedad justifica el uso de CYC o rituximab.

La nefritis lúpica proliferativa activa se trata con ciclofosfamida o micofenolato asociados a glucocorticoides, pudiendo añadirse belimumab o inhibidores de la calcineurina para optimizar la respuesta. Tras la respuesta renal, el tratamiento debe mantenerse al menos tres años, continuando con micofenolato o cambiando de ciclofosfamida a micofenolato o azatioprina como mantenimiento. En pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal, se considera el uso de ciclofosfamida intravenosa a dosis altas en combinación con metilprednisolona intravenosa en pulsos⁶⁴.

Los biomarcadores inmunológicos séricos permiten observar la actividad y justifican el tratamiento con CYC o micofenolato en combinación con GC. Los biomarcadores urinarios permiten evaluar el compromiso renal y la respuesta al tratamiento, haciendo transición de terapia con micofenolato a AZA. En los pacientes de alto riesgo, las alteraciones de estos biomarcadores respaldan el uso de CYC intravenosa a dosis altas asociada a pulsos de metilprednisolona.

Tabla 8. Relación entre biomarcadores y fármacos utilizados en el LES

| Biomarcador | Utilidad de biomarcador | Justificación del fármaco |
|-------------------------------|--|--|
| Inmunológicos e inflamatorios | Identifican la actividad general de la enfermedad, y riesgo de brotes. | HCQ: Tratamiento base, con ajuste según brotes y toxicidad. GC: Cuando actividad inmunológicos es elevada. |
| Urinarios y transcriptómicos | Indican la actividad de la enfermedad y el compromiso orgánico. | CYC: En enfermedad grave o compromiso orgánico. GC: Ajuste de dosis según gravedad orgánica. Rituximab: En enfermedad grave o refractaria. |
| Cutáneos | Permiten evaluar la actividad local y sistémica. | Agentes tópicos (GC, inhibidores de la calcineurina): Control local. Antipalúdicos (HCQ, cloroquina): Tratamiento base de la enfermedad. GC sistémicos: Según gravedad. |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| | | <p>Anifrolumab, belimumab, MTX y micofenolato: Opciones de segunda línea.</p> |
| Neurológicos | Apoyan diagnóstico e identifican mecanismo patogénico. | <p>GC e inmunosupresores: Manifestaciones inflamatorias.</p> <p>Terapias antiplaquetarias o anticoagulantes: Manifestaciones relacionadas a anticuerpos antifosfolípidos.</p> <p>CYC o el rituximab: Inflamación grave.</p> |
| Inmunológicos séricos | Evalúa la actividad de la enfermedad y predicción de nefritis lúpica. | <p>GC, CYC o micofenolato: terapia para nefritis activa.</p> <p>Belimumab o inhibidores de la calcineurina: optimización de la respuesta.</p> <p>CYC IV con pulsos de metilprednisolona IV: Alto riesgo de insuficiencia renal.</p> |

Fuente: Elaboración propia 2025 tomado de la referencia⁶⁴.

De acuerdo con la tabla 8, se analiza que los biomarcadores nos ayudan a orientar la selección del fármaco en el LES y que constituyen un punto de partida para dar un abordaje farmacogenómico. Identificar la actividad, gravedad y compromiso orgánico de la enfermedad requiere introducir tratamientos diferenciados; desde un punto de vista farmacogenómico, esta estratificación resulta importante para individualizar la dosis y la duración del tratamiento, considerando que la variabilidad genética condiciona la respuesta al tratamiento y la predisposición a la toxicidad.

Asimismo, los biomarcadores urinarios y los transcriptómicos, al aportar información sobre el compromiso orgánico y la gravedad de la enfermedad, deben integrarse farmacogenómicamente para optimizar la selección del tratamiento y el esquema. Esta integración reduce el riesgo de fracaso terapéutico y de efectos adversos asociados a diferencias genéticas en la sensibilidad al fármaco.

De forma similar, los biomarcadores cutáneos y neurológicos ayudan a una medicina personalizada que va orientada a mecanismos fisiopatológicos específicos, que, cuando se integran con biomarcadores farmacogenómicos, facilitan las decisiones terapéuticas, siendo más precisas en manifestaciones que son específicas de algún órgano.

De igual manera sucede con los biomarcadores séricos en la nefritis lúpica proliferativa, ya que permiten identificar la actividad de la enfermedad. Su integración con la farmacogenómica refuerza la necesidad de considerar la variabilidad genética del paciente para facilitar la elección entre las terapias y así optimizar la eficacia de los fármacos, realizando un enfoque de medicina de precisión del LES.

4.3 Determinar las estrategias actuales de medicina personalizada basadas en biomarcadores en lupus eritematoso sistémico delineando criterios de uso clínico y brechas de evidencia.

En esta sección se pretende analizar y describir las estrategias actuales de medicina personalizada en el lupus eritematoso sistémico basadas en el uso de biomarcadores, con el objetivo de comprender la manera en que estos se incorporan a la práctica clínica para apoyar el diagnóstico, la estratificación de la enfermedad, la toma de decisiones terapéuticas y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Asimismo, se busca delinear los principales criterios de uso clínico de estos biomarcadores, considerando su aplicabilidad, utilidad y limitaciones. Finalmente, el apartado tiene como objetivo identificar las brechas de evidencia que existen en relación con la heterogeneidad del LES, la falta de estandarización en ciertas manifestaciones y las dificultades para trasladar los avances biomoleculares y ómicos a la práctica clínica rutinaria.

4.3.1 Estrategias actuales de medicina de precisión

La medicina de precisión considera la genética, el entorno y el estilo de vida del individuo para personalizar la toma de decisiones terapéuticas, integrando conceptos de estandarización y personalización en las estrategias de intervención. Los métodos de secuenciación de nueva generación han reducido significativamente el coste y el tiempo de secuenciación del genoma o exoma de un individuo¹²⁵.

El enfoque de medicina de precisión genera un cambio en la forma de abordar la toma de decisiones terapéuticas al incorporar variables genéticas y tecnologías de secuenciación de nueva generación, facilitando la identificación de variantes genéticas. La medicina personalizada optimiza los modelos terapéuticos convencionales, integrándose progresivamente en la práctica clínica, especialmente en enfermedades complejas como el LES.

Estos enfoques permiten identificar vías fisiopatológicas tanto a nivel poblacional como individual, integrando perfiles farmacogenómicos, clínicos e inmunológicos específicos de cada paciente, lo que lleva a un diagnóstico, estrategias de tratamiento y pronósticos más certeros para pacientes con LES y sus distintas complicaciones¹²⁵.

La capacidad de identificar vías fisiopatológicas refleja un avance hacia una comprensión más integral y dinámica de enfermedades complejas como el LES. La integración de perfiles farmacogenómicos, clínicos e inmunológicos se traduce en una toma de decisiones clínicas más informada, donde el diagnóstico, la selección del tratamiento y la estimación del pronóstico se ajustan al perfil específico de cada individuo.

En el LES se tiene como objetivo en el tratamiento lograr la remisión de la enfermedad sin comprometer los órganos, prevenir los brotes y mejorar la calidad de vida. Para evaluar la actividad de la enfermedad es necesaria una evaluación clínica frecuente, así como valorar el daño orgánico y confirmar la efectividad de los medicamentos actuales¹²⁵.

Las características propias de cada paciente han adquirido un papel fundamental en la atención médica de enfermedades crónicas complejas. La medicina de precisión busca

integrar factores genéticos, ambientales e inmunológicos en la toma de decisiones clínicas. La identificación y validación de patrones moleculares y biomarcadores hacen posible caracterizar mejor a los pacientes y los mecanismos patogénicos que subyacen a sus manifestaciones, optimizar la individualización del tratamiento y disminuir el daño acumulativo¹²⁵.

La medicina personalizada se ha orientado a reducir la incertidumbre clínica asociada a la heterogeneidad de la enfermedad mediante la integración de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, tomando decisiones más precisas en el inicio de la enfermedad, así como en la anticipación de brotes y la prevención de complicaciones. Este enfoque se realiza mediante biomarcadores emergentes para estratificar el riesgo y monitorear la respuesta clínica.

Un avance significativo se ha logrado al identificar las vías de activación de IFN-I y células B en la actividad general de la enfermedad del LES, y de IFN-I, IL-16 y CD136 en la nefritis lúpica, lo que ha permitido describir nuevos mecanismos fisiopatológicos. Además, se han desarrollado nuevas opciones de tratamiento como las terapias dirigidas, entre las cuales destacan anifrolumab y belimumab¹²⁵.

El desarrollo de terapias dirigidas como anifrolumab y belimumab evidencia la transición desde tratamientos tradicionales hacia estrategias más selectivas de acuerdo con la medicina de precisión. Estos avances sugieren que el futuro manejo del LES depende cada vez más de la identificación de mecanismos inmunológicos y de la selección terapéutica basada en dichos perfiles.

En el contexto de la nefritis lúpica, una fortaleza es la existencia de la biopsia renal como patrón de referencia, junto con biomarcadores urinarios que facilitan la comparación y el seguimiento. Por el contrario, en otras manifestaciones suele faltar un estándar de referencia claro¹²⁵.

Por el lado de la nefritis lúpica se cuenta con estrategias actuales de medicina de precisión como herramientas diagnósticas y de seguimiento, como la biopsia renal, la cual es considerada el patrón de referencia, lo que permite la caracterización, así como el uso de biomarcadores urinarios. Por el contrario, en otras manifestaciones del LES la ausencia de un estándar de referencia limita la aplicación de estas estrategias.

De modo que las estrategias actuales de la medicina personalizada se han implementado para abordar distintos escenarios, y el uso de biomarcadores ha permitido avanzar en la estratificación del riesgo, el monitoreo de la actividad y la toma de decisiones. Así, los biomarcadores sirven como herramientas complementarias para dar un mejor manejo de la enfermedad.

En la estratificación inicial del paciente con LES, los biomarcadores son importantes en el diagnóstico y para distinguir subfenotipos de la enfermedad. La activación del sistema de interferón tipo I actúa como un factor patogénico temprano y puede detectarse incluso antes del inicio clínico. El desequilibrio entre células Th17 y T reguladoras refleja perfiles inflamatorios específicos vinculados a la patogénesis. El anticuerpo anti-dsADN constituye una firma inmunológica clave, incluida en los criterios diagnósticos y de clasificación del LES. De forma complementaria, los productos de activación del complemento, como C3dg y C3a, contribuyen a la estratificación al apoyar el diagnóstico y diferenciar enfermedad activa de inactiva¹²⁶.

Las estrategias actuales basadas en biomarcadores inician con el diagnóstico y la estratificación inicial del paciente, lo que refleja un enfoque más preciso y estructurado para enfrentar la heterogeneidad de la enfermedad desde sus fases tempranas. Los distintos biomarcadores mencionados anteriormente son algunos ejemplos que fortalecen la estratificación inicial, siempre combinados con otros criterios diagnósticos, permitiendo una evaluación más integral y reduciendo la incertidumbre diagnóstica.

Es fundamental mejorar la capacidad de diagnóstico temprano del LES para un tratamiento funcional. De modo que han surgido biomarcadores para ayudar a diagnosticar efectivamente el LES y valorar los procesos fisiopatológicos con el fin de mejorar el control de la patología⁵⁴.

Se enfatiza la importancia de un diagnóstico temprano, ya que permite responder a las necesidades de la enfermedad; por el contrario, un diagnóstico tardío se asocia con mayor daño. Por eso es fundamental que el primer paso para el manejo del LES sea un diagnóstico temprano, por medio de biomarcadores que brindan información objetiva.

Por otro lado, el monitoreo de los pacientes por medio de herramientas que predicen brotes es valioso para identificar factores de riesgo susceptibles a presentar malos resultados. En muchos centros, los anticuerpos anti-dsADN se miden periódicamente durante el seguimiento del LES, basándose en estudios que sugieren que pueden correlacionarse o predecir el brote de la enfermedad¹²⁷.

Los resultados demuestran que el uso de herramientas de monitoreo de la actividad de la enfermedad es una estrategia importante en el seguimiento terapéutico del LES. La

constante medición de anti-dsADN en la práctica es un ejemplo de una herramienta de apoyo para evaluar el estadio y la evolución de la enfermedad. De modo que el monitoreo es un paso fundamental en el abordaje del manejo del LES.

Desde el punto de vista clínico, este enfoque no solo mejora la detección temprana de exacerbaciones de la enfermedad, sino que también abre la posibilidad de intervenir sobre factores de riesgo potencialmente modificables, favoreciendo una toma de decisiones más proactiva y la optimización del control terapéutico del paciente con LES¹²⁷.

De esta manera, la incorporación del monitoreo permite anticipar cambios en la enfermedad antes de que se manifiesten de forma severa y posibilita la oportunidad de realizar ajustes convenientes en el tratamiento del paciente. El abordaje basado en el monitoreo reduce las complicaciones que se puedan presentar y da una mejor respuesta en el manejo del LES.

La monitorización terapéutica de los fármacos se basa en la medición de las concentraciones plasmáticas para orientar la correlación entre los niveles de los fármacos y los resultados terapéuticos asociados con eficacia y seguridad. Además, reconoce que existe variabilidad interindividual en los procesos farmacocinéticos que influyen en el metabolismo de los fármacos y en la farmacodinamia, que influye en la magnitud y duración de la respuesta al tratamiento²³.

La medicina de precisión en el LES va de la mano con la monitorización terapéutica de los fármacos, ya que la respuesta al tratamiento no es uniforme en los pacientes. Por medio del monitoreo se puede considerar la variabilidad interindividual en los procesos de

farmacocinética y farmacodinamia, aplicando estrategias personalizadas para la terapia por medio de diferentes biomarcadores.

El monitoreo terapéutico es especialmente importante en situaciones donde intervienen factores o características propias del paciente que condicionan la respuesta terapéutica o influyen en la toxicidad al fármaco. Al tomar en cuenta estas características se facilita la individualización de la terapia con su respectivo esquema para cada paciente²³.

La variabilidad de cada organismo provoca la necesidad de pasar de esquemas terapéuticos tradicionales a esquemas individualizados por medio de ajustes de dosis. De manera que, por medio del monitoreo terapéutico, se permite ajustar la dosis y adaptar el esquema a las necesidades del paciente, siendo una herramienta importante en la medicina de precisión.

En este mismo contexto, el diagnóstico, descubrimiento y aplicación de biomarcadores moleculares emergentes, junto con herramientas como la inteligencia artificial y el aprendizaje automático, permiten la caracterización de subtipos de enfermedad y la predicción de las respuestas terapéuticas, fortaleciendo los sistemas de apoyo para la toma de decisiones⁶².

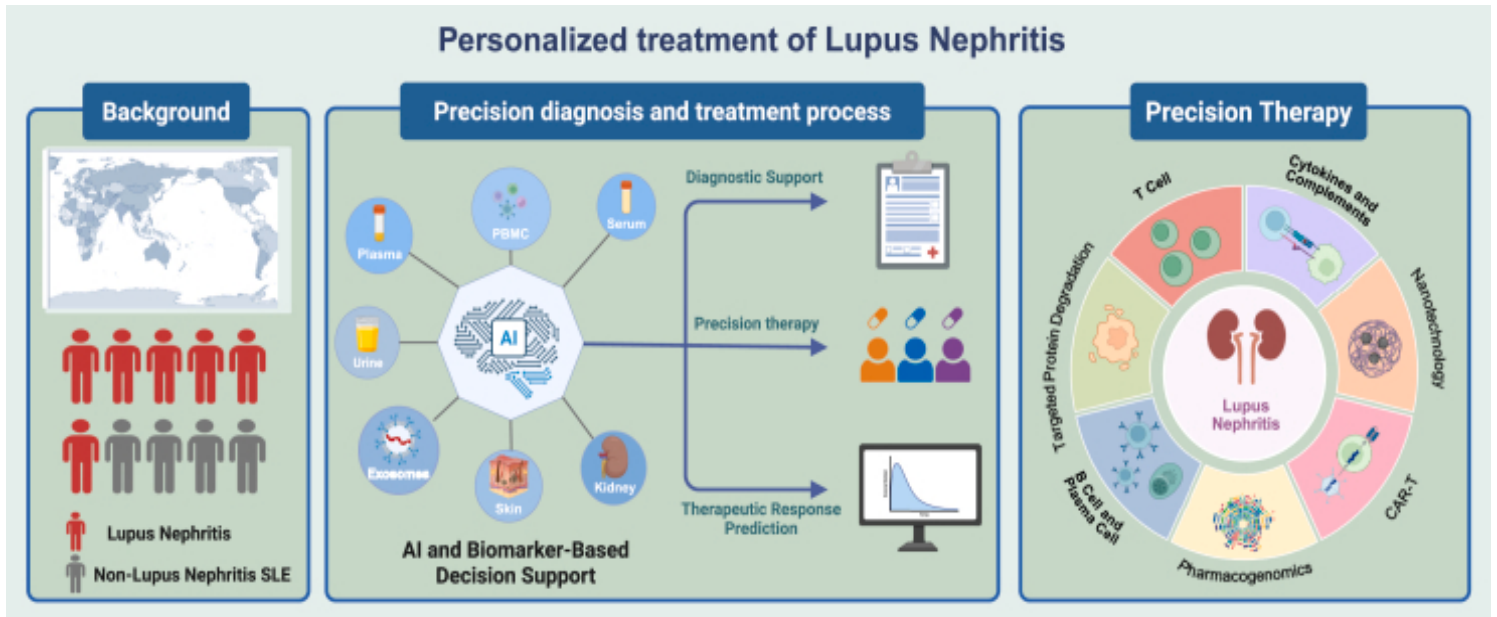
De este modo, se comprende que una fase determinante en la medicina de precisión es la personalización del tratamiento según el subtipo de enfermedad o el órgano comprometido; esto hace que el tratamiento se ajuste en función del órgano afectado. Su utilidad radica en que, de acuerdo con el grado de compromiso del órgano afectado, se utilicen esquemas intensivos individualizados, ajustados a la gravedad y al riesgo de daño orgánico.

Desde esta perspectiva, la identificación de biomarcadores asociados a órganos específicos permite adaptar la terapia a los mecanismos fisiopatológicos que predominan en cada manifestación, brindando intervenciones más dirigidas y oportunas de acuerdo con el daño orgánico. Un abordaje órgano-específico es fundamental en la medicina de precisión, ya que se considera la heterogeneidad clínica y biológica del LES de acuerdo con el tejido afectado.

La integración sinérgica de los avances en biomarcadores moleculares, los avances iterativos en herramientas computacionales inteligentes y las terapias dirigidas están sentando las bases para una nueva era de diagnóstico e intervención personalizados. Sobre esta base, las terapias dirigidas pueden individualizarse según las características moleculares y clínicas del paciente, conformando un sistema integrado que conecta diagnóstico preciso, estratificación y tratamiento personalizado⁶².

Las terapias dirigidas representan una aplicación clínica muy avanzada en la medicina de precisión del LES, ya que permiten intervenir de manera selectiva en cada subtipo de enfermedad u órgano afectado. De igual manera, son guiadas por biomarcadores, lo que hace la selección terapéutica más orientada a alcanzar la mayor eficacia posible y minimizar la toxicidad.

Figura 19. Sinergia tridimensional de biomarcadores moleculares, inteligencia artificial y terapias dirigidas para el diagnóstico y tratamiento precisos de la nefritis lúpica.



Fuente: Tomado de la referencia ⁶².

La figura 19 muestra la interacción entre los biomarcadores moleculares, la inteligencia artificial y las terapias dirigidas como componentes fundamentales para la medicina de precisión en la nefritis lúpica. Este enfoque refleja una transición en el abordaje clínico, ya que se vuelve un proceso integral que permite analizar diferentes datos clínicos, entre ellos la farmacogenómica del paciente, creando decisiones clínicas más precisas.

Es por eso que las terapias dirigidas surgen a partir de un diagnóstico más detallado y una estratificación biológica más precisa, ya que las mismas pueden individualizarse según las características clínicas y moleculares de cada paciente. Su aplicación, de acuerdo con el subtipo de enfermedad u órgano afectado, evidencia la transición hacia una terapia orientada para lograr una intervención más eficaz.

La figura no solo muestra que la medicina de precisión en el LES utiliza la incorporación de nuevas tecnologías, sino también la utilidad de los biomarcadores y las terapias dirigidas en el manejo de la LN. Este es un ejemplo de cómo la medicina de precisión puede aplicarse en la LN; sin embargo, este mismo modelo puede aplicarse a otros subtipos y manifestaciones del LES.

4.3.2 Limitaciones para su uso y brechas de evidencia

La figura 19 muestra la interacción entre los biomarcadores moleculares, inteligencia artificial y las terapias dirigidas como componentes fundamentales para la medicina de precisión en la nefritis lúpica. Este enfoque refleja una transición en el abordaje clínico, ya que se vuelve un proceso integral que permite analizar diferentes datos clínicos, entre ellos la farmacogenómica del paciente, creando decisiones clínicas más precisas.

Es por eso que las terapias dirigidas surgen a partir de un diagnóstico más detallado y una estratificación biológica más precisa, ya que las mismas pueden individualizarse según las características clínicas y moleculares de cada paciente. Su aplicación de acuerdo al subtipo de enfermedad u órgano afectado evidencia la transición hacia una terapia orientada para lograr una intervención más eficaz.

La figura no solo muestra que la medicina de precisión en el LES utiliza la incorporación de nuevas tecnologías, sino también la utilidad de biomarcadores y las terapias dirigidas en el manejo de LN. Este es un ejemplo de cómo la medicina de precisión puede aplicarse en LN; sin embargo, este mismo modelo puede aplicarse a otros subtipos y manifestaciones del LES.

Encontrar un biomarcador óptimo para el LES es un desafío, ya que debe cumplir con una serie de características:

- (1) Reflejar la fisiopatología subyacente o el objetivo del tratamiento;
- (2) tener confiabilidad, validez, altos valores predictivos y alta sensibilidad y especificidad;
- (3) tener la capacidad de monitorear la actividad o los brotes del LES;
- (4) medirse de manera confiable en tejidos, células o fluidos, y no verse influenciados por otros factores o comorbilidades; y
- (5) ser estables, reproducibles, fáciles de detectar y que las pruebas estén fácilmente disponibles en la mayoría de los laboratorios a un costo razonable⁵⁴.

Estas características anteriores definen lo que sería un biomarcador utilizable en el LES, lo que pone en evidencia la brecha existente entre los criterios teóricos y los prácticos, ya que en el LES la fisiopatología de la enfermedad es muy dinámica y variable. Además, que un biomarcador tenga alta sensibilidad, especificidad y predictibilidad en una enfermedad tan heterogénea resulta complejo.

Cabe destacar que la reproducibilidad y la confiabilidad pueden verse afectadas por errores de laboratorio, técnicas específicas o cambios en el almacenamiento. Dado que el LES puede causar daño a varios órganos, además de tener una patogénesis compleja y manifestaciones clínicas heterogéneas, un biomarcador particular puede reflejar solo un aspecto específico del LES, pero no ser útil para reflejar el estado de la enfermedad en su totalidad⁵⁴.

En la práctica, la reproducibilidad y la disponibilidad de las pruebas en los laboratorios, aunque son requisitos para poder utilizar los biomarcadores, se ven restringidas por diferencias entre laboratorios, costos elevados y acceso limitado a tecnologías avanzadas, lo que provoca una reducción en la generalización y utilidad clínica de los biomarcadores. Es por eso que los biomarcadores en el LES no se utilizan como un único biomarcador, sino como parte de un enfoque integral y complementario donde se utilizan múltiples marcadores para la evaluación de la enfermedad.

Por otro lado, la evaluación multiómica del sistema inmunitario innato y adaptativo, que integra la señalización transcripcional, la citometría de flujo o de masas, y el transcriptoma mediante secuenciación de ARN de células individuales o en masa, permite identificar firmas inmunitarias, identificando vías predominantemente inflamatorias, linfoides o mediadas por IFN. En teoría, esta aproximación facilita la aplicación clínica de dichas variables; sin embargo, su implementación práctica continúa siendo limitada en la actualidad¹²⁵.

El análisis multiómico del sistema inmune innato y adaptativo es una herramienta para caracterizar la heterogeneidad de LES; sin embargo, representa otra limitación para ponerlo en práctica, ya que requiere equipos especializados y altos costos, lo que restringe su uso cotidiano, siendo así una herramienta que sigue estando en el ámbito de investigación.

De manera complementaria se encuentran los biomarcadores transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos, cuya implementación clínica enfrenta limitaciones importantes, como la necesidad de estudios prospectivos de validación en cohortes amplias y diversas, la variabilidad asociada a factores demográficos y biológicos, la falta de estandarización de rangos de referencia y la dependencia de tecnologías analíticas avanzadas¹²⁸.

La incorporación de biomarcadores transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos comprende un avance hacia la medicina de precisión en el LES, pero requiere grandes volúmenes de datos de diferentes estudios, dado que la enfermedad presenta una heterogeneidad biológica en los pacientes, donde variables propias del paciente influyen de manera significativa en los resultados obtenidos. Para su utilidad clínica se requiere un respaldo de estudios y procesos de estandarización que permita integrarlos a la práctica clínica de manera confiable.

De igual forma, es esencial profundizar en la investigación sobre los mecanismos biológicos, así como el impacto de los tratamientos, las comorbilidades y factores del estilo de vida de estos biomarcadores. La implementación en clínica de estas herramientas necesita de una mayor contribución entre investigadores y clínicos, junto con el fortalecimiento de la capacitación médica para facilitar la integración de tecnologías multiómicas en la práctica asistencial¹²⁸.

En continuidad con las limitaciones previamente descritas, la expresión transcriptómica, proteómica y metabolómica no ocurre de manera aislada, sino que está modulada por la exposición a tratamientos farmacológicos, presencia de comorbilidades y factores de estilo de vida, lo que genera variables adicionales que aumentan su complejidad. Por lo tanto, se refuerza la necesidad de integrar los biomarcadores donde se contemple tanto la biología molecular como el contexto clínico real.

Asimismo, una implementación correcta de estas herramientas requiere desarrollo de tecnologías avanzadas y colaboración entre investigadores y clínicos, lo que permitirá que los hallazgos de los estudios se puedan convertir en decisiones terapéuticas. La capacitación médica en tecnologías se convierte en un plan estratégico para reducir la brecha entre el conocimiento y la aplicación clínica, favoreciendo la medicina de precisión.

De manera particular, en el LESNP aún se carecen de biomarcadores diagnósticos y pronósticos. La necesidad de estos biomarcadores es crítica, dado que los mecanismos inflamatorios y vasculares suelen coexistir, lo que complica la identificación etiológica, la selección terapéutica y el desarrollo de nuevas opciones farmacológicas. El big data, los métodos de investigación múltiples, los estudios multicéntricos y de seguimiento longitudinal resultan fundamentales para avanzar hacia una medicina de precisión diagnóstica¹²⁵.

De esa manera se puede observar, de forma más específica en un subtipo del LES, que existe ausencia de biomarcadores diagnósticos y predictivos, lo que refleja los desafíos de la heterogeneidad de la enfermedad, los cuales ya han sido descritos previamente. Al tratarse de un subtipo de enfermedad, con más razón la medicina de precisión no puede solo sustentarse con biomarcadores aislados para la enfermedad, sino que requiere de un enfoque integral para poder abarcar la complejidad de la enfermedad.

En este sentido, la utilización de big data, diseños multicéntricos y seguimientos longitudinales son esenciales para identificar patrones y crear reproducibilidad, permitiendo avanzar hacia modelos diagnósticos más precisos y acordes con decisiones terapéuticas individualizadas.

Resulta necesario que los investigadores busquen la armonización de un conjunto mínimo de datos para la investigación, lo que facilita la recolección longitudinal de información para identificar y validar biomarcadores para los distintos subtipos de LES. Los modelos de atribución pueden utilizarse en la práctica clínica para respaldar el diagnóstico y tratamiento¹²⁵.

Los modelos de atribución surgen como herramientas que permiten contextualizar los biomarcadores en un escenario clínico real, evaluando la probabilidad de que una manifestación específica sea debida a la actividad del LES. Estos modelos se integran en la medicina de precisión al combinar datos clínicos y biomarcadores para la estratificación de los pacientes y optimizar el diagnóstico y tratamiento terapéutico.

Por otro lado, el monitoreo de la actividad de la enfermedad en el LES ha sido un desafío durante mucho tiempo, lo que se le atribuye al amplio espectro de manifestaciones clínicas que se presentan en la enfermedad, así como a las limitaciones existentes de encontrar biomarcadores confiables con los cuales monitorear la actividad de la enfermedad¹²⁷.

Otra limitación presente en la medicina de precisión en el LES es el monitoreo, ya que las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad dificultan que un solo biomarcador refleje el estado de la enfermedad en una persona. Esta limitación se agrava más por la falta de biomarcadores sensibles y específicos de la fisiopatología, por lo que se debe realizar una interpretación integrada de la enfermedad para superar estas limitaciones.

De igual forma, se necesitan recursos para mantener un servicio de monitoreo terapéutico de fármacos, además de una gestión administrativa eficiente para garantizar una recolección oportuna de muestras sanguíneas y contar con personal capacitado para la supervisión de las respuestas en los pacientes. Realizar un análisis de rentabilidad del servicio es importante para su sostenibilidad y escalabilidad. Lamentablemente, los datos sobre LES son escasos y se requieren más estudios para individualizar estas terapias por medio del monitoreo terapéutico en LES²³.

Se resalta que la herramienta de monitoreo requiere la disponibilidad de recursos, tanto económicos como de personal capacitado, lo cual condiciona su uso en práctica habitual. Sin embargo, la monitorización terapéutica es una herramienta clave para la individualización terapéutica de LES, contribuyendo a decisiones más seguras y eficaces.

De manera integral, las estrategias actuales de medicina personalizada basadas en biomarcadores han contribuido significativamente en el diagnóstico, monitoreo y la individualización de las terapias en el LES. A pesar de esto, su aplicación se ve condicionada por limitaciones en los procesos metodológicos y la falta de estandarización, lo que resalta la necesidad de fortalecer los criterios para su uso clínico por medio de estudios que permitan cerrar estas brechas existentes.

4.3.3 Proyección futura en la aplicación de biomarcadores en la medicina personalizada.

En los últimos años se ha logrado un avance significativo en la comprensión de la patogénesis, el diagnóstico y tratamiento del LES. La mayoría de las investigaciones se fundamentan en técnicas estadísticas tradicionales para evaluar y comprobar hipótesis. Estos enfoques, aunque todavía siguen siendo utilizados, muchos investigadores han optado por el aprendizaje automático como un método complementario para identificar patrones que no son fáciles de comprobar por medio de la estadística tradicional¹²⁹.

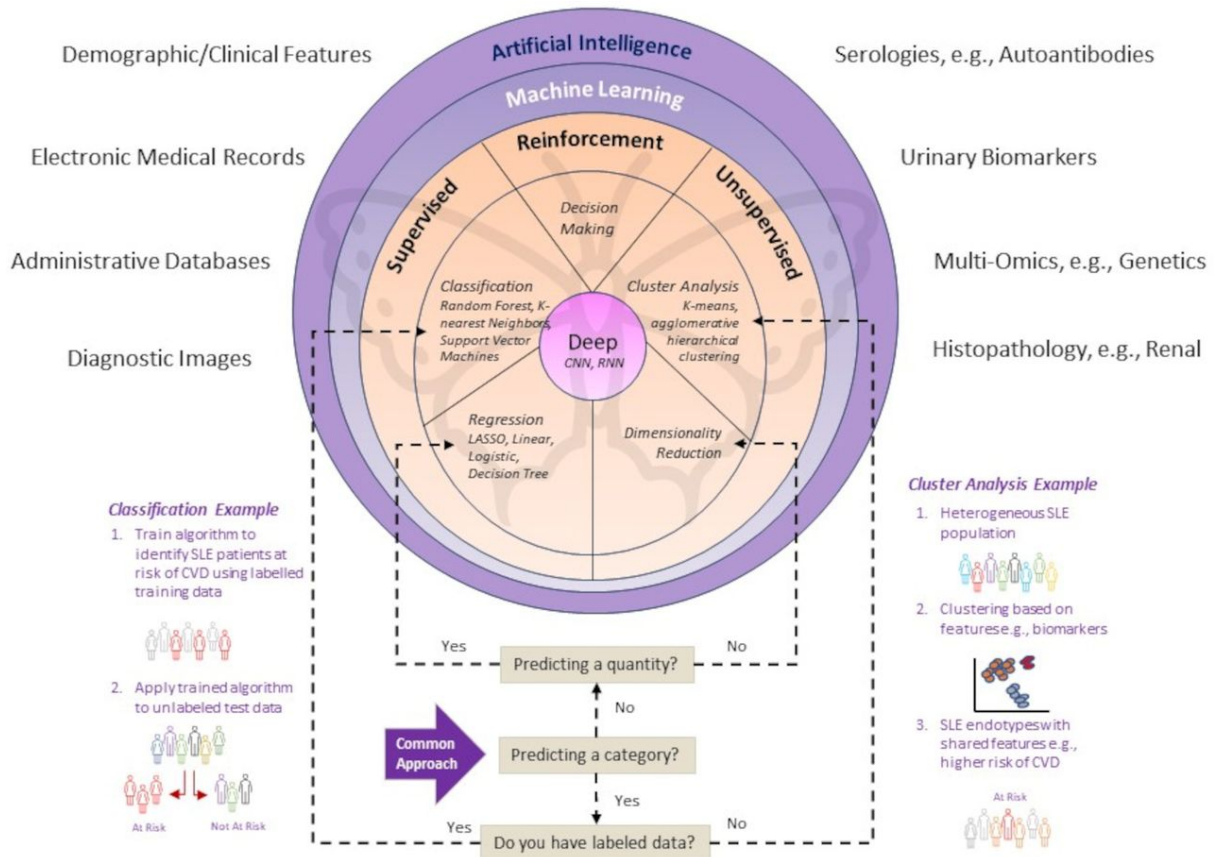
El progreso en la comprensión de la enfermedad y lo que esta conlleva demuestra un fortalecimiento en el conocimiento clínico del LES; sin embargo, estos estudios tienen enfoques estadísticos tradicionales que se basan en validación de hipótesis, lo cual limita

abarcar correctamente la complejidad de la enfermedad. Por ende, surgen técnicas avanzadas que son la proyección futura en la aplicación del LES, como lo es el aprendizaje automatizado.

En los últimos 5 años han surgido una gran cantidad de estudios que han utilizado el aprendizaje automático para estudiar la identificación de los pacientes con LES, así como la predicción de riesgos, el diagnóstico, la clasificación de subtipos de la enfermedad, la progresión, los resultados, el seguimiento y el tratamiento. Conforme los investigadores siguen recopilando más datos sobre el LES, las técnicas estadísticas tradicionales pueden dejar de ser métodos eficaces, particularmente en el contexto actual de la medicina de precisión¹²⁹.

El aprendizaje automático en el LES, en los años recientes, al aumentar de forma notable impulsa la necesidad de analizar datos clínicos y biológicos cada vez más complejos. Esta nueva forma metodológica evidencia que en los métodos tradicionales existen limitaciones para comprender la heterogeneidad del LES. El aprendizaje automático ofrece una ventaja al permitir la identificación de patrones complejos y subtipos de enfermedad, así como la predicción de riesgos y respuestas terapéuticas, favoreciendo un abordaje terapéutico individualizado en el paciente.

Figura 20. Categorías aprendizaje automatizado e inteligencia artificial



Fuente: Tomado de la referencia¹²⁹.

En la figura 20 se observan diferentes técnicas de aprendizaje automático e inteligencia artificial que actúan como un marco metodológico para el análisis de datos. Se muestra la capacidad de procesar múltiples tipos de datos, como clínicos, demográficos, serológicos, genéticos, multiómicos, histopatológicos y electrónicos, entre otros, que muestran sobrepasar los límites que se presentan en métodos analíticos tradicionales.

Desde una perspectiva de proyección futura, la imagen representa el camino hacia el cual se orienta la aplicación de biomarcadores en la medicina personalizada, especialmente en enfermedades tan complejas y heterogéneas como lo es el LES. La integración de distintos biomarcadores mediante modelos de aprendizaje automatizado permitirá una estratificación más precisa basada en los perfiles del paciente.

De modo que, por medio de estas técnicas, ya no se harán diagnósticos y esquemas terapéuticos generalizados, sino que se implementarán estrategias predictivas y personalizadas para cada paciente, con la capacidad de anticipar el riesgo de progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos.

La imagen ilustra que la proyección hacia el futuro, en cuanto a los biomarcadores en la medicina personalizada, no solo se basa en el descubrimiento de los mismos, sino también en su integración por medio de herramientas de inteligencia artificial avanzadas que permiten fortalecer el enfoque clínico para tomar decisiones personalizadas.

En el contexto actual de la era tecnológica, los investigadores tienen mayor facilidad de acceso a información sobre los pacientes con LES. Los conjuntos de datos en el LES incluyen diferentes biomarcadores, dentro de los cuales se encuentran los farmacogenómicos. Esto representa una oportunidad para estudiar la enfermedad; sin embargo, el volumen y la densidad de los datos también pueden dificultar la extracción de inferencias estadísticas a partir de grandes conjuntos de datos, especialmente dado el potencial de identificar asociaciones de falsos positivos. Por lo tanto, el aprendizaje automático es eficiente para comprender los patrones en conjuntos de datos complejos¹²⁹.

La digitalización y disponibilidad de datos existentes abre las posibilidades para que se estudie cómo integrar los biomarcadores farmacogenómicos. A pesar de que la gran cantidad de información abre oportunidades para profundizar en la comprensión de la heterogeneidad de la enfermedad, dificulta la interpretación de los resultados con impacto clínico. El aprendizaje automático sirve como herramienta para contribuir a un análisis más robusto de los datos, avanzando en estrategias de medicina de precisión en el LES.

Conforme la investigación del aprendizaje automatizado se vuelve más reconocida y valorada en el LES, es fundamental que se realice de manera metodológicamente rigurosa para generar resultados sólidos y útiles para las partes interesadas y los usuarios finales. Sin embargo, debido a que estas metodologías son relativamente nuevas en el campo, la evaluación de la calidad o los aspectos técnicos de estos informes puede ser un desafío para muchos investigadores que no cuentan con formación especializada en aprendizaje automático¹²⁹.

El aumento de los estudios que utilizan el aprendizaje automatizado resalta su importancia en el LES por la capacidad que tiene para integrar información clínica y biológica. La incorporación de biomarcadores farmacogenéticos añade un nivel de complejidad superior, al permitir el análisis simultáneo de variantes genéticas, respuesta terapéutica y toxicidad. Por eso, se vuelve importante que el personal tenga formación en aprendizaje automatizado y conocimiento en farmacogenómica para poder integrarlos con algoritmos predictivos en herramientas confiables.

El estudio realizado por Zhao et al. en 2023, denominado “Exploración de biomarcadores para el lupus eritematoso sistémico mediante análisis de aprendizaje automático”, combina herramientas de *machine learning* con datos genómicos disponibles

en bases públicas para descubrir biomarcadores con alta capacidad diagnóstica y potencial terapéutico⁶⁰.

La investigación realizada por Zhao et al. es un ejemplo específico que muestra de manera concreta el estudio del LES basado en aprendizaje automatizado. Se integran algoritmos de *machine learning* con datos genómicos que provienen de diferentes bases de datos, demostrando que es posible identificar biomarcadores farmacogenómicos con elevada capacidad diagnóstica en el LES.

En el estudio se usaron diferentes algoritmos para filtrar miles de genes y determinar cinco genes clave con alta capacidad discriminativa entre pacientes con LES y controles sanos, lo que proporcionó nuevas dianas para la patogénesis del LES. Los genes determinados son: *ABCBI*, *CD247*, *DSCI*, *KIR2DL3* y *MX2*, los cuales se obtuvieron con precisión por medio del cribado genético utilizando el aprendizaje automático⁶⁰.

El uso de distintos algoritmos de aprendizaje automatizado para filtrar miles de genes y poder reducirlos a cinco genes clave pone de manifiesto la alta capacidad que tienen estas técnicas avanzadas para manejar la complejidad genética del LES. El proceso de cribado genético basado en aprendizaje automatizado optimiza la identificación de biomarcadores y brinda una perspectiva de los mecanismos fisiopatológicos del LES.

En conjunto, estos hallazgos demuestran que el aprendizaje automático, desde una perspectiva hacia el futuro, puede servir como vínculo entre la genómica, la detección de biomarcadores con importancia clínica y la personalización del tratamiento en el LES. Es por eso que aún se requieren más estudios con validación que confirmen su utilidad clínica.

Los cinco genes validados a través del análisis de aprendizaje automático ofrecen una nueva perspectiva para el mecanismo molecular y los posibles objetivos terapéuticos del LES. El objetivo de este estudio es proporcionar una nueva dirección para el diagnóstico clínico y el tratamiento preciso del LES mediante el análisis de aprendizaje automático⁶⁰.

En este sentido, el estudio propone un enfoque que profundiza en la comprensión molecular del LES, además de que refuerza la idea de que el aprendizaje automatizado contribuye al diseño de estrategias de diagnóstico y tratamiento más precisos, siempre que los hallazgos sean validados e interpretados adecuadamente en escenarios clínicos reales.

CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En este apartado se presentan las conclusiones finales derivadas a partir del análisis de los resultados obtenidos durante el desarrollo de la investigación. Las conclusiones se presentan de forma organizada, de manera tal que cada una de ellas va vinculada al objetivo general por medio de los objetivos específicos definidos. Esta estructura permite evidenciar la contribución de cada objetivo para el cumplimiento principal del estudio, respaldando los biomarcadores farmacogenómicos en el tratamiento personalizado del lupus eritematoso sistémico.

5.1.1 Identificar los biomarcadores farmacogenómicos con evidencia de utilidad clínica en lupus eritematoso sistémico estableciendo su asociación con respuesta terapéutica y dosificación.

La farmacogenómica permite explicar de forma congruente la pronunciada variabilidad interindividual que se observa en la respuesta terapéutica en los pacientes con LES, así como la toxicidad de los diferentes inmunosupresores. Se evidencia que la eficacia y la seguridad de los tratamientos no solo dependen exclusivamente de la dosis administrada o del fármaco de elección, sino que en gran parte dependen del perfil genético del paciente. Las variaciones genéticas pueden modificar procesos esenciales del organismo que determinan la exposición al fármaco, la eficacia y la toxicidad. Estos hallazgos muestran la importancia del uso clínico de los biomarcadores farmacogenómicos para un tratamiento individualizado en el manejo del LES.

Se identificaron biomarcadores farmacogenómicos que presentan evidencia clínica suficiente para permitir anticipar efectos adversos graves, así como optimizar la respuesta en cuanto a la dosificación en el LES. Se destacan genes como *TPMT* y *NUDT15* en el

tratamiento con AZA, y otros como *UGT1A9*, *ABCC2* y *CES1* en el uso de MMF, que demuestran el impacto clínico de la variabilidad genética, convirtiéndolos en herramientas útiles para la orientación farmacológica.

Asimismo, se establecen biomarcadores farmacogenómicos orientados a la seguridad, de los cuales resaltan los polimorfismos en los genes *GST*, *CYP*, *UGT* y *ABC*, que permiten comprender la susceptibilidad individual asociada a la toxicidad de los inmunosupresores utilizados en el tratamiento del LES. La identificación de variantes permite reconocer los posibles efectos adversos y ayuda a realizar un uso seguro y racional de los fármacos.

La incorporación de la información genética en el abordaje terapéutico del LES permite una toma de decisiones más ajustada a las características individuales del paciente. La integración de estos datos, junto con parámetros farmacológicos, favorece un manejo más eficaz y seguro, orientado a optimizar los resultados clínicos y reducir el riesgo de toxicidad, y constituye un paso relevante hacia esquemas de manejo más personalizados en el LES.

5.1.2 Clasificar los biomarcadores según su origen y su relación con fármacos utilizados en lupus eritematoso sistémico ordenando su aplicación potencial en decisiones terapéuticas.

Los biomarcadores se clasifican según su aplicación, como biomarcadores de diagnóstico, biomarcadores de estadificación de la enfermedad, biomarcadores de pronóstico de la enfermedad y biomarcadores para monitorizar la respuesta clínica a una intervención. Normalmente, se combinan múltiples criterios de valoración para producir una única variable, como un índice o una puntuación, cuando se utiliza un criterio de valoración compuesto.

La clasificación funcional de los biomarcadores en el LES permite evidenciar que su valor clínico no solo facilita su diagnóstico, sino que ayuda a determinar el estadio de la enfermedad, el pronóstico y el monitoreo de la respuesta terapéutica. De modo que los biomarcadores biológicos son herramientas esenciales para la toma de decisiones terapéuticas, ya que respaldan la selección de la terapia, así como posibles ajustes de dosis y el seguimiento de una enfermedad tan compleja.

La organización de los biomarcadores según su origen biológico permite sintetizar de forma sistemática la información clínica importante para el LES, facilitando la comprensión de la actividad fisiopatológica y su comportamiento, así como el compromiso orgánico que puede presentar y la progresión de la enfermedad. Todos los biomarcadores aportan información que, al complementarse y utilizarse de manera integrada, mejora la evaluación del estado clínico del paciente. La clasificación no solo favorece al paciente en su diagnóstico y seguimiento, sino que también apoya las decisiones terapéuticas, reforzando su utilidad en el manejo clínico.

La heterogeneidad fenotípica que puede presentar el LES y la variabilidad en la respuesta a los distintos medicamentos justifican un manejo farmacológico individualizado. La utilización de biomarcadores y la combinación de los mismos permiten un abordaje escalonado de la terapia, usando HCQ como tratamiento base, minimizando el uso de GC e incorporando inmunosupresores tanto convencionales como biológicos.

Los biomarcadores respaldan el uso de los medicamentos, así como la incorporación de terapias combinadas y su mantenimiento para prevenir recaídas. De modo que no solo permiten caracterizar la enfermedad, sino también evaluar la actividad, el daño y el pronóstico, junto con la selección de los fármacos, su dosificación y el seguimiento de la

respuesta. Optimizando, de este modo, la toma de decisiones y haciendo el manejo terapéutico en el LES más seguro.

La tabla 7 sintetiza y clasifica de manera integral los biomarcadores, permitiendo analizarlos de acuerdo con su origen biológico en el LES, relacionándolos con el tipo de muestra, su utilidad clínica y sus limitaciones. Esta organización facilita la comprensión en función del desempeño de los biomarcadores en la enfermedad. La tabla resalta la necesidad de un enfoque integral para una adecuada toma de decisiones clínicas en el manejo del LES.

Los distintos biomarcadores son herramientas fundamentales para la detección, diagnóstico y monitoreo global del LES; sin embargo, las limitaciones que se presentan resaltan la necesidad de complementar y combinar los mismos. Por otro lado, los biomarcadores ómicos representan un avance hacia la medicina de precisión, ya que integran información molecular; sin embargo, la necesidad de técnicas avanzadas limita su aplicación clínica.

Asimismo, la identificación de biomarcadores genéticos y moleculares refuerza la relevancia de la farmacogenómica como un componente clave para individualizar el tratamiento, optimizar la respuesta terapéutica y reducir el riesgo de toxicidad, consolidando un enfoque de medicina personalizada en el manejo del LES.

Todas estas clasificaciones de los biomarcadores resultan fundamentales, ya que, debido a la naturaleza heterogénea y la variabilidad de la enfermedad, cada biomarcador aporta información sobre la actividad, progresión y respuesta al tratamiento. Por eso, la integración de múltiples criterios de valoración o puntuaciones permite una evaluación más

concreta y representativa del estado clínico del paciente, facilitando la toma de decisiones terapéuticas.

La tabla 8 evidencia que los biomarcadores en el LES cumplen una función importante en la orientación terapéutica, al relacionar la actividad inmunológica, el compromiso orgánico y los mecanismos patogénicos con la selección y el escalonamiento de los tratamientos farmacológicos. Esta relación facilita la toma de decisiones clínicas dirigidas específicamente a las necesidades del paciente.

A pesar de que esta relación favorece la selección de la terapia, no debe interpretarse como un abordaje terapéutico uniforme, sino como una base clínica que respalda la inclusión de la farmacogenómica al momento de determinar el tratamiento. La variabilidad genética condiciona la eficacia, seguridad y tolerancia de los distintos fármacos, por lo que la integración de la farmacogenómica resulta importante para optimizar la respuesta terapéutica.

5.1.3 Determinar las estrategias actuales de medicina personalizada basadas en biomarcadores en lupus eritematoso sistémico delineando criterios de uso clínico y brechas de evidencia.

Los biomarcadores han demostrado ser estrategias actuales de la medicina personalizada, los cuales brindan un abordaje clínico del LES con mayor precisión y comprensión de la heterogeneidad de la enfermedad. La integración y complementación de los distintos biomarcadores, especialmente los farmacogenómicos, ha fortalecido el diagnóstico, la estratificación inicial, el monitoreo de la enfermedad y la individualización terapéutica.

Se ha confirmado con evidencia que la combinación de biomarcadores es una estrategia más sólida para abordar la enfermedad del LES que el uso de un único biomarcador. Asimismo, su interpretación conjunta permite diferenciar estados de actividad e inactividad; asociado a esto se encuentra la monitorización terapéutica de fármacos, que surge como una herramienta importante dentro de la medicina de precisión, permitiendo realizar ajustes de dosis y esquemas terapéuticos considerando la variabilidad fenotípica.

La individualización y diferenciación del tratamiento por órgano o por subtipo de enfermedad es un enfoque muy importante, ya que favorece la selección de esquemas terapéuticos ajustados a la especificidad y gravedad de la enfermedad. Sin embargo, en las diferentes manifestaciones del LES existe ausencia de biomarcadores diagnósticos específicos, lo que limita la aplicación de estrategias de medicina de precisión, de modo que se utilizan enfoques más integrales.

La integración sinérgica entre biomarcadores farmacogenéticos, herramientas de inteligencia artificial y terapias dirigidas representa un avance en la evolución de la comprensión y manejo del LES, y brinda las bases para un manejo clínico más predictivo y un abordaje centrado en el paciente, siempre y cuando se cuente con la adecuada capacitación de los profesionales en dichas áreas.

A pesar de los grandes avances en la medicina de precisión, existen brechas de evidencia que condicionan la implementación de los biomarcadores. Dentro de las limitaciones se encuentran la falta de estandarización, la variabilidad entre laboratorios, los elevados costos económicos y la falta de tecnologías avanzadas. Estas son barreras que limitan a los biomarcadores, principalmente los emergentes, a mantenerse en el ámbito de investigación.

La proyección futura de la medicina de precisión en el LES se dirige hacia la integración de biomarcadores con herramientas de aprendizaje automatizado e inteligencia artificial para manejar grandes volúmenes de datos e identificar patrones mediante métodos estadísticos. Por lo tanto, las estrategias actuales constituyen la base para avanzar hacia un manejo más preciso del LES.

Por último, con base en los resultados obtenidos, es posible contestar la pregunta principal de esta investigación: ¿De qué manera los biomarcadores farmacogenómicos contribuyen a la personalización del tratamiento del lupus eritematoso sistémico, considerando su utilidad clínica (predicción de respuesta y ajuste de dosis) según la evidencia publicada en los últimos cinco años?

Los biomarcadores farmacogenómicos contribuyen de manera relevante, ya que permiten explicar la variabilidad interindividual en la eficacia y toxicidad de los tratamientos farmacológicos utilizados en el LES, favoreciendo la predicción de efectos adversos, la optimización de los resultados terapéuticos y el ajuste de dosis individualizado. La evidencia actual respalda genes como *TPMT* y *NUDT15* en azatioprina, así como *UGT1A9*, *ABCC2* y *CES1* en micofenolato, aportando valor clínico en el manejo terapéutico.

De este modo, la farmacogenómica adquiere importancia como parte de las estrategias actuales de medicina personalizada en el LES, aunque su aplicación aún enfrenta ciertas limitaciones relacionadas con la estandarización, los costos y el acceso a tecnologías avanzadas.

5. 2 Recomendaciones

En esta sección se presentan las recomendaciones derivadas de los resultados obtenidos, orientadas a fortalecer la actualización continua de las estrategias terapéuticas en el manejo del LES, basadas en los biomarcadores farmacogenómicos clínicos como herramientas clave para entender la variabilidad genética y cómo esta afecta los resultados de las terapias, con el fin de optimizar la toma de decisiones farmacoterapéuticas personalizadas en el abordaje del LES.

5.2.1 Recomendaciones a profesionales de la salud.

Debido a que la respuesta terapéutica del LES se ve fuertemente influenciada por la variabilidad genética, se recomienda a los profesionales de la salud involucrados en su manejo incorporar los biomarcadores farmacogenómicos con evidencia clínica como parte del proceso de selección y ajuste de los tratamientos, principalmente en pacientes que no han tenido una respuesta óptima con las terapias ya utilizadas.

Se recomienda a los profesionales que trabajen en áreas relacionadas con la farmacovigilancia incentivar la implementación de pruebas farmacogenómicas, ya que la disponibilidad de pruebas con evidencia clínica permitiría la toma de decisiones terapéuticas basadas en los perfiles genéticos de los pacientes, optimizando la dosificación desde el inicio del tratamiento y, como consecuencia, reduciendo los efectos adversos graves asociados a los fármacos.

La integración de la evaluación de biomarcadores biológicos junto con la valoración clínica para orientar la toma de decisiones terapéuticas es recomendada para los profesionales de la salud, ya que la interpretación integral de los biomarcadores permite identificar la

actividad de la enfermedad, el compromiso orgánico y el riesgo de brotes, facilitando la selección del fármaco y la dosis. Por lo que se sugiere utilizar los biomarcadores como herramientas de seguimiento.

Es fundamental que se adopten e implementen enfoques de interpretación no aislada de los biomarcadores y evitar prácticas de evaluación clínica y toma de decisiones basadas en un solo biomarcador, ya que esto no es tan preciso. La dependencia de un solo biomarcador puede resultar limitante, a diferencia de cuando se utilizan de forma conjunta, lo que permite reducir el riesgo de interpretaciones inexactas.

De igual manera, se recomienda fortalecer la toma de decisiones de manera que esté orientada a un enfoque órgano-específico, ajustando el esquema terapéutico según la complejidad y gravedad del órgano afectado. Este abordaje implica el uso de biomarcadores de seguimiento para evaluar de manera constante la actividad de la enfermedad, el grado de daño del órgano, así como la respuesta al tratamiento.

Por último, se sugiere mantener la formación continua y la lectura crítica de la evidencia ómica y de la aplicación de la inteligencia artificial, para promover una formación básica que permita interpretar de manera adecuada los resultados generados por estas herramientas, así como contar con el conocimiento suficiente para aplicar estas prácticas. Todo esto contribuye al desarrollo de estrategias de medicina personalizada.

5.2.2 Recomendaciones a Instituciones de salud

Utilizar los biomarcadores farmacogenómicos en los distintos centros de atención de salud, orientados a la seguridad, como herramientas para la clasificación del riesgo de toxicidad en los pacientes, de manera que se identifiquen las personas que presenten mayor susceptibilidad a los efectos adversos, facilitando un seguimiento clínico más individual, lo cual contribuye a un uso seguro y racional de los medicamentos.

Asimismo, se vuelve fundamental integrar la información farmacogenómica con parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como con la monitorización de concentraciones plasmáticas, para fortalecer la toma de decisiones. Este complemento favorece la realización de ajustes de dosis más específicos y una reducción del riesgo de toxicidad, promoviendo esquemas de tratamiento personalizados.

Se recomienda que las instituciones de salud fortalezcan la disponibilidad, estandarización y el acceso a pruebas de biomarcadores importantes para el LES, por medio de protocolos institucionales que integren su uso, basados en evidencia clínica y en guías clínicas actualizadas, para contribuir a una atención más individualizada. Promover el uso de biomarcadores optimiza la aplicación de decisiones terapéuticas y mejora la calidad de atención de los pacientes con LES.

Del mismo modo, se recomienda implementar procesos de estandarización y control entre los laboratorios con el objetivo de garantizar reproducibilidad y confiabilidad en los resultados obtenidos, mediante procedimientos operativos estándar que regulen de manera uniforme todas las etapas del proceso analítico, junto con auditorías periódicas que controlen

la calidad de los procesos entre los distintos laboratorios para favorecer una aplicación segura y efectiva.

Es importante promover equipos multidisciplinarios que integren reumatólogos, nefrólogos, farmacéuticos, laboratoristas clínicos y genetistas, para poder integrar con mayor facilidad la información clínica y molecular disponible. Este equipo permitirá traducir los biomarcadores en decisiones terapéuticas más seguras y basadas en evidencia. La participación activa de cada disciplina aporta una perspectiva complementaria, fortaleciendo la individualización del tratamiento.

5.2.3 Recomendaciones al área académica de Farmacia

Es fundamental fortalecer la inclusión de temas relacionados con la farmacogenómica aplicada y la medicina de precisión en cursos o programas de carreras de ciencias de la salud, con el propósito de promover la identificación de biomarcadores farmacogenómicos con evidencia de utilidad clínica en el LES, ya que esta es una enfermedad muy compleja.

Este conocimiento favorecería la formación de los futuros profesionales en este ámbito y permitiría la aplicación de biomarcadores farmacogenómicos en casos como el LES, ya que podrían interpretar las asociaciones entre las variaciones genéticas, facilitando la toma de decisiones clínicas seguras.

Se recomienda implementar programas académicos que incorporen biomarcadores biológicos y la relación farmacoterapéutica en el manejo del LES y la medicina

personalizada. De modo que la formación del farmacéutico incluya un análisis crítico de biomarcadores, así como fomentar la interpretación clínica, para que el profesional pueda desempeñarse activamente en la valoración clínica, optimizar el tratamiento y brindar educación al paciente en cuanto a la enfermedad.

Es necesario promover e incorporar contenidos formativos que aborden los principios fundamentales de tecnologías emergentes, como herramientas de inteligencia artificial y aprendizaje automatizado, asociados al análisis e interpretación de los biomarcadores clínicos. Esta formación conlleva entender el funcionamiento general de las herramientas, así como la validación clínica, reproducibilidad y generalización de los resultados.

Implementar contenidos de monitorización terapéutica de fármacos como una herramienta para la medicina de precisión, incluyendo la definición de criterios importantes, tiempos de respuesta y la relación entre laboratorio, farmacia y el equipo médico, permitirá comprender mejor el uso de esta herramienta. Promover su uso entre los futuros profesionales facilitará la toma de decisiones terapéuticas individuales.

5.2.4 Recomendaciones a futuras investigaciones

Desarrollar estudios que evalúen la relación entre los polimorfismos genéticos específicos y la respuesta terapéutica, así como la aparición de efectos adversos y la necesidad de realizar ajustes de dosis en los medicamentos, con el objetivo de fortalecer la evidencia clínica ya existente y complementar la aplicabilidad de la farmacogenómica en la toma de decisiones.

Se recomienda investigar sobre modelos que integren la combinación de los distintos tipos de biomarcadores, como farmacogenéticos, clínicos, inmunológicos, transcriptómicos y metabolómicos, para obtener una caracterización más completa de la enfermedad. La evaluación en conjunto de los biomarcadores permitirá una mejor predicción de la respuesta de la enfermedad ante la terapia farmacológica.

Asimismo, se recomienda investigar sobre el impacto económico y social que implica implementar la farmacogenómica en el manejo del LES. Realizar estudios donde se evalúen los costos y la efectividad, destacando los beneficios que se pueden obtener en los sistemas de salud. En estos, incluir el rol del farmacéutico clínico en la aplicación e interpretación de biomarcadores farmacogenómicos.

Realizar estudios que se centren en aportar evidencia en cuanto al uso de biomarcadores que sean órgano-específicos u orientados a otros subtipos del LES. De modo que se promuevan investigaciones dirigidas a la identificación y validación de biomarcadores específicos de órganos; esto contribuye a una evaluación más precisa de los diferentes fenotipos del LES, favoreciendo la implementación de estrategias de medicina personalizada.

Es importante desarrollar investigaciones sobre biomarcadores farmacogenéticos utilizando modelos basados en inteligencia artificial, con procedimientos metodológicos donde se garantice la confiabilidad y utilidad clínica. De manera que, por medio de estos estudios, los profesionales de la salud puedan comprender los fundamentos y poder usarlos como material de apoyo. Así, su implementación en la práctica clínica podrá utilizarse de manera complementaria dentro de estrategias de medicina de precisión.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Gonzalez D, Mejia S, Cruz M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia*. [Internet]. 2021 [19 de septiembre 2025]; (6): 630. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i1.630>
2. MedlinePlus en español. Lupus eritematoso sistemico [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.). Última revisión 28 Ene 2025 [19 de septiembre 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000435.htm>
3. Cortés R, Pego J, Seoane-Mateo D, Morcillo M, Palma D, Moreno M, et al. Prevalencia de lupus eritematoso sistémico en España: ¿superior a la reportada previamente en otros países? *Reumatología*. [Internet]. 2020 [19 de septiembre 2025]; (59): 2556–2562. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez668>
4. Etchegaray I, Mendoza C, Arellano F, Ibañez S, Munguía P, Orbe J, et al. Epidemiología del lupus eritematoso sistémico en Latinoamérica. *Elsevier*. [Internet]. 2024 [19 de septiembre 2025]; (20): 560-566. Disponible en: [10.1016/j.reuma.2024.09.005](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2024.09.005)
5. Fundación Instituto Roche. FARMACOGENÓMICA: EL CAMINO HACIA LA PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO. Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro. 2021 [19 de septiembre 2025]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Informes_antecipando_2021_FARMACOGENOMICA.pdf
6. Yaseen K. Lupus eritematoso sistémico. Manual MSD versión para profesionales. [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculo-esquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-reum%C3%A1ticas-sist%C3%A9micas/lupus-eritematoso-sist%C3%A9mico>
7. Salas A, Galleguillos M, Carrasco M, López A, Redal M, Fonseca D, et al. An updated examination of the perception of barriers for pharmacogenomics implementation and the usefulness of drug/gene pairs in Latin America and the

- Caribbean Frontiers in pharmacology . 2023. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10213898/>
8. Céspedes C, M Naranjo, Rodrigues F, Llerena A, Duconge J, Montané-Jaime L, et al. Pharmacogenetic research activity in Central America and the Caribbean: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016 [19 de septiembre 2025]; (17): 1707–1724. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5558513/pdf/pgs-17-1707.pdf>
 9. Gonzalez R. Características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de los pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico valorados en la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Calderón Guardia entre el 1 de enero de 2019 y el 1 de enero de 2020. [Tesis de especialidad en reumatología]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica. 2021. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/items/b49b121d-501c-404f-9bdf-403563faf0f3>
 10. Dehghan A, Soltani H, Tahereh S, Baghdadi A, Soleymani H, Bashiri H. Depression, anxiety, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatologia*. 2023 [19 de septiembre 2025]; (61): 368–374. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10634407/>
 11. Iglesias Gamarra A, Romero Suárez JF. Historia del tratamiento en el lupus eritematoso sistémico (Segunda parte). *Rev Colomb Reumatol*. 2000;7(3):183-211. Disponible en: <https://antonio-iglesias.com/wp-content/uploads/2022/05/Historio-del-tratamiento-en-el-lupus.pdf>
 12. Eroglu GE. Estudios genéticos y ambientales en el lupus eritematoso sistémico. Especial para SIIC. 2003. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/20042>
 13. Pavon E. Búsqueda de biomarcadores de enfermedad en lupus eritematoso sistémico por técnicas de inmunología celular y proteómica. Editorial de la Universidad de Granada; 2007. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/1712/17241066.pdf>

14. Frías AG, Hierro OS, Jiménez AJ, Moreno DL, Ruiz CR. Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. *Dermatol Rev Mex.* 2007;51(3):99-111. Disponible en: <https://www.scribd.com/document/382585080/Farmacogenomica-y-Sus-Aplicaciones-Clinicas>
15. Sánchez Rodríguez E. Bases moleculares del lupus eritematoso sistémico: identificación de marcadores genéticos [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2008. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/2072>
16. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Medicina y Laboratorio.* 2008;14(5-6):211-223. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/7164/716478103002.pdf>
17. Kokuina E. Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med.* 2014;53(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000200009
18. Saucedo-Ulloa M, Contreras-Moreno MG, Saldaña-Anguiano JM, Casillas-Iglesias FI, Rincón-Sánchez A, Lujano-Benítez AV, et al. Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Residente.* 2015;10(1):4-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr151b.pdf>
19. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Méd Chile.* 2017;145(4). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000400009
20. Viveira L. Avaliação de biomarcadores inflamatórios no lúpus eritematoso sistêmico [Tesis]. Universidade Federal de Minas Gerais; 2018. Disponible en: <https://repositorio.ufmg.br/items/67c0a110-c0b3-474d-978b-59db95736e2a>
21. Hamdani S, Hamijoyo L, Amalia R, Barliana MI. Polimorfismos genéticos asociados con efectos adversos de inmunosupresores en el lupus eritematoso sistémico: revisión narrativa. *Front Genet.* 2025;16:1594648. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2025.1594648/full>

22. Chong KM, Jiang H, Lo EAG, Hong WZ, Wong ETY, Chan GC, Cho J. Monitorización terapéutica de fármacos en pacientes con lupus eritematoso sistémico: utilidad y deficiencias. *J Clin Med.* 2024;13:451. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/2/451>
23. Salmen T, Cobilinschi C, Mihăilescu A, Salmen BM, Potcovaru GC, Opris-Belinski D, et al. ¿Podría la autofluorescencia cutánea ser un biomarcador útil en el lupus eritematoso sistémico? *Int J Mol Sci.* 2025;26(14):6934. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/14/6934>
24. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020;13:39-49. Disponible en: <https://www.dovepress.com/towards-precision-medicine-in-systemic-lupus-erythematosus-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM>
25. Ruiz Gil L. Estudio comparativo de la utilidad de la IL-6 como biomarcador en pacientes con lupus en tratamiento con agentes biológicos [Trabajo fin de grado]. Zaragoza: Facultad de Medicina; 2023. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/155174/files/TAZ-TFG-2023-799.pdf>
26. Wanderley MM, Silva SP, Lima CPS. Lúpus eritematoso sistémico: aspectos epidemiológicos, diagnóstico y la actuación del farmacéutico clínico. *Rev Científ.* 2023;27(127). Disponible en: <https://revistaft.com.br/lupus-eritematoso-sistemico-aspecto-epidemiologicos-diagnostico-e-a-atuacao-do-farmaceutico-clinico/>
27. Clavelário ABUV, Câmara ECO, Lima MLP. Biomarcadores moleculares para a detecção do lúpus eritematoso sistémico [Trabajo de fin de curso]. UNIBRA; 2023. Disponible en: <https://www.grupounibra.com/repositorio/BIOMD/2023/biomarcadores-moleculares-para-a-deteccao-do-lupus-eritematoso-sistemico.pdf>

28. Guedes Filho JC, Rocha LO, Colares JG, Fonseca VEA. Relevância do perfil de interferon como biomarcador no diagnóstico precoce de lúpus eritematoso sistêmico. REASE. 2025;11(1):837-844. Disponible en: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/17897/10204>
29. Casablanca E, Terán de Baudoin MA, Sosa Tordoya LF. β 2-microglobulina: biomarcador de actividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Med Clin Condes. 2020;31(5-6):481-486. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-ss2-microglobulina-un-biomarcador-de-actividad-S0716864020300742>
30. Balderas Guerrero MB. Comparación de los marcadores de estrés oxidativo y proteína IP-10 con el grado de actividad del lupus eritematoso sistémico [Tesis]. UNAM; 2021. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/server/api/core/bitstreams/8c56331a-ffb5-4d0d-8ac0-b3c2e9f37c33/content>
31. Jaramillo Sancho K, Valenzuela Sánchez GP. Biomarcadores utilizados para el diagnóstico y pronóstico en lupus eritematoso sistémico. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023;3:422. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/3875/3ab8fa366858822e79d8063f0672e3da50ff.pdf>
32. Montero Mendoza MA, Banchon Macias G, Zúñiga Vera A. Índice neutrófilos/linfocitos e índice plaquetas/linfocitos como marcadores de actividad y pronóstico en lupus eritematoso sistémico. Reumatología al Día. 2024;18(3). Disponible en: <https://reumatologiaaldia.com/index.php/rad/article/view/8738>
33. Palma Castillo JS, Cun Loayza RJ, Jara Guerrero ER. Biomarcadores para el diagnóstico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Ciencia Latina. 2025;9(3):18233. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/18233>

34. Muñoz-Urbano M, Quintero-González DC. Papel de los fragmentos de complemento unidos a células como biomarcadores para determinar la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico [Trabajo de especialización]. Universidad de Antioquia; 2022. Disponible en: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/server/api/core/bitstreams/8fb9792a-1dd6-47f4-ad42-7b65959c7640/content>
35. Arrieta Bravo V, Rangel-Gómez T, Pacheco-Lugo L. Explorando el poder de los abordajes transcriptómicos para identificar biomarcadores asociados a daño renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Nefrol.* 2021;8(1):e492. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2500-50062021000100304
36. Chavarría-Tapia A, Fernández-Corella A, Marengo-Acosta H, Zhou Y, Ugalde-Zumbado M, Mora-Román JJ. Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Tecnología en Marcha.* 2021;34(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0379-39822021000100025
37. Acuña Calderón A. Relación entre inmunosupresión farmacológica en pacientes con lupus eritematoso sistémico e infecciones severas [Tesis de especialidad]. Universidad de Costa Rica; 2023. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/items/ec9a8687-aaaf-4afb-a953-b2391bc7d7d6>
38. Araya Ramírez WF. Vivencia de una persona con lupus y aspectos de significación de la enfermedad [Tesis de licenciatura]. Universidad de Costa Rica; 2023. Disponible en: <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/items/5d8ec8bd-f9d4-4ac5-bc4b-4d20fd678875>
39. Ameer M, Chaudhry H, Mushtaq J, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* 2022 Oct 15;14(10):e30330. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/114743-an-overview-of-systemic-lupus-erythematosus-sle-pathogenesis-classification-and-management#!/>

40. Akhil A, Bansal R, Anupam K, Tandon A, Bhatnagar A. Systemic lupus erythematosus: latest insight into etiopathogenesis. *Rheumatol Int.* 2023 Aug;43(8):1381-1393. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10208557/pdf/296_2023_Article_5346.pdf
41. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, Paroli M. Avances en la patogénesis y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6578). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6578>
42. Dai X, Fan Y, Zhao X. Systemic lupus erythematosus: updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Mar 17;10(1):102. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02168-0>
43. Nandakumar KS and Nündel K (2022) Editorial: Systemic lupus erythematosus – predisposition factors, pathogenesis, diagnosis, treatment and disease models. *Front. Immunol.* 13:1118180. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1118180/full>
44. Bose M, Jefferies C. Sex bias in systemic lupus erythematosus: a molecular insight. *Immunometabolism.* 2022;4(3):e00004. Disponible en: https://journals.lww.com/immunometabolism/fulltext/2022/07000/sex_bias_in_systemic_lupus_erythematosus_a.1.aspx
45. Vieira AA, Almada-Correia I, Inácio J, Costa-Reis P, da Rocha ST. Female-bias in systemic lupus erythematosus: How much is the X chromosome to blame? *Biology of Sex Differences.* 2024;15:76. Disponible en: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-024-00650-y>
46. Fanouriakis A , Tziolos N , Bertsias G , et al. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del lupus eritematoso sistémico *Anales de las Enfermedades Reumáticas* 2021; 80: 14-25. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/80/1/14.long>
47. Fang J, Lin L, Xiao X, Tian J, Zhang M, Saw PE. *Advances of Immune Cells in the Pathogenesis and Targeted Therapy of Systemic Lupus Erythematosus.* *J Cell*

- Immunol. 2024;6(2):98-112. Disponible en:
<https://doi.org/10.33696/immunology.6.195>
48. Athanassiou P, Athanassiou L. Current Treatment Approach, Emerging Therapies and New Horizons in Systemic Lupus Erythematosus. *Life*. 2023;13(7):1496. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/7/1496>
49. Mysler E, Monticelo OA, Al-Homood IA, Lau CS, Hussein H, Chen YH. Opportunities and challenges of lupus care in Latin America, the Middle East, and Asia-Pacific: A call to action. *Modern Rheumatology*. 2024;34(4):655–669. Disponible en: <https://academic.oup.com/mr/article/34/4/655/7635283>
50. National Human Genome Research Institute (NHGRI). Polimorfismo [Internet]. En: Glosario parlante de términos genómicos y genéticos. [Actualizado 3 de octubre de 2025]. [lugar desconocido]: NHGRI; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>
51. Barliana MI, Afifah NN, Amalia R, Hamijoyo L, Abdulah R. Genetic Polymorphisms and the Clinical Response to Systemic Lupus Erythematosus Treatment Towards Personalized Medicine. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 18;13:820927. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.820927/full>
52. Karmakar, A., Kumar, U., Prabhu, S. et al. Perfil molecular y adaptación terapéutica para abordar la heterogeneidad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico. *Clin Exp Med* 24 , 223 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01484-z>
53. Zhang S-j, Xu R-y, Kang L-l. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12:e70022. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/iid3.70022>
54. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11:928. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/7/928>
55. Concoff A, Warsi T, Taghavi S, Kumar S, Patalinghug A, Schleif C, Partain B, Ahearn J, Liu C, Wilson N, Manzi S, O'Malley T. Systematic Analysis Demonstrates the Added Value of CB-CAPs to SLE Diagnosis in a Large Validation Cohort

- [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(suppl 9). Abstract 0608. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/systematic-analysis-demonstrates-the-added-value-of-cb-caps-to-sle-diagnosis-in-a-large-validation-cohort/>
56. Stuckrad SL von, Klotsche J, Biesen R, et al. SIGLEC1 (CD169) is a sensitive biomarker for the deterioration of the clinical course in childhood systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(14):1914-1925. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203320965699>
57. Liu Y, Yang X. A review on the novel biomarkers of systemic lupus erythematosus discovered via metabolomic profiling. *Front. Immunol.* 2024;15:1443440. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1443440/full>
58. Demers-Mathieu, V. Optimal Selection of IFN- α -Inducible Genes to Determine Type I Interferon Signature Improves the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Biomedicines* 2023, 11, 864. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/3/864>
59. Gasparin, A.A., de Andrade, N.P.B., Hax, V. et al. Urinary soluble VCAM-1 is a useful biomarker of disease activity and treatment response in lupus nephritis. *BMC Rheumatol* 4, 67 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00162-3>
60. Zhao X, Duan L, Cui D, et al. Exploration of biomarkers for systemic lupus erythematosus by machine-learning analysis. *BMC Immunol.* 2023;24:44. Disponible en: <https://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12865-023-00581-0>
61. Rahmat AK, Irmasari, Nafiah Z, Ikawati Z. Pharmacogenetics to optimize immunosuppressant therapy in systemic lupus erythematosus: a scoping review. *Pharmacogenomics.* 2025;26(3–4):129–142. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/390672535_Pharmacogenetics_to_optimize_immunosuppressant_therapy_in_systemic_lupus_erythematosus_a_scoping_review

62. Shang S, Xia J, He G, Zheng Y, Zhang J, Lu H, et al. Advances in precision medicine for lupus nephritis: biomarker- and AI-driven diagnosis and treatment response prediction and targeted therapies. *eBioMedicine*. 2025;117:105785. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(25\)00229-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(25)00229-4/fulltext)
63. Petri M. Drug Monitoring in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Apr 28;64:102225. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9167773/>
64. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:15-29. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/83/1/15>
65. Saleh ZF, Kahlenberg JM. Refining lupus management: a comprehensive review of HCQ blood levels. *Rheumatol Adv Pract*. 2025 Jul 7;9(3):rkaf080. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumap/article/9/3/rkaf080/8191048>
66. Farhat R, Mendel A, Malhamé I, Lee JY, Ciofani L, Bernatsky S, Vinet E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and tacrolimus in SLE pregnancies: preliminary results from the LEGACY cohort. *The Journal of Rheumatology* 2025 May;52(Suppl 1):239-40. Disponible en: https://www.jrheum.org/content/52/Suppl_1/239
67. Piga M, Arnaud L. Los principales desafíos en el lupus eritematoso sistémico: ¿en qué punto nos encontramos? *Journal of Clinical Medicine* . 2021; 10(2):243. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10020243>
68. Fournier I. TPMT and NUDT15 Genetic Variants in Azathioprine Therapy for Autoimmune Disorders. *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics*. 2025. Disponible en: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/tpmt-and-nudt15-genetic-variants-in-azathioprine-therapy-for-autoimmune-disorders.pdf>
69. Fathy AM, Hassan AS, El Chennawi FA, Shahin DA, Mosaad YM. UGT1A9 Gene Polymorphism in Egyptian Systemic Lupus Patients Receiving Mycophenolate Mofetil. *EJHM*. 2023. Disponible en: https://ejhm.journals.ekb.eg/article_279025.html

70. Brooks D. The Role of Targeted Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: Current Advances and Future Perspectives. *Int J Clin Rheumatol.* 2025;20(1):402-5. Disponible en: <https://www.openaccessjournals.com/articles/the-role-of-targeted-therapy-in-systemic-lupus-erythematosus-current-advances-and-future-perspectives.pdf>
71. Wang Z, Gao S, Zhu Y, Chen L. Systemic lupus erythematosus therapies: a decade of progress and prospects in clinical trials. *J Transl Med.* 2025;23:169. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-025-06184-0>
72. Rodriguez-Martinez A, Jain P, Pathak S. Artificial intelligence in precision medicine. *Emerg Top Life Sci.* 2025;9(2):123-134. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/ETLS20240011>
73. Ocaña-Fernández, Y., & Fuster-Guillén, D. (2021). A revisão bibliográfica como 200andomized200 de pesquisa. *Revista Tempos E Espaços Em Educação*, 14(33), e15614. <https://doi.org/10.20952/revtee.v14i33.15614>
74. Drexel University Library. Primary vs Secondary Literature in the Biomedical Sciences. Philadelphia: Drexel University Library; 2024 Feb 7 [cited 2025 Nov 24]. Available from: <https://libguides.library.drexel.edu/biomed-literature-types>
75. University of the People. Primary vs Secondary Sources Explained [Internet]. Pasadena (CA): University of the People; 2025 Jun 25 [cited 2025 Nov 24]. Available from: <https://www.uopeople.edu/blog/primary-source-vs-secondary-source/>
76. Azcona Avalos GI, Navarro Linares JR. Aplicación de criterios de búsqueda y selección de textos para la elaboración de trabajos académicos en estudiantes universitarios: un estudio de caso. *Propósitos y Representaciones.* 2021;9(3):e8-25. Doi:10.20511/pyr2021.v9n3.8 25.
77. MUSC Library. Systematic Reviews: Inclusion/Exclusion Criteria [Internet]. Charleston (SC): MUSC Library; [cited 2025 Oct 29]. Available from: <https://musc.libguides.com/systematicreviews/eligibilitycriteria>
78. Ernst J. Understanding algorithmic recommendations. A qualitative study on children's algorithm literacy in Switzerland. *Information, Communication & Society.* 2024;28(11):1-17. Doi:10.1080/1369118X.2024.2382224

79. Manterola C, Zavando D; Grupo MINCIR. Cómo interpretar los “Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chilena Cirugía*. 2009;61(6):582–595. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v61n6/art17.pdf>
80. Baker T, Sharifian H, Newcombe PJ, Gavin PG, Lazarus MN, Ramaswamy M, et al. Type I interferon blockade with anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus modulates key immunopathological pathways in a gene expression and proteomic analysis of two phase 3 trials. *Ann Rheum Dis*. 2024 Apr 3;83(8):1018–1027. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12056589/>
81. Weeding E, Fava A, Mohan C, Magder L, Goldman D, Petri M. Urine proteomic insights from the belimumab in lupus nephritis trial. 2022 Sep 27;9(1):e000763. Disponible: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9516299/>
82. Maslen T, Bruce IN, D’Cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, Roth DA. Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of data from the phase III programme. *Lupus Sci Med*. 2021 Feb;8(1):e000459. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568389/>
83. Cesaroni M, Seridi L, Loza MJ, Schreiter J, Sweet K, Franks C, et al. Suppression of Serum Interferon- γ Levels as a Potential Measure of Response to Ustekinumab Treatment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar;73(3):472–7. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010188/>
84. Gavin PG, Allman EL, Jayne D, Mysler E, Amoura Z, Di Poto C, et al. Metabolomic profiling of patients with lupus nephritis reveals unique metabolites that are modulated through type I interferon inhibition by anifrolumab treatment in a phase 2 trial. *RMD Open*. 2025 Oct 5;11(4):e005932. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41052889/>
85. Wang W, Wang X, Yang K, Fan Y. Association of BCL2 polymorphisms and the IL19 single nucleotide polymorphism rs2243188 with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res*. 2021 May; 49(5):3000605211019187/. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34044633/>

86. Yang T, Xiong T, Wang L, Luo L, Mei H, Yang J, et al. Genetic association between STAT1 and systemic lupus erythematosus: A two-sample Mendelian randomization observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2025 May 30;104(22):e42593. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40441224/>
87. Lindelöf L, Rantapää-Dahlqvist S, Lundtoft C, Sandling JK, Leonard D, Sayadi A, Rönnblom L, Enocsson H, et al. A survey of ficolin-3 activity in Systemic Lupus Erythematosus reveals a link to hematological disease manifestations and autoantibody profile. *J Autoimmun*. 2024 Feb;143:103166. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38219652/>
88. Rana RS, Naik B, Yadav M, Singh U, Singh A, Singh S. Role of HLA alleles polymorphism in systemic lupus erythematosus: A prospective study from North India. *Indian J Pathol Microbiol*. 2023 Jul-Sep;66(3):545-548. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37530336/>
89. Qi YY, Liu XR, He YX, Zhou M, Ning XH, Zhai YL, et al. Association of the PINX1 Variant rs6984094, Which Lengthens Telomeres, with Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility in Chinese Populations. *J Immunol Res*. 2021;2021:7079359. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337078/>
90. Balevic SJ, Randell R, Weiner D, Beard C, Schanberg LE, Hornik CP, Cohen-Wolkowicz M, Gonzalez D. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine in paediatric lupus: data from a novel, direct-to-family clinical trial. *Lupus Sci Med*. 2022 Nov;9(1):e000811. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36328395/>
91. Cohen S, Beebe JS, Chindalore V, Guan S, Hassan-Zahraee M, Saxena M, et al. A Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-dose escalation study to evaluate the safety and pharmacokinetics/pharmacodynamics of PF-06835375, a C-X-C chemokine receptor type 5 directed antibody, in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jun 6;26(1):117. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38845046/>
92. Tanaka Y, Kumanogoh A, Atsumi T, Ishii T, Tago F, Aoki M, Yamamuro S, Akira S. Safety, pharmacokinetics, biomarker response and efficacy of E6742: a dual antagonist of Toll-like receptors 7 and 8, in a first in patient, 202 randomized, double-

- blind, phase I/II study in systemic lupus erythematosus. *RMD Open*. 2024 Sep 17;10(3):e004701. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39289029/>
93. Kyttaris V, Wallace DJ, Khosroshahi A, Concoff A, Wilson N, Liu CC, et al. Multi-centered clinical validation demonstrating superior precision in lupus diagnosis: T cell autoantibodies and TC4d outperform conventional lupus erythematosus biomarkers. *Front Immunol*. 2025 Feb 26; 16:1518208. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40093011/>
94. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Tanaka Y, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):951–961. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35338035/>
95. Ngamjanyaporn P, Worawichawong S, Pisitkun P, Khiewngam K, Kantachuvesiri S, Nongnuch A, Assanatham M, Sathirapongsasuti N, Kitiyakara C. Predicting treatment response and clinicopathological findings in lupus nephritis with urine epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratios. *PLoS One*. 2022 Mar 10;17(3):e0263778. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35271583/>
96. Miyachi K, Iwamoto T, Kojima S, Ida T, Suzuki J, Yamamoto T, et al. Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naive patients: a retrospective longitudinal analysis. *Arthritis Res Ther*. 2023 Feb 17;25(1):26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36803843/>
97. McCluskey D, Shipa MRA, Chowdhury K, James JA, Cooney LA, Ehrenstein MR. IgA2+ B cells and IgA2 anti-dsDNA antibodies are selectively targeted by belimumab after rituximab therapy in systemic lupus erythematosus. *Cell Rep Med*. 2025 Aug 19;6(8):102247. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40706590/>
98. Parodis I, Gomez A, Chow JW, Borg A, Lindblom J, Gatto M. Early B Cell and Plasma Cell Kinetics Upon Treatment Initiation Portend Flares in Systemic Lupus Erythematosus: A Post-Hoc Analysis of Three Phase III Clinical Trials of

- Belimumab. *Front Immunol.* 2022 Apr 4; 13:796508. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444642/>
99. Wu J, Yu X, Liu X, Chen J, Zhou X, Zhao X, Qin Y, Huang B, Chen Y. Serum galectin-3 can help distinguish lupus nephritis from systemic lupus erythematosus and is also correlated with the degree of renal damage in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39705444/>
100. Bergkamp SC, Bergkamp ND, Wahadat MJ, Gruppen MP, Nassar-Sheikh Rashid A, Tas SW, et al. Learning from serum markers reflecting endothelial activation: longitudinal data in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2024 Sep 5;11(2):e001190. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39242108/>
101. Ding Y, Zhou Y, Zhan F, Xu J, Duan X, Luo H, et al. Phenotypic subgroup in serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: A cluster analysis based on CSTAR cohort. *Med.* 2024 Oct 11;5(10):1266-1274.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38991598/>
102. Fazzari MJ, Guerra MM, Salmon J, Kim MY. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus: can we improve predictions with machine learning? *Lupus Sci Med.* 2022 Sep;9(1):e000769. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36104120/>
103. Zhou S, Zhang J, Luan P, Ma Z, Dang J, Zhu H, Ma Q, Wang Y, Huo Z. miR-183-5p Is a Potential Molecular Marker of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res.* 2021;2021:5547635. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036107/>
104. Zhao D, Li C, Yang X, Yan W, Zhang Y. Elevated soluble Tim-3 correlates with disease activity of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2021 Mar;54(2):97–103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33641540/>
105. Kurata I, Mikami N, Ohyama A, Osada A, Kondo Y, Tsuboi H, Sumida T, Matsumoto I. Impaired function of PD-1+ follicular regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2021 Oct;206(1):28–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240405/>

106. Collins KS, Cheng YH, Ferreira RM, Gao H, Dollins MD, Janosevic D, et al. Interindividual Variability in Lymphocyte Stimulation and Transcriptomic Response Predicts Mycophenolic Acid Sensitivity in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov;13(6):1137-1149. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32415749/>
107. Wahadat MJ, Schonenberg-Meinema D, van Helden-Meeuwsen CG, van Tilburg SJ, Groot N, Schatorjé EJH, et al. Gene signature fingerprints stratify SLE patients in groups with similar biological disease profiles: a multicentre longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 2;61(11):4344–4354. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35143620/>
108. Juif PE, Dingemans J, Winkle P, Ufer M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cenerimod, A Selective S1P1 R Modulator, Are Not Affected by Ethnicity in Healthy Asian and White Subjects. *Clin Transl Sci*. 2021 Jan;14(1):143-147. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860737/>
109. Ramos SG, Ingenito FB, Lessa CF, Carballo OG. Niveles séricos de metaloproteína-3 de matriz extracelular en pacientes con lupus eritematoso sistémico: comparación con marcadores tradicionales. *Bioquímica y Patología Clínica*. 2022; 86(1):50-55. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/651/65171588006/>
110. Zhao X, Zhang L, Wang J, Zhang M, Song Z, Ni B, You Y. Identification of key biomarkers and immune infiltration in systemic lupus erythematosus by integrated bioinformatics analysis. *J Transl Med*. 2021 Jan 19;19(1):35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468161/>
111. Parodis I, Sjöwall C. Immune Mechanisms and Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 15;25(18):9965. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39337453/>
112. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun*. 2021 May;119:102615. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631651/>

113. Idborg H, Oke V. Cytokines as Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus: Value for Diagnosis and Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 20;22(21):11327. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768756/>
114. Rahmat AK, Salas M, Kim H, Hamdani S, Liu Y, Yang X, et al. Pharmacogenetics to optimize immunosuppressant therapy in systemic lupus erythematosus: A review of current evidence. *Front Immunol.* 2022;13:959939. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36311710/>
115. Zhao X, Li M, Zhang Y, Wang Y, Wang J, Zhang Q, et al. Exploration of biomarkers for systemic lupus erythematosus based on machine learning analysis. *Front Immunol.* 2021;12:799664. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003113/>
116. Wang L, Lu M, Li W, Fan R, Wen S, Xiao W, Lin Y. Significance of circRNAs as biomarkers for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2022 Jul;50(7):3000605221103546. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35796516/>
117. Zhang L, Du F, Jin Q, Sun L, Wang B, Tan Z, Meng X, Huang B, Zhan Y, Su W, Song R, Wu C, Chen L, Chen X, Ding X. Identification and Characterization of CD8⁺ CD27⁺ CXCR3⁻ T Cell Dysregulation and Progression-Associated Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Dec;10(35):e2300123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37875396/>
118. Zhong Y, Zhang W, Hong X, Zeng Z, Chen Y, Liao S, Cai W, Xu Y, Wang G, Liu D, Tang D, Dai Y. Screening biomarkers for systemic lupus erythematosus based on machine learning and exploring their expression correlations with the ratios of various immune cells. *Front Immunol.* 2022;13:873787. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757721/>
119. Ayano M, Horiuchi T. Complement as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules.* 2023 Feb 15;13(2):367. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830735/>
120. Kabbani D, Akika R, Wahid A, Daly AK, Cascorbi I and Zgheib NK (2023), Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. *Front. Pharmacol.* 14:1189976. Doi: 10.3389/fphar.2023.1189976

121. Dickson AL, Daniel LL, Zanussi J, Dale Plummer W, Wei WQ, Liu G, Reese T, Anandi P, Birdwell KA, Kawai V, Cox NJ, Dupont WD, Hung AM, Feng Q, Stein CM, Chung CP. TPMT and NUDT15 Variants Predict Discontinuation of Azathioprine for Myelotoxicity in Patients with Inflammatory Disease: Real-World Clinical Results. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):263-271. Doi: 10.1002/cpt.2428. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34582038; PMCID: PMC8678305.
122. Ye C, Liu B, Chen L, Zhang L, Zheng Y, Tang K, et al. Impact of body weight on mycophenolic acid population pharmacokinetics in paediatric lupus nephritis: a pharmacogenomic integration study. *Lupus Science & Medicine.* 2025;12:e001535. <https://doi.org/10.1136/lupus-2025-001535>
123. Wei L, Wang T, Hu Y, Xie Q. Effect of CYP3A5 Genetic Polymorphisms on the Blood Drug Concentration of Tacrolimus in Patients With Lupus Nephritis and the Relationship With Patient Prognosis. *J Sichuan Univ (Med Sci Edit).* 2025;56(3):[páginas]. Available from: <https://www.jsu-mse.com/index.php/journal/article/view/1159>
124. Herranz M. Classification and applications of biomarkers. *Biomark J.* 2022;8(3):124. doi:10.35841/2472-1646-8.3.124.
125. Martins de Aquino B, Nitsch Mazzola T, Julio PR, Marchi Silva R, Rosa Sepresse S, Niewold TB, et al. Towards precision medicine for systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric manifestations. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2025;10(1):34–55. doi:10.1080/23808993.2025.2560307.
126. Song Y, Kono M. Potential Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. *JMA J.* 2025 Jul 15;8(3):689-698. doi: 10.31662/jmaj.2025-0190. Epub 2025 Jul 7. PMID: 40786481; PMCID: PMC12328262.
127. Yeo AL, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Golder V, Louthrenoo W, Chen YH, et al. SMART-SLE: serology monitoring and repeat testing in systemic lupus erythematosus—an analysis of anti-double-stranded DNA monitoring. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(2):525-533. doi:10.1093/rheumatology/kead231.
128. Omer MH, Shafqat A, Ahmad O, Nadri J, AlKattan K, Yaqinuddin A. Urinary Biomarkers for Lupus Nephritis: A Systems Biology Approach. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(8):2339. <https://doi.org/10.3390/jcm13082339>

129. Zhan K, Buhler KA, Chen IY, Fritzler MJ, Choi MY. Lupus sistémico en la era de la medicina con aprendizaje automático . *Lupus Science & Medicine* . 2024 ; 11 : e001140 . <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-001140>

ANEXO A

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----------|--|------------------------|---------------------------|------------------|--|--|
| Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K/ Biomoleculas/2021 | 54 | Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus | Revisión narrativa | 5 | No aplica | Se realizó una revisión narrativa de literatura científica, los autores recopilaron, analizaron y sintetizaron información proveniente de estudios previos sobre | El estudio concluye que los biomarcadores clínicos e inmunológicos representan herramientas esenciales para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del Lupus |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|---|---|
| | | | | | | <p>biomarcadores clínicos e inmunológicos asociados al Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El análisis fue cualitativo y descriptivo, sin aplicación de métodos estadísticos ni criterios sistemáticos de selección,</p> | <p>Eritematoso Sistémico. Ningún marcador por sí solo logra reflejar la complejidad de la enfermedad, por lo que se recomienda utilizar combinaciones de distintos biomarcadores que permitan una evaluación más precisa.</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|---|--------------------|---|---|--|
| | | | | | | orientado a integrar y comparar hallazgos relevantes publicados en la literatura especializada. | |
| Baker T, Sharifian H, Newcombe PJ, Gavin PG, Lazarus MN, Ramaswamy M, et al./ Ann Rheum Dis/2024 | 80 | Type I interferon blockade with anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus modulates key immunopathological pathways in a gene expression and proteomic analysis of two phase 3 trials | Investigación cuantitativa experimental | 1b | Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) que participaron en los ensayos clínicos fase III TULIP-1 y TULIP-2. | Análisis transcriptómico y proteómico derivado de dos ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego y | El tratamiento con anifrolumab redujo la actividad del interferón tipo I y modificó las rutas inmunológicas clave en pacientes |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|--|--|
| | | | | | | controlados con placebo, diseñado para evaluar los efectos del bloqueo del interferón tipo I con anifrolumab en pacientes con LES. | con lupus, mostrando una mejoría clínica significativa frente al placebo. El bloqueo del interferón tipo I con anifrolumab normaliza parcialmente la respuesta inmune y confirma su eficacia como terapia dirigida para el Lupus |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|--|---|--------------------|--|---|--|
| | | | | | | | Eritematoso Sistémico |
| Weeding E, Fava A, Mohan C, Magder L, Goldman D, Petri M/ Lupus Sci Med/2022 | 81 | Urine proteomic insights from the belimumab in lupus nephritis trial | Investigación cuantitativa experimental | 2b | 54 pacientes adultos con nefritis lúpica activa incluidos en el ensayo clínico fase III BLISS-LN | Subanálisis observacional analítico longitudinal basado en muestras urinarias del ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (fase III). | El tratamiento con belimumab modificó significativamente los perfiles proteómicos urinarios, reduciendo proteínas asociadas a inflamación y daño renal, lo que reflejó mejoría |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|-------------|--|
| | | | | | | | <p>clínica frente al placebo.</p> <p>Belimumab modula las vías inmunológicas de la nefritis lúpica y el análisis proteómico de orina puede servir como herramienta para evaluar la respuesta terapéutica en pacientes con LES.</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|----|---|--------------------------------------|--------------------|--|--|---|
| Maslen T, Bruce IN, D’Cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, Roth DA./ Lupus Sci Med/2021 | 82 | Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of data from the phase III programme | Investigación cuantitativa analítica | 2b | 1684 pacientes adultos con LES activo incluidos en los ensayos BLISS-52, BLISS-76 y BLISS-Northeast Asia | Estudio cuantitativo, observacional analítico de tipo post hoc, basado en datos secundarios de ensayos clínicos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. | Belimumab mostró mayor eficacia clínica que el placebo en pacientes con alta actividad serológica (anti-dsDNA positivos y/o complemento bajo). Estos pacientes tuvieron tasas de respuesta SRI-4 significativamente superiores, menor |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|----|--|---|--------------------|--|---|--|
| | | | | | | | uso de corticoides y menos brotes de la enfermedad en comparación con los serológicamente negativos. |
| Cesaroni M, Seridi L, Loza MJ, Schreiter J, Sweet K, Franks C, et al./ Arthritis Rheumatol/2021 | 83 | Suppression of Serum Interferon- γ Levels as a Potential Measure of Response to Ustekinumab Treatment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus | Investigación cuantitativa experimental | 1b | 102 pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico activo, diagnosticados según criterios del ACR, reclutados en varios centros | Ensayo clínico fase II, cuantitativo, experimental, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se evaluó la eficacia del | Ustekinumab redujo significativamente los niveles de IFN- γ y mejoró la actividad clínica del LES frente al placebo. La |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|---|---|--|
| | | | | | internacionales y asignados aleatoriamente a recibir ustekinumab o placebo. | ustekinumab midiendo niveles de interferón- γ (IFN- γ) y la respuesta clínica (SLEDAI-2K) durante 24 semanas de tratamiento. | disminución del IFN- γ se asocia con mejor respuesta al tratamiento, indicando que puede servir como biomarcador de eficacia terapéutica en el lupus. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|---|--------------------|---|--|---|
| Gavin PG, Allman EL, Jayne D, Mysler E, Amoura Z, Di Poto C, et al./ RMD Open/2025 | 84 | Metabolomic profiling of patients with lupus nephritis reveals unique metabolites that are modulated through type I interferon inhibition by anifrolumab treatment in a phase 2 trial | Investigación experimental cuantitativa | 1b | 147 pacientes adultos con nefritis lúpica activa, distribuidos aleatoriamente entre grupos anifrolumab y placebo, todos con diagnóstico confirmado de LES con daño renal. | El estudio empleó un diseño experimental, cuantitativo, fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. | Anifrolumab modificó significativamente los metabolitos asociados a inflamación y función renal, mostrando una mejoría frente al placebo. La inhibición del interferón tipo I con anifrolumab modula el metabolismo y |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|----|---|---------------------------------|--------------------|---|---|--|
| | | | | | | | podría servir como terapia dirigida y biomarcador de respuesta en nefritis lúpica. |
| Wang W, Wang X, Yang K, Fan Y/ J Int Med Res/2021 | 85 | Association of BCL2 polymorphisms and the IL19 single nucleotide polymorphism rs2243188 with systemic lupus erythematosus | Estudio observacional analítico | 3b | 300 participantes en total: 150 con LES y 150 controles sanos, todos adultos de origen chino Han. | Estudio observacional analítico de casos y controles, donde se compararon 150 pacientes con LES y 150 controles sanos. Se extrajo ADN | Se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos BCL2 e IL19 (rs2243188) entre |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|---|---|
| | | | | | | <p>genómico de muestras de sangre y se analizaron los polimorfismos de los genes BCL2 e IL19 (rs2243188) mediante PCR en tiempo real. Las frecuencias genéticas fueron evaluadas estadísticamente para determinar su asociación con el riesgo de LES.</p> | <p>los pacientes con LES y los controles. Algunos genotipos del BCL2 y el alelo T del IL19 se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar LES.</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|----|---|------------------------------|--------------------|--|---|--|
| <p>haYang T, Xiong T, Wang L, Luo L, Mei H, Yang J, et al./ Medicine (Baltimore)/2025</p> | 86 | <p>Genetic association between STAT1 and systemic lupus erythematosus: A two-sample Mendelian randomization observational study</p> | <p>Estudio observacional</p> | 2b | <p>Datos genéticos de más de 14 000 participantes (pacientes con LES y controles sanos) de biobancos internacionales como FinnGen y UK Biobank</p> | <p>Estudio observacional analítico de aleatorización mendeliana (two-sample MR) con enfoque cuantitativo, que utilizó datos genéticos de biobancos internacionales para analizar la relación causal entre variantes del</p> | <p>Las variantes genéticas del STAT1 se asociaron significativamente con un mayor riesgo de LES, confirmando una relación causal consistente. STAT1 podría ser un biomarcador genético y posible diana terapéutica en el lupus</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|--|---------------------------------------|--------------------|--|---|---|
| | | | | | | gen STAT1 y el riesgo de LES. | eritematoso sistémico. |
| Lindelöf L, Rantapää-Dahlqvist S, Lundtoft C, Sandling JK, Leonard D, Sayadi A, Rönnblom L, et al./ J Autoimmun/2024 | 87 | A survey of ficolin-3 activity in Systemic Lupus Erythematosus reveals a link to hematological disease manifestations and autoantibody profile | Observacional analítico multicéntrico | 2b | 280 pacientes con LES y controles sanos, reclutados en varios centros europeos dentro de una cohorte multicéntrica | Estudio transversal multicéntrico que midió la actividad sérica de ficolina-3 mediante ELISA en pacientes con LES y controles, analizando su relación con manifestaciones hematológicas y perfiles de autoanticuerpos | Los pacientes con LES mostraron niveles elevados de ficolina-3, asociados con anemia, trombocitopenia y autoanticuerpos. La ficolina-3 podría actuar como biomarcador inmunológico útil |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|--|--------------------------------------|--------------------|--|---|---|
| | | | | | | mediante análisis estadístico. | para evaluar la actividad y severidad del lupus. |
| Rana RS, Naik B, Yadav M, Singh U, Singh A, Singh S./ Indian J Pathol Microbiol/2023 | 88 | Role of HLA alleles polymorphism in systemic lupus erythematosus: A prospective study from North India | Observacional analítico prospectivo. | 2b | 100 pacientes con diagnóstico confirmado de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y 100 controles sanos, todos reclutados en el norte de India | Estudio observacional prospectivo; se realizó tipificación de alelos HLA-DRβ1 y HLA-DQβ1 mediante PCR-SSO (secuenciación con oligonucleótidos específicos) para | Los alelos HLA-DRB1*15, DRB1*03 y DQB1*06 se asociaron con mayor riesgo de LES, mientras que HLA-DRB1*13 tuvo efecto protector. Los polimorfismos del |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|----|--|--------------------------------------|--------------------|--|---|---|
| | | | | | | comparar frecuencias alélicas/genotípicas entre los casos y controles. | HLA influyen en la susceptibilidad genética al LES en la población del norte de India. |
| Qi YY, Liu XR, He YX, Zhou M, Ning XH, Zhai YL, et al./J Immunol Res/2021 | 89 | Association of the PINX1 Variant rs6984094, Which Lengthens Telomeres, with Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility in Chinese Populations | Observacional analítico prospectivo. | 3b | 2 247 individuos chinos (1 076 con LES y 1 171 controles sanos) provenientes de dos cohortes regionales. | Estudio de casos y controles cuantitativo que analizó el polimorfismo rs6984094 del gen PINX1 mediante PCR en pacientes con LES y controles sanos | El alelo T del polimorfismo rs6984094 del gen PINX1 se asoció con mayor riesgo de LES y con telómeros más largos. El polimorfismo rs6984094 del |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|--|-----------------|--------------------|---|---|---|
| | | | | | | para evaluar su relación con la longitud telomérica y riesgo genético de lupus | PINX1 podría ser un marcador genético de susceptibilidad al lupus en población china. |
| Balevic SJ, Randell R, Weiner D, Beard C, Schanberg LE, Hornik CP, et al/ Lupus Sci Med/2022 | 90 | Pharmacokinetics of hydroxychloroquine in paediatric lupus: data from a novel, direct-to-family clinical trial | Ensayo clinico | 1b | 26 niños y adolescentes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con hidroxiclороquina en Estados Unidos. | Ensayo clínico fase II, prospectivo y abierto, realizado bajo el modelo remoto “direct-to-family”, con análisis farmacocinético de muestras de sangre | Se observó variabilidad en los niveles plasmáticos de hidroxiclороquina según peso y adherencia, sin eventos adversos graves. El modelo |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|----------------------|--|
| | | | | | | tomadas en el hogar. | remoto fue eficaz y seguro; la hidroxiclороquina mostró buena tolerancia y requiere ajustes individualizados en dosis pediátricas. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|-----------------|--------------------|--|--|--|
| Cohen S, Beebe JS, Chindalore V, Guan S, Hassan-Zahraee M, Saxena M, et al/ Arthritis Res Ther/ 2024 | 91 | A Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-dose escalation study to evaluate the safety and pharmacokinetics/pharmacodynamics of PF-06835375, a C-X-C chemokine receptor type 5 directed antibody, in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis | Ensayo clínico | 1b | El ensayo incluyó 64 participantes adultos: 32 con lupus eritematoso sistémico y 32 con artritis reumatoide, reclutados en varios centros internacionales. Todos cumplían criterios diagnósticos establecidos (ACR/EULAR) y recibían tratamiento | Ensayo clínico fase 1, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se aplicaron dosis únicas y múltiples de PF-06835375 (anticuerpo contra el receptor CXCR5) para evaluar seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia. | PF-06835375 mostró una farmacocinética predecible y una reducción dosis-dependiente de células B y Tfh, sin eventos adversos graves. Las reacciones fueron leves o moderadas, principalmente cefalea y fatiga. El fármaco fue bien |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|--|---|
| | | | | | estable. | Se midieron concentraciones plasmáticas, respuesta inmune y efectos sobre células B y T foliculares. | tolerado y moduló efectivamente los biomarcadores inmunológicos relacionados con CXCR5, apoyando su potencial uso terapéutico en enfermedades autoinmunes como lupus y artritis reumatoide. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|-----------------|--------------------|---|---|--|
| Tanaka Y, Kumanogoh A, Atsumi T, Ishii T, Tago F, Aoki M, et al./ RMD Open/ 2024 | 92 | Safety, pharmacokinetics, biomarker response and efficacy of E6742: a dual antagonist of Toll-like receptors 7 and 8, in a first in patient, randomised, double-blind, phase I/II study in systemic lupus erythematosus | Ensayo clinico | 1b | 36 pacientes adultos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico activo, reclutados en varios centros internacionales. Todos cumplían criterios ACR/EULAR y recibían tratamiento estándar estable. | Ensayo clínico fase I/II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se administraron dosis ascendentes de E6742, un antagonista dual de TLR7/8, durante un periodo de tratamiento y seguimiento. Se evaluaron seguridad, | E6742 fue bien tolerado, mostró farmacocinética predecible y redujo marcadores de activación del interferón tipo I y citocinas proinflamatorias en pacientes con LES. El fármaco demostró seguridad y un perfil biológico favorable, |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|---|---|
| | | | | | | farmacocinética, farmacodinamia y respuesta de biomarcadores inmunes y inmunológicos, mediante análisis sanguíneos y moleculares. | evidenciando modulación de biomarcadores inmunes y potencial terapéutico en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|--|--|--------------------|--|--|--|
| Kyttaris V, Wallace DJ, Khosroshahi A, Concoff A, Wilson N, Liu CC, et al./ Front Immunol/2025 | 93 | Multi-centered clinical validation demonstrating superior precision in lupus diagnosis: T cell autoantibodies and TC4d outperform conventional lupus erythematosus biomarkers. | Observacional analítico validación clínica multicéntrica | 2b | más de 500 participantes de múltiples centros clínicos en Estados Unidos, entre ellos pacientes con lupus eritematoso sistémico confirmado, individuos con otras enfermedades autoinmunes y controles sanos. | Estudio observacional analítico multicéntrico de validación diagnóstica. Se evaluaron autoanticuerpos de células T (TCAb) y el marcador TC4d en comparación con biomarcadores convencionales como ANA y anti-dsDNA. Se | Los marcadores TCAb y TC4d mostraron una sensibilidad y especificidad significativamente superiores a los biomarcadores tradicionales, logrando una mejor diferenciación entre lupus y otras enfermedades autoinmunes. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|----|---|-----------------|--------------------|--|---|--|
| | | | | | | realizaron análisis de sensibilidad, especificidad y valor predictivo para determinar la precisión diagnóstica. | |
| Vital EM, Merrill JT, Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Tanaka Y, et al./ Ann Rheum Dis/2022 | 94 | Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials | Ensayo clinico | 2b | 726 pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico moderado a severo incluidos en los ensayos fase III TULIP-1 y TULIP-2. | Análisis post hoc de dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se evaluó la eficacia y seguridad de | Anifrolumab mostró una respuesta significativamente mayor que el placebo, especialmente en pacientes con |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|--|--|
| | | | | | | <p>anifrolumab según la firma genética del interferón tipo I y distintos subgrupos clínicos mediante la respuesta BICLA y otros indicadores.</p> | <p>firma de interferón tipo I alta y marcadores serológicos alterados.</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|-----------------------|--------------------|---|--|--|
| Ngamjanyaporn P, Worawichawong S, Pisitkun P, Khiewngam K, Kantachavesiri S, Nongnuch A, et al./ PLoS One/2022 | 95 | Predicción de la respuesta al tratamiento y los hallazgos clinicopatológicos en la nefritis lúpica con factor de crecimiento epidérmico urinario, proteína quimioatrayente de monocitos-1 o sus proporciones. | Estudio observacional | 2b | 726 pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico moderado a severo (360 recibieron anifrolumab 300 mg; 366 placebo). | Se agruparon los datos de los ensayos fase III TULIP-1 y TULIP-2 para analizar la eficacia y seguridad de anifrolumab según la firma genética del interferón tipo I (alta o baja) y subgrupos clínicos (edad, raza, actividad de enfermedad, | Anifrolumab demuestra eficacia y seguridad consistentes en LES moderado a severo. Los mayores beneficios se observan en pacientes con activación del interferón tipo I, lo que respalda la personalización |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|--|--------------------|--|---|--|
| | | | | | | serología). La eficacia se midió con la respuesta BICLA a la semana 52. | del tratamiento basada en biomarcadores genéticos. |
| Miyachi K, Iwamoto T, Kojima S, Ida T, Suzuki J, Yamamoto T, et al./ Arthritis Res Ther/2023 | 96 | Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naive patients: a retrospective longitudinal analysis | Observacional analítico, retrospectivo longitudinal. | 2b | 40 pacientes con lupus eritematoso sistémico sin tratamiento previo, 59 con otras enfermedades reumáticas y 33 controles sanos | Estudio observacional retrospectivo longitudinal; se midió la actividad sérica de interferón tipo I y se analizó su relación con la actividad y daño del lupus usando | la actividad elevada de interferón tipo I puede servir como biomarcador de actividad y pronóstico en lupus eritematoso sistémico |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|-----------------------|--------------------|--|---|--|
| | | | | | | índices SLEDAI-2K y SDI | |
| <p>McCluskey D, Shipa MRA, Chowdhury K, James JA, Cooney LA, Ehrenstein MR./ Cell Rep Med/2025</p> | 97 | <p>IgA2+ B cells and IgA2 anti-dsDNA antibodies are selectively targeted by belimumab after rituximab therapy in systemic lupus erythematosus</p> | <p>Ensayo clínico</p> | 1b | <p>Pacientes con lupus eritematoso sistémico previamente tratados con rituximab, pertenecientes a los ensayos CALIBRATE y BEAT-Lupus</p> | <p>Se evaluaron niveles de anticuerpos IgA2 anti-dsDNA y células B IgA2+ durante 48-52 semanas para comparar la respuesta entre belimumab y placebo</p> | <p>Los anticuerpos IgA2 anti-dsDNA y las células B IgA2+ podrían ser biomarcadores útiles para predecir la respuesta al tratamiento combinado con rituximab y belimumab en lupus</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|----|---|-----------------|--------------------|---|---|---|
| Parodis I, Gomez A, Chow JW, Borg A, Lindblom J, Gatto M/ Front Immunol/2022 | 98 | Early B Cell and Plasma Cell Kinetics Upon Treatment Initiation Portend Flares in Systemic Lupus Erythematosus: A Post-Hoc Analysis of Three Phase III Clinical Trials of Belimumab | Ensayo clinico | 2b | 1 679 pacientes con lupus eritematoso sistémico incluidos en los ensayos BLISS-76, BLISS-SC y BLISS-NE Asia | Se analizaron los cambios tempranos en subpoblaciones de células B y plasmáticas, así como en autoanticuerpos y complemento, para evaluar su relación con la aparición de brotes durante el tratamiento con belimumab | las variaciones tempranas en células B y plasmáticas pueden predecir la aparición de brotes en pacientes con lupus tratados con belimumab, lo que las convierte en biomarcadores útiles para ajustar el tratamiento |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|---|--|--------------------|--|---|---|
| Wu J, Yu X, Liu X, Chen J, Zhou X, Zhao X, et al/ Medicine (Baltimore)/2024 | 99 | Serum galectin-3 can help distinguish lupus nephritis from systemic lupus erythematosus and is also correlated with the degree of renal damage in lupus nephritis | Estudio observacional | 2b | 42 pacientes con nefritis lúpica, 12 con lupus sin nefritis y 110 controles sanos. | Se midieron los niveles séricos de galectina-3 y se analizaron sus correlaciones | los niveles de galectina-3 fueron significativamente más altos en la nefritis lúpica y se relacionaron con mayor daño renal |
| Bergkamp SC, Bergkamp ND, Wahadat MJ, Gruppen MP, Nassar-Sheikh Rashid A, Tas SW, | 100 | Learning from serum markers reflecting endothelial activation: longitudinal data in childhood-onset systemic lupus erythematosus | Estudio observacional analítico longitudinal multicéntrico | 2b | 47 pacientes con cSLE (edad mediana al diagnóstico ~15 años, IQR 12-16) y 42 controles sanos comparables por edad y sexo | se midieron marcadores séricos de activación endotelial y se correlacionaron con la actividad de la enfermedad en dos momentos a lo | los marcadores de activación endotelial reflejan disfunción vascular persistente en el lupus infantil y podrían servir |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|---|---------------------------------|--------------------|--|--|---|
| et al./ Lupus Sci Med/2024 | | | | | | largo de 14 meses | como biomarcadores de daño subclínico |
| Ding Y, Zhou Y, Zhan F, Xu J, Duan X, Luo H, et al./ Med/2024 | 101 | Phenotypic subgroup in serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: A cluster analysis based on CSTAR cohort | Estudio observacional analítico | 2b | 4 107 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) provenientes del registro CSTAR, de los cuales 990 (24,1 %) cumplían el estado “serológicamente activo, clínicamente | Estudio observacional multicéntrico con análisis de conglomerados (cluster analysis) utilizando 16 variables independientes para clasificar fenotipos dentro | El estado SACQ en LES no es homogéneo; los subgrupos fenotípicos identificados tienen diferentes pronósticos. Esta clasificación puede ayudar a personalizar el |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|--|---|--------------------|---|---|---|
| | | | | | inactivo” (SACQ). | del grupo SACQ. Se siguieron los pacientes por un total de 7.105,1 años-paciente para evaluar brotes y daño orgánico. | manejo clínico y anticipar el riesgo de brotes o daño en pacientes con LES que están clínicamente inactivos pero serológicamente activos. |
| Fazzari MJ, Guerra MM, Salmon J, Kim MY/ Lupus Sci Med/2022 | 102 | Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus: can we improve predictions with machine learning? | Estudio observacional analítico retrospectivo multicéntrico | 2b | 385 mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico, de las cuales 71 presentaron | Se evaluaron 41 variables clínicas al inicio del embarazo y se aplicaron modelos de predicción | Los predictores más relevantes fueron anticoagulante lúpico positivo, uso de |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|----------------------------------|---|---|
| | | | | | resultados adversos del embarazo | tradicionales y de machine learning para identificar factores asociados a resultados adversos | antihipertensivos, plaquetas bajas y mayor actividad del lupus; los modelos de machine learning mostraron una leve mejora en la predicción respecto a los métodos tradicionales |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|--|---------------------------------|--------------------|---|--|---|
| Zhou S, Zhang J, Luan P, Ma Z, Dang J, Zhu H, Ma Q, Wang Y, Huo Z./ J Immunol Res | 103 | miR-183-5p Is a Potential Molecular Marker of Systemic Lupus Erythematosus | Estudio observacional analítico | 2b | 32 pacientes con LES y 32 controles sanos para la fase de validación. | Se realizó secuenciación de microARN (NGS) en PBMCs de 4 pacientes con LES vs 4 controles, se identificaron microARN diferenciales. Luego, se validó miR-183-5p (y otros) mediante qPCR en 32 casos y 32 controles. Se usó análisis de | miR-183-5p se perfila como un biomarcador prometedor para el diagnóstico y evaluación de la actividad del LES |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|--|---------------------------|
| | | | | | | <p>curva ROC para evaluar capacidad diagnóstica y se exploró la asociación con actividad de la enfermedad (SLEDAI) y niveles de anti-dsDNA</p> | |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|---|--|--------------------|---|---|--|
| Zhao D, Li C, Yang X, Yan W, Zhang Y./ Autoimmunity/2021 | 104 | Elevated soluble Tim-3 correlates with disease activity of systemic lupus erythematosus | Observacional analítico de corte transversal | 2b | Pacientes con Lupus eritematoso sistémico (SLE) (varios grados de actividad) y controles sanos. | Medición de los niveles plasmáticos de la proteína soluble Tim-3 (sTim-3) en pacientes SLE y controles; análisis de correlaciones entre sTim-3 con actividad de enfermedad (índice SLEDAI), anti-dsDNA, complemento (C3, C4), ESR, proteína | La sTim-3 puede considerarse un biomarcador prometedor para reflejar la actividad del SLE y diferenciar enfermedad activa de estable |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|--|-------------------------|--------------------|--|--|--|
| | | | | | | en orina. Análisis de curva ROC para valorar capacidad diagnóstica de sTim-3. | |
| Kurata I, Mikami N, Ohyama A, Osada A, Kondo Y, Tsuboi H, Sumida T, Matsumoto I./ Clin Exp Immunol/2021 | 105 | Impaired function of PD-1+ follicular regulatory T cells in systemic lupus erythematosus | Observacional analítico | 2b | 19 pacientes con LES y 14 controles sanos. | medición de células T reguladoras foliculares (TFR) circulantes con marca PD-1, evaluación de su capacidad supresora sobre células T foliculares | En el LES existe disfunción de las células T reguladoras foliculares PD-1+ que podría contribuir a la producción de autoanticuerpos. La estimulación |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|---|---|
| | | | | | | <p>ayudadoras (TFH), análisis de expresión de FoxP3, CTLA-4 e IL-2Rα, análisis de metilación del locus CNS2 en FoxP3, y prueba de restauración funcional in vitro mediante estimulación con IL-2.</p> | <p>con dosis bajas de IL-2 podría restaurar parcialmente su función supresora</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----|--|------------------------------------|--------------------|--|--|---|
| Collins KS, Cheng YH, Ferreira RM, Gao H, Dollins MD, Janosevic D, et al. Clin Transl Sci/2020 | 106 | Interindividual Variability in Lymphocyte Stimulation and Transcriptomic Response Predicts Mycophenolic Acid Sensitivity in Healthy Volunteers | Estudio experimental observacional | 2b | 40 voluntarios adultos sanos; en una submuestra de 6 se realizó secuenciación de ARN de célula única | Se analizaron linfocitos de voluntarios sanos estimulados y tratados ex vivo con micofenolato para medir su respuesta proliferativa y perfil genético mediante secuenciación de arn. | las diferencias genéticas individuales determinan la sensibilidad al micofenolato, destacando genes como hprt1 e impdh2 como posibles biomarcadores de respuesta. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|--|---|--------------------|---|--|--|
| Wahadat MJ, Schonenberg-Meinema D, van Helden-Meeuwsen CG, van Tilburg SJ, Groot N, Schatorjé EJM, et al./ Rheumatology (Oxford)/2022 | 107 | Gene signature fingerprints stratify SLE patients in groups with similar biological disease profiles: a multicentre longitudinal study | Estudio observacional analítico longitudinal multicéntrico. | 2b | 101 pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio infantil en el primer cohorte y 34 pacientes en el segundo cohorte (ambos de inicio infantil, “childhood-onset SLE”). | Se analizaron perfiles de expresión génica en pacientes con lupus de inicio infantil mediante rt-qpcr, evaluando módulos asociados a interferón, neutrófilos y células plasmáticas. se agruparon los pacientes por análisis de | Las firmas génicas permiten clasificar a los pacientes con lupus en subgrupos biológicos distintos, lo que facilita una mejor comprensión de la enfermedad y podría guiar tratamientos personalizados. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|---|-----------------|--------------------|--|--|--|
| | | | | | | conglomerados según sus firmas génicas y se relacionaron con la actividad de la enfermedad de forma longitudinal. | |
| Juif PE, Dingemans J, Winkle P, Ufer M./ Clin Transl Sci/2021 | 108 | Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cenerimod, A Selective S1P1 R Modulator, Are Not Affected by Ethnicity in Healthy Asian and White Subjects | Ensayo clínico | 1b | 20 voluntarios sanos adultos masculinos – 10 de etnia asiática y 10 de etnia caucásica (blanca). | se administró una dosis oral única de cenerimod a voluntarios asiáticos y caucásicos para comparar su absorción y efecto | No hubo diferencias relevantes entre grupos, por lo que el medicamento puede usarse con la misma dosis en ambas etnias |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----|---|---------------------------------|--------------------|--|---|---|
| | | | | | | sobre linfocitos | |
| Ramos SG, Ingenito FB, Lessa CF, Carballo OG./ ByPC/2022 | 109 | Niveles séricos de metaloproteinasa-3 de matriz extracelular en pacientes con lupus eritematoso sistémico: comparación con marcadores tradicionales | Estudio observacional analítico | 2b | Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y controles sanos; los niveles séricos de Metaloproteinasa-3 (MMP-3) fueron medidos tanto en los casos como en los controles. | Se compararon los niveles séricos de mmp-3 entre pacientes con lupus y controles sanos, junto con otros marcadores clásicos de actividad mediante análisis estadístico. | La mmp-3 se encontró elevada en pacientes con lupus, lo que sugiere su utilidad como biomarcador complementario para evaluar la actividad de la enfermedad. |
| Zhao X, Zhang L, Wang J, Zhang M, | 110 | Identification of key biomarkers and immune infiltration in systemic lupus | Estudio observacional | 2b | Bases de datos transcriptómicas de | Se analizaron bases de datos públicas | Se identificaron genes asociados |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|--|--------------------|--------------------|--|---|--|
| Song Z, Ni B, You Y./ J Transl Med/2021 | | erythematosus by integrated bioinformatics analysis | analítico | | pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) y controles sanos — se emplearon conjuntos de datos públicos de microarreglos/ARN-seq. | de expresión génica comparando pacientes con lupus y controles mediante análisis bioinformático de genes diferencialmente expresados, rutas moleculares y redes proteicas | con interferón, activación inmunitaria y rutas inflamatorias, proponiendo varios como posibles biomarcadores relacionados con la infiltración de células inmunes en lupus. |
| Parodis I, Sjöwall C./ Int J Mol | 111 | Immune Mechanisms and Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus | Revisión narrativa | 5 | No aplica | Se realizó un análisis crítico de la | Se concluye que avanzar en la |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|---|--|
| Sci/2024 | | | | | | literatura existente sobre alteraciones inmunológicas (por ejemplo señalización de interferón tipo I, activación de neutrófilos, células B y T, daño endotelial) y de biomarcadores actuales y emergentes (serum, orina, tejidos) en lupus. | caracterización inmunológica y molecular del lupus puede permitir una medicina más personalizada, con biomarcadores que permitan mejor estratificación de pacientes y optimización del tratamiento. Asimismo, se |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----|---|--------------------|--------------------|-----------|---|--|
| | | | | | | | sugiere que la integración de biomarcadores inmunes, genéticos y celulares es clave para afrontar la heterogeneidad de la enfermedad |
| Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME/ J Autoimmun/2021 | 112 | Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers | Revisión narrativa | 5 | No aplica | Se revisaron estudios sobre biomarcadores tradicionales y emergentes en lupus, evaluando su | Los marcadores tradicionales son limitados, mientras que nuevos mediadores |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--------------------------------------|-----|---|--------------------|--------------------|-----------|--|---|
| | | | | | | utilidad para predecir y monitorear la actividad clínica y los brotes. | inmunes solubles podrían anticipar los brotes y mejorar el manejo personalizado del lupus. |
| Idborg H, Oke V./ Int J Mol Sci/2021 | 113 | Cytokines as Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus: Value for Diagnosis and Drug Therapy | Revisión narrativa | 5 | No aplica | Se revisaron estudios recientes sobre citocinas implicadas en el lupus, analizando su valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. | Las citocinas son prometedoras como biomarcadores y posibles dianas terapéuticas, pero requieren validación y estandarización |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----|---|--------------------|--------------------|-----------|--|--|
| | | | | | | | antes de su uso clínico rutinario |
| Rahmat AK, Salas M, Kim H, Hamdani S, Liu Y, Yang X, et al./ | 114 | Editorial: New biomarkers for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus | Revisión editorial | 5 | No aplica | Los autores presentan una discusión crítica sobre los avances recientes en biomarcadores para Lupus Eritematoso Sistémico (LES), incluyendo enfoques multi-ómicos, aprendizaje automático, y | Para mejorar el diagnóstico y tratamiento del LES es necesario avanzar hacia biomarcadores validados, integrados en plataformas de medicina de precisión, lo que requerirá investigación |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----|--|--------------------|--------------------|-----------|---|--|
| | | | | | | tratamiento personalizado. | colaborativa y estandarización. |
| Zhao X, Li M, Zhang Y, Wang Y, Wang J, Zhang Q, et al./ Front Immunol/2021 | 115 | LncRNA Expression Profiles in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets | Revisión narrativa | 5 | No aplica | Revisión de artículos publicados hasta noviembre 2021 que investigaron perfiles de lncRNA en PBMCs, suero y exosomas en pacientes con LES y RA; se identificaron lncRNAs diferencialmente | Las lncRNAs emergen como prometedoros biomarcadores y dianas terapéuticas tanto en LES como en RA, pero aún requieren estudios adicionales para su validación clínica. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----|--|--|--------------------|--|--|---|
| | | | | | | expresados, sus posibles mecanismos de acción así como su potencial como biomarcadores o dianas terapéuticas. | |
| Wang L, Lu M, Li W, Fan R, Wen S, Xiao W, Lin Y, et al/ J Int Med Res/2022 | 116 | Significance of circRNAs as biomarkers for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis | Revisión sistemática con meta-análisis de estudios | 1a | 10 estudios incluidos con un total de 438 pacientes con LES y 434 controles sanos. | Se revisaron y analizaron estudios publicados hasta 2022 sobre la expresión de circRNAs en pacientes con lupus, aplicando un | Los circRNAs muestran una precisión moderada como biomarcadores diagnósticos del lupus, aunque se necesitan más |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|--|-----|---|-------------------------|--------------------|---|--|--|
| | | | | | | meta-análisis con modelos de efectos aleatorios para evaluar su valor diagnóstico. | estudios para confirmar su utilidad clínica. |
| Zhang L, Du F, Jin Q, Sun L, Wang B, Tan Z, Meng X, Huang B, Zhan Y, et al/ Adv Sci (Weinh)/2023 | 117 | Identification and Characterization of CD8+ CD27+ CXCR3- T Cell Dysregulation and Progression-Associated Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus | Observacional analítico | 2b | 263 muestras periféricas de sangre (PBMCs) de pacientes con SLE activo (“aSLE”), SLE en remisión (“rSLE”) y controles sanos | Se analizaron muestras sanguíneas de pacientes con lupus y controles mediante citometría de masas, flujo y secuenciación unicelular para | estas células muestran disfunción inmunitaria asociada a la actividad del lupus y pueden servir como biomarcadores para predecir |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|-----------------------|----|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|--|---|
| | | | | | | <p>caracterizar células T CD8+ CD27+ CXCR3⁻ y construir un modelo predictivo de progresión basado en redes dinámicas.</p> | <p>recaídas y guiar tratamientos personalizados</p> |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|---|---------------------------------|--------------------|--|---|--|
| Zhong Y, Zhang W, Hong X, Zeng Z, Chen Y, Liao S, et al/ Front Immunol/2022 | 118 | Screening Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus Based on Machine Learning and Exploring Their Expression Correlations With the Ratios of Various Immune Cells | Estudio observacional analítico | 2b | Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) chinos, utilizando datos de cohortes de expresión génica (GEO) junto con una cohorte de validación propia. | Se analizaron datos de expresión génica de pacientes con lupus y controles usando algoritmos de aprendizaje automático (lasso y svm-rfe) para identificar genes diferenciales, validados luego en una cohorte china y correlacionados con proporciones de células inmunes | Los genes abcb1, ifi27 y plscr1 fueron propuestos como biomarcadores diagnósticos prometedores para lupus, destacando el potencial del aprendizaje automático en la detección temprana de la enfermedad. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|---|-----|--|--------------------|--------------------|-----------|--|--|
| | | | | | | mediante cibersort. | |
| Ayano M, Horiuchi T./ Biomolecules/2023 | 119 | Complement as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus | Revisión narrativa | 5 | No aplica | Se revisaron estudios previos sobre el papel del sistema del complemento en el lupus, analizando los componentes séricos más relevantes (c3, c4, c1q, ch50) y su relación con la actividad, diagnóstico y daño | Los niveles bajos de complemento son un marcador útil para evaluar la actividad y el daño en el lupus, aunque la variabilidad entre pacientes y la falta de estandarización limitan su uso diagnóstico definitivo. |

| Autor / Revista / Año | Re | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y Conclusiones |
|------------------------------|-----------|----------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|--------------------|----------------------------------|
| | | | | | | de la enfermedad. | |