



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

MARCADORES DE RESPUESTA A
TERAPIA BIOLÓGICA EN ARTRITIS
REUMATOIDE: SCOPING REVIEW.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

FREDDY OCTAVIO LIÑAN PONCE
MARIO PATRICIO MONTALVO
VILLAGOMEZ

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. DENIS HELAN CASTILLO PAREJA

PRESIDENTE

MG. JOSE LUIS VILCA ROJAS

SECRETARIO

MG. CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

VOCAL

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	02	AGOSTO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	LIÑAN PONCE FREDDY OCTAVIO MONTALVO VILLAGOMEZ MARIO PATRICIO		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2024 2022		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“PREDITORES DE RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDE: SCOPING REVIEW”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	+51991555068, +593997771366		
E-mail	freddy.linan@upch.pe mario.montalvo@upch.pe		



Firma del Egresado
Freddy Liñan Ponce
DNI 18211685



Firma del Egresado
Mario Montalvo Villagomez
CI: 1711699296

ÍNDICE

RESUMEN
ABSTRACT

I. 1
II. 1
III. 77
IV. 2830
V. 3031
VI. 3132

¡Error! Marcador no definido.6

RESUMEN

Introducción: la artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por una respuesta heterogénea al tratamiento con fármacos biológicos. Identificar biomarcadores que predicen la eficacia terapéutica es esencial para optimizar las decisiones clínicas y avanzar en la medicina personalizada. El objetivo principal de esta revisión exploratoria fue explorar la bibliografía existente sobre biomarcadores asociados con la respuesta a terapias biológicas en pacientes con AR.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science hasta mayo de 2025. Se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos publicados en inglés o español que evaluaron biomarcadores clínicos, serológicos, genéticos, transcriptómicos, proteómicos, epigenéticos, de imagen o del microbioma. La síntesis se realizó de forma narrativa, agrupando los biomarcadores por categoría y tipo de biológico.

Resultados: de 1874 registros identificados, se incluyeron 32 estudios. Los biomarcadores clínicos y serológicos más consistentes fueron la edad, la duración de la enfermedad, el uso concomitante de metotrexato, los niveles de IL-6 y la PCR. A nivel genético, las variantes PTPRC y TNFAIP3 se asociaron con una buena respuesta a los anticuerpos anti-TNF. Los perfiles transcriptómicos y proteómicos mostraron características diferenciales entre pacientes respondedores y no respondedores. Además, los biomarcadores epigenéticos (miR-23, miR-223) y del microbioma (*Faecalibacterium prausnitzii*) mostraron un valor predictivo emergente.

Conclusiones: los biomarcadores clínicos y serológicos siguen siendo los más utilizados y accesibles. Sin embargo, la evidencia sugiere que la integración de biomarcadores multiómicos y modelos de aprendizaje automático podría mejorar la predicción de la respuesta terapéutica y promover la medicina personalizada en la artritis reumatoide.

PALABRAS CLAVES

Artritis reumatoide. Terapéutica. Biomarcadores. Revisión (DeCS/BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by a heterogeneous response to treatment with biologic drugs. Identifying biomarkers that predict therapeutic efficacy is essential to optimize clinical decisions and advance personalized medicine. The primary objective of this scoping review was to explore the existing literature on biomarkers associated with response to biologic therapies in patients with RA.

Methods: A systematic search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science through May 2025. Observational studies and clinical trials published in English or Spanish that evaluated clinical, serological, genetic, transcriptomic, proteomic, epigenetic, imaging, or microbiome biomarkers were included. The synthesis was performed narratively, grouping biomarkers by category and biological type.

Results: Of 1,874 records identified, 32 studies were included. The most consistent clinical and serological biomarkers were age, disease duration, concomitant methotrexate use, IL-6 levels, and CRP. At the genetic level, PTPRC and TNFAIP3 variants were associated with a good response to anti-TNF antibodies. Transcriptomic and proteomic profiles show differential characteristics between responders and non-responders. Furthermore, epigenetic (miR-23, miR-223) and microbiome (*Faecalibacterium prausnitzii*) biomarkers showed emerging predictive value.

Conclusions: Clinical and serological biomarkers remain the most widely used and accessible. However, evidence suggests that the integration of multi-omic

biomarkers and machine learning models could improve the prediction of therapeutic response and promote personalized medicine in rheumatoid arthritis.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis. Biological therapy. Biomarkers. Treatment outcome. Predictive value test (MeSH/NLM).

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad autoinmunitaria inflamatoria más común en adultos, con una prevalencia estimada del 0,5 al 1% de la población mundial, y una clara predominancia en mujeres en edad fértil. Se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, que conduce progresivamente a la destrucción del cartílago, erosiones óseas y discapacidad funcional irreversible. Desde el punto de vista de la salud pública, representa un desafío no solo por su impacto clínico, sino también por la carga económica derivada de la pérdida de productividad, el absentismo laboral y los elevados costos de atención médica [1]. Durante décadas, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, como el metotrexato, la sulfasalazina o leflunomida fueron los pilares del tratamiento. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes muestra una respuesta inadecuada o experimenta efectos adversos importantes, lo que limita su eficacia a largo plazo. En este contexto, el desarrollo de las terapias biológicas (TB) a finales del siglo XX supuso un cambio de paradigma, ya que permitió la intervención específica en los mecanismos inmunopatogénicos de la enfermedad, logrando mayores tasas de remisión clínica y una mejor calidad de vida [2].

La fisiopatología de la AR comienza con la pérdida de tolerancia inmunológica a los autoantígenos, desencadenando una respuesta inmune adaptativa aberrante. En las primeras etapas, las células presentadoras de antígenos (CPA) activan los linfocitos T CD4⁺ autorreactivos en presencia de moléculas HLA de clase II, especialmente los alelos HLA-DRB1 compartidos, considerados los principales factores de susceptibilidad genética. Una vez activados, los linfocitos T secretan citoquinas proinflamatorias como el interferón- γ , el TNF- α , la IL-6, la IL-1 β y la

IL-17, que amplifican la respuesta inflamatoria local y sistémica. Paralelamente, los linfocitos B producen autoanticuerpos, principalmente el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP), que se unen a los antígenos y forman complejos inmunes capaces de activar el sistema del complemento, generando así una mayor inflamación sinovial. Los macrófagos y los fibroblastos sinoviales activados liberan mediadores catabólicos como las metaloproteinasas de matriz (MMP) y las prostaglandinas, que degradan el cartílago y el hueso. Estos fibroblastos, en un estado proinflamatorio crónico, adquieren un fenotipo agresivo que contribuye a la invasión del cartílago articular y a la formación de pannus sinovial, un tejido hiperplásico altamente destructivo. Con el tiempo, este proceso inflamatorio descontrolado provoca erosiones óseas, deformidades articulares y discapacidad funcional. Además, se ha descrito que factores ambientales, como el tabaquismo, el microbiota intestinal y las infecciones, actúan como desencadenantes epigenéticos de la autoinmunidad en personas con predisposición genética. En resumen, la artritis reumatoide (AR) resulta de la compleja interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, con la inflamación articular crónica y progresiva como consecuencia clínica [3].

El conocimiento detallado de la patogénesis de la AR ha permitido identificar moléculas clave en la cascada inflamatoria como dianas terapéuticas. Las terapias biológicas son agentes biotecnológicos diseñados para bloquear estas vías específicas, con el objetivo de interrumpir el círculo vicioso de la inflamación y prevenir la progresión de la enfermedad. Los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti-TNF: etanercept, infliximab, adalimumab, Golimumab y certolizumab) bloquean la unión del TNF- α a sus receptores celulares, reduciendo

la activación de los macrófagos, la liberación de MMP y la destrucción del cartílago, los inhibidores de Interleucina 6 (IL-6: tocilizumab, sarilumab): actúan sobre el receptor de IL-6, una citoquina clave en la activación de los linfocitos B y la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C-reactiva (PCR). Los agentes depletores de linfocitos B (rituximab: anticuerpo monoclonal anti-CD20) elimina los linfocitos B maduros, reduciendo la producción de autoanticuerpos y modulando la activación inmunitaria. Otros agentes como abatacept (proteína de fusión) bloquea la interacción CD80/86-CD28, impidiendo la activación completa de los linfocitos T, y anakinra (un antagonista del receptor de IL-1), cuyo uso en la AR es más limitado, y los biosimilares, que han ampliado el acceso al tratamiento en diversos sistemas sanitarios [4].

Estos mecanismos de acción ilustran la estrecha relación entre la fisiopatología de la enfermedad y la intervención terapéutica dirigida. Sin embargo, la respuesta clínica a estas terapias varía significativamente entre pacientes: algunos logran una remisión sostenida, mientras que otros experimentan fracaso terapéutico primario o secundario, y a pesar de los importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la artritis reumatoide y en el desarrollo de terapias biológicas altamente eficaces, en la práctica clínica aún no existen biomarcadores de respuesta validados y reconocidos oficialmente que permitan predecir con certeza qué pacientes obtendrán un beneficio sostenido con un determinado tratamiento. Si bien los biomarcadores tradicionales, como el factor reumatoide y los anticuerpos anti-CCP, tienen valor diagnóstico y pronóstico, su capacidad para predecir la respuesta terapéutica es limitada. Asimismo, los enfoques más recientes basados en transcriptómica, proteómica, epigenética o microbioma han identificado señales

prometedoras, pero la heterogeneidad metodológica, el reducido tamaño de las muestras y la falta de validación externa en cohortes independientes han impedido su aplicación clínica. La respuesta a la terapia biológica en la AR es heterogénea. Aproximadamente entre el 30 % y el 40 % de los pacientes experimentan un fracaso primario a la terapia anti-TNF, y alrededor del 30 % presenta una pérdida secundaria de la respuesta durante el primer año. En el caso de rituximab, la tasa de falta de respuesta oscila entre el 20 % y el 30 %, especialmente en pacientes seronegativos o con enfermedad de larga evolución [5].

Esta brecha entre la investigación y la práctica clínica subraya la necesidad de analizar la evidencia disponible, identificar lagunas de conocimiento y orientar la investigación futura hacia el desarrollo de biomarcadores robustos y estandarizados que permitan avanzar hacia una verdadera medicina personalizada para la artritis reumatoide, reforzando la necesidad de identificar biomarcadores de respuesta confiables que orienten mejor la elección del tratamiento y eviten exposiciones innecesarias a medicamentos costosos e ineficaces. En Latinoamérica, y particularmente en Perú, el acceso a terapias biológicas está condicionado por restricciones administrativas, costos elevados y disponibilidad limitada en hospitales públicos como ESSALUD. Estos factores incrementan la importancia de identificar biomarcadores predictivos que permitan seleccionar precozmente el biológico más eficaz, optimizando recursos y evitando fallos terapéuticos costosos. El fenómeno de falla a TB tiene un impacto económico considerable. Estudios sudamericanos estiman que un cambio de biología incrementa en 40–70% el costo anual por paciente, debido a consultas adicionales, hospitalizaciones, mayor discapacidad laboral y adquisición de un nuevo fármaco y actualmente la selección

del tratamiento sigue siendo mayormente empírica por la ausencia de biomarcadores validados. Identificar predictores tempranos de respuesta permitiría avanzar hacia una medicina personalizada, especialmente relevante en sistemas de salud con recursos limitados como el peruano.

En este contexto, una revisión de alcance (scoping review) permitirá mapear la evidencia existente, identificar vacíos en el conocimiento y orientar futuras líneas de investigación.

OBJETIVOS

Objetivo general: explorar la bibliografía existente de los marcadores de respuesta con relación a la terapia biológica en artritis reumatoide.

Objetivos específicos:

1. Describir las características metodológicas de los estudios incluidos (tipo de estudio, población, tipo de terapia biológica, métodos de evaluación de respuesta, etc.).
2. Categorizar los marcadores de respuesta según su naturaleza: clínicos, bioquímicos, inmunológicos, de imagen, moleculares, genéticos, etc.
3. Identificar que marcador de respuesta muestra mayor potencial para anticipar eficacia de la terapia biológica en artritis reumatoide.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

MÉTODOS

Se realizó una revisión exploratoria (scoping review) con el objetivo de explorar la evidencia disponible sobre los MR asociados a la respuesta terapéutica a TB en pacientes con AR. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of science, desde el año 2000 hasta julio 2025, se usaron combinaciones de términos, tanto DeCS/BIREME (artritis reumatoide, terapéutica, biomarcadores, revisión), como MeSH (rheumatoid arthritis, biological therapy, biomarkers, treatment outcome, predictive value of test), combinado con operadores booleanos (AND, OR, NOT).

Nuestra revisión contó con criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Tipo de población: pacientes con diagnóstico de AR según criterios EULAR/ACR 2010 o ACR 1987.
- Intervención: tratamiento con TB de cualquier tipo: Anti-Factor de Necrosis Tumoral (Anti-TNF), Anti CD20, Anti-Interleucina 6 (Anti IL-6), inhibidores de fusión, etc.
- Evaluación central: predicción de respuesta al tratamiento.
- Tipos de estudio: ensayos clínicos aleatorios, estudios observacionales (de cohorte, casos y controles).
- Idioma: inglés y español.
- Fecha de publicación: 2000-2025.
- Acceso: texto completo.

Criterios de exclusión: se excluyeron estudios que:

- No evaluaron relación entre marcadores y respuesta a TB en pacientes con AR.
- Evaluaron terapias convencionales (como metotrexato o leflunomida) sin intervención de TB.
- Estudios como cartas al editor, resúmenes de congresos, opiniones, reportes de caso, editoriales, tesis, revisiones narrativas o exploratorias.
- Estudios duplicados en bases de datos que carezcan de información metodológica.

Así mismo, los registros recuperados fueron gestionados mediante el software Rayyan QCRI. Los autores de este estudio realizaron la evaluación por título y resumen, seguida de la revisión del texto completo. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Se excluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis y otros estudios de síntesis dado que el objetivo de este ScR fue mapear la evidencia primaria disponible, describiendo directamente las características metodológicas, poblacionales y principales hallazgos, evitando riesgo de duplicación de resultados y garantizando un panorama más claro de la base primaria de la evidencia.

En cuanto al proceso de extracción de datos se diseñó una tabla estandarizada para este punto, que incluyó: autor, año, país, diseño del estudio, características de la población, tipo de terapia biológica, tipo de marcador evaluado, método de medición y resultados principales. La información fue sintetizada de forma descriptiva y categorizada según el tipo de marcador. No se realizó evaluación del

sesgo ni de la calidad metodológica de los estudios incluidos (ello conforme a las recomendaciones metodológicas del JBI para scoping review).

Los métodos de análisis y síntesis fueron propios de un scoping review: los datos extraídos fueron analizados mediante síntesis descriptiva y temática. Se elaboraron tablas de frecuencia para resumir las principales características de los estudios incluidos, como diseño del estudio, población, tipo de terapia biológica evaluada y tipo de marcador analizado. Se describieron patrones comunes, tendencias y brechas en la evidencia en relación con cada categoría de marcador. Los resultados fueron presentados en tablas, con el objetivo de facilitar la visualización del alcance y conocimiento disponible.

RESULTADOS

En la fase de identificación se recuperaron un total de 1,874 registros de las bases de datos PubMed/MEDLINE (n=1365), Web of Science (n=428) y Scopus (n=81). Tras el proceso de cribado, se excluyeron los artículos por diferentes motivos: por fecha de búsqueda e idioma (n=802), por no abordar el objetivo de la presente revisión (n=885), por duplicidad (n=27), por diseño no elegible (n=24) y por exclusión en la evaluación de título y resumen (n=104). Finalmente, se incluyeron 32 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron analizados en esta revisión. El proceso completo de selección se muestra en la Figura 1.

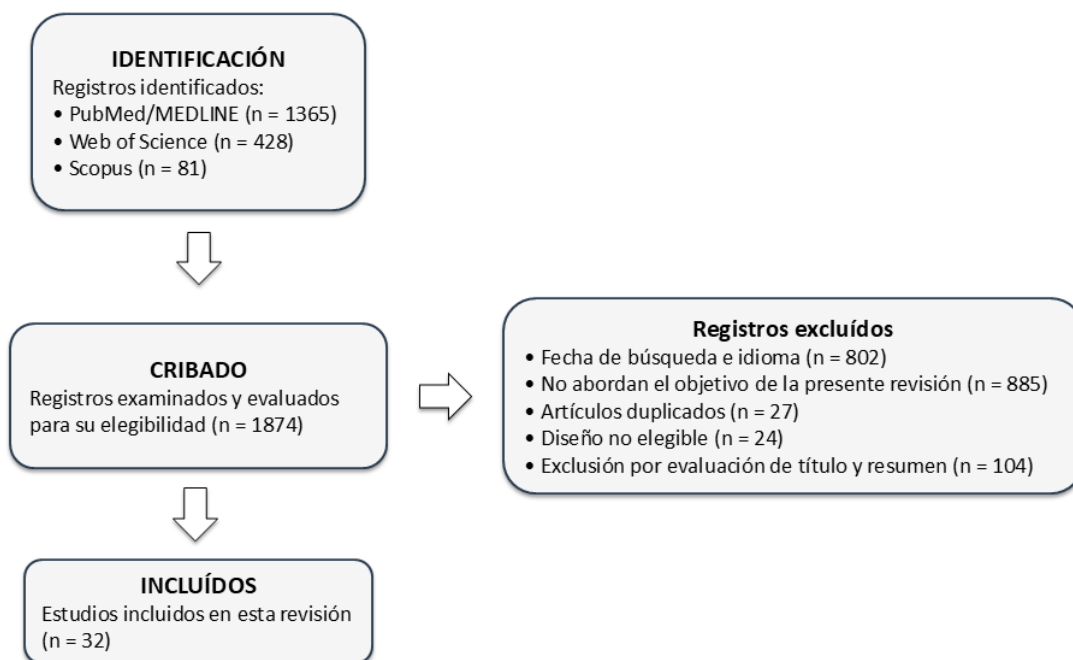


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA-ScR del proceso de selección de estudios.

Los trabajos elegidos (32) fueron publicados entre 2006 y 2025. Se contabilizaron 29 estudios observacionales de cohortes, 2 ensayos clínicos aleatorios y 1 análisis post hoc. La mayoría de los trabajos fueron europeos (25), seguido de asiáticos (5) y por último americanos (2). El tamaño muestral también fue variado: desde un trabajo con 10 pacientes hasta la de mayor cantidad (1601). Las TB más estudiadas fueron los Anti TNF (23 estudios), seguidos de rituximab (5), tocilizumab (3) y abatacept (1). Los estudios utilizaron técnicas desde ELISA y simetría de flujo hasta plataformas ómicas (microarreglos, RNA-seq) y proteómica (2D-DIGE, MALDI-TOF, LC-MS/MS); algunos incorporaron modelos multivariados y aprendizaje automático para construir predictores. La tabla 1 resume todas las características de los estudios incluidos.

Ref	Autor (año)	País	Diseño del estudio	N	Biológico evaluado	Tipo de marcador	Marcador específico	Método de medición	Criterio de respuesta	Resultado principal
[6]	Hyrich KL et al. (2006)	Reino Unido	Cohorte prospectiva (BSRBR)	1601	Etanercept, Infliximab	Clínico	Sexo, duración de enfermedad, uso previo de DMARDs, FR, erosiones	Datos clínicos (registro BSRBR)	Respuesta EULAR a 6 meses	Varones, enfermedad corta y naive a DMARDs predijeron mejor respuesta a anti-TNF
[7]	Kristensen LE et al. (2008)	Suecia	Cohorte prospectiva (registro SSATG)	1565	Etanercept, Infliximab, Adalimumab	Clínico	Concomitancia con MTX u otros DMARDs, HAQ, DAS28	Evaluaciones clínicas (HAQ, DAS28, ACR, EULAR)	EULAR y ACR a 3 y 6 meses	Uso concomitante de MTX y menor HAQ predijeron buena respuesta a anti-TNF. DAS28 se asoció en forma dicotómica con ACR y EULAR.
[8]	Quartuccio L et al. (2009)	Italia	Cohorte prospectiva	81	Rituximab	Clínico, inmunológico, farmacogenético	FR, anti-CCP, células B memoria (CD27+), FcγRIIIa-158V/F	PCR, citometría de flujo, genotipificación, cuestionarios clínicos	Respuesta EULAR, DAS28, ACR a largo plazo (hasta 6 años)	FR+ y genotipo VV de FcγRIIIa se asociaron a mejor respuesta a rituximab; células B de memoria predijeron recaídas
[9]	Atzeni F et al. (2009)	Italia	Cohorte prospectiva observacional	58	Infliximab	Bioquímico	IL-6 sérica	ELISA en suero	Disminución de DAS28 a los 6 meses	IL-6 baja al inicio se asoció con mejor respuesta clínica a infliximab
[10]	Plant D et al. (2011)	Reino Unido	Cohorte observacional multicéntrica	1093	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Genético	SNP rs10919563 (PTPRC)	Genotipificación (plataforma Illumina)	Respuesta EULAR a 6 meses	Alelo G de rs10919563 asociado a mejor respuesta a anti-TNF
[11]	Sellam J et al. (2011)	Francia	Cohorte prospectiva	73	Adalimumab	Molecular / transcriptómico	Expresión génica basal (IL-1β, IL-6, TNFAIP3, etc.)	RT-qPCR en PBMC	Respuesta EULAR a 3 y 6 meses	Alta expresión basal de genes inflamatorios predijo mejor respuesta a adalimumab
[12]	Canhão H et al. (2012)	Portugal	Observacional prospectivo	408	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Clínico	Edad, duración de enfermedad, comorbilidades, erosiones	Datos clínicos (registro Reuma.pt)	Respuesta EULAR a 6 y 12 meses	Edad avanzada, enfermedad larga y comorbilidades predican menor respuesta clínica a anti-TNF
[13]	Ortea I et al. (2012)	España	Cohorte prospectivo exploratorio	10	Infliximab	Proteómico	Panel proteico: SAA, serotransferrina, ceruloplasmina, haptoglobina, etc.	Electroforesis bidimensional y espectrometría de masas	Variación clínica general (sin escala estandarizada)	Proteínas diferencialmente expresadas podrían ser biomarcadores de respuesta a infliximab
[14]	Choi IY et al. (2013)	Corea del Sur	Cohorte prospectiva	74	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Genético	SNP rs1800795 (gen IL-6)	PCR en tiempo real	Cambio en DAS28 y respuesta EULAR a 6 meses	Alelo G de rs1800795 se asoció con mejor respuesta clínica a anti-TNF
[15]	Acosta-Colman I et al. (2013)	España	Observacional multicéntrico (asociación genética)	348	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Genético	OLIG3/TNFAIP3, REL, CD226, TRAF1/C5	TaqMan SNP Genotyping Assay	Cambio en DAS28 y respuesta EULAR a 12 semanas	OLIG3/TNFAIP3 asociado a mejor respuesta a anti-TNF
[16]	MacIsaac KD et al. (2014)	Estados Unidos	Cohorte prospectiva	89	Infliximab	Transcriptómico / expresión génica	Panel de 8 genes (HLA-DRB4, HLA-DQA1, KLRK1, GPR56, etc.)	Microarrays en PBMC + qPCR	Respuesta EULAR a 14 semanas	Panel multigénico basal predijo respuesta a infliximab (AUC=0.75)

Tabla 1. Matriz de características y principales hallazgos de los 32 estudios incluidos.

Ref	Autor (año)	País	Diseño del estudio	N	Biológico evaluado	Tipo de marcador	Marcador específico	Método de medición	Criterio de respuesta	Resultado principal
[17]	Pers YM et al. (2014)	Francia	Cohorte prospectiva	45	Rituximab	Proteómico	Perfiles de proteínas en suero (ej. haptoglobina, apolipoproteínas, etc.)	Espectrometría de masas (MALDI-TOF)	Respuesta EULAR a 6 meses	Panel proteómico basal permitió discriminar respondedores vs no respondedores a rituximab
[18]	Atzeni F et al. (2014)	Italia	Cohorte prospectiva	88	Tocilizumab	Bioquímico / clínico	IL-6 sérica y PCR	ELISA (IL-6) y prueba estándar (PCR)	Disminución de DAS28 a 6 meses	IL-6 elevada al inicio predijo mejor respuesta a tocilizumab; correlación con PCR
[19]	Castro-Villegas C et al. (2015)	España	Cohorte prospectiva	44	Infliximab	Molecular / microARN	miR-23, miR-223, miR-16, miR-125b, miR-146a, miR-155	RT-qPCR en plasma	Cambio en DAS28 entre semana 0 y 6	miR-23 y miR-223 basales predijeron mejor respuesta a infliximab
[20]	Ferreiro-Iglesias A et al. (2015)	España y Grecia	Observacional multicéntrico	755	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Genético	rs10919563 y rs6683595 (PTPRC), rs1800896 (IL10), rs11591741 (CHUK)	SNaPshot, modelos GLM y regresión logística	ΔDAS28 a 3, 6 y 12 meses; EULAR	PTPRC asociado a mejor respuesta a anti-TNF; IL10 y CHUK también replicados
[21]	Codreanu C et al. (2016)	Rumanía	Observacional prospectivo	81	Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Tocilizumab, Abatacept	Bioquímico / clínico	Proteína C reactiva ultrasensible (us-CRP)	Inmunoanálisis automatizada	Disminución de DAS28 a 6 meses	us-CRP baja al inicio se asoció a mejor respuesta clínica a anti-TNF y abatacept
[22]	Plant D et al. (2016)	Reino Unido	Cohorte prospectivo multicéntrico	348	Adalimumab	Molecular / transcriptómico	Firma de expresión génica de 26 genes (interferón)	Microarrays y RT-qPCR en ARN periférico	Respuesta EULAR a 3 y 6 meses	Firma de interferón predice respuesta clínica a adalimumab (validación con RNA-seq)
[23]	Nakamura S et al. (2016)	Japón	Cohorte prospectiva	80	Tocilizumab	Clínico e inmunológico	FR, anti-CCP, IL-6, IL-21, Bcl6, Tfh cells (CD4+PD-1+CXCR5+)	ELISA, citometría de flujo, análisis clínico	DAS28 a las 24 semanas	Tfh elevados y mayor IL-21 se asociaron a buena respuesta clínica a tocilizumab
[24]	Nair SC et al. (2016)	Emiratos Árabes Unidos	Observacional prospectivo	28	Infliximab	Proteómico	Haptoglobina, albúmina, apolipoproteína A1, etc.	2D-DIGE y espectrometría de masas	EULAR y DAS28 a 12 semanas	Cambios en proteínas séricas predijeron respuesta clínica a infliximab; firma proteómica diferencial entre respondedores y no respondedores
[25]	Salomon S et al. (2017)	Francia	Observacional prospectivo	37	Infliximab	Transcriptómico / expresión génica	CD24, LTB, FCRL1, MS4A1 (CD20), IGHD, FCRLA	RNA microarrays en PBMC	Respuesta EULAR a 12 semanas	Reducción postratamiento en expresión de genes relacionados con células B en respondedores predijeron respuesta a infliximab
[26]	Siebuhr AS et al. (2018)	Dinamarca	Cohorte prospectiva	161	Tocilizumab	Bioquímico / proteico	ARGS-Aggregan, COMP, C1M, C3M, C4M, VICM	ELISA (epítomos neoformados)	Remisión DAS28, CDAI y EULAR (16 y 24 semanas)	C1M y C4M se redujeron con buena respuesta a tocilizumab; C1M predijo remisión

[27]	Ciechomska M et al. (2018)	Reino Unido	Estudio experimental con cohorte prospectiva	26	Etanercept	Epigenético (microARN)	microARN-146a, microARN-155, microARN-132	qRT-PCR en PBMC	Respuesta EULAR a 3 meses	microARN-146a y 155 disminuyeron en respondedores, indicando éxito a etanercept; biomarcadores de respuesta
------	----------------------------	-------------	--	----	------------	------------------------	---	-----------------	---------------------------	---

Ref	Autor (año)	País	Diseño del estudio	N	Biológico evaluado	Tipo de marcador	Marcador específico	Método de medición	Criterio de respuesta	Resultado principal
[28]	Guan Y et al. (2019)	Estados Unidos	Estudio multicéntrico retrospectivo y modelo predictivo	280	Anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept)	Modelo de predicción basado en expresión génica	Firma transcriptómica multigénica desarrollada por ML (IA)	RNA-seq, microarrays, algoritmos de machine learning	Respuesta clínica a terapia anti-TNF (según cohortes)	Modelo de IA predijo con alta precisión la respuesta clínica a anti-TNF
[29]	Santos-Moreno P et al. (2019)	Colombia	Cohorte prospectiva observacional	101	Rituximab	Clínico e inmunológico	FR, anti-CCP, edad, duración de enfermedad, CD19+	Historia clínica, laboratorio, citometría de flujo	EULAR y DAS28 a 6 y 12 meses	FR/anti-CCP positivos y menor duración de enfermedad predijeron mejor respuesta a rituximab
[30]	Biggioggero M et al. (2019)	Italia	Observacional prospectivo	52	Rituximab	Inmunológico	BAFF, CD19+ B cells, IgM, IgG, IgA, FR, anti-CCP	ELISA, citometría de flujo	Cambio en DAS28 a 6 y 12 meses	Altos niveles de BAFF predijeron menor respuesta a rituximab; depleción de CD19+ se asoció a mejoría
[31]	Ahmad HA et al. (2020)	Multinacional	Análisis post hoc de ensayo clínico (AVERT)	225	Abatacept + MTX vs MTX	Imagen	Inflamación por RM (RAMRIS: sinovitis + osteítis)	RM contrastada de muñeca y mano; score RAMRIS	Remisión clínica (SDAI ≤ 3.3 , CDAI ≤ 2.8 , Booleana, DAS28-CRP < 2.6) a 12 meses	Alta inflamación en RM basal predijo mejor respuesta clínica con abatacept + MTX vs MTX solo
[32]	Novella-Navarro M et al. (2020)	España	Cohorte prospectiva	14	Infliximab	Proteómico	STAT1, MX1, CD14 y otras proteínas en PBMC	Proteómica por espectrometría de masas (LC-MS/MS)	DAS28 a 14 semanas	Perfiles proteicos basales diferenciaron respondedores vs no respondedores a infliximab
[33]	Tao W et al. (2020)	China	Cohorte prospectiva	28	Etanercept	Microbioma intestinal	Diversidad bacteriana, Bacteroidetes/Firmicutes, Faecalibacterium prausnitzii	16S rRNA secuenciación metagenómica	Respuesta EULAR a 12 semanas	Mayor abundancia de F. prausnitzii al inicio se asoció con mejor respuesta a etanercept
[34]	Luque-Tévar M et al. (2021)	España	Cohorte prospectiva exploratoria	19	Adalimumab	Transcriptómico / expresión génica	Genes modulados por adalimumab (JUN, FOS, NFkBIA, etc.)	Microarrays en PBMC	Cambios en expresión génica a 2 y 6 semanas vs respuesta clínica a 3 meses	Perfiles génicos tempranos distinguieron respondedores de no respondedores a adalimumab

[35]	Yoosuf N et al. (2022)	India	Cohorte prospectiva	45	Adalimumab	Transcriptómico / expresión génica	TNFAIP3, IL1B, CCL4, etc.	RT-PCR y análisis de expresión génica	Respuesta EULAR a 12 semanas	Alta expresión de genes inflamatorios en respondedores; útiles como predictores de respuesta temprana a adalimumab
[36]	Valdivieso-Shephard JL et al. (2024)	España	Cohorte prospectiva	56	Etanercept	Genético	rs11209026 (IL23R), rs6920220 (TNFAIP3), rs3761847 (TRAF1/C5)	PCR en tiempo real con sondas TaqMan	Cambio en DAS28 a 6 meses y respuesta EULAR	Alelo G de rs3761847 asociado con mejor respuesta clínica a etanercept
[37]	Lewis MJ et al. (2025)	Reino Unido	Observacional prospectivo	52	Rituximab	Transcriptómico / firma genética	29 genes activación B (CD22, FCRL5, CD79A, etc.)	RNA-seq en sangre total	Respuesta EULAR a 3 y 6 meses	Alta activación B basal predijo pobre respuesta a rituximab

En cuanto a la categorización de los marcadores de respuesta hallados según su naturaleza se identificaron 9 categorías: 1) Marcadores clínicos (edad, sexo, duración de la enfermedad, comorbilidades, uso concomitante de metotrexato u otros FARME y escalas clínicas como DAS28, HAQ, ACR/EULAR) [6-8, 12, 18, 21, 23, 29], metotrexato no es un biomarcador, sino un cofactor terapéutico que modifica la respuesta a anti-TNF, por lo que se interpreta como un modificador clínico de respuesta, no como un marcador biológico, 2) Serológicos/bioquímicos: PCR, IL-6 y proteína C reactiva [9, 18, 21, 26], 3) Inmunológicos: subpoblaciones celulares (linfocitos B memoria CD27+, CD19+, Tfh CD4+PD-1+CXCR5+) y citocinas séricas [8, 23, 29, 30], 4) Genéticos: polimorfismos en genes como PTPRC, IL10, TNFAIP3, TRAF1/C5 e IL23R. [10, 14, 15, 20, 36], 5) Transcriptómicos/moleculares: firmas multigénicas de expresión basal, genes inflamatorios, perfiles de interferón, RNA-seq y modelos predictivos mediante aprendizaje automático [11, 16, 22, 25, 27, 34, 35, 37], 6) Proteómicos: paneles de proteínas séricas (haptoglobina, apolipoproteínas, STAT1, MX1, CD14, etc.), evaluados por espectrometría de masas [13, 17, 24, 32], 7) Epigenéticos: microARN (miR-23, miR-223, miR-146a, miR-155) [27], 8) Imagenológicos: hallazgos de resonancia magnética (sinovitis y osteítis) [31] y, 9) De microbioma: diversidad bacteriana intestinal, con especial énfasis en *Faecalibacterium prausnitzii*. [33]. Este punto se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2. Matriz de categorías, según naturaleza, de los biomarcadores de respuesta a terapia biológica en artritis reumatoide.

Categoría	Ejemplos de biomarcadores	Terapias biológicas evaluadas	Hallazgos principales
Clínicos	Edad, sexo, duración de enfermedad, HAQ, DAS28 (uso concomitante de MTX)	Anti-TNF, Rituximab	Pacientes jóvenes, menor duración de enfermedad y uso de MTX predicen mejor respuesta clínica
Serológicos/biológicos	PCR, FR, ACPA, suero calprotectina, HGF, IL-6 sérica	Infliximab, Tocilizumab	Niveles bajos de PCR/IL-6 predicen buena respuesta clínica. FR/ACPA predicen peor respuesta. Calprotectina correlaciona con respuesta clínica
Inmunológicos	CD4+ T, CD8+ T, CD45RO+, CD45RA+, Th1/Th17, Bmem, CD19+, CD38+, IL10+, TNFAIP3, BAFF, ATG16L1, HLA-DRB1	Rituximab, Tocilizumab, Anti-TNF	Firmas inmunológicas predicen respuesta clínica. Mayor proporción de linfocitos de memoria CD8+ T se asocia con mejor respuesta
Imagenológicos	Edema óseo, sinovitis, osteítis por resonancia magnética	Abatacept	Alta inflamación en RM basal predijo mejor respuesta clínica con abatacept + MTX vs MTX solo
Genéticos	8 genes predictores de respuesta (paneles de 82-23 genes)	Anti-TNF, Rituximab	Alta expresión de genes inflamatorios predice respondedores con odds ratio > 11, alta precisión
Transcriptómicos	Varios perfiles de expresión génica, firmas transcriptómicas	Anti-TNF	Perfiles génicos de respondedores vs no respondedores. 123 firmas transcriptómicas con expresión diferencial
Proteómicos	Hiperglobulinemia, polimorfismos STAT1, MX1, QKI, QD1, perfil sérico diferencial	Infliximab, Rituximab	Análisis séricos se asocian a mejor respuesta clínica. Inflamación basal en RMX se asocia con mejor respuesta
Epigenéticos (microARN)	miR-23a, miR-223, miR-146a, miR-155	Infliximab, Abatacept, Rituximab, Anti-TNF, Infliximab+Etanercept	Alta expresión de miRNA se asocia con respuesta clínica favorable
Microbioma	Prevotella copri, Parabacteroides distasonis, S. epidermidis	Etanercept	Abundancia de Prevotella se asocia a peor respuesta a terapia biológica

La tabla 3 muestra los marcadores de respuesta con mayor potencial para anticipar eficacia de terapia biológica en AR: de los 32 estudios incluidos para esta revisión, 13 de ellos reportaron resultados estadísticos significativos (incluyeron odds ratio, hazard ratio y valor p), siendo 5 trabajos los que expusieron marcadores de respuesta con valores altamente significativos para ser usados en la práctica clínica diaria: Hyrich et al [6] , Plant et al [22], Acosta-Colman et al [15], Pers et al [17] y Nair et al [24]. La tabla 3 muestra los hallazgos de este punto.

Tabla 3. Lista de marcadores de respuesta con mayor potencial para anticipar eficacia de terapia biológica en artritis reumatoide.

Estudio	Marcador	Terapia biológica	Estadístico	Valor p	Aplicabilidad clínica
Hyrich KL et al. (2006)	Uso de MTX, factores clínicos	Anti-TNF	OR 1.82–2.10	no disponible	Muy alta (práctica rutinaria)
Plant D et al. (2011)	SNPs EYA4, PDZD2	Anti-TNF	-	$p < 10^{-3} - 10^{-5}$	Media (investigación en curso)
Ortea I et al. (2012)	Proteómica (12 proteínas)	Anti-TNF	-	$p < 0.05$	
Acosta-Colman I et al. (2013)	SNP rs3794271	Anti-TNF	-	$p = 10^{-5} - 10^{-10}$	Media (requiere pruebas genómicas)
Atzeni F et al. (2014)	Factores clínicos (edad, sexo, biológico)	Anti-TNF	-	$p < 0.001$	
Pers YM et al. (2015)	Proteína C reactiva elevada	Anti-TNF	OR 4.45	no disponible	Muy alta (biomarcador estándar)
Nair SC et al. (2016)	MRP8/14 basal elevado, DAS28	Anti-TNF	OR 1.39–1.28	no disponible	Alta (kits disponibles, requiere validación multicéntrica)
Codreanu C et al. (2017)	ANA positivo	Anti-TNF	-	$p < 0.001$	
Plant D et al. (2018)	Metilación CpG	Anti-TNF	-	$p = 0.003$	
Ferreiro-Iglesias A et al. (2019)	SNP rs10919563	Anti-TNF	-	$p = 0.006$	
Salomon S et al. (2020)	CD24hiCD27+ Breg	Anti-TNF	-	$p = 0.01 - 0.007$	
Biggioggero M et al. (2021)	Comorbilidades (RDCI)	Anti-TNF	-	$p = 0.036$	
Ahmad HA et al. (2022)	Inflamación por RMN	Anti-TNF	-	$p = 0.0022$	

DISCUSIÓN

Esta revisión de alcance exploró la evidencia disponible sobre biomarcadores predictivos de respuesta a la terapia biológica en la artritis reumatoide, abarcando 32 estudios primarios publicados entre 2006 y 2025. Los resultados muestran un panorama amplio y heterogéneo, con un predominio de cohortes prospectivas centradas en agentes anti-TNF y rituximab, y una tendencia creciente hacia el uso de metodologías ómicas y modelos de aprendizaje automático para predecir la respuesta clínica.

Los biomarcadores clínicos como edad, sexo, duración de la enfermedad y uso concomitante de metotrexato [6, 9] continúan siendo los predictores más utilizados en la práctica rutinaria, con evidencia sólida de su utilidad pronóstica, aunque con poder predictivo limitado cuando se analizan de forma aislada. A nivel serológico y bioquímico, niveles basales bajos de IL-6 y PCR elevada se asociaron con una mejor respuesta a anti-TNF y tocilizumab [17], confirmando su valor como indicadores indirectos de inflamación sistémica.

Los biomarcadores genéticos emergentes, como los polimorfismos en PTPRC, TNFAIP3, TRAF1/C5, IL23R y EYA4 [10, 15] mostraron asociaciones significativas con la respuesta a terapias anti-TNF ($p < 10^{-3}$ – 10^{-5}), aunque requieren validación en cohortes independientes antes de ser incorporados clínicamente. Los perfiles transcriptómicos y de interferón, observados en un estudio [22] presentaron una alta capacidad discriminativa entre respondedores y no respondedores, especialmente cuando se integran mediante algoritmos de inteligencia artificial.

Por su parte, la proteómica y la epigenética aportaron nuevos candidatos: paneles de proteínas séricas (haptoglobina, apolipoproteínas, STAT1, MX1, CD14)

y microARNs (miR-23, miR-223, miR-146a, miR-155) que podrían constituir biomarcadores accesibles para la práctica clínica en un futuro cercano [13, 17, 27, 32]. En áreas emergentes, la imagen por resonancia magnética (RAMRIS) [31] y la composición del microbioma intestinal (como la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*) [33] también mostraron correlaciones consistentes con la respuesta terapéutica, abriendo nuevas líneas de investigación traslacional.

Nuestra revisión encontró asociaciones entre los distintos marcadores hallados. Marcadores clínicos y serológicos: mejor respuesta en pacientes jóvenes, con menor duración de enfermedad, menos comorbilidades y en tratamiento concomitante con metotrexato; niveles bajos de IL-6 y elevados de PCR predijeron buena respuesta a anti-TNF y tocilizumab [6, 7, 10, 12, 14, 15, 17, 20, 21]. Marcadores genéticos: variantes en PTPRC y TNFAIP3 se replicaron en distintos estudios como predictores de respuesta favorable a anti-TNF [18, 22, 24, 25, 27]. Marcadores transcriptómicos/moleculares: firmas de genes inflamatorios y de interferón se asociaron a respuesta a infliximab, adalimumab y rituximab (modelos de machine learning lograron alta precisión predictiva) [19, 26, 28, 29, 30, 31]. Marcadores proteómicos: perfiles séricos diferenciales discriminaron respondedores de no respondedores a infliximab y rituximab [8, 9, 11, 23, 32]. Marcadores epigenéticos: niveles basales de miR-23 y miR-223 anticiparon buena respuesta a infliximab; la disminución de miR-146a y miR-155 se asoció a mejoría con etanercept [16, 20, 24]. Marcadores de imagen: mayor inflamación en resonancia magnética basal se vinculó con mejor respuesta clínica a abatacept [31]. Por último, los marcadores de microbioma demostraron que mayor abundancia de *F. prausnitzii* predijo respuesta favorable a etanercept [33].

En cuanto a la comparación con literatura existente, nuestros hallazgos confirman lo señalado en publicaciones previas y documentos de consenso, donde los biomarcadores clínicos (edad, duración de enfermedad, uso concomitante de metotrexato) y serológicos (PCR, IL-6, anticuerpos anti-CCP) continúan siendo los más utilizados en la práctica clínica, aunque su capacidad predictiva aislada es limitada. Nuestros hallazgos guardan concordancia con estudios recientes, como la revisión sistemática de Sahin et al del año 2024 [38], que destaca la falta de biomarcadores validados con suficiente potencia predictiva y la predominancia de estudios centrados en anti-TNF. Koch et al [39] y Ferri et al [40] identificaron un patrón similar: fuerte evidencia para FR y anti-CCP como marcadores de mal pronóstico, pero escasa capacidad para anticipar respuesta terapéutica. Asimismo, Liu et al [41] y Van der Heijde et al [42] subrayaron el papel emergente de los biomarcadores genéticos y proteómicos, aunque advirtieron sobre la necesidad de validaciones externas. Otros autores: Molina et al [43], Chrysafides et al [44] y Molina [45] analizaron el papel de los perfiles de citocinas y factores genéticos, hicieron una revisión emergente enfocados en biomarcadores ómicos y examinaron biomarcadores de imagen (como resonancia magnética y ultrasonido) que pueden usarse como marcadores de respuesta prometedores. Una revisión sistemática reciente sobre biomarcadores de laboratorio en respuesta a inhibidores del TNF [46] evaluó 41 estudios con 99 biomarcadores y concluyó que ninguno mostró una asociación predictiva fuerte, observándose únicamente una asociación positiva débil para anti-CCP. De manera complementaria, una revisión integral resaltó el creciente interés por el uso de tecnologías ómicas (transcriptómica, proteómica, epigenética) y la aplicación de modelos de aprendizaje automático para desarrollar predictores multivariados de respuesta, lo cual refleja la transición hacia una medicina

personalizada en este campo [47]. Nuestro estudio amplía estas revisiones al incluir poblaciones latinoamericanas como el de Santos Moreno et al [29] y asiáticas [14, 23, 24, 33, 35], que previamente habían sido poco representadas. Además, nuestro estudio mapea por primera vez el espectro completo de marcadores (clínicos, bioquímicos, inmunológicos, genéticos, transcriptómicos, proteómicos, epigenéticos, imagenológicos y del microbioma) ofreciendo una visión integral del estado actual de la evidencia.

La generalización de ciertos biomarcadores está limitada por varios factores. En primer lugar, la heterogeneidad metodológica entre estudios incluye variaciones en criterios de inclusión, definición de respuesta (DAS28, EULAR, ACR), uso concomitante de metotrexato y diferencias en la duración del seguimiento. Además, existen efectos por lotes en estudios ómicos, donde variaciones técnicas entre laboratorios o plataformas generan diferencias artificiales que dificultan la replicación. La mayoría de los artículos presenta tamaños muestras pequeñas (<100 pacientes), lo que disminuye la potencia estadística y aumenta el riesgo de resultados no reproducibles. Todo esto explica por qué biomarcadores prometedores (como MRP8/14, perfiles transcriptómicos o firmas genéticas) muestran buena precisión en estudios aislados, pero fallan en validaciones externas o en poblaciones distintas.

Con el fin de sintetizar visualmente la evidencia identificada, se elaboró un mapa de calor de la evidencia disponible (Figura 2) que relaciona las categorías de biomarcadores con el tipo de terapia biológica evaluada. Se puede notar la predominancia de estudios en Anti-TNF y rituximab, siendo los marcadores más estudiados los clínicos y serológicos, con vacíos relevantes en áreas emergentes, como el microbioma o la proteómica en agentes biológicos distintos a los Anti-TNF.

Heatmap comparativo: Biomarcadores vs Terapias Biológicas

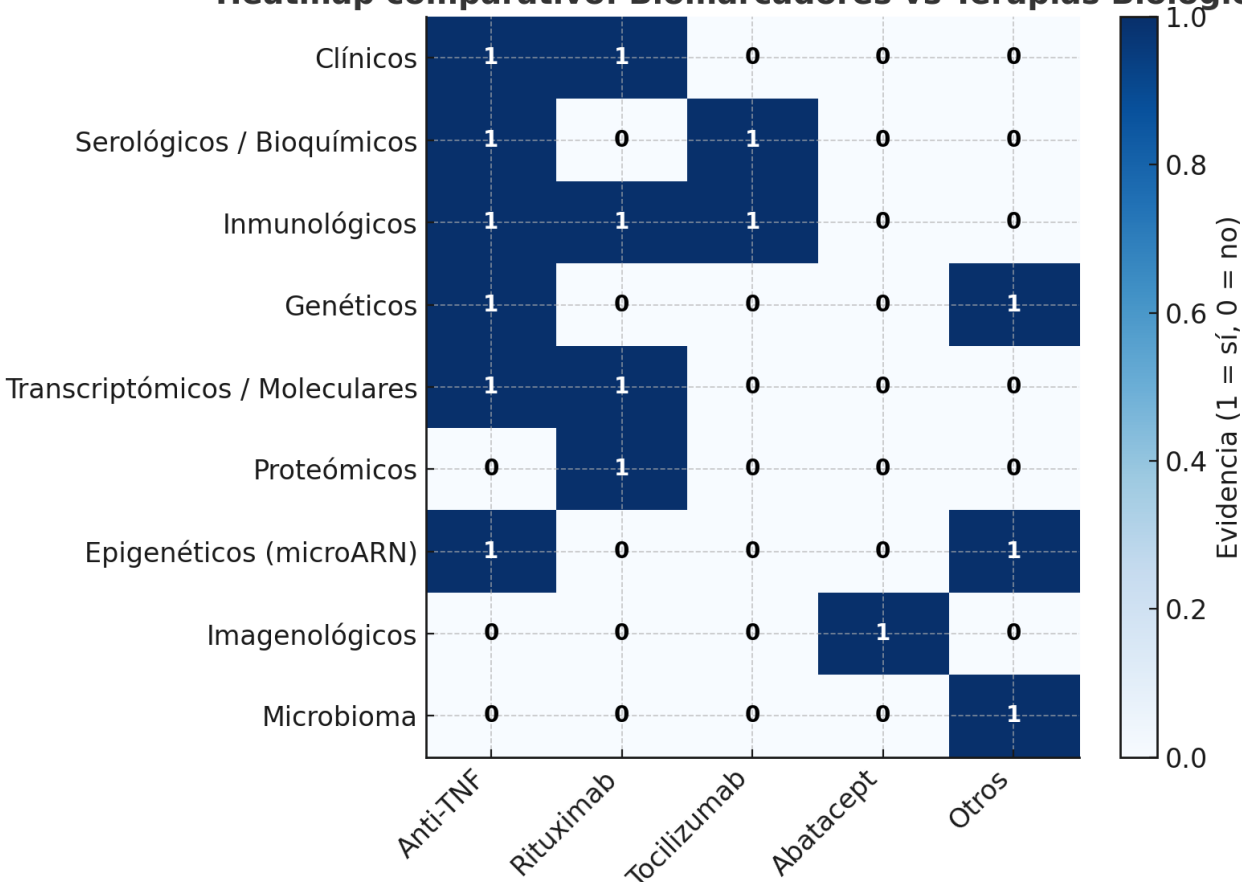


Figura 2. Mapa de calor de la evidencia de los biomarcadores y terapias biológicas en artritis reumatoide: 1 (azul): evidencia disponible, 0 (blanco): no hay evidencia.

En cuanto a los marcadores de respuesta más prometedores para predecir respuesta en los 32 estudios seleccionados, nuestra revisión encontró que el uso de marcadores clínicos (uso de MTX y valores elevados de PCR) duplica y cuadruplica respectivamente la probabilidad de respuesta a TB y tienen alto valor en práctica clínica. El marcador proteómico MRP8/14 fue el biomarcador emergente más fuerte para predecir buena respuesta a TB (algunos estudios informaron hasta 55 veces mayor probabilidad), aunque requiere validación multicéntrica. Los marcadores

genéticos SNP rs3794271, rs17301249, rs10919563 presentaron muy baja probabilidad de error (p entre 10^{-5} y 10^{-10}) y se vislumbran como los más prometedores para medicina personalizada, aunque aún no aplicables en la práctica rutinaria. Otro marcador prometedor fue el hallazgo de un Anticuerpo Anti-Nuclear (ANA) elevado, cuya presencia predijo con bastante precisión falla a TB (factor de riesgo negativo). En conclusión: uso de MTX y PCR elevado son los marcadores top más seguros que pueden ser usados en la práctica clínica actual como marcadores de respuesta a TB en AR. El marcador proteómico emergente con mayor promesa es el MRP8/14, mientras que los marcadores genéticos de investigación futura mejor encaminados son los polimorfismos de un solo nucleótido rs3794271, rs17301249 y rs10919563. La figura 3 (mapa de calor) muestra los hallazgos en este punto.

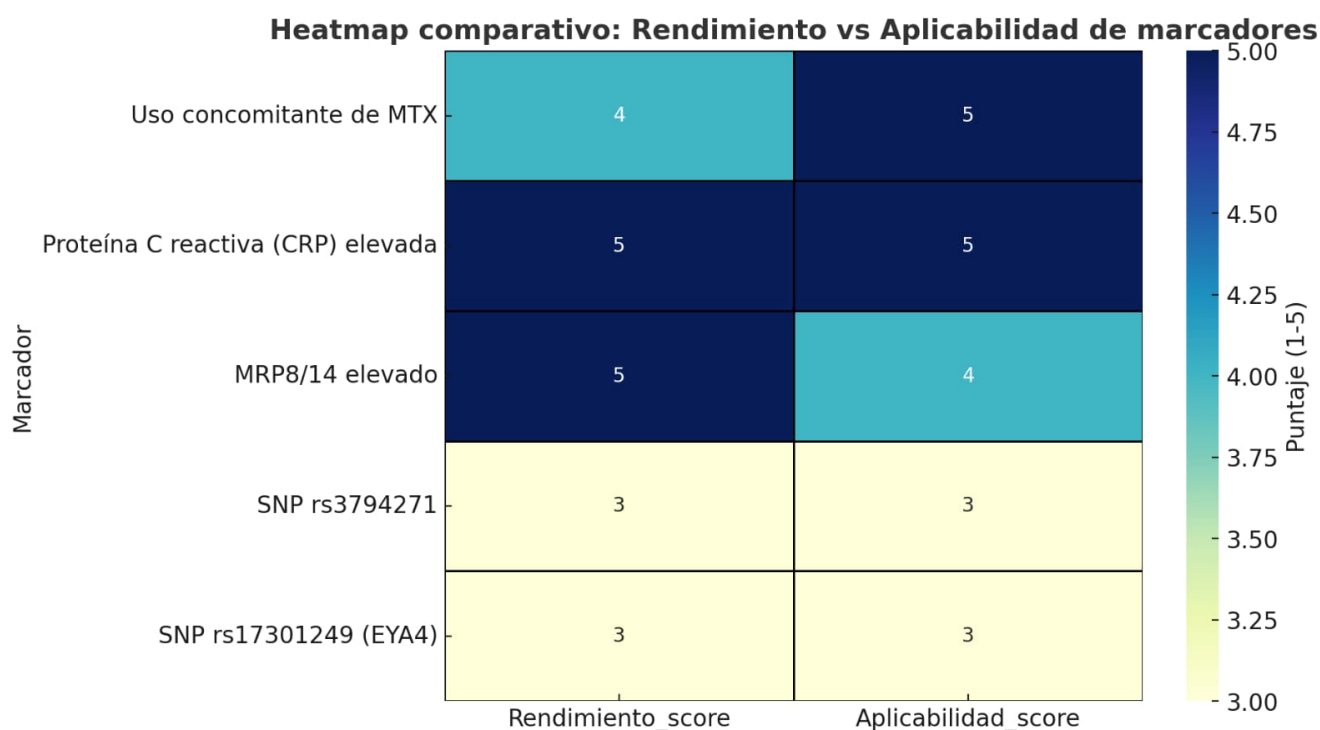


Figura 3. Mapa de calor de rendimiento y aplicabilidad de marcadores de respuesta en la práctica clínica: 3 (crema): rendimiento y aplicabilidad intermedio, 4 (celeste): bueno, 5 (azul): alto.

En cuanto a los vacíos y limitaciones de la evidencia, se observaron algunos puntos recurrentes en los estudios primarios: heterogeneidad metodológica (tanto en los criterios de respuesta [DAS28, CDAI, EULAR, ACR] como en los puntos de corte y tiempos de evaluación), tamaños muestrales reducidos, que disminuyen la potencia estadística y la capacidad de generalización, ausencia de validaciones externas (factor crítico que impide confirmar la reproducibilidad de los hallazgos), diseños predominantemente observacionales (lo que limita la inferencia causal), escasa estandarización en la medición de biomarcadores, con técnicas variables entre laboratorios, y la falta de integración multiómica, pese a su potencial para mejorar la precisión predictiva. Todo lo anterior refleja un campo de investigación aún en consolidación, donde la mayoría de los biomarcadores se encuentran en fase exploratoria.

En lo que respecta a las implicaciones para la práctica actual, los marcadores serológicos tradicionales y algunos parámetros clínicos siguen siendo las herramientas más accesibles para estimar respuesta a TB. No obstante, la identificación de marcadores genéticos y moleculares como PTPRC, TNFAIP3, EYA4 o las firmas de interferón sugiere que la medicina personalizada en AR es alcanzable (siempre que se validen paneles multigénicos combinados con datos clínicos y de laboratorio). En este sentido, los modelos de aprendizaje automático, como el propuesto por Guan et al [28], representan una vía prometedora para trasladar la predicción al ámbito clínico de manera objetiva y reproducible.

Las futuras líneas de investigación de esta revisión deben centrarse en diseños multicéntricos y longitudinales con criterios estandarizados (EULAR, ACR), validación de biomarcadores multiómicos en cohortes independientes, desarrollo de paneles combinados que integran variables clínicas, serológicas y genéticas,

inclusión de poblaciones latinoamericanas, a fin de considerar la diversidad genética y ambiental, evaluación de nuevas terapias biológicas (como inhibidores de JAK o IL-23) y sus posibles marcadores asociados. Asimismo, la creación de bases de datos abiertas y el uso de algoritmos de IA contribuirán a construir modelos predictivos globales y éticamente responsables.

Fortalezas y limitaciones de nuestra revisión. Nuestras fortalezas fueron la aplicación rigurosa de una metodología reconocida según PRISMA-ScR 2018 y JBI 2020, se hizo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y actualizada hasta 2025 (se incluyen artículos recientes de las principales bases de datos: PubMed, Scopus y Web of Science, cubriendo dos décadas de evidencia sobre terapias biológicas, se hizo un enfoque integral en múltiples categorías de biomarcadores (nuestra revisión no se limitó a marcadores clínicos o serológicos, sino que abarcó genéticos, transcriptómicos, proteómicos, epigenéticos, imagenológicos y microbioma, ofreciendo una visión panorámica inédita), se usaron mapas de evidencia visual de calor, permitiendo identificar de forma clara las áreas con mayor y menor evidencia, facilitando la interpretación, se incluyó datos emergentes y regionales (Latinoamérica), usualmente subrepresentadas en revisiones previas. Las limitaciones de esta revisión se enumeran a continuación: ausencia de evaluación formal del riesgo de sesgo o calidad metodológica (por ser una revisión de alcance no se aplican herramientas de evaluación crítica, lo que impide calificar la calidad de los estudios incluidos), heterogeneidad entre los estudios primarios (los criterios de respuesta [DAS28, CDAI, EULAR, ACR], tamaños muestrales y métodos de medición de biomarcadores fueron disímiles, dificultando comparaciones directas, prevalencia de estudios centrados en terapias anti-TNF (esto limitó la extrapolación de los resultados a otras terapias biológicas más recientes [abatacept, tocilizumab,

IL-23, JAK-inhibidores]), evidencia limitada para marcadores emergentes como genéticos, epigenéticos y del microbioma (la mayoría de estos biomarcadores se encuentran en fase exploratoria, con escasos estudios validados), restricción idiomática a español e inglés (la exclusión de artículos en otros idiomas pudo haber limitado la exhaustividad de la búsqueda) y la no inclusión de literatura gris como tesis, preprints o resúmenes de congresos (esto puede haber dejado fuera resultados recientes aún no publicados formalmente).

CONCLUSIONES

1. Esta revisión exploró la evidencia sobre marcadores de respuesta a terapia biológica en artritis reumatoide.
2. Se identifican 32 estudios primarios publicados entre 2006 y 2025, mayormente observacionales, centrados en terapias anti-TNF y rituximab.
3. Los marcadores clínicos (edad, duración de enfermedad, uso concomitante de metotrexato) y serológicos (PCR, IL-6) mantienen relevancia en la práctica rutinaria, mientras que los genéticos, transcriptómicos y proteómicos emergen como los más prometedores. Destacan el complejo proteico MRP8/14 y los polimorfismos rs3794271, rs17301249 y rs10919563 como potenciales predictores de eficacia terapéutica.
4. La heterogeneidad metodológica y la ausencia de validaciones externas de los estudios incluidos limitan su aplicación clínica inmediata.
5. Se requieren estudios multicéntricos, con criterios estandarizados y modelos multiómicos validados, para avanzar hacia una medicina personalizada que permita optimizar la selección de terapias biológicas y mejorar los resultados clínicos en pacientes con artritis reumatoide.

RECOMENDACIONES

1. Se deben estandarizar criterios de respuesta clínica. Debe existir una validación externa de biomarcadores.
2. Se debe proponer una integración de tecnologías ómicas y análisis multivariado.
3. Se debe explorar biomarcadores en agentes biológicos menos estudiados.
4. Se deben incorporar biomarcadores fácilmente aplicables en la práctica clínica.
5. Se debe considerar la diversidad de pacientes y escenarios clínicos.
6. Se debe favorecer la transparencia, el acceso abierto a los datos y promover la colaboración interdisciplinaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. 2016;388(10055):2023–38. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8)
2. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. Cells [Internet]. 2021;10(11):2857. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10112857>
3. Jang S, Kwon E-J, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: Pathogenic roles of diverse immune cells. Int J Mol Sci [Internet]. 2022;23(2):905. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23020905>
4. Cush JJ. Rheumatoid arthritis: Early diagnosis and treatment. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2022;48(2):537–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2022.02.010>
5. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis. Front Immunol [Internet]. 2021;12:686155. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.686155>
6. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM; BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford). 2006;45(12):1558-65. doi:10.1093/rheumatology/kel149
7. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established rheumatoid arthritis: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology (Oxford). 2008 Feb;47(4):495-9. doi:10.1093/rheumatology/ken002

8. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, Masolini P, Saracco M, Pellerito R, et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biologic, and pharmacogenetic aspects: Clinical, biologic, and pharmacogenetic aspects. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009;1173(1):692–700. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04668.x>
9. Atzeni F, Antivalle M, Pallavicini FB, Caporali R, Bazzani C, Gorla R, et al. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009;8(5):431–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.01.005>
10. Plant D, Bowes J, Potter C, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, et al. Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;63(3):645–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30130>
11. Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilia J, Tebib J, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;63(12):3692–701. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30599>
12. Canhão H, Rodrigues AM, Mourão AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012;51(11):2020–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes184>
13. Ortea I, Roschitzki B, Ovalles JG, Longo JL, de la Torre I, González I, et al. Discovery of serum proteomic biomarkers for prediction of response to infliximab

- (a monoclonal anti-TNF antibody) treatment in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis. *J Proteomics* [Internet]. 2012;77:372–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2012.09.011>
14. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74(3):499–505. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203923>
 15. Acosta-Colman I, Palau N, Tornero J, Fernández-Nebro A, Blanco F, González-Alvaro I, et al. GWAS replication study confirms the association of PDE3A–SLCO1C1 with anti-TNF therapy response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2013;14(7):727–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.13.60>
 16. MacIsaac KD, Baumgartner R, Kang J, Loboda A, Peterfy C, DiCarlo J, et al. Pre-treatment whole blood gene expression is associated with 14-week response assessed by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in infliximab-treated rheumatoid arthritis patients. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(12):e113937. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113937>
 17. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014;53(1):76–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket301>
 18. Atzeni F, Bongiovanni S, Marchesoni A, Filippini M, Caporali R, Gorla R, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in RA patients with moderate or high

- DAS28 scores. Joint Bone Spine [Internet]. 2014;81(1):37–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.04.005>
19. Castro-Villegas C, Pérez-Sánchez C, Escudero A, Filipescu I, Verdu M, Ruiz-Limón P, et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α . Arthritis Res Ther [Internet]. 2015;17(1):49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0555-z>
20. Ferreiro-Iglesias A, Montes A, Perez-Pampin E, Cañete JD, Raya E, Magro-Checa C, et al. Replication of PTPRC as genetic biomarker of response to TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics J [Internet]. 2016;16(2):137–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2015.29>
21. Codreanu C, Mogoşan C, Popescu CC, Rednic S, Popovici H, Pârvu M, et al. Pre-treatment antinuclear antibody positivity, therapeutic efficacy and persistence of biologics in rheumatoid arthritis. Rev Romana Med Lab [Internet]. 2016;24(2):212–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/rrlm-2016-0018>
22. Plant D, Webster A, Nair N, Oliver J, Smith SL, Eyre S, et al. Differential methylation as a biomarker of response to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2016;68(6):1353–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.39590>
23. Nakamura S, Suzuki K, Iijima H, Hata Y, Lim CR, Ishizawa Y, et al. Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study. Arthritis Res Ther [Internet]. 2016;18:159. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1052-8>

24. Nair SC, Welsing PMJ, Choi IYK, Roth J, Holzinger D, Bijlsma JWJ, et al. A personalized approach to biological therapy using prediction of clinical response based on MRP8/14 serum complex levels in rheumatoid arthritis patients. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(3):e0152362. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152362>
25. Salomon S, Guignant C, Morel P, Flahaut G, Brault C, Gourguechon C, et al. Th17 and CD24hiCD27+ regulatory B lymphocytes are biomarkers of response to biologics in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017;19(1):33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1244-x>
26. Siebuhr AS, Kjelgaard-Petersen CF, Sun S, Byrjalsen I, Christiansen C, Karsdal MA, et al. Suppression of active, but not total MMP-3, is associated with treatment response in a phase III clinical study of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):94–101.
27. Ciechomska M, Bonek K, Merdas M, Zarecki P, Swierkot J, Gluszko P, et al. Changes in MiRNA-5196 expression as a potential biomarker of anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2018;66(5):389–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-018-0513-y>
28. Guan Y, Zhang H, Quang D, Wang Z, Parker SCJ, Pappas DA, et al. Machine learning to predict anti-tumor necrosis factor drug responses of rheumatoid arthritis patients by integrating clinical and genetic markers. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019;71(12):1987–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.41056>
29. Santos-Moreno P, Sánchez G, Castro C. Rheumatoid factor as predictor of response to treatment with anti-TNF alpha drugs in patients with rheumatoid

- arthritis: Results of a cohort study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(5):e14181. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014181>
30. Biggioggero M, Mesina F, Favalli EG. The use of Rheumatic Disease Comorbidity Index for predicting clinical response and retention rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019;2019:6107217. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/6107217>
31. Ahmad HA, Baker JF, Østergaard M, Emery P, Durez P, Ye J, et al. Baseline objective inflammation by magnetic resonance imaging as a predictor of therapeutic benefit in early rheumatoid arthritis with poor prognosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2020;72(7):959–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24072>
32. Novella-Navarro M, Plasencia C, Tornero C, Navarro-Compán V, Cabrera-Alarcón JL, Peiteado-López D, et al. Clinical predictors of multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020;22(1):284. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-02354-1>
33. Tao W, Concepcion AN, Vianen M, Marijnissen ACA, Lafeber FPGJ, Radstake TRDJ, et al. Multiomics and machine learning accurately predict clinical response to adalimumab and etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021;73(2):212–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.41516>
34. Luque-Tévar M, Perez-Sanchez C, Patiño-Trives AM, Barbarroja N, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MC, et al. Integrative clinical, molecular, and

- computational analysis identify novel biomarkers and differential profiles of anti-TNF response in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:631662. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.631662>
35. Yoosuf N, Maciejewski M, Ziemek D, Jelinsky SA, Folkersen L, Müller M, et al. Early prediction of clinical response to anti-TNF treatment using multi-omics and machine learning in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2022;61(4):1680–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab521>
36. Valdivieso Shephard JL, Alvarez Robles EJ, Cámara Hijón C, Hernandez Breijo B, Novella-Navarro M, Bogas Schay P, et al. Predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis: An artificial intelligence-driven model using cytokine profile and routine clinical practice parameters. *Heliyon* [Internet]. 2024;10(1):e22925. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22925>
37. Lewis MJ, Çubuk C, Surace AEA, Sciacca E, Lau R, Goldmann K, et al. Deep molecular profiling of synovial biopsies in the STRAP trial identifies signatures predictive of treatment response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Nat Commun* [Internet]. 2025;16(1):5374. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-025-60987-9>
38. Sahin D, Di Matteo A, Emery P. Biomarkers in the diagnosis, prognosis and management of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2025;62(1):3–21. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/00045632241285843>

39. Koch M. Systematic review of biomarkers for predicting clinical response to biologic therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(2):227–41.
40. Ferri C. Clinical biomarkers for predicting non-response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(2).
41. Liu Y. Proteomic and genomic biomarkers for predicting treatment response in rheumatoid arthritis patients treated with biologics. *Rheumatology Int.* 2021;41(3):469–79.
42. Van Der Heijde D. Biomarkers in rheumatoid arthritis and their role in predicting response to biological therapies: A comprehensive review. *Clin Rheumatol.* 2023;42(1):3–12.
43. Molina S. Biomarkers of response to biologics in rheumatoid arthritis: The role of cytokine profiles and genetic factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2022;34(3):290–5.
44. Chrysafides J. Emerging biomarkers in the treatment of rheumatoid arthritis: A scoping review. *Rheumatol Rep.* 2019;11(1):23–9.
45. Molina S. The role of imaging biomarkers in predicting response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(2):357–65.
46. Wientjes MHM, den Broeder AA, Welsing PMJ, Verhoef LM, van den Bemt BJF. Prediction of response to anti-TNF treatment using laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *RMD Open* [Internet]. 2022;8(2):e002570. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002570>
47. Hameed MR, Khaleel FM, Gorial FI. Galectin-3, matrix metalloproteinase-3 and TLR-2 receptor as novel biomarkers in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Al-*

Rafidain J Med Sci [Internet]. 2024;7(1):98–108. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.54133/ajms.v7i1.109>