



Informe Anticipando coordinado por:

José Luis Pablos Álvarez

Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Catedrático de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid.



Expertos colaboradores:

Francisco Javier Blanco García

Jefe Reumatología Clínica y Traslacional del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Catedrático de Reumatología, Coordinador del Grupo de Investigación en Reumatología del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) y Centro Interdisciplinar de Química y Biología (CICA), Universidad de A Coruña (UDC).

Luis Rodríguez Rodríguez

Subdirector Científico del Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid. Coordinador de la Red de Enfermedades Inflamatorias (REI), del programa Redes de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud (RICORS), del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Sara Marsal Barril

Jefa del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall Hebron. Directora del Grupo de Investigación en Reumatología del VHIR y del IMID-Biobank. Co-fundadora de IMIDomics.



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Investigador Consultor del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12) de Madrid.

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud). Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Profesor Titular de Genética Humana y Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz de Madrid y Director científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez

Profesor de Investigación. Instituto de Salud Carlos III.

N.º de depósito legal: M-13641-2026

ISBN edición online: 978-84-09-87257-2

©2026 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Cómo citar este informe: Fundación Instituto Roche. Informe Anticipando Inmunidad e inflamación en la Medicina del Futuro. 2026. ISBN: 978-84-09-87257-2

Con la colaboración de SILO Company

Contenidos

PRESENTACIÓN	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN	9
El papel del sistema inmune y la respuesta inmune	9
Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas.....	12
APLICACIONES DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS	15
Investigación.....	15
Predicción y prevención	18
Diagnóstico y estratificación.....	18
Tratamiento.....	19
Seguimiento	20
Aplicaciones en patologías con componente inmune y/o inflamatorio	20
RETOS	23
Retos de investigación.....	23
Retos tecnológicos	23
Retos de la implementación en la práctica clínica	24
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	25
Recomendaciones	25
BIBLIOGRAFÍA	27

INMUNIDAD E INFLAMACIÓN EN LA MEDICINA DEL FUTURO





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el Dr. Ángel Carracedo, el Dr. Joaquín Arenas, el Dr. Pablo Lapunzina y el Dr. Fernando Martín-Sánchez. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre *“Inmunidad e inflamación en la medicina del futuro”* está coordinado por el **Dr. Jose Luis Pablos Álvarez**, y en su elaboración han participado como expertos el Dr. Francisco Javier Blanco García, la Dra. Sara Marsal Barril y el Dr. Luis Rodríguez Rodríguez.

El **Dr. Jose Luis Pablos Álvarez** es Licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca y se formó como Especialista en Reumatología en el Hospital 12 de Octubre. Tras una estancia como investigador en la *Medical University of South Carolina*, se doctoró en Inmunología Médica por la UCM. Actualmente, es Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital 12 de Octubre, y Catedrático de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid. Ha desarrollado su actividad investigadora como responsable del Grupo de investigación en Enfermedades Inflamatorias y Autoinmunes, y coordinador del Área de Investigación de Enfermedades Inflamatorias y Trastornos Inmunitarios del Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre (i+12). También ha sido Jefe de Investigación Traslacional del i+12 y coordinador de la Red de Investigación en Inflamación y Enfermedades Reumáticas (RIER) del Instituto

de Salud Carlos III (ISCIII) entre 2008-2022. Desde 1997, ha dirigido proyectos nacionales e internacionales orientados al estudio experimental de los mecanismos celulares y moleculares implicados en las enfermedades inflamatorias crónicas y en la fibrosis, con especial interés en la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica. Como coordinador de ensayos clínicos en esta área, ha contribuido al desarrollo clínico de numerosos fármacos inmunomoduladores en diferentes enfermedades inmunomediadas.

El **Dr. Francisco Javier Blanco García** es Licenciado en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela y se formó como Especialista en Reumatología en el Hospital 12 de Octubre. Posteriormente, realizó una estancia como investigador en la Universidad de California en San Diego, donde estudió los mecanismos de daño articular. En la actualidad, es Catedrático de Reumatología de la UDC y Coordinador del Grupo de Investigación de Reumatología del INIBIC. Su actividad clínica e investigadora se centra en las enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes, con especial dedicación a la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis y artrosis con componente inflamatorio. Desde una perspectiva traslacional, ha impulsado diversas líneas de investigación orientadas a la identificación de biomarcadores clínicos, genéticos, proteómicos y moleculares asociados al diagnóstico precoz, el pronóstico, la respuesta terapéutica y la predicción de brotes, con el objetivo de avanzar hacia una medicina personalizada en reumatología.

A lo largo de su trayectoria, ha participado en la evaluación de la seguridad y efectividad de nuevas terapias dirigidas, incluyendo inhibidores de JAK, terapias anti-citocinas y otros fármacos inmunomoduladores, así como en el estudio de los mecanismos implicados en la inflamación crónica, el daño tisular y la progresión estructural de las enfermedades osteoarticulares. Entre los proyectos y desarrollos más destacados de su trayectoria se encuentran las

herramientas DITIBA[®], PROMET[®] y OPTIBIO[®], centradas en el apoyo al diagnóstico, la estratificación y el seguimiento de pacientes mediante la integración de información clínica y biomolecular, así como en la optimización del uso de terapias biológicas y dirigidas en enfermedades inflamatorias e inmunomediadas.

Asimismo, coordina el proyecto REMRABIT, desarrollado en el marco del programa IMPACT del Instituto de Salud Carlos III, orientado a la integración de datos clínicos y ómicos para mejorar la predicción de la evolución clínica, la respuesta terapéutica y la aparición de brotes en artritis reumatoide. En el ámbito asistencial, ha impulsado la implementación de una consulta de Reumatología Personalizada en el Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), orientada al diagnóstico precoz, la estratificación del riesgo, la optimización terapéutica y el seguimiento individualizado de pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes, promoviendo una atención integral, multidisciplinar y basada en la evidencia.

El **Dr. Luis Rodríguez Rodríguez** es Licenciado en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela. Actualmente, es Subdirector Científico del Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC) de Madrid y Co-Investigador principal del Grupo de Investigación de Patología Musculo-esquelética del IdISSC, donde desarrolla su actividad investigadora centrada en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, con especial interés en la transferencia de conocimiento hacia una medicina más personalizada y basada en biomarcadores. En este contexto, coordina la Red de Enfermedades Inflamatorias (REI) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), una estructura colaborativa orientada a la validación clínica y analítica de biomarcadores, así como a su integración en la práctica asistencial. Esta red constituye una plataforma estratégica para conectar investigación básica, investigación clínica e innovación, favoreciendo la generación de evidencia útil para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades inflamatorias.

De forma complementaria, una de sus principales líneas de trabajo se centra en la inflamación intraocular, especialmente las uveítis no infecciosas, donde ha impulsado estudios sobre factores pronósticos, eficacia y

seguridad de terapias inmunomoduladoras y resultados reportados por los pacientes. Asimismo, desarrolla una línea de innovación basada en el uso de datos clínicos del mundo real, biomarcadores e inteligencia artificial, incluyendo modelos predictivos y herramientas de apoyo a la decisión clínica. En conjunto, su actividad combina una visión traslacional, multidisciplinar y orientada a acelerar la llegada de nuevas soluciones diagnósticas y terapéuticas al sistema sanitario.

La **Dra. Sara Marsal Barril** es Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra y se formó como Especialista en Reumatología en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. En el año 2000, inició el Grupo de Investigación en Reumatología en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), centrado en investigación traslacional en enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Desde 2012 es profesora asociada de Reumatología en la Universitat Autònoma de Barcelona y, desde 2017, Jefa del Servicio de Reumatología del HUVH.

A lo largo de su trayectoria, ha liderado estudios pioneros utilizando tecnologías ómicas para el análisis de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID), con resultados publicados en revistas biomédicas de alto impacto. Mediante enfoques de análisis molecular de alto rendimiento, su trabajo ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas y perfiles moleculares asociados al diagnóstico y a la respuesta al tratamiento.

Desde 2006, dirige el Consorcio IMID, una red que integra a más de 130 investigadores clínicos de referencia en reumatología, dermatología y gastroenterología, orientada a la caracterización molecular de estas enfermedades mediante estrategias multiómicas. Asimismo, dirige el IMID-Biobank, una colección de muestras biológicas que incluye más de 16.000 pacientes con enfermedades IMID. Forma parte de diversos paneles asesores en los ámbitos farmacéutico, biotecnológico y de investigación.

En 2015, cofundó IMIDomics, una *spin-off* biotecnológica del Instituto de Investigación del Vall d'Hebron (VHIR) enfocada en la identificación de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de estrategias de medicina de precisión en IMID. Desde 2020, coordina un proyecto europeo H2020 centrado en el desarrollo de terapias combinatorias mediante enfoques de biología de sistemas.





RESUMEN EJECUTIVO

La inmunidad y la inflamación desempeñan un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio del organismo y en la defensa frente a agentes externos, pero su desregulación es el origen de un amplio espectro de enfermedades. Entre ellas, las enfermedades inflamatorias inmunitarias (IMID) constituyen un grupo especialmente relevante por su complejidad, heterogeneidad y curso crónico. En este contexto, la Medicina Personalizada de Precisión ofrece un enfoque capaz de integrar información procedente de múltiples fuentes, biológicas, clínicas y tecnológicas, para mejorar la comprensión de estos procesos, avanzar en su caracterización y favorecer una toma de decisiones más adaptada a cada paciente.

En el ámbito de la investigación, la incorporación de tecnologías ómicas, su análisis a través de herramientas bioinformáticas avanzadas y la integración de modelos computacionales, está contribuyendo a la comprensión de la fisiopatología de las IMID mediante la caracterización de mecanismos patogénicos comunes o de subpoblaciones celulares implicadas entre otros. De este modo, ayuda a redefinir las enfermedades en función de sus mecanismos subyacentes, impulsando una visión más integradora, identificar nuevos endotipos, así como, dianas terapéuticas.

Desde la predicción y prevención, este enfoque permite anticipar tanto la aparición de la enfermedad como la evolución de su actividad, mediante la integración de datos de imagen, información genómica y modelos analíticos avanzados. Estas herramientas posibilitan identificar perfiles de riesgo elevados, detectar inflamación subclínica y reconocer cambios biológicos que preceden a las manifestaciones clínicas, abriendo la puerta al diseño de intervenciones más tempranas y potencialmente

modificadoras del curso de la enfermedad. En el ámbito del diagnóstico y la estratificación, el uso combinado de biomarcadores, técnicas de imagen avanzada y modelos basados en inteligencia artificial permite mejorar la capacidad para caracterizar la actividad biológica de la enfermedad, caracterizar subgrupos de pacientes, mejorar la precisión diagnóstica, y apoyar la toma de decisiones clínicas. Respecto al tratamiento, se avanza hacia intervenciones dirigidas basadas en mecanismos biológicos y en el perfil del paciente. Destacan las terapias basadas en ácidos nucleicos, el inmunoperfilado para guiar la selección de tratamientos y el desarrollo de terapias celulares avanzadas, que amplían las opciones de intervención y permiten una aproximación más específica y potencialmente más eficaz. En cuanto al seguimiento, la integración longitudinal de datos clínicos, moleculares y de imagen está permitiendo una monitorización más dinámica y precisa de la evolución de los pacientes. Este enfoque favorece la detección temprana de cambios en la actividad inflamatoria, la anticipación de recaídas y la optimización de las decisiones terapéuticas, incluyendo la posibilidad de ajustar o reducir tratamientos de forma individualizada en función del riesgo.

En conjunto, estos avances configuran un cambio progresivo hacia un modelo más individualizado y basado en mecanismos, que busca reducir la variabilidad en la respuesta clínica y optimizar los resultados en salud. No obstante, la traslación de este conocimiento y de estas herramientas a la práctica asistencial todavía es, en algunos casos, limitada, lo que sitúa a la Medicina Personalizada de Precisión en el ámbito de la inmunidad y la inflamación como una línea de desarrollo estratégica con un potencial recorrido en los próximos años.

INMUNIDAD E INFLAMACIÓN EN LA MEDICINA DEL FUTURO





INTRODUCCIÓN

La inmunidad y la inflamación constituyen pilares fundamentales en los procesos fisiológicos humanos, como la defensa frente a agentes externos o el envejecimiento, y son elementos decisivos en la aparición, evolución y manejo de un amplio espectro de enfermedades. En este sentido, las **enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) comprenden un conjunto heterogéneo de patologías en las que se produce una activación inapropiada de la respuesta inmune e inflamatoria**. Estas enfermedades son muy frecuentes en conjunto, y suelen asociarse a múltiples comorbilidades, con un impacto significativo en la calidad de vida y en la mortalidad, lo que convierte su estudio y abordaje en un ámbito de interés y en continua evolución¹.

Dada la complejidad de las IMID, surge la necesidad de recurrir a herramientas como la Medicina Personalizada de Precisión, que permitan superar las limitaciones actuales y explorar oportunidades en la mejora de la predicción, prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas enfermedades.

Para comprender el potencial de la aplicación de la Medicina Personalizada de Precisión en las IMID, es fundamental definir sus conceptos claves, incluyendo sus clasificaciones y características, debido a la gran variedad de enfermedades que engloban y la complejidad de estas.

EL PAPEL DEL SISTEMA INMUNE Y LA RESPUESTA INMUNE

El **sistema inmune** es un sistema biológico^a complejo, en el que participan diferentes componentes biológicos (células^b, tejido, órganos y moléculas), cuya función principal es la defensa del organismo frente a agentes patógenos². El sistema inmune tiene capacidad de reconocer

lo propio, denominada **tolerancia inmunológica**, de elementos ajenos como virus, bacterias y otros microorganismos potencialmente dañinos, y activa mecanismos de defensa para combatirlos³, constituyendo así la **respuesta inmune**⁴.

La tolerancia inmunológica es posible gracias a las moléculas codificadas por el Complejo Mayor de Histo-compatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés)^c, que en humanos se denominan Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA, por sus siglas en inglés). El HLA es un sistema de proteínas que se encuentran en la superficie de las células y actúa como marcador de identidad para el sistema inmunitario, diferenciando las células propias de las extrañas. Además, desempeñan un papel crucial en la presentación de antígenos^d a las células del sistema inmunitario, activando respuestas inmunitarias específicas⁵.

La respuesta inmune es fundamental para la supervivencia de los organismos multicelulares, ya que no solo permite combatir las infecciones, sino también recordar las pasadas para una actuación más rápida y eficaz en el futuro.

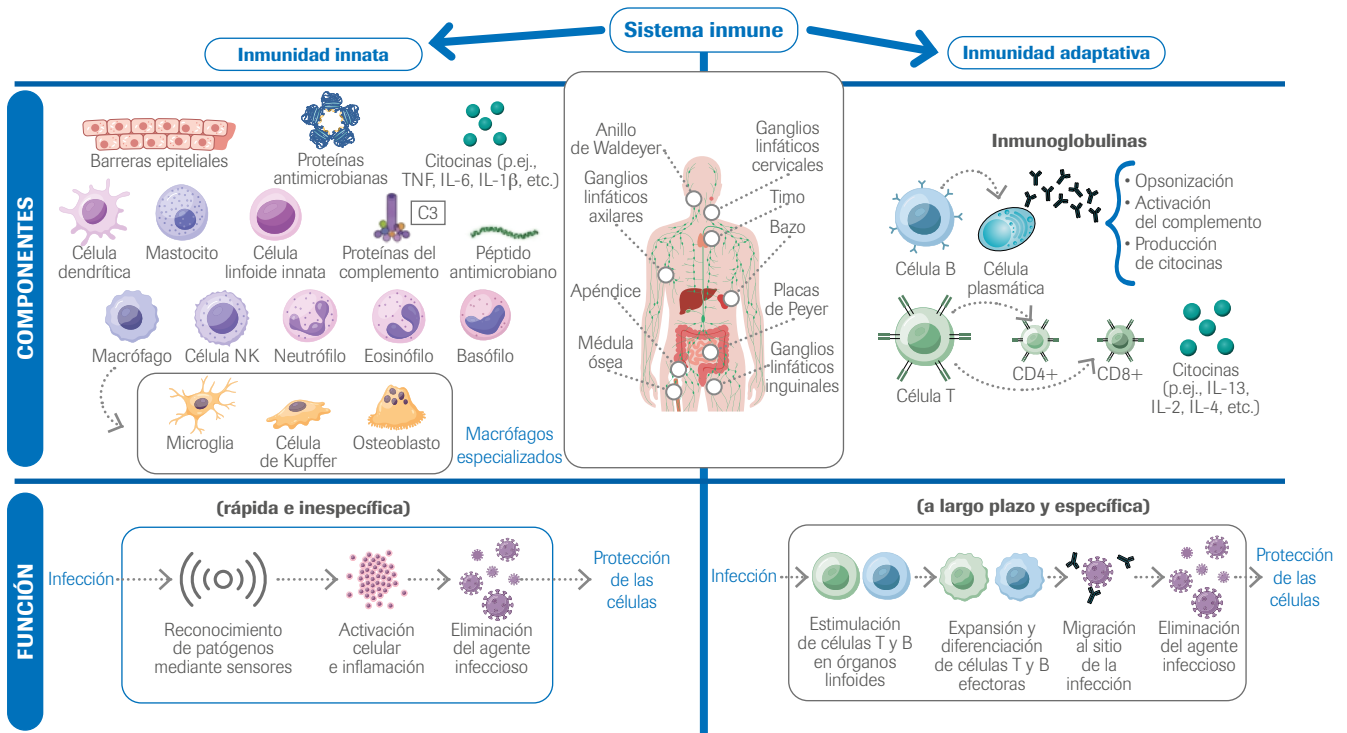
En este sentido, el sistema inmune se divide en dos componentes principales que actúan de manera coordinada, el **sistema inmune innato** y el **sistema inmune adaptativo o adquirido**³ (ver Figura 1).

- El **sistema inmune innato** constituye la **primera línea de defensa del organismo y actúa de forma inmediata contra agentes extraños de manera generalmente inespecífica**, ya que reconoce al patógeno mediante mecanismos inespecíficos. Concretamente, la respuesta inmune innata se activa por el reconocimiento de un grupo de patrones altamente conservados y que son comunes a un grupo o familia de patógenos. Estos patrones denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)

^a Conjuntos organizados de órganos y tejidos con funciones específicas, como el sistema nervioso, el respiratorio, el digestivo, el circulatorio, el musculoesquelético o el sistema inmune. ^b Las células del sistema inmunológico se originan a partir de células madre hematopoyéticas de la médula ósea, que se diferencian en dos grandes líneas, la mieloide y la linfóide, que posteriormente dan lugar a distintos tipos de células encargadas de la respuesta inmune celular. ^c Conjunto de genes altamente polimórficos ubicados en el cromosoma 6. ^d Sustancias extrañas al organismo, como virus, bacterias, toxinas o células tumorales, que pueden inducir una respuesta inmunitaria.



Figura 1. Componentes y funciones de los diferentes tipos de inmunidad en el cuerpo humano.⁶



En la sección superior (Componentes), se detallan los órganos anatómicos principales del sistema inmune (centro) y las células y proteínas que integran la inmunidad innata (izquierda) y adaptativa (derecha). En la sección inferior (Función), se ilustra la respuesta biológica frente a una infección: fase innata, rápida e inespecífica, seguida de una fase adaptativa, a largo plazo y dirigida de forma específica hacia el patógeno.

son fundamentales para la detección y respuesta defensiva precoz a agentes extraños ya que están ausentes en células eucariotas⁶. En el contexto de una patología o lesión, las propias células del organismo pueden generar también patrones moleculares endógenos asociados a daño celular (DAMP) que mimetizan los PAMP y activan también esta respuesta. Para identificar estas estructuras y activar la defensa, los receptores que intervienen en la inmunidad innata son los receptores de reconocimiento de patrón (PRR)⁶.

La inmunidad innata es muy relevante en las barreras externas del cuerpo como la piel, y las mucosas respiratoria o digestiva, y participan distintos tipos de células mieloides como neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, monocitos o linfoides como las células linfoides innatas (ILC) y las células NK (por las siglas en inglés de *natural killers*).

- El **sistema inmune adaptativo o adquirido** proporciona una **respuesta inmune lenta pero más específica frente a antígenos presentes en agentes patógenos con los que nunca ha estado en contacto**. Este tipo de respuesta inmunitaria genera **memoria inmunológica** y la eficacia de su respuesta se incrementa tras exposiciones repetidas al mismo patógeno, ya que el organismo genera **anticuerpos^f** (inmunoglobulinas) y receptores en los linfocitos T muy específicos frente a estos agentes (esta es la base de las vacunas).

En cuanto a las células implicadas en el sistema inmune adaptativo, se encuentran las células progenitoras linfoides, los linfocitos B y los linfocitos T, que presentan receptores de reconocimiento de antígenos en sus membranas celulares (los TCR y los BCR, por las siglas en inglés de *T/B-cell receptor*).

⁶Células que tienen un núcleo bien definido y orgánulos recubiertos por membranas. Estas células son propias de organismos pluricelulares como los animales, plantas, hongos y algas con excepción de las cianobacterias. También son células eucariotas organismos unicelulares como protozoos y amebas. ^fProteína producida por los linfocitos B como respuesta específica frente a la presencia de un antígeno. Los anticuerpos reconocen de forma específica un epítipo (una parte del antígeno) y se unen a él mediante una interacción altamente selectiva. Esta unión permite neutralizar, opsonizar (marcar patógenos o células dañadas para facilitar su identificación y destrucción) o activar otras rutas inmunológicas, como la del complemento, con el objetivo de eliminar la amenaza del organismo.



- » **Los linfocitos B**, se originan en la médula ósea y se diferencian en células plasmáticas, que finalmente producen inmunoglobulinas (anticuerpos), o en células de memoria, que son aquellos linfocitos que han proliferado en el primer contacto con el antígeno. Los anticuerpos o inmunoglobulinas son proteínas que se unen a antígenos extraños de forma altamente específica, como una llave en su cerradura.
- » **Los linfocitos T**, se originan a partir de precursores en la médula ósea, pero maduran principalmente en el timo. De igual forma que los linfocitos B, estas células poseen receptores en su superficie similares a anticuerpos, denominados TCR, que les permiten reconocer antígenos específicos. Por otro lado, los linfocitos T poseen moléculas de superficie que actúan como co-receptores, marcadores celulares, y moléculas de activación o adhesión conocidas como CD (por las siglas en inglés de *cluster of differentiation*). De esta manera, los linfocitos T se clasifican en distintos subtipos funcionales:
 - Los **linfocitos T CD8⁺** (es decir, que expresan la molécula CD8 en su membrana) o **citotóxicos** destruyen células infectadas o enfermas mediante la liberación de sustancias citotóxicas, y también participan en la regulación de la respuesta inmunitaria.
 - Los **linfocitos T CD4⁺** (que expresan la molécula CD4 en su superficie), **colaboradores o helpers** coordinan la respuesta inmunitaria mediante la liberación de citocinas⁹ que activan otras células del sistema inmune, incluyendo linfocitos B, macrófagos y linfocitos T citotóxicos. Dentro de este grupo, se incluyen distintos subtipos (Th1, Th2, Th17), en función del perfil de citocinas que producen. Además, existe un subgrupo de linfocitos T CD4⁺ denominados reguladores (Treg), especializados en la supresión de la respuesta inmune, que son fundamentales para mantener la tolerancia inmunológica y evitar respuestas autoinmunes⁷.

Ambos sistemas están coordinados y regulados por **mediadores moleculares**, que pueden tener acción **proinflamatoria o antiinflamatoria** (ver Tabla 1). Entre estos,

se incluyen citocinas y quimiocinas, responsables de la comunicación intercelular y del reclutamiento de células inmunes, marcadores de superficie y receptores, que modulan la activación, diferenciación y función celular, y enzimas y proteínas reguladoras, implicadas tanto en la señalización inflamatoria como en la remodelación tisular y el daño orgánico.

Tabla 1. Principales citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Elaboración propia.

Citocinas proinflamatorias	Citocinas antiinflamatorias
IL-1 β	IL-10
TNF- α	TGF- β
IL-17	IL-1RA
IL-6	
IL-4/13	
IFN- γ	

IL-1 β : interleucina-1 β , TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa, TGF- β : factor de crecimiento transformante beta, IL-1RA: antagonista del receptor de la IL-1, que bloquea la acción de IL-1 β .

La **inflamación** es un mecanismo de defensa esencial del sistema inmunológico que **se activa como respuesta a daños tisulares o a la presencia de agentes infecciosos**. El proceso de inflamación se caracteriza por una secuencia organizada y dinámica de acontecimientos celulares y vasculares, que incluye el reclutamiento y la migración de leucocitos como neutrófilos, monocitos, basófilos y eosinófilos a la localización en la que son requeridos, junto con cambios en el flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la extravasación de plasma hacia el tejido afectado. Estos eventos van acompañados de la liberación local y sistémica de mediadores químicos producidos por células inmunes, el sistema circulatorio y los tejidos lesionados, así como otros mediadores reactivos implicados en la amplificación o resolución de la inflamación. **El equilibrio entre señales proinflamatorias y mecanismos antiinflamatorios es determinante para la intensidad, duración y resolución de la respuesta inflamatoria**. Cuando este equilibrio se pierde, la inflamación puede persistir y puede evolucionar hacia **respuestas inflamatorias crónicas**⁸.

⁹ Pequeñas proteínas solubles que actúan como mensajeros químicos fundamentales para la comunicación intercelular, principalmente dentro del sistema inmunológico.

La actividad de estos mediadores moleculares, junto con el correcto funcionamiento de las células implicadas en la respuesta inmune, permite que el organismo reconozca y actúe frente a agentes externos, diferenciando lo propio de lo ajeno, y que la respuesta inmune se active y se resuelva de manera precisa ante una agresión. Sin embargo, este equilibrio no siempre se mantiene, y puede ser la causa y/o consecuencia de numerosas enfermedades.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS

Las **enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID)** constituyen un **conjunto heterogéneo de patologías crónicas que se caracterizan por una activación inapropiada de la respuesta inmune e inflamatoria sin**

un agente externo que la justifique, provocando daño tisular en diferentes órganos y para las que no se dispone de tratamientos curativos en la actualidad.

El uso del término IMID es relativamente reciente, y en este hecho influye la forma en que se han estudiado y clasificado las enfermedades que engloba. Durante años, estas patologías se investigaron y abordaron de manera independiente, bajo denominaciones diversas (autoinmunes, colagenosis, inflamatorias crónicas, etc.) y por parte de distintas especialidades médicas, lo que dificultó establecer un marco común para todas ellas⁹.

Si bien no existe una clasificación consensuada para las IMID, estas pueden agruparse en enfermedades inflamatorias mediadas por respuestas T, enfermedades autoinmunes y enfermedades autoinflamatorias (ver Tabla 2), cuyas manifestaciones clínicas y biológicas son extremadamente diversas¹⁰.

Tabla 2. Clasificación de las IMID. Elaboración propia a partir de 11.

CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN	SUB-CLASIFICACIÓN	PATOLOGÍAS MÁS PREVALENTES
Enfermedades inflamatorias mediadas por respuestas T	Patologías mediadas por la activación predominante de células T y sus citocinas proinflamatorias.		Espondiloartritis Enfermedad Inflamatoria intestinal Psoriasis Uveitis Artritis Crónica Juvenil
Enfermedades autoinmunes	Se trata de alteraciones patológicas asociadas a la participación de los linfocitos B y autoanticuerpos específicos de antígenos propios o autoantígenos.	Sistémicas	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Esclerosis sistémica Miopatías inflamatorias Vasculitis necrotizantes
		Órgano-específicas	Enfermedad de Graves Tiroiditis de Hashimoto Diabetes mellitus tipo 1 Alopecia areata Vitíligo Enfermedad celíaca Esclerosis múltiple Neuritis óptica
Enfermedades autoinflamatorias	Alteración del sistema inmunitario innato (por uno o múltiples genes)	Monogénicas	Fiebres periódicas (Fiebre mediterránea familiar, CAPS, TRAPS, PFAPA, HIDS) Interferonopatías Déficit de ADA Déficit de A20
		Poligénicas	Sarcoidosis Enfermedad de Still Síndrome de Behçet Artritis microcristalinas



ABORDAJE ACTUAL DE LAS IMID

El abordaje actual de las IMID combina herramientas diagnósticas tradicionales y terapias inmunomoduladoras establecidas, si bien, en los últimos años, se ha producido un creciente desarrollo de estrategias dirigidas basadas en mecanismos moleculares.

El descubrimiento de citocinas clave como la IL-1 y el TNF, puso de manifiesto que enfermedades diferentes compartían estas vías moleculares, y respondían de forma favorable a los mismos fármacos antagonistas, sentando las bases para el desarrollo de las primeras terapias dirigidas. De manera opuesta, individuos con una misma enfermedad responden de manera muy diferente a las terapias, y presentan endotipos^h moleculares distintos, definidos por alteraciones en genes, proteínas, vías epigenéticas o perfiles metabólicos específicos, lo que supone un desafío para explicar la respuesta individual a las diferentes terapias disponibles^l.

En la actualidad, el abordaje clínico de las IMID continúa dependiendo principalmente de la **modulación relativamente inespecífica de la respuesta inmune** ya que, cuando una persona con una IMID manifiesta síntomas, generalmente múltiples vías inflamatorias ya están alteradas simultáneamente. Esto dificulta la determinación de la alteración principal de la patología, por lo que **los tratamientos buscan reducir la inflamación global más que corregir el mecanismo patogénico específico de cada individuo**. De hecho, en muchos casos, la selección terapéutica se realiza mediante un modelo de prueba y error, ya que actualmente no existen biomarcadores terapéuticos validados para todas las patologías que permitan anticipar qué pacientes responderán mejor a cada intervención, aunque sí se dispone de **biomarcadores** útiles para confirmar el diagnóstico ante una sospecha clínica, clasificar y monitorizar las IMID (ver Tabla 3).

Tabla 3. Algunos biomarcadores empleados en la práctica clínica para el abordaje de IMID. Elaboración propia.

PATOLOGÍA	BIOMARCADOR
Lupus Eritematoso Sistémico	Anticuerpos antinucleares (ANA) Anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA)
Esclerosis múltiple Neurmielitis óptica	Bandas oligoclonales Anticuerpos anti-AQP4 Neurofilamentos de cadena ligera (NfL)
Enfermedad de Crohn	Calprotectina Fecal (CPF) Proteína C Reactiva (PCR) ^l
Artritis reumatoide Artritis crónicas Espondiloartritis	Autoanticuerpos Factor reumatoide Anticuerpos anti CCP (antipéptido cíclico citrulinado) Proteína C Reactiva (PCR) Marcadores de imagen: Scores basados en ECOGRAFÍA y RM

Sin embargo, estos biomarcadores no permiten identificar subgrupos biológicos dentro de una misma enfermedad, ni predecir la respuesta terapéutica, ni seleccionar la secuencia óptima de tratamientos disponibles en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión, por lo que es necesario identificar nuevos biomarcadores en el ámbito de las IMID¹².

En este sentido, numerosas **iniciativas internacionales y nacionales** se han puesto en marcha en los últimos años, orientadas a generar conocimiento molecular, promover la colaboración interdisciplinar y facilitar la traslación de la investigación a la práctica clínica. Estas iniciativas han permitido abordar la complejidad biológica de las IMID desde una perspectiva integrada, superando en parte el estudio aislado de cada enfermedad (ver Tabla 4).

^h Subtipo de una enfermedad definido por un mecanismo fisiopatológico o molecular específico, más allá de los síntomas observables. ^l Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.

Tabla 4. Iniciativas que impulsan el estudio y/o abordaje de las IMID en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión. Elaboración propia.

INICIATIVA / PROYECTO	ÁMBITO	DESCRIPCIÓN	OBJETIVO
Accelerating Medicines Partnership (AMP) ¹³	EE. UU.	Programa de colaboración público-privada para contribuir a transformar el modelo actual de desarrollo de nuevos diagnósticos y tratamientos, que incluye el AMP-AIM (Autoimmune and Immune-Mediated Diseases).	Profundizar en la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que provocan la inflamación y las enfermedades autoinmunes. Identificando cómo interactúan las células del sistema inmunitario en los tejidos afectados para descubrir tanto vías biológicas compartidas entre distintas enfermedades (como artritis reumatoide, lupus, psoriasis o síndrome de Sjögren) como mecanismos específicos de cada una.
Innovative Health Initiative, IHI ¹⁴ (anteriormente Innovative Medicines Initiative, IMI / IMI2)	Europea	Programas europeos de colaboración público privada entre academia, industria y sistemas de salud.	Impulso a proyectos a gran escala en biomarcadores, seguridad, ensayos clínicos y medicina digital, favoreciendo la traslación de la investigación en enfermedades autoinmunes y sistémicas.
3TR (Taxonomy, Treatment, Targets and Remission) ¹⁵	Europea (coordinación española)	Proyecto colaborativo europeo centrado en múltiples enfermedades inmunomediadas.	Análisis longitudinal integrado de datos clínicos y multi ómicos para comprender mecanismos de respuesta y no respuesta terapéutica, mejorando la estratificación y selección de tratamientos basados en mecanismos.
DocTIS ¹⁶	Europea (coordinación española)	Proyecto europeo en fase de ensayo clínico en artritis reumatoide y artritis psoriásica.	Integración de datos clínicos y multi ómicos mediante biología de sistemas para identificar biomarcadores predictivos y definir combinaciones terapéuticas óptimas, avanzando hacia la validación clínica de la medicina de precisión.
Red de Enfermedades Inflamatorias (REI RICORS, ISCIII) ¹⁷	Nacional (España)	Infraestructura cooperativa que integra hospitales, institutos y grupos de investigación.	Creación de un marco estable de investigación traslacional en IMID, con especial énfasis en el desarrollo y validación de biomarcadores con potencial aplicación clínica.
IMID Biobanco ¹⁸	Nacional (España)	Biobanco transversal de referencia con muestras de múltiples IMID.	Recurso estratégico que facilita estudios comparativos entre enfermedades inflamatorias y promueve una aproximación integrada y colaborativa a la medicina personalizada.

En conjunto, estas iniciativas suponen un impulso para la aplicación de la Medicina Personalizada de Precisión en el campo de las IMID, al proporcionar infraestructuras, datos y marcos de colaboración, contribuyendo así a la medicina del futuro.



APLICACIONES DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS

El enfoque de la Medicina Personalizada de Precisión, basado en el conocimiento del contexto genético, molecular y ambiental de las personas para identificar y aplicar el abordaje preventivo, diagnóstico, terapéutico o de seguimiento más efectivo para cada paciente, está transformando las perspectivas futuras en el abordaje de las IMID. Gracias a la **integración de la información obtenida mediante la aplicación de tecnologías ómicas, de las técnicas de imagen de alta resolución y del big data**, mediante herramientas bioinformáticas de análisis avanzado o la aplicación de la inteligencia artificial entre otras, **se está avanzando en la comprensión de la heterogeneidad molecular de las IMID**. Esto a su vez está contribuyendo a mejorar la capacidad de predicción de la evolución clínica, de selección de terapias dirigidas y de monitorización de la actividad de este grupo de enfermedades (ver Figura 2).

INVESTIGACIÓN

En el campo de la investigación, la Medicina Personalizada de Precisión es fundamental a la hora de comprender mejor la fisiopatología de las IMID. La información derivada de diferentes fuentes ómicas (para más información ver [Informe Anticipando sobre Ciencias Ómicas](#)), como la genómica, la epigenómica (para más información ver [Informe Anticipando sobre Epigenómica](#)), la transcriptómica, la proteómica o la metabolómica, se combina con nuevas tecnologías de análisis unicelular, modelos computacionales y herramientas bioinformáticas avanzadas, lo que está permitiendo **caracterizar la heterogeneidad clínica y biológica, comprender la fisiopatología e identificar endotipos moleculares de las IMID**.

La **genómica**, gracias a los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés)¹, ha puesto de manifiesto un **solapamiento genético entre las distintas IMID, reflejando mecanismos patogénicos**

¹ Estudio en el que se comparan los marcadores de ADN en todo el genoma (material genético completo de una persona) de las personas con una enfermedad o rasgo con el de las personas que no tienen la enfermedad o el rasgo. Es posible que estos estudios permitan descubrir información clave para prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad.

Figura 2. Esquema de las principales aplicaciones de la Medicina Personalizada de Precisión en el estudio y abordaje de las IMID.



comunes. En este sentido, se ha observado que, en determinadas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes tipo 1 o la enfermedad celíaca, presentan variantes en genes del MHC y reguladores de la activación linfocitaria implicados en la inmunidad adaptativa, la presentación antigénica y la activación de linfocitos T y B. Sin embargo, algunas IMID, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn o la espondilitis anquilosante, presentan variaciones en genes relacionados con la inmunidad innata, la respuesta mediada por células T CD8⁺ y el eje IL-23/IL-17¹⁹.

Por otro lado, las **modificaciones epigenéticas**^m como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el microARN, también **influyen en la expresión génica y en la función celular, y presentan un potencial relevante como dianas terapéuticas en enfermedades inflamatorias**²⁰. En un estudio publicado en 2024, se evaluó la contribución epigenética a la heterogeneidad del lupus eritematoso sistémicoⁿ, una enfermedad autoinmune con diversas manifestaciones clínicas, desde afectaciones cutáneas hasta una afectación sistémica de órganos. En

este trabajo, se estudió la metilación del ADN en muestras de sangre de pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sanos mediante estudios de asociación epigenómica. Además, se evaluó la relación entre variantes genéticas, patrones de metilación, actividad de citocinas y factores de transcripción, así como la asociación entre la metilación y la expresión de genes. Los resultados mostraron numerosos sitios CpG^o con alteraciones en la metilación asociadas a subtipos moleculares y perfiles serológicos específicos. También se observó que ciertas variantes genéticas, especialmente en la región HLA, podrían aumentar el riesgo de lupus eritematoso sistémico a través de modificaciones epigenéticas. Asimismo, se identificaron nuevas variantes reguladoras y se detectó una estrecha relación entre el perfil epigenético, la actividad transcripcional y las citocinas. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la epigenética en la heterogeneidad del lupus eritematoso sistémico, aportando información sobre los mecanismos moleculares implicados en el riesgo genético, y propone nuevas posibles dianas para el desarrollo de tratamientos²¹.

¹ Las células T CD8⁺ son células citotóxicas generadas en el timo que expresan el receptor de células T (TCR) y reconocen péptidos unidos a moléculas HLA de clase I. ² El eje IL-23 / IL-17 es una vía inmunológica inflamatoria en la que la citocina IL-23 activa y mantiene a los linfocitos T helper 17 (TH17), los cuales producen principalmente IL-17, promoviendo inflamación y autoinmunidad. ³ La epigenética, es un campo de estudio centrado en los cambios del ADN que no implican alteraciones de la secuencia subyacente. El conjunto de todos los cambios epigenéticos en un genoma se conoce como epigenoma. ⁴ El lupus sistémico eritematoso es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por una inflamación y daño tisular mediado por el sistema inmune en numerosos sistemas orgánicos. ⁵ Los sitios CpG son regiones del ADN formadas por la secuencia lineal de citosina y guanina, en la que la citosina constituye el sitio preferente de metilación.



En esta misma línea, el **transcriptoma**, que es el conjunto total de moléculas de ARN expresadas por una célula, permite **describir el estado funcional celular de un individuo en un momento concreto**²². La aplicación del análisis transcriptómico mediante RNA-seq^p en patologías como el lupus eritematoso sistémico, permite **clasificar a los pacientes en distintos subgrupos moleculares**. Estos estudios han permitido identificar firmas de expresión génica distintivas relacionados con la actividad de granulocitos^q, el interferón tipo I^r y la presencia de plasmablastos^s, aspectos estrechamente vinculados con la evolución clínica de la enfermedad. En particular, la firma de interferón tipo I se ha relacionado con la actividad inmunológica característica del lupus eritematoso sistémico, mientras que las firmas asociadas a plasmablastos y granulocitos reflejan distintos estados moleculares de la enfermedad y contribuyen a la estratificación de pacientes en subgrupos con diferente evolución clínica y potencial respuesta terapéutica, particularmente a los antagonistas de los interferones²⁰.

Por otro lado, la **proteómica y la metabolómica** se posicionan como herramientas relevantes para el **descubrimiento de biomarcadores en las IMID**. En este contexto, un estudio publicado en 2023 revisa su aplicación en patologías cutáneas, especialmente en la psoriasisⁱ, con el objetivo de identificar proteínas y metabolitos implicados en su patogénesis y progresión. En dicho trabajo, se identificaron, mediante la aplicación de espectrometría de masas no dirigida, alteraciones en mediadores inflamatorios como IL-6, IL-23, proteínas de la familia S100^u y metabolitos como TMAO^v, betaína^w o ADMA^x, entre otros²³, que podrían contribuir al descubrimiento de biomarcadores y dianas terapéuticas para fármacos.

También se ha avanzado en **enfoques de resolución unicelular** de cara a identificar las poblaciones celulares clave en la comprensión de la etiología de las IMID, ya que la **caracterización de subpoblaciones celulares implicadas en las patologías y de sus estados funcionales, puede resultar fundamental para un mayor**

entendimiento de la enfermedad y para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Por ejemplo, en el campo de la artritis reumatoide^y, se está tratando de definir los estados celulares inflamatorios en el tejido sinovial^z para descubrir mediadores claves en la patogénesis de esta enfermedad para así definir nuevas dianas terapéuticas. Para ello, se están integrando la transcriptómica unicelular y la citometría de masas para cuantificar poblaciones celulares bien establecidas e identificar nuevos estados celulares, por ejemplo, en las células T CD8+²⁴.

Finalmente, los **nuevos modelos computacionales o herramientas bioinformáticas avanzadas** están permitiendo integrar y analizar de forma sistemática datos procedentes de diversas fuentes, como la práctica clínica, los registros en vida real y las ciencias ómicas²⁵. En este contexto, modelos basados en redes neuronales^{aa} han demostrado su utilidad en la **predicción de variantes genéticas asociadas a enfermedades autoinmunes** como la artritis reumatoide, incluso en escenarios con datos de variantes sin etiquetar²⁶. Asimismo, la inteligencia artificial permite integrar datos multi-ómicos en patologías como por ejemplo la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, en las que se han detectado alteraciones en rutas metabólicas, firmas génicas específicas y mecanismos de estrés oxidativo, que permitirán la identificación de biomarcadores relevantes y dianas terapéuticas²⁷. Otro ejemplo del potencial de estas herramientas en el estudio de IMID es su aplicación en aproximaciones de aleatorización mendeliana^{bb} a partir de datos genéticos a gran escala. De esta manera, ha sido posible inferir relaciones causales entre enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal^{cc}, la colitis ulcerosa y comorbilidades como la diabetes tipo I y la diabetes mellitus tipo 2, así como identificar factores genéticos compartidos que podrían orientar estrategias de reposicionamiento farmacológico y el desarrollo de terapias dirigidas²⁵.

^p La secuenciación de ARN o RNA-seq es una técnica de secuenciación que permite analizar el conjunto completo de moléculas de ARN de una muestra para identificar qué segmentos de ADN han sido transcritos y medir la expresión génica. ^q Tipo de leucocito caracterizado por la presencia de gránulos en su citoplasma que contienen enzimas y mediadores químicos esenciales para la respuesta inmunitaria. Representan una parte clave del sistema inmunológico innato y se clasifican en neutrófilos, eosinófilos y basófilos, según sus características funcionales y morfológicas. ^r Los interferones de tipo I (IFN) son citocinas que desempeñan funciones esenciales en la inflamación, la inmunorregulación, el reconocimiento de células tumorales y las respuestas de las células T. ^s Células sanguíneas precursoras inmaduras, derivadas de los linfocitos B activados, que se diferencian en células plasmáticas maduras para producir anticuerpos. Son proliferativos, presentan un mayor tamaño y suelen encontrarse en niveles bajos en sangre, aumentando en infecciones o neoplasias. ^t Enfermedad inmunomediada frecuente y recurrente, que se manifiesta principalmente por lesiones cutáneas en forma de placas eritematosas bien delimitadas, habitualmente cubiertas por escamas blanquecinas. ^u Las proteínas de la familia S100 son un grupo de proteínas pequeñas fijadoras de calcio que participan en la regulación de la homeostasis celular y de la respuesta inmunitaria, actuando como mediadores de procesos inflamatorios tanto dentro como fuera de la célula. ^v El óxido de trimetilamina (TMAO) es un compuesto orgánico producido por enzimas hepáticas y también como subproducto del metabolismo microbiano intestinal. En la literatura se ha descrito ampliamente una conexión entre la TMAO producida por el microbioma intestinal y el riesgo de padecer varias enfermedades crónicas. ^w La betaína es un derivado metilado de la glicina que actúa como donador de grupos metilo y osmoprotector celular, participando en el metabolismo de la homocisteína y de la colina. ^x La ADMA (dimetilarginina asimétrica) es un metabolito endógeno derivado de la metilación de residuos de arginina que inhibe la síntesis de óxido nítrico y se considera un marcador de disfunción endotelial. ^y Enfermedad autoinmune en la que la inflamación persistente de la membrana sinovial provoca daño progresivo en las articulaciones. ^z Tejido conjuntivo especializado que reviste la cara interna de las articulaciones móviles, cuyas funciones son la producción de líquido sinovial, la nutrición del cartilago, la eliminación de desechos metabólicos y la protección inmunológica. ^{aa} Una rama de la inteligencia artificial que permite a las máquinas aprender a partir de nodos que emulan neuronas. Las redes neuronales se entrenan utilizando grandes cantidades de datos de los que extraen patrones para hacer predicciones. ^{ab} Método epidemiológico que utiliza variantes genéticas conocidas para determinar si un factor de riesgo modificable causa realmente una enfermedad, en lugar de solo estar asociado a ella. ^{ac} La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que comprende la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU), es una alteración inflamatoria, recurrente-remite y crónica del tracto digestivo.

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

La Medicina Personalizada de Precisión también aspira a **anticipar el desarrollo de enfermedades o la aparición de brotes, y a guiar intervenciones más tempranas a partir de imágenes médicas, información genómica o la aplicación de herramientas bioinformáticas.**

Por ejemplo, en artritis reumatoide se están desarrollando modelos predictivos que combinan la información de técnicas de imagen sobre síntomas musculoesqueléticos sugestivos y hallazgos de inflamación subclínica para identificar individuos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad antes de que aparezca. Además, la combinación de esta información con la presencia de autoanticuerpos permitirá estimar la probabilidad y el momento de progresión de la enfermedad. Estos avances pueden emplearse para establecer estrategias para retrasar el inicio del brote o reducir la inflamación y los síntomas iniciales^{21,28}.

Otro sistema potencialmente útil para predecir brotes de artritis reumatoide, semanas antes de que se manifiesten clínicamente, es con estudios longitudinales para la identificación de células mesenquimales preinflamatorias, o PRIME, que presentan un perfil transcriptómico enriquecido en genes asociados a organización de la matriz extracelular, desarrollo del cartílago y morfogénesis tisular. Se ha observado que estas células aumentan transitoriamente en sangre una a dos semanas antes del inicio clínico de un brote de artritis reumatoide y disminuyen durante el brote, sugiriendo que migran hacia la sinovial inflamada, donde contribuyen al proceso inflamatorio articular. Este enfoque sugiere que el análisis longitudinal de la expresión génica en sangre periférica permite identificar cambios moleculares y celulares que preceden al inicio clínico del brote, aportando una base para la predicción temprana de los brotes en artritis reumatoide²⁹, lo que podría facilitar intervenciones más precoces.

También se pueden aplicar herramientas basadas en la inteligencia artificial para desarrollar modelos predictivos en estas patologías. En artritis reumatoide, se han desarrollado redes neuronales convolucionales para detectar inflamación subclínica en radiografías, ecografías o resonancias magnéticas, así como modelos de aprendizaje automático supervisado^{dd} que integran datos clínicos,

serológicos y multi-ómicos para predecir progresión, brotes o respuesta terapéutica, lo que puede facilitar intervenciones más precoces. Por otro lado, se han desarrollado modelos de aprendizaje automático y aprendizaje profundo aplicados a datos multi-ómicos, serológicos y de monitorización en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Estos modelos permiten anticipar brotes y guiar la toma de decisiones para establecer intervenciones más tempranas en pacientes de alto riesgo²⁷. En otras IMID, como la enfermedad inflamatoria intestinal, se han desarrollado modelos basados en el análisis del microbioma intestinal y técnicas de aprendizaje automático que permiten identificar individuos con alto riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn^{ee} antes del inicio clínico. Estos modelos, validados en cohortes prospectivas de individuos sanos con riesgo familiar, han permitido detectar poblaciones microbianas asociadas al desarrollo futuro de la enfermedad con varios años de antelación, abriendo la puerta a estrategias de prevención e intervención temprana³⁰.

DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN

La Medicina Personalizada de Precisión está impulsando un cambio en el diagnóstico y la estratificación de las IMID, al incorporar herramientas capaces de **capturar la heterogeneidad biológica subyacente a estas patologías.** En este sentido, están emergiendo **nuevas aproximaciones que integran información molecular y de imagen avanzada para identificar mecanismos patogénicos dominantes, caracterizar subgrupos de pacientes y mejorar la precisión diagnóstica.**

Por ejemplo, para el diagnóstico de enfermedades cutáneas inflamatorias se ha realizado la **comparación cruzada de perfiles de expresión de múltiples enfermedades** como la psoriasis, para identificar módulos genéticos^{ff} que definen vías inmunitarias relevantes. Se han identificado siete módulos funcionales relacionados con la activación de vías inmunológicas en las que participan linfocitos Th17, Th2, Th1, interferón tipo I, neutrófilos, macrófagos y eosinófilos. Estos módulos no representan biomarcadores aislados, sino patrones integrados de respuesta inmune, que permiten establecer cuál es la vía patogénica dominante en cada paciente y así identificar entre patologías clínicamente y anatomo-patológicamente ambiguas,



como eritrodermias o exantemas indeterminados, de manera más precisa que otros enfoques convencionales de diagnóstico³¹.

Por otro lado, en el diagnóstico de algunas IMID como la artritis reumatoide, es posible **aplicar técnicas de imagen molecular de precisión** como la tomografía por emisión de positrones (PET) con diferentes trazadores como los dirigidos a la proteína de activación de los fibroblastos (FAP)⁹⁹. La imagen molecular de precisión se basa en el uso de trazadores que se unen a dianas celulares o moleculares concretas, permitiendo visualizar *in vivo* procesos patológicos definidos más allá de la inflamación inespecífica. En este caso, el trazado con inhibidores de FAP usando PET (FAPI-PET) ha permitido identificar la activación del estroma mesenquimal, un proceso central en enfermedades caracterizadas por fibrosis, hiperplasia sinovial o anquilosis³². Combinando la PET convencional con el trazador flúor-18 fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) y este marcador, es posible diferenciar la actividad inflamatoria, del remodelado tisular y activación de fibroblastos, responsables de la progresión de la fibrosis, cuya orientación terapéutica es diferente.

Por último, la aplicación de la **radiómica** (para más información ver [Informe Anticipando sobre Radiómica](#)) a imágenes de resonancia magnética en combinación con métodos de inteligencia artificial permite detectar, de manera precoz y no invasiva, afectaciones en la cadera en la espondilitis anquilosante¹⁰⁰. De esta manera, es posible de detectar cambios subclínicos antes de que sean evidentes mediante la evaluación visual convencional, lo que puede facilitar intervenciones más tempranas, reducir el riesgo de progresión y mejorar los resultados a largo plazo²⁵.

TRATAMIENTO

Los avances en el tratamiento de las IMID reflejan una **transición hacia un abordaje más preciso y basado en mecanismos moleculares**, hacia el **uso de herramientas de estratificación inmunológica y transcriptómica para guiar la selección terapéutica**, y la irrupción de **terapias celulares avanzadas con potencial de modificar el curso de la enfermedad**, como el uso de ácidos nucleicos o terapias celulares.

Una aproximación innovadora es la de las **terapias basadas en ácidos nucleicos**, orientadas a **modular**

de forma directa rutas inmunes patogénicas a nivel molecular. Estas terapias permiten regular selectivamente la expresión de genes clave implicados en la inflamación mediante distintas clases de ácidos nucleicos, como ARN pequeño interferente (siRNA), microARN, ARN mensajero (mRNA), oligonucleótidos antisentido y ADN plasmídico. Un ejemplo es la inhibición de la vía proinflamatoria mediada por TNF- α , donde el uso de siRNA dirigidos contra TNF- α reduce la activación de la vía posterior como la del factor de transcripción NF- κ B, lo que se traduce en una disminución de la producción de citocinas inflamatorias y en la atenuación del daño tisular en modelos de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis¹⁰¹. De forma complementaria, se están desarrollando estrategias de activación controlada de rutas inmunorreguladoras, como la administración de mRNA codificante de IL-22, que incrementa la señalización reparadora en el epitelio intestinal y favorece la regeneración de la barrera mucosa en modelos de colitis. Estos ejemplos ilustran cómo los ácidos nucleicos pueden emplearse tanto para silenciar ejes inflamatorios dominantes como para potenciar vías inmunes protectoras, dependiendo del contexto patológico³³.

Por otro lado, el **inmunoperfilado celular de alta dimensión** consiste en la caracterización simultánea de múltiples poblaciones inmunes y de sus estados de activación a nivel de célula individual, mediante técnicas como la citometría de flujo espectral, la citometría de masas y la transcriptómica unicelular. Este abordaje ha permitido identificar patrones de activación inmunitaria en enfermedades reumáticas que se asocian tanto a mecanismos patogénicos dominantes como a respuestas diferenciales a tratamientos específicos. En artritis reumatoide, por ejemplo, la expansión de poblaciones como las células T colaboradoras periféricas (Tph) y células T cooperadoras foliculares (Tfh)¹⁰² se asocia a una mejor respuesta a terapias que bloquean la coestimulación de células T, mientras que determinados perfiles de células B se relacionan con la respuesta a terapias de depleción B³⁴.

En esta misma línea, el estudio del perfil molecular en biopsias sinoviales basales puede predecir de forma fiable la respuesta a diferentes terapias biológicas en artritis reumatoide. A partir del análisis de RNA-seq, es posible identificar firmas transcriptómicas específicas asociadas a la respuesta a inhibidores de TNF, inhibidores del receptor de IL-6 y terapias de depleción de células B. Esta

⁹⁹ Proteína expresada en fibroblastos activados durante inflamación crónica, fibrosis y reparación tisular, implicada en la remodelación de la matriz extracelular y en la regulación del microambiente inflamatorio. ¹⁰⁰ La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones de la columna vertebral y la pelvis, causando dolor y rigidez. ¹⁰¹ La psoriasis es una afectación cutánea inflamatoria que provoca enrojecimiento, escamas plateadas e irritación de la piel. ¹⁰² Las células T auxiliares colaboradoras (Tph) y las células T cooperadoras foliculares (Tfh), constituyen una subpoblación especializada de linfocitos T CD4+ con capacidad para asistir a los linfocitos B e inducir la producción de anticuerpos¹⁰³.

información combinada con modelos de aprendizaje automático permite predecir la respuesta clínica a las 16 semanas y aplicar un algoritmo de decisión terapéutica para asignar a cada paciente el tratamiento más eficaz o identificar perfiles con baja probabilidad de respuesta³⁵.

Por último, se está avanzando en el desarrollo de **terapias avanzadas** en el campo de las IMID con las terapias celulares. Las terapias basadas en el uso de células T con receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) son aquellas basadas en el uso de linfocitos T del propio paciente, que son modificados genéticamente *ex vivo* para expresar un receptor capaz de reconocer de forma específica antígenos presentes en células patogénicas y producir su depleción. La aplicación de CAR-T dirigidos a linfocitos B (CD19) o plasmáticas (BCMA) se está explorando principalmente en IMID mediadas por autoanticuerpos, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la artritis reumatoide, las miopatías inflamatorias, miastenia gravis, la neuromielitis óptica, y las vasculitis asociadas a ANCA, entre otras, con resultados clínicos preliminares que incluyen remisión clínica, seroconversión^{kk} de autoanticuerpos y reducción o retirada de la inmunosupresión convencional³⁶.

SEGUIMIENTO

En cuanto al seguimiento de las IMID, la **monitorización** de estas enfermedades está evolucionando hacia **modelos más precisos gracias a biomarcadores longitudinales^{ll}, nuevas técnicas de imagen e inteligencia artificial**.

En este contexto, la combinación de datos clínicos y moleculares ha demostrado su utilidad para anticipar **cambios en la actividad de la enfermedad durante el ajuste terapéutico**. Por ejemplo, se están desarrollando modelos predictivos para el seguimiento longitudinal en pacientes con artritis reumatoide para la optimización o reducción de fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Estos modelos integran biomarcadores clínicos y moleculares, permitiendo identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída e individualizar las decisiones de desescalado terapéutico³⁷.

También se está trabajando en el desarrollo de herramientas basadas en inteligencia artificial para predecir y prevenir la reactivación de la artritis reumatoide en pacientes en remisión. Estos modelos integran datos clínicos, de imagen y multi-ómicas del tejido sinovial y sangre periférica para predecir de manera individualizada el riesgo de brote debido a que, en base a los estudios recientes de transcriptómica unicelular y espacial, se puede destacar que los pacientes en remisión clínica y ecográfica pueden mantener inflamación residual a nivel tisular, con perfiles celulares específicos que se asocian de forma consistente con recaída tras la retirada o reducción del tratamiento. Además, un aspecto clave es el enfoque explicable de estos modelos, que permite identificar las características biológicas subyacentes a cada predicción, aumentando su interpretabilidad clínica³⁸.

Asimismo, en otras IMID como la esclerosis múltiple, el seguimiento de la enfermedad está evolucionando mediante el uso de biomarcadores moleculares cuantificables en sangre, como los neurofilamentos de cadena ligera (NfL). Este biomarcador, que refleja el daño neuroaxonal, permite monitorizar de forma longitudinal la actividad de la enfermedad, detectar inflamación subclínica y evaluar la respuesta al tratamiento. La medición seriada en sangre de NfL, en combinación con técnicas de imagen como la resonancia magnética, facilita un seguimiento más preciso y personalizado, permitiendo adaptar las decisiones terapéuticas en función de la actividad biológica individual de cada paciente³⁹.

APLICACIONES EN PATOLOGÍAS CON COMPONENTE INMUNE Y/O INFLAMATORIO

Cabe destacar que, al margen de las enfermedades que puedan clasificarse como IMID, existen otras patologías en las que el sistema y la respuesta inmune juegan un papel fundamental. El conocimiento de las implicaciones de este papel puede suponer un cambio de paradigma en sus abordajes.

- En el **ámbito cardiovascular**, la arteriosclerosis presenta un componente inflamatorio bien establecido desde hace décadas. La respuesta inmune, tanto



- innata como adaptativa, desempeña un papel importante en su inicio y progresión, y biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) permiten evaluar el riesgo y la actividad inflamatoria asociada. Además, diversos ensayos clínicos han demostrado que modular este componente con terapias antiinflamatorias reduce la progresión, independientemente de los tratamientos clásicos para reducir el colesterol o mejorar la función arterial⁴⁰.
- En el **cáncer**, la inflamación crónica puede inducir ciertos tipos de tumores, y la inflamación en el microambiente tumoral resulta perjudicial tanto para la eficacia de la respuesta inmune antitumoral como para el control del crecimiento tumoral. Este fenómeno se ha puesto especialmente de manifiesto con la llegada de la inmunoterapia ya que, aunque estas estrategias buscan activar el sistema inmune para atacar al tumor, la inflamación local persistente puede limitar su efectividad y facilitar la resistencia tumoral⁴¹.
 - El **envejecimiento** representa otro escenario donde la inflamación adquiere un papel clave. Las células envejecidas o senescentes liberan mediadores proinflamatorios que generan un estado de inflamación crónica de bajo grado conocido como “*inflammaging*”. Este fenómeno contribuye al aumento de la fragilidad, a la aparición de enfermedades asociadas a la edad (tradicionalmente etiquetadas como “degenerativas”) y también a la mayor prevalencia y gravedad de enfermedades inflamatorias en personas mayores como artritis o lupus. Cuando los mecanismos inmunitarios encargados de eliminar células dañadas fallan, estas células senescentes pueden acumularse y favorecer tanto procesos inflamatorios como la aparición de células con potencial oncogénico⁴².
 - En el contexto de las **infecciones**, la inflamación desempeña una función esencial para contener y eliminar patógenos. Sin embargo, cuando esta respuesta es excesiva o descontrolada, puede convertirse en una de las principales causas de daño tisular. La pandemia de COVID-19 puso de manifiesto este fenómeno, donde la inflamación exagerada contribuye al daño pulmonar grave, por lo que se emplean terapias antiinflamatorias específicas en su abordaje⁴³.
 - En **patologías musculoesqueléticas**, como la artrosis, la inflamación también interviene y se reconoce como un proceso fisiopatológico clave en su desarrollo. Gracias a la Medicina Personalizada de Precisión, ha sido posible profundizar en la comprensión de los fenotipos dinámicos de las células inmunitarias, en particular de los macrófagos, en esta patología. Además, se han establecido asociaciones clínicas entre la inflamación articular con un mayor dolor y una progresión de la enfermedad, lo que apunta a la inflamación intraarticular como una diana terapéutica en este ámbito⁴⁴.
 - Por último, en algunos **trastornos neuropsiquiátricos**, como la depresión, la inflamación sistémica de bajo grado puede aumentar la susceptibilidad a la enfermedad o agravar sus síntomas. En este contexto, se ha descrito que niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), incluso en rangos modestos (≥ 3 mg/L), están presentes en una proporción significativa de pacientes con depresión y se asocian a presentaciones clínicas específicas, como la anhedonia y los síntomas atípicos⁴⁵.

INMUNIDAD E INFLAMACIÓN EN LA MEDICINA DEL FUTURO





RETOS

A pesar de los avances científicos y tecnológicos alcanzados en el campo de la Medicina Personalizada de Precisión, su aplicación sistemática en IMID se enfrenta a múltiples desafíos. A continuación, se exponen los retos identificados, clasificados en tres subapartados según el ámbito afectado.

RETOS DE INVESTIGACIÓN

- **Complejidad biológica de las IMID y heterogeneidad inmunopatogénica.** El sistema inmunológico está formado por una gran variedad de células y moléculas que varían en su localización y producción a lo largo del tiempo en respuesta a diversos estímulos. Esto dificulta profundizar en el conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos que pueden dar lugar a las IMID, y por tanto a la identificación de estrategias diagnósticas y terapéuticas en este campo.
- **Falta de validación de biomarcadores moleculares en IMID.** El uso de tecnologías de alto rendimiento para la identificación de biomarcadores arroja un elevado número de candidatos. Este número es especialmente elevado en las IMID debido a la gran diversidad de tipos celulares y moléculas implicadas en la respuesta inmune. A pesar de ello, la mayoría de estos no logran superar las distintas fases necesarias para su implementación en la práctica clínica. Este proceso incluye la validación analítica (reproducibilidad, precisión y robustez de la medición), la validación clínica (capacidad para predecir, diagnosticar o estratificar pacientes de forma fiable) y la validación desde el punto de vista regulatorio, que exige evidencia sólida de utilidad clínica.
- **Insuficiente evidencia comparativa entre fármacos.** En el contexto de las IMID, existen múltiples

terapias dirigidas frente a las mismas dianas y la información para seleccionar la opción más adecuada desde el inicio es insuficiente. Esto se traduce en un abordaje terapéutico basado en ensayo y error, retrasando la optimización y la personalización del tratamiento de los pacientes.

- **Escasa financiación e incentivos orientados a proyectos de largo recorrido en el ámbito público respecto a las IMID.** Esto abarca desde el descubrimiento de potenciales dianas hasta el desarrollo de nuevas estrategias para la aproximación clínica de las IMID. Actualmente, en el contexto público se favorecen estudios exploratorios de corta duración frente a iniciativas estructuradas con impacto real en la práctica asistencial de las IMID.

RETOS TECNOLÓGICOS

- **Limitada capacidad de análisis e integración de grandes volúmenes de datos.** La enorme complejidad del sistema inmunitario en las IMID dificulta la consolidación de la información clínica, molecular, genética y de imagen que ofrece la Medicina Personalizada de Precisión. Esta integración efectiva requiere infraestructuras interoperables, estándares compartidos y herramientas analíticas avanzadas que aún no están plenamente desarrolladas ni implementadas de forma homogénea en el sistema sanitario. Esto provoca una adopción fragmentada y desigual de las nuevas tecnologías. Asimismo, la implementación generalizada de herramientas como la inteligencia artificial aún requiere de una validación mucho más estricta en cohortes de pacientes extensas y en entornos clínicos reales.

- **Escasa incorporación de perfiles profesionales clave.** La limitada integración de perfiles clave, como bioinformáticos o científicos de datos constituye una barrera significativa para el aprovechamiento pleno de los datos generados sobre las IMID. La creciente disponibilidad de datos complejos y heterogéneos requiere capacidades avanzadas para su procesamiento, integración e interpretación tanto en el ámbito de la investigación como de la práctica clínica. La ausencia de estos perfiles en estos ámbitos, entre otros, limita la explotación efectiva de estos datos y reduce el potencial de herramientas como la inteligencia artificial.

RETOS DE LA IMPLEMENTACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- **Insuficiente traslación del conocimiento generado en investigación a la práctica clínica.** Aunque la investigación en IMID es activa y ha permitido identificar numerosas asociaciones moleculares, dianas terapéuticas y biomarcadores potenciales, gran parte de estos hallazgos permanecen en el ámbito académico sin llegar a consolidarse como herramientas clínicas útiles. Esta falta de transferencia de conocimiento retrasa la validación y adopción de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, lo que dificulta la implementación de innovaciones en la práctica clínica y reduce el impacto de los avances científicos en el campo de las IMID.
- **Ausencia de herramientas precisas y validadas para predecir la respuesta terapéutica.** Actualmente, la falta de biomarcadores y modelos predictivos

robustos que permitan anticipar la respuesta individual a los tratamientos mantiene la dependencia de un abordaje basado en ensayo y error a la hora de instaurar un tratamiento en IMID. Aunque este enfoque ha demostrado ser globalmente eficaz en el control de muchas enfermedades, resulta ineficiente ya que retrasa la identificación de la terapia más adecuada para cada paciente y limita la personalización del tratamiento. Como consecuencia, los pacientes pueden estar expuestos durante periodos prolongados a terapias ineficaces o subóptimas, aumentando el riesgo de efectos adversos, la progresión de la enfermedad y el uso ineficiente de los recursos sanitarios.

- **Falta de estructuras organizativas específicas.** La ausencia de estructuras organizativas claras y consolidadas que impulsen la implementación de los avances de Medicina Personalizada de Precisión en el campo de las IMID constituye una barrera relevante. A diferencia de otros países europeos, donde existen estrategias nacionales, redes de referencia y marcos regulatorios bien definidos, la integración de estos enfoques en la práctica asistencial sigue siendo limitada, fragmentada y heterogénea.
- **Incorporación limitada de nuevas tecnologías asociadas a la Medicina Personalizada de Precisión de manera sostenible.** Esta limitación condiciona la adopción real de las aplicaciones de Medicina Personalizada de Precisión en el campo de las IMID fuera de entornos altamente especializados. Esto refuerza la necesidad de incorporar tecnologías ómicas, biomarcadores, la inteligencia artificial o herramientas digitales que aporten un beneficio clínico claro para el diagnóstico, la estratificación y la selección terapéutica de los pacientes con IMID.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La inmunidad y la inflamación son procesos biológicos sometidos a un balance complejo que permite su activación controlada, siendo su desregulación el mecanismo común subyacente a las IMID. Estas patologías, generalmente crónicas, como la artritis reumatoide, el lupus o la psoriasis, se caracterizan por una elevada heterogeneidad biológica y la ausencia de tratamientos curativos, lo que ha llevado históricamente a un abordaje terapéutico dirigido a modular de forma general los mecanismos inmunológicos alterados.

En este contexto, el abordaje clínico convencional continúa basado en un modelo de “ensayo y error”, condicionado por la falta de biomarcadores capaces de predecir la respuesta individual al tratamiento. Frente a ello, la Medicina Personalizada de Precisión se posiciona como un enfoque clave para mejorar la predicción individual y reducir la incertidumbre terapéutica en enfermedades de curso clínico altamente variable. Los avances recientes en tecnologías ómicas están permitiendo identificar firmas moleculares y subgrupos biológicos de pacientes, mientras que herramientas bioinformáticas e inteligencia artificial facilitan la integración de datos clínicos y moleculares para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la estratificación terapéutica. Asimismo, las técnicas avanzadas de imagen molecular, como el PET o la radiómica, y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, incluyendo estrategias basadas en ácidos nucleicos o inmunoperfilado, están contribuyendo a una mejor caracterización y manejo de estas enfermedades, aunque su implementación sistemática en la práctica clínica aún es limitada.

RECOMENDACIONES

- **Impulsar un modelo estructurado que conecte investigación y práctica clínica en IMID.** Se recomienda establecer marcos organizativos que guíen de forma explícita el recorrido completo desde el descubrimiento científico hasta la validación, regulación e implementación clínica de biomarcadores y herramientas de precisión, facilitando su integración real en los circuitos asistenciales. Asimismo, resulta clave implementar mecanismos de protección y transferencia tecnológica desde fases tempranas para maximizar el impacto de los hallazgos científicos.
- **Generar evidencia clínica robusta para la personalización terapéutica en el campo de las IMID.** Se recomienda promover estudios que permitan avanzar hacia una selección más precisa y personalizada del tratamiento de las IMID como, por ejemplo, para el desarrollo de estrategias de estratificación del riesgo global que integren la actividad de la enfermedad, las comorbilidades y los perfiles de seguridad terapéutica.
- **Reforzar la colaboración entre investigación, industria y sistema sanitario en el ámbito de las IMID.** Es necesario promover iniciativas colaborativas estables en el campo de las IMID, incluyendo modelos de cofinanciación público-privada, que permitan una mejor traslación del conocimiento a soluciones aplicables.
- **Fomentar la transversalidad en el abordaje de las IMID.** La aplicación de la Medicina Personalizada de

Precisión en IMID exige una evolución en la organización asistencial, promoviendo una mayor transversalidad entre especialidades clínicas y grupos de investigación, lo que permitiría abordar estas enfermedades desde una perspectiva integradora basada en mecanismos compartidos, en lugar de enfoques fragmentados por órgano. De esta manera, se podrán aplicar estrategias que integren la evidencia científica con el perfil global del paciente con IMID, incluyendo variables clínicas, moleculares y contextuales, aplicando de forma sistemática modelos como el “*treat-to-target*”.

- **Incorporar la perspectiva y los resultados reportados por los pacientes en el abordaje de las IMID.** La personalización del abordaje de las IMID requiere integrar, junto con la información clínica y molecular, la experiencia, las necesidades y las preferencias de los pacientes. Para ello, es necesario promover el uso de medidas de resultados reportados por los pacientes (PROMs) y de experiencia reportada por los pacientes (PREMs), que permitan evaluar dimensiones clave como la calidad de vida o la carga de la enfermedad. La incorporación de esta información puede resultar clave tanto para el desarrollo de nuevas estrategias como en la toma de decisiones compartida.
- **Establecer sistemas y programas de formación en Medicina Personalizada de Precisión.**

Se recomienda impulsar la formación en Medicina Personalizada de Precisión tanto en la educación universitaria como en la formación continuada, que incluya temáticas relacionadas con las IMID.

- **Desarrollar sistemas de evaluación de tecnologías sanitarias.** De cara a favorecer la incorporación en la práctica clínica de los desarrollos y las aplicaciones de Medicina Personalizada de Precisión que puedan implementarse en el campo de las IMID, se necesitan sistemas de evaluación que orienten la adopción de estas estrategias considerando aspectos de eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario. Estos sistemas permitirán además superar el enfoque tradicional muy consolidado y el escepticismo sobre el valor clínico del nuevo conocimiento, facilitando así la adopción de estos enfoques en la práctica clínica
- **Garantizar un acceso equitativo a las herramientas de Medicina Personalizada de Precisión en IMID.** Es necesario asegurar la disponibilidad de tecnologías diagnósticas, biomarcadores, herramientas digitales y sistemas de apoyo a la decisión en todo el sistema sanitario para su uso y aplicación en el campo de las IMID, evitando su concentración en centros altamente especializados y favoreciendo una implementación homogénea.

BIBLIOGRAFÍA

1. McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nature Reviews Immunology*. *Nature Research*; 2021. p. 680-6. doi:10.1038/s41577-021-00603-1 PubMed PMID: 34518662.
2. Sistema Inmunitario: definición médica | Diccionario CUN [Internet]. [citado 27 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/sistema-inmunitario>
3. Kaushik D, Xu B, Kumar M. Biomarkers in immunology: Their impact on immune function and response. *Adv Biomark Sci Technol*. 2025;7:95-110. doi:10.1016/j.abst.2025.03.001
4. Qué es respuesta inmunitaria. Diccionario médico. Clínica U. Navarra [Internet]. [citado 27 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/respuesta-inmunitaria>
5. Qué es el HLA. Diccionario médico. Clínica U. Navarra [Internet]. [citado 27 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hla>
6. Molina JC, Guerrero-Morán JD, González-Espinosa C. Alcohol: Immunomodulatory Effects and Cancer. *Rev Invest Clin*. 2023;75(3):129-42. doi:10.24875/RIC.23000116 PubMed PMID: 37441764.
7. Células T reguladoras (Tregs) | British Society for Immunology [Internet]. [citado 5 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/celulas-t-reguladoras-tregs>
8. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezme MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*. *Veterinary World*; 2018. p. 627-35. doi:10.14202/vetworld.2018.627-635 PubMed PMID: 29915501.
9. Lluís Puig. LA PREVALENCIA DE DIEZ ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS (IMID) EN ESPAÑA. Asistencia Sanitaria. Dirección General. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. España [Internet]. Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. España; 2019. Disponible en: www.msc.es/resp
10. Keita K. Immunogenetic and Clinico-Epidemiology Classification of Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs): What Internists and Rheumatologists Need to Know? *Saudi Journal of Medicine*. 14 de enero de 2026;11(01):26-37. doi:10.36348/sjm.2026.v11i01.005
11. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0030297 PubMed PMID: 16942393.
12. Fenton KA, Pedersen HL. Advanced methods and novel biomarkers in autoimmune diseases a review of the recent years progress in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Medicine*. *Frontiers Media SA*; 2023. doi:10.3389/fmed.2023.1183535
13. AMP® Autoimmune & Immune-Mediated Diseases | FNIH [Internet]. [citado 28 de abril de 2026]. Disponible en: <https://fnih.org/our-programs/accelerating-medicines-partnership-amp/amp-autoimmune-immune-mediated-diseases/>
14. Innovative Health Initiative | IHI Innovative Health Initiative [Internet]. [citado 28 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.ih.europa.eu/>
15. 3TR [Internet]. [citado 28 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.3tr-imi.eu/>
16. Doctis [Internet]. [citado 28 de abril de 2026]. Disponible en: <https://doctis.eu/>
17. Ricors Rei [Internet]. [citado 28 de abril de 2026]. Disponible en: <https://ricors-rei.net/>
18. IMID-Biobank | VHIR - Vall d'Hebron Institut de Recerca [Internet]. [citado 28 de abril de 2026]. Disponible en: <https://vhir.vallhebron.com/en/research-support/biobank/collections/imid-biobank>
19. David T, Ling SF, Barton A. Genetics of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 10 de julio de 2018;193(1):3-12. doi:10.1111/cei.13101
20. Fasano S, Milone A, Nicoletti GF, Isenberg DA, Ciccia F. Precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. *Nature Research*; 2023. p. 331-42. doi:10.1038/s41584-023-00948-y PubMed PMID: 37041269.
21. Castellini-Pérez O, Povedano E, Barturen G, Martínez-Bueno M, Iakovliev A, Kerick M, et al. Molecular subtypes explain lupus epigenomic heterogeneity unveiling new regulatory genetic

- risk variants. *NPJ Genom Med.* 1 de diciembre de 2024;9(1). doi:10.1038/s41525-024-00420-0
22. De Jong E, Bosco A. Unlocking immune-mediated disease mechanisms with transcriptomics. *Biochemical Society Transactions.* Portland Press Ltd; 2021. p. 705-14. doi:10.1042/BST20200652 PubMed PMID: 33843974.
 23. Radulska A, Pelikant-Matecka I, Jendernalik K, Dobrucki IT, Kalinowski L. Proteomic and Metabolomic Changes in Psoriasis Preclinical and Clinical Aspects. *International Journal of Molecular Sciences.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/ijms24119507 PubMed PMID: 37298466.
 24. Zhang F, Wei K, Slowikowski K, Fonseka CY, Rao DA, Kelly S, et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat Immunol.* 1 de julio de 2019;20(7):928-42. doi:10.1038/s41590-019-0378-1 PubMed PMID: 31061532.
 25. Zhou XJ, Laouar Y, Tsoi LC. Editorial: Community series in towards precision medicine for immune-mediated disorders: advances in using big data and artificial intelligence to understand heterogeneity in inflammatory responses, volume II. *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media SA; 2025. doi:10.3389/fimmu.2025.1553004 PubMed PMID: 39877132.
 26. Li H, Yu Z, Du F, Song L, Gao Y, Shi F. sscNOVA: a semi-supervised convolutional neural network for predicting functional regulatory variants in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 6 de febrero de 2024;15:1323072. doi:10.3389/FIMMU.2024.1323072/TEXT PubMed PMID: 38380333.
 27. Aldhuaina K, Gupta D, Bashir U, Nnap LM, Rawat A, Dolphin J, et al. Artificial Intelligence in Rheumatology: Clinical Applications in Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, and Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus.* 13 de diciembre de 2025. doi:10.7759/cureus.99108
 28. O'Neil LJ, Alpizar-Rodríguez D, Deane KD. Rheumatoid Arthritis: The Continuum of Disease and Strategies for Prediction, Early Intervention, and Prevention. *Journal of Rheumatology.* 2024. p. 337-49. doi:10.3899/jrheum.2023-0334 PubMed PMID: 38224993.
 29. Orange DE, Yao V, Sawicka K, Fak J, Frank MO, Parveen S, et al. RNA Identification of PRIME Cells Predicting Rheumatoid Arthritis Flares. *New England Journal of Medicine.* 16 de julio de 2020;383(3):218-28. doi:10.1056/nejmoa2004114 PubMed PMID: 32668112.
 30. Raygoza Garay JA, Turpin W, Lee SH, Smith MI, Goethel A, Griffiths AM, et al. Gut Microbiome Composition Is Associated With Future Onset of Crohn's Disease in Healthy First-Degree Relatives. *Gastroenterology.* 1 de septiembre de 2023;165(3):670-81. doi:10.1053/j.gastro.2023.05.032 PubMed PMID: 37263307.
 31. Seremet T, Di Domizio J, Girardin A, Yatim A, Jenelten R, Messina F, et al. Immune modules to guide diagnosis and personalized treatment of inflammatory skin diseases. *Nature Communications.* 1 de diciembre de 2024;15(1). doi:10.1038/s41467-024-54559-6 PubMed PMID: 39695162.
 32. Kuwert T, Schmidkonz C, Prante O, Schett G, Ramming A. FAPI PET Opens a New Window to Understanding Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Journal of Nuclear Medicine.* 1 de agosto de 2022;63(8):1136-7. doi:10.2967/jnumed.122.263922 PubMed PMID: 35393350.
 33. Xu L, Shao Z, Fang X, Xin Z, Zhao S, Zhang H, et al. Exploring precision treatments in immune-mediated inflammatory diseases: Harnessing the infinite potential of nucleic acid delivery. *Exploration.* John Wiley and Sons Inc; 2025. doi:10.1002/EXP.20230165
 34. Rao DA. Immune-cell profiling to guide stratification and treatment of patients with rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology.* Nature Research; 2025. p. 657-70. doi:10.1038/s41584-025-01291-0 PubMed PMID: 40890367.
 35. 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. *Nature Communications.* 1 de diciembre de 2025;16(1). doi:10.1038/s41467-025-60987-9 PubMed PMID: 40603860.
 36. Liang Z, Xie H, Wu D. Immune mediated inflammatory diseases: moving from targeted biologic therapy, stem cell therapy to targeted cell therapy. *Frontiers*



- in Immunology. *Frontiers Media SA*; 2025. doi:10.3389/fimmu.2025.1520063 PubMed PMID: 40260258.
37. Blanco FJ, Galindo L, Acasuso B, Balboa-Barreiro V, Cañete JD, Fernández-Gutiérrez B, et al. Clinical and molecular data to predict flares in DMARD optimization in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Rheumatology*. 1 de marzo de 2026;65(3). doi:10.1093/rheumatology/keag050 PubMed PMID: 41578952.
 38. Alivernini S, Cañete JD, Bacardit J, Kurowska-Stolarska M. Using explainable artificial intelligence to predict and forestall flare in rheumatoid arthritis. *Nature Medicine. Nature Research*; 2024. p. 925-6. doi:10.1038/s41591-024-02818-w PubMed PMID: 38361121.
 39. Centonze D, Di Sapio A, Brescia Morra V, Colombo E, Inglese M, Paolicelli D, et al. Steps toward the implementation of neurofilaments in multiple sclerosis: patient profiles to be prioritized in clinical practice. *Front Neurol*. 2025;16. doi:10.3389/fneur.2025.1571605
 40. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Arteriosclerosis e inflamación. Nuevos enfoques terapéuticos. *Med Clin (Barc)*. 25 de septiembre de 2020;155(6):256-62. doi:10.1016/J.MEDCLI.2020.04.024 PubMed PMID: 32571617.
 41. Wen Y, Zhu Y, Zhang C, Yang X, Gao Y, Li M, et al. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.*; 2022. doi:10.3389/fphar.2022.1040163
 42. Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human Inflammaging. *Gerontology*. 21 de agosto de 2019;65(5):495-504. doi:10.1159/000497375 PubMed PMID: 31055573.
 43. Wong RSY. Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. *Int J Clin Exp Pathol [Internet]*. 2021. Disponible en: www.ijcep.com/
 44. Knights AJ, Redding SJ, Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: The latest progress and ongoing challenges. *Curr Opin Rheumatol*. 1 de marzo de 2023;35(2):128-34. doi:10.1097/BOR.0000000000000923 PubMed PMID: 36695054.
 45. Lamers F. Targeting Inflammation: How Meta-Analysis Can Advance Precision Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. 1 de enero de 2026;183(1):10-2. doi:10.1176/APPI.AJP.20251108
 46. Zou X, Huo F, Sun L, Huang J. Peripheral helper T cells in human diseases. *Journal of Autoimmunity. Academic Press*; 2024. doi:10.1016/j.jaut.2024.103218 PubMed PMID: 38574420.

INMUNIDAD E INFLAMACIÓN EN LA MEDICINA DEL FUTURO





Informe Anticipando
Microbioma



Informe Anticipando
Medicina Preventiva Personalizada



Informe Anticipando
Biología de sistemas

2018



Informe Anticipando
Bioimpresión



Informe Anticipando
Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión



Informe Anticipando
Ciencias ómicas

2019



Informe Anticipando
Terapias Avanzadas: Terapia celular y Terapia Génica



Informe Anticipando
Inteligencia Artificial en salud: retos éticos y legales



Informe Anticipando
Exposoma

2020



Informe Anticipando
Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento



Informe Anticipando
Nanomedicina



Informe Anticipando
Epigenómica

2021



Informe Anticipando
Nucleoma 4D



Informe Anticipando
Radiómica



Informe Anticipando
Predicción de riesgo de enfermedad en poblaciones en la era de la Medicina Personalizada de Precisión

2022



Informe Anticipando
Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en Medicina Personalizada de Precisión



Informe Anticipando
Vacunas de Precisión



Informe Anticipando
Investigación Farmacológica en la era de la Medicina Personalizada de Precisión

2023



Informe Anticipando
Fenotipado de Precisión



Informe Anticipando
Tecnologías cuánticas en la medicina del futuro



Informe Anticipando
Nutrición de Precisión

2024



Informe Anticipando
Actividad Física en la medicina del futuro



Informe Anticipando
Salud Mental y Medicina Personalizada de Precisión



Informe Anticipando
Estrategias Antimicrobianas en la Medicina del Futuro

2025

