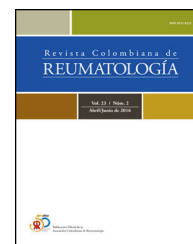




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Editorial

Modelos predictivos y biomarcadores en el lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico



Predictive models and biomarkers in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

Nuestro editor en jefe me solicitó hacer un editorial para el presente número de la revista. Este editorial busca resaltar y revisar la importancia del artículo «Predictores clínicos y serológicos de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico», que va a publicarse en la revista.

Como el tiempo otorgado para la elaboración de este escrito fue corto, y aunque he trabajado en el tema, para hacerlo de una manera más eficiente quise ayudarme de las nuevas herramientas de la inteligencia artificial (IA); por ello, este editorial se genera con la ayuda de ChatGPT.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad muy heterogénea en sus manifestaciones, entre las cuales se incluye una forma particularmente devastadora y también variable como lo es el LES neuropsiquiátrico (LESn), el cual se caracteriza por la presencia de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. La detección temprana y el tratamiento adecuado de estas manifestaciones son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes¹. En este sentido, los modelos predictivos y los biomarcadores han sido ampliamente evaluados y se han convertido en herramientas prometedoras para un diagnóstico más temprano y, posiblemente en un futuro, para la implementación de estrategias terapéuticas más precisas.

Los modelos predictivos son algoritmos o sistemas que utilizan datos clínicos y biológicos para predecir el riesgo de desarrollar una determinada enfermedad o complicación en individuos susceptibles. En el caso del LESn, los modelos predictivos pueden utilizarse para identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de presentar manifestaciones neuropsiquiátricas, lo que permitiría una intervención temprana y un enfoque terapéutico personalizado. Estos modelos pueden basarse en una combinación de factores genéticos,

biomarcadores, datos clínicos y características individuales del paciente.

Quevedo et al.², quienes utilizan algunas de las herramientas analíticas para la generación de modelos predictivos, presentan en su artículo un árbol de decisión basado en características clínicas como la alopecia no cicatrizal y la presencia de úlceras orales, junto con leucopenia y anticuerpos anti Ro, un modelo predictivo para LESn con una precisión del 75,6%, una sensibilidad del 57%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo (VPP) del 72% y un valor predictivo negativo (VPN) del 76%.

El artículo evalúa varias herramientas de análisis para la generación de modelos predictivos, y esto lo hace muy valioso, ya que motiva a los lectores a entender cómo la heterogeneidad del lupus, con sus múltiples manifestaciones, puede otorgarnos elementos para utilizarse como variables, las cuales en los modelos predictivos mostrarían asociaciones con ciertos desenlaces, con peso estadístico y capacidad de predicción.

La elección de la herramienta depende del problema específico, el tipo de datos y los objetivos del análisis. Es importante entonces seleccionar cuidadosamente la herramienta y aplicar las técnicas estadísticas apropiadas para construir modelos predictivos precisos y confiables.

Quevedo et al. evalúan varias herramientas, y al final presentan los datos en un árbol de decisión². Los árboles de decisión son representaciones gráficas de decisiones y sus posibles consecuencias. Son útiles para tareas de clasificación y regresión. Los modelos de árboles de decisión dividen los datos en función de diferentes atributos para crear ramas, que finalmente conducen a predicciones o decisiones³.

Los métodos estadísticos basados en árboles de decisión se consideran unos de los mejores y más utilizados para

analizar datos complejos. Estos métodos producen herramientas predictivas con alta precisión, estabilidad y facilidad de interpretación³.

La terminología de los árboles es gráfica: un árbol T tiene una raíz que es el nodo superior, y las observaciones se transmiten a lo largo del árbol; en cada uno de los nodos (también llamados hijos) se toman decisiones hasta que se alcanza un nodo terminal u hoja. Cada nodo no terminal (también llamado nodo interno) contiene una pregunta en la que se basa una división. Cada nodo terminal contiene la etiqueta de clase (para un problema de clasificación) o una respuesta promedio (para un problema de regresión de mínimos cuadrados). Los nodos en un árbol también pueden ser nodos de azar o probabilidad³.

Las herramientas estadísticas que utilizan estos árboles de decisión pueden basarse en el programa estadístico R, en el cual se encuentra la herramienta de *Machine Learning R* (mlr), uno de los tipos de inteligencia artificial, y paquetes como *Recursive Partitioning* (RPART) y *Random Forest* (Random Forest), para crear cada uno de los clasificadores³. Estas herramientas son utilizadas por Quevedo et al. en su artículo².

En dicho trabajo llaman la atención los marcadores serológicos utilizados, todos ellos más relacionados con otras manifestaciones en LES, pero no tan específicos para LESn. La disponibilidad de anticuerpos más específicos, como los anti NMDA, anti-P ribosomal, antiacuaporinas o antineuronales⁴, es muy restringida, pero sería interesante incluir estos marcadores en futuros modelos predictivos.

Se sabe que los biomarcadores son indicadores biológicos que se utilizan para evaluar la presencia o progresión de una enfermedad. En el LESn, estos pueden proporcionar información invaluable sobre la actividad y la gravedad de las manifestaciones neuropsiquiátricas. En la actualidad se han identificado varios biomarcadores potenciales, como ciertos anticuerpos específicos, citocinas inflamatorias y factores de crecimiento neuronal. Mediante proteómica se ha realizado también la búsqueda de biomarcadores proteicos en suero y líquido cefalorraquídeo con pequeños grupos de pacientes, pero queda pendiente su validación^{5,6}.

El reto mayor en LESn, que se evidencia también en el artículo de Quevedo et al.², es la variabilidad en las manifestaciones, ya que nos referimos a 19 síndromes establecidos según el Colegio Americano de Reumatología⁷, con posibles mecanismos fisiopatológicos diferentes, y diversos potenciales biomarcadores⁸. Pudiera ser más sencilla la predicción en manifestaciones explicables por anticuerpos antifosfolípidos, como los son la corea o la enfermedad isquémica del sistema nervioso, y no así para los cambios del ánimo, la cefalea u otras manifestaciones con poca claridad en su fisiopatología y aun sin biomarcadores específicos, por lo cual considero que el modelo predictivo puede ser más difícil cuando se unifican las diferentes manifestaciones y se trata de predecir un desenlace tan amplio (véase la tabla 2 del artículo de Quevedo et al.²).

La combinación de modelos predictivos y biomarcadores en el contexto del LESn puede tener un impacto significativo en la práctica clínica y la investigación. La capacidad de identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar

complicaciones neuropsiquiátricas y la utilización de biomarcadores para evaluar la actividad de la enfermedad podrían permitir intervenciones más tempranas y efectivas, lo que a su vez podría mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes⁵; sin embargo, es importante destacar que aún existen desafíos en el desarrollo y la implementación de estos modelos y biomarcadores en la práctica clínica. Se requiere una validación rigurosa y estudios adicionales para confirmar su utilidad clínica y establecer criterios estandarizados para su uso. Además, es fundamental abordar cualquier sesgo potencial en su desarrollo.

REFERENCIAS

1. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vílchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102780, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102780>.
2. Quevedo P, Robayo J, Guzmán C, Pérez P. Predictores clínicos y serológicos de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.10.005>.
3. Banerjee M, Reynolds E, Andersson HB, Nallamotheu BK. Tree-Based Analysis: A Practical Approach to Create Clinical Decision Making Tools. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e004879, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004879>.
4. Pedroza Díaz J, Ortiz Reyes B, Vásquez Duque G. Biomarcadores proteicos en lupus neuropsiquiátrico. *Rev Colomb Reumatol*. 2012;19:158-71.
5. Duarte-Delgado NP, Lujan TP, Arbeláez-Cortés Á, García-Valencia J, Zapata A, Rojas M, et al. Identification of levels of serum amyloid A and apolipoprotein A1 in serum proteomic analysis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmune Dis*. 2018;21:6728541, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6728541>.
6. Pedroza-Díaz J, Muñoz Vahos CH, Luján Chavarría TP, Vásquez Duque GM, Ortiz Reyes BL. Análisis proteómico del líquido cefalorraquídeo de pacientes con lupus neuropsiquiátrico, un abordaje inicial para la búsqueda de biomarcadores. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21:115-24, [http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123\(14\)70159-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123(14)70159-8).
7. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F).
8. Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2020;43:135-41, <http://dx.doi.org/10.1080/25785826.2020.1770947>.

Gloria Vasquez

Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correo electrónico: glomavas@gmail.com

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.06.001>