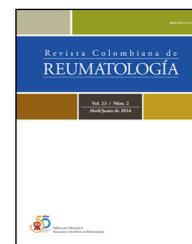




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Predictores clínicos y serológicos de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico



Pedro Arbey Quevedo Mayorga^{a,d,*}, Jaime Andrés Robayo Mesa^b,
Cristhian Camilo Guzmán Gualteros^c y Paola Andrea Pérez Benjumea^c

^a Departamento de Medicina Interna, Sección de Reumatología, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

^b Escuela de posgrado, Universidad Manuela Beltrán, Bogotá, Colombia

^c Residencia de Medicina Interna, Escuela de Medicina Fundación Universitaria Juan N Corpas, Bogotá, Colombia

^d Escuela de posgrado, Facultad de Medicina Universidad CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de abril de 2021

Aceptado el 28 de octubre de 2021

On-line el 10 de enero de 2022

Palabras clave:

Autoinmunidad

Psiquiatría

Anticuerpos

R E S U M E N

Introducción: El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica con severidad variable; las manifestaciones neuropsiquiátricas comprenden un amplio espectro de síndromes definidos de acuerdo con su compromiso central y periférico. Diversos mecanismos fisiopatológicos tienen relación con el desarrollo de estas manifestaciones, entre los cuales se mencionan la disrupción de la barrera hematoencefálica y la toxicidad celular asociada con autoanticuerpos como antiacuaporina, anti-p ribosomal y antifosfolípidos; aún no se conocen elementos predictores relacionados con la aparición del compromiso neuropsiquiátrico, los cuales se explorarán a partir de modelos de predicción en este trabajo. **Metodología y métodos:** Estudio analítico retrospectivo de corte transversal; para el análisis se emplearon modelos de predicción a partir de árboles de decisión, bayesiano ingenuo, K vecinos más cercanos y modelos lineales generalizados; se seleccionó el mejor modelo. **Resultados:** Se incluyeron 122 pacientes, de los cuales 100 (81,9%) fueron mujeres y 22 (18,1%) hombres; la prevalencia del compromiso neuropsiquiátrico fue del 59%, siendo los trastornos de ansiedad, la cefalea y los trastornos del afecto los más frecuentes. En el análisis bivariado, las úlceras orales (OR 2,52, IC 95% 1,09-6,08, $p=0,02$), la alopecia no cicatrizal (OR 4,06, IC 95% 1,76-9,68, $p<0,01$), la artritis (OR 2,5, IC 95% 0,99-6,94, $p=0,04$), la leucopenia (OR 2,81, IC 95% 1,18-7,09, $p=0,04$), así como los pacientes sin daño acumulado medido por el score de daño SLICC/ACR-DI (2,1, IC 95% 0,98-4,93, $p=0,01$), se asociaron con mayor compromiso neuropsiquiátrico. El mejor modelo de predicción fue el de árboles de decisión, en el cual la alopecia no cicatrizal, las úlceras orales y el anti-Ro/SSA se comportaron como variables independientes relacionadas con el compromiso neuropsiquiátrico, con una precisión del 75,6%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arbeyq@hotmail.com (P.A. Quevedo Mayorga).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.10.005>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La prevalencia de compromiso neuropsiquiátrico en lupus fue del 59%, las variables independientes que mejor predijeron estas manifestaciones fueron la seropositividad anti-Ro/SSA, la alopecia no cicatrizal y las úlceras orales, por medio de árboles de decisión.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical and serological predictors of neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Keywords:
Autoimmunity
Psychiatric
Antibodies

Introduction: Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease with variable severity, neuropsychiatric manifestations comprise a wide spectrum of syndromes defined according to its central and peripheral involvement. Many pathophysiological mechanisms have been involved in the development of these manifestations, such as the disruption of the blood-brain barrier and the cellular toxicity related to autoantibodies such as anti-aquaporin, anti-ribosomal P and anti-phospholipids. Predictive elements to identify neuropsychiatric compromise will be explored by predictive models in this article.

Methodology and methods: Retrospective cross-sectional study, predictive models such as decision trees, naive Bayesian, K-nearest neighbours and generalized linear models were used for the analysis, the best model was selected.

Results: 122 patients were included, of whom 100 (81.9%) were women and 22 (18.1%) men, the prevalence of neuropsychiatric compromise was 59%, anxiety disorders, headache and mood disorders being the most frequent. In the bivariate analysis, oral ulcers (OR 2.52, 95% CI 1.09 - 6.08 $p = .02$), non-scarring alopecia (OR 4.06, 95% CI 1.76 - 9.68 $p < .01$), arthritis (OR 2.5, 95% CI .99 - 6.94 $p = .04$), leukopenia (OR 2.81, 95% CI 1.18 - 7.09 $p = .04$) and patients without accumulated damage measured by the SLICC / ACR-DI damage score (2.1, 95% CI .98 - 4.93 $p = .01$), were associated with greater neuropsychiatric compromise. The best prediction model was the decision tree model, in which non-scarring alopecia, oral ulcers and anti-Ro / SSA antibodies behaved as independent variables related to neuropsychiatric compromise with a precision of 75.6%.

Conclusions: The prevalence of neuropsychiatric involvement in lupus was 59%, the independent variables that best predict these manifestations were anti-Ro / SSA seropositivity, non-scarring alopecia, and oral ulcers through decision trees.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja, con expresión clínica y severidad variable¹. El compromiso multiorgánico está determinado por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra abundante material nuclear y depósito de inmunocomplejos que conllevan la activación de la respuesta inflamatoria y daño tisular subyacente².

Estos cambios se ven influidos por diversas variaciones poligénicas que confieren una predisposición al alterar procesos fisiológicos como la depuración de inmunocomplejos y de linfocitos B autorreactivos debido a la deficiencia de C4 y C1q³.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus (NPSLE) se presentan con una frecuencia variable entre el 6 y el 40% al momento del diagnóstico y del 17 al 60% en el curso de la enfermedad⁴.

Múltiples mecanismos fisiopatológicos se relacionan con el desarrollo de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico, como la lesión de la barrera hematoencefálica, en tanto que la presencia de anticuerpos circulantes y la actividad de la enfermedad son factores predisponentes para el desarrollo de estas manifestaciones⁵.

La presencia de anticuerpos que producen lesión directa a nivel celular, como el anti-Smith, el anti-P ribosomal o el anti-N-metil-diaspartato receptor (NMDRA), sugiere la disrupción de la barrera hematoencefálica por medio de mecanismos inflamatorios⁶.

Los anti-NMDRA tienen reacción cruzada con los anti-DNA circulantes que se unen a las subunidades NR2A y NR2B, lo que conduce a muerte neuronal por aumento del influjo de calcio y excitotoxicidad, aunque estos autoanticuerpos no se correlacionan directamente con actividad lúpica neuropsiquiátrica⁷.

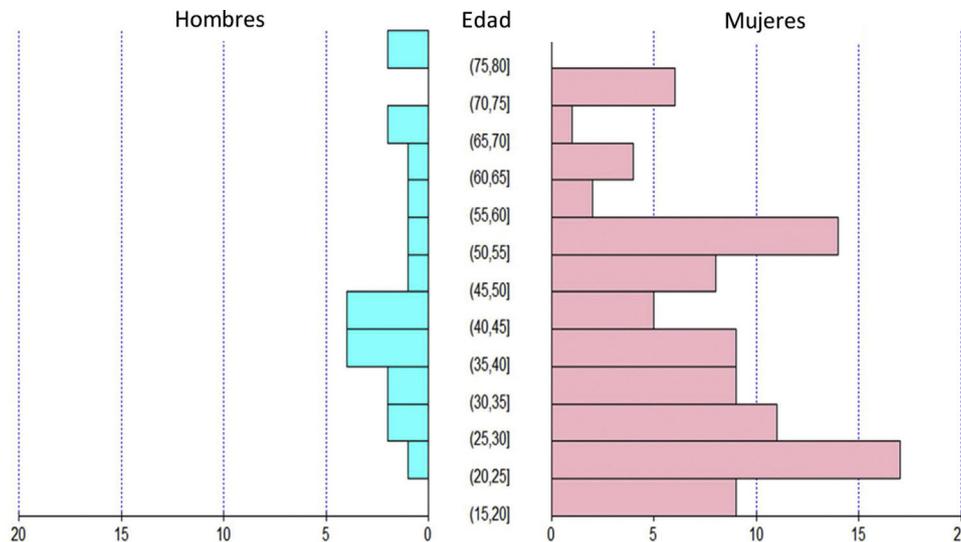


Figura 1 – Prevalencia de NPSLE por grupos etarios.

En 1999 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) definió 19 síndromes neuropsiquiátricos diferentes: 12 que comprenden compromiso del sistema nervioso central (SNC) y 7 relacionados con el sistema nervioso periférico (SNP), de los cuales los primeros constituyen un 75% de los eventos⁸.

Nuestro objetivo general fue explorar un modelo predictivo que permita establecer la presencia de compromiso neuropsiquiátrico en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Metodología

Se realizó un estudio observacional analítico, con recolección retrospectiva de los datos de corte transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplieran criterios de clasificación SLICC 2012, mayores de 18 hasta 60 años, atendidos en los últimos 5 años en el Servicio de Reumatología y Neurología del Hospital Universitario Clínica San Rafael (Bogotá, Colombia) en el año 2019, que a su vez tuvieran la medición de los autoanticuerpos (ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-DNAc, IgG e IgM anticardiolipina, IgG IgM anti-B2 glicoproteína I, anticoagulante lúpico).

Se excluyeron pacientes con síndromes de superposición con otras enfermedades autoinmunes y otras enfermedades metabólicas: diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia suprarrenal, hipertensión arterial mal controlada, cirrosis hepática, EPOC, epilepsia, aterosclerosis, *stroke* isquémico o hemorrágico previo, consumo de sustancias psicoactivas, neuroinfección u otra infección sistémica, desequilibrio hidroelectrolítico, VIH, cáncer y tratamiento con altas dosis de esteroides (0,5-1 mg/kg/día de prednisolona). Se obtuvieron los datos registrados en las historias clínicas a partir de una base de datos codificada con código de diagnóstico CIE-10 para lupus eritematoso sistémico.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico por conveniencia y se definió la prevalencia de compromiso neuropsiquiátrico

en lupus eritematoso sistémico a partir de un análisis demográfico de la población por grupos etarios, a fin de evaluar la asociación entre manifestaciones neuropsiquiátricas y características clínico-demográficas-serológicas, por medio de la prueba exacta de Fisher para el análisis bivariado, considerando para el intervalo de confianza (IC) 95% un valor de $p \leq 0,05$ como estadísticamente significativo.

Así mismo, se desarrolló un modelo lineal generalizado de clasificación usando como variable dependiente el compromiso neuropsiquiátrico (NPSLE) y las variables predictoras clínico-serológicas incluidas en la base de datos; se utilizó una distribución binomial con función canónica «logit». De igual manera, se seleccionó el mejor modelo mediante la optimización de coeficiente de AIC, mientras que para evaluar la predicción del compromiso neuropsiquiátrico se exploraron modelos de predicción mediante árboles de decisión (rpart). Con el propósito de disminuir el sobreajuste se hizo el respectivo PRUNE y posterior *Bagging*, empleando la función *Random Forest*. Además, se llevó a cabo el cálculo del error a partir del error medio de clasificación y *out of bag* (OOB). Se exploraron otros modelos mediante *K nearest neighbors* (KNN) y modelo bayesiano ingenuo, y para el análisis se utilizó el *software* R versión 4.0.3. El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael (Bogotá, Colombia).

Resultados

Se incluyeron 122 pacientes, de los cuales 100 (81,9%) fueron mujeres y 22 (18,1%) hombres. El tiempo de evolución en meses (DE) fue de 41,6 ($\pm 4,4$) y la edad al diagnóstico en años (DE) fue de 39 ($\pm 1,5$) años, aunque hubo una mayor prevalencia en los grupos de 20 a 25 años y 50 a 55 años (véase [fig. 1](#)). Al calcular la media del score de actividad por Sledai el resultado fue 12,5 ($\pm 1,0$) puntos para flare severo, en tanto que el daño acumulado SLICC/ACR-DI (DE) fue 2,29 ($\pm 0,19$) puntos. La prevalencia estimada de compromiso neuropsiquiátrico (NPSLE) fue del 59%.

Tabla 1 – Asociación entre variables clínicas y lupus neuropsiquiátrico

| Compromiso neuropsiquiátrico en lupus eritematoso sistémico | | | | |
|---|-----------|-----------|-------------------|---------|
| Variable | Sí n (%) | No n (%) | OR (IC 95%) | p valor |
| Sexo | | | | |
| Femenino | 60 (60) | 40 (40) | 0,8 (0,28 – 2,28) | 0,64 |
| Masculino | 12 (54,5) | 10 (45,4) | | |
| Edad | | | | |
| >50 años | 22 (64,7) | 12 (35,2) | 0,71 (0,28-1,74) | 0,53 |
| <50 años | 50 (56,8) | 38 (43,2) | | |
| Lupus cutáneo agudo | 37 (66) | 19 (34) | 1,76 (0,79-3,97) | 0,18 |
| Lupus cutáneo crónico | 3 (50) | 3 (50) | 0,70 (0,09-5,48) | 0,69 |
| Úlceras orales | 34 (72,3) | 13 (27,6) | 2,52 (1,09-6,08) | 0,02* |
| Alopecia | 55 (71,4) | 22 (28,5) | 4,06 (1,76-9,68) | 0,01* |
| Artritis | 61 (64,2) | 34 (35,7) | 2,5 (0,99-6,94) | 0,04* |
| Serositis | 21 (60) | 14 (40) | 1,05 (0,44-2,57) | 1 |
| Nefritis | 24 (58,5) | 17 (41,4) | 0,97 (0,42-2,24) | 1 |
| Anemia hemolítica | 5 (55,5) | 4 (44,4) | 0,85 (0,17-4,57) | 0,85 |
| Trombocitopenia | 24 (66,6) | 12 (33,3) | 0,31 (0,65-3,93) | 0,31 |
| SLEDAI (flare) | 51 (60,7) | 33 (39,3) | 0,8 (0,98-4,93) | 0,69 |
| SLICC/ACR-DI | | | | |
| Con daño | 25 (48) | 27 (52) | 2,1 (0,98-4,93) | 0,04* |
| Sin daño | 47 (67,1) | 23 (32,8) | | |
| Leucopenia | 32 (74,4) | 11 (25,6) | 2,81 (1,18-7,09) | 0,01* |

* p ≤ 0,05.

En el análisis bivariado para evaluar la asociación entre el compromiso neuropsiquiátrico y las características clínico-demográficas se demostró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de úlceras orales (OR 2,52, IC 95% 1,09-6,08, p=0,02), alopecia no cicatrizal (OR 4,06, IC 95% 1,76-9,68, p<0,01), artritis (OR 2,5, IC 95% 0,99-6,94, p=0,04) y leucopenia (OR 2,81, IC 95% 1,18-7,09, p=0,04), y los pacientes sin daño acumulado medido por el score de daño SLICC/ACR-DI (2,1, IC 95% 0,98-4,93, p=0,01) se relacionaron con mayor compromiso neuropsiquiátrico (véase [tabla 1](#)).

En el grupo de pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas se encontró que los trastornos de ansiedad fueron los más frecuentemente hallados (43%), seguidos por los cuadros de cefalea (27%) y los trastornos del afecto (16%) (véase [tabla 2](#)).

Al analizar los diferentes autoanticuerpos, a pesar de que en su mayoría fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con compromiso neuropsiquiátrico, ninguno alcanzó significancia estadística (véase [tabla 3](#)).

Para el análisis multivariado se exploraron diferentes modelos, como se muestra a continuación:

Modelo 1: se realizó un modelo lineal generalizado polinomial de clasificación con distribución binomial y función canónica «logit» para la variable dependiente NPSLE, y se halló que la alopecia no cicatrizal se conservó como variable independiente asociada con la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas de forma estadísticamente significativa, con un valor AIC = 186,1. Así mismo, para seleccionar el mejor modelo por máxima verosimilitud se empleó *step forward*, seleccionando el modelo con menor AIC, y se encontró que el mejor modelo para explicar la presencia de NPSLE conservó como variables predictoras la alopecia no cicatrizal y los anticuerpos antinucleares, con AIC = 155,8. La media de los residuales de *deviance* fue de 0,05, con una varianza de 1,17. Del

Tabla 2 – Prevalencia de subtipos de compromiso neuropsiquiátrico

| Subtipo | n (%) |
|---------------------------|---------|
| Ansiedad | 53 (43) |
| Cefalea | 33 (27) |
| Trastornos del afecto | 21 (17) |
| Deterioro cognitivo | 20 (16) |
| Convulsiones | 13 (10) |
| Trastornos del movimiento | 11 (9) |
| Polineuropatía periférica | 7 (5) |
| Stroke isquémico | 5 (4) |
| Desmielinizante | 4 (3) |
| Psicosis | 4 (3) |
| Plexopatía | 3 (2,4) |
| Mononeuropatía | 3 (2) |
| Meningitis aséptica | 1 (0,8) |
| Mielopatía | 1 (0,8) |
| Neuropatía craneal | 1 (0,8) |
| Autónomo | 0 |
| Guillain-Barré | 0 |

mismo modo, los residuales de Pearson se comportaron con una media de 0,004 y varianza de 0,97.

Modelo 2: se exploraron diferentes modelos de predicción para la variable dependiente NPSLE, a través del modelo *K-nearest neighbors* (KNN), con *K-folds* de 10, para validación cruzada con el grupo de entrenamiento y predicción con el grupo test, seleccionando para el grupo de entrenamiento el 70% de los datos. Se realizó con 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 vecinos, y se evidenció un menor error medio de clasificación con *K-vec* = 3 en un 41%.

Modelo 3: se desarrolló un modelo bayesiano ingenuo, asumiendo la independencia de las variables: alopecia no cicatrizal, úlceras orales, leucopenia, serositis, anti-Ro/SSA, lupus cutáneo agudo/subagudo y total de SLICC/ACR-DI, las cuales

Tabla 3 – Asociación entre variables serológicas y lupus neuropsiquiátrico

| Variable | Sí NPSLEn (%) | No NPSLEn (%) | OR (IC 95%) | p valor |
|-----------------------|---------------|---------------|------------------|---------|
| Anti-Ro/SSA (+) | 29 (65,9) | 15 (34) | 1,56 (0,68-3,67) | 0,25 |
| Anti-La/SSB (+) | 5 (50) | 5 (50) | 0,67 (0,14-3,11) | 0,73 |
| Anti-Sm (+) | 9 (60) | 6 (40) | 1,0 (0,30-3,84) | 1 |
| Anti-RNP (+) | 14 (77,7) | 4 (22,3) | 2,7 (0,79-12,2) | 0,11 |
| C3 bajo | 38 (61,2) | 24 (38,7) | 1,2 (0,55-2,65) | 0,71 |
| C4 bajo | 45 (62,5) | 27 (37,5) | 1,4 (0,63-3,14) | 0,37 |
| Anti-DNA | 36 (57,1) | 27 (42,8) | 0,85 (0,38-1,86) | 0,71 |
| IgG anticardiolipinas | 16 (66,6) | 8 (33,3) | 1,49 (0,54-4,4) | 0,49 |
| IgM anticardiolipinas | 11 (73,3) | 4 (26,6) | 2,06 (0,56-9,45) | 0,27 |
| IgG anti-B2 GPI | 13 (68,4) | 6 (31,5) | 1,6 (0,52-5,58) | 0,45 |
| IgM anti-B2 GPI | 9 (69,2) | 4 (30,7) | 1,36 (0,42-7,72) | 0,55 |
| Anticoagulante lúpico | 35 (63,6) | 20 (36,3) | 1,41 (0,64-3,5) | 0,36 |

anti-B2 GPI: anti beta 2 glicoproteína I; NPSLE: lupus neuropsiquiátrico.

previamente demostraron ser representativas en el análisis bivariado con relación al NPSLE, y se demostró una disminución en el error de predicción a 32%, con una precisión del 68%.

Finalmente, se hizo predicción (modelo 4) mediante árboles de decisión usando la función RPART, con la variable dependiente NPSLE y las variables predictoras del grupo de entrenamiento, correspondiente al 70% de la muestra (85 pacientes), con posterior predicción versus el grupo test, y se obtuvo un árbol de clasificación con 5 nodos terminales, tomando con orden de relevancia las variables alopecia no cicatrizal, edad, total SLICC/ACR-DI y serositis (véase fig. 2); la precisión fue del 67%. Posteriormente, para disminuir el error y mejorar el modelo, se realizó *Bagging* (modelo 5), por medio de *random forest*, con 1.000 árboles y 20 mtry, y la exactitud mejoró al 75%, con OOB del 45%.

Posteriormente, se exploraron las variables más importantes con respecto a reducción del error de clasificación medio y pureza (véase fig. 3) y se demostró que las variables que más aportaron al modelo de predicción fueron nuevamente la alopecia no cicatrizal, las úlceras orales y los anti-Ro/SSA. Además, se exploró la reducción del OOB con relación al número de árboles y variables (fig. 4) y se tuvieron en cuenta 25 variables con 750 árboles para el nuevo *Bagging*, sin mayor variación en el OOB ni en la precisión del modelo.

Con este último modelo se obtuvo una precisión del 75,6%, una sensibilidad del 57%, una especificidad del 86%, VPP del 72% y VPN del 76%.

Discusión

El lupus eritematoso sistémico y sus manifestaciones neuropsiquiátricas tienen una prevalencia variable en las diferentes series exploradas. En nuestro grupo de pacientes se observó una frecuencia del 59%, similar a las series descritas.

Por medio de modelos de regresión, se ha evaluado previamente el rol de los autoanticuerpos en pacientes con NPSLE y se ha descrito una asociación significativa de Q albúmina, anti-Sm y síndrome confusional agudo en pacientes con compromiso neuropsiquiátrico difuso. Ello confirma una contribución significativa del anti-Sm ($p=0,004$), pero no del anti-NR2 ($p=0,50$), el anti-P ribosomal ($p=0,26$), o la

anticardiolipina ($p=0,67$) en presencia de la elevación de la Q albúmina⁹.

En contraste con nuestra investigación, a partir de la exploración de las variables de importancia, de acuerdo con la reducción del error medio de clasificación y el índice de Gini, se evidenció la importancia del anti-Ro/SSA como elemento predictor. Así mismo, con referencia a la asociación del Ro/SSA y el lupus neuropsiquiátrico, en la Universidad de Maryland, en el periodo de 1992-2003 se exploró una cohorte de 130 pacientes, de los cuales 66 desarrollaron manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con la presencia de este anticuerpo en modelos multivariados. En este caso se tuvo un OR ajustado de 2,2 (1,0-7,9), una $p=0,020$ y un OR ajustado a la edad de 1,7 (0,8-23,9), con una $p=0,016$ ¹⁰, similar a nuestros hallazgos en los modelos de árboles de decisión, en los cuales se encontró el anti-Ro/SSA como una variable importante en cuanto a reducción de error medio de clasificación.

Adicionalmente, se ha identificado la presencia del anticuerpo Ro/SSA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con lupus neuropsiquiátrico. En este sentido, Mevorach et al. compararon títulos de anticuerpo Ro/SSA séricos con el líquido cefalorraquídeo y encontraron que estos se hallaban en una baja proporción a nivel del sistema nervioso central¹¹.

En nuestro medio, se hizo una revisión sistemática acerca de marcadores serológicos asociados con manifestaciones neuropsiquiátricas, como resultado de la cual se describe una fuerte relación con anticuerpos antifosfolípidos, anti-P ribosomales y anti-NMDA¹².

En nuestra serie, al explorar los subtipos de compromiso neuropsiquiátrico se encontró que los trastornos de ansiedad (43%) y del afecto (17%) fueron los más frecuentemente hallados. En otras series, Nery et al. exploraron la asociación de los trastornos depresivos y la ansiedad con la presencia de anti-P ribosomal, y se observó que los trastornos del afecto se encuentran en un 26,8% y los desórdenes de ansiedad en el 46,5%, sin hallarse asociación significativa con el P ribosomal¹³.

En este contexto, se exploró el intento de suicidio en el escenario del paciente con lupus eritematoso sistémico como expresión neuropsiquiátrica. Karassa et al. reportaron 7 episodios en 5 pacientes en un periodo de 20 años, y demostraron la presencia de Ro/SSA positivo sérico en 3 de ellos, siguiendo

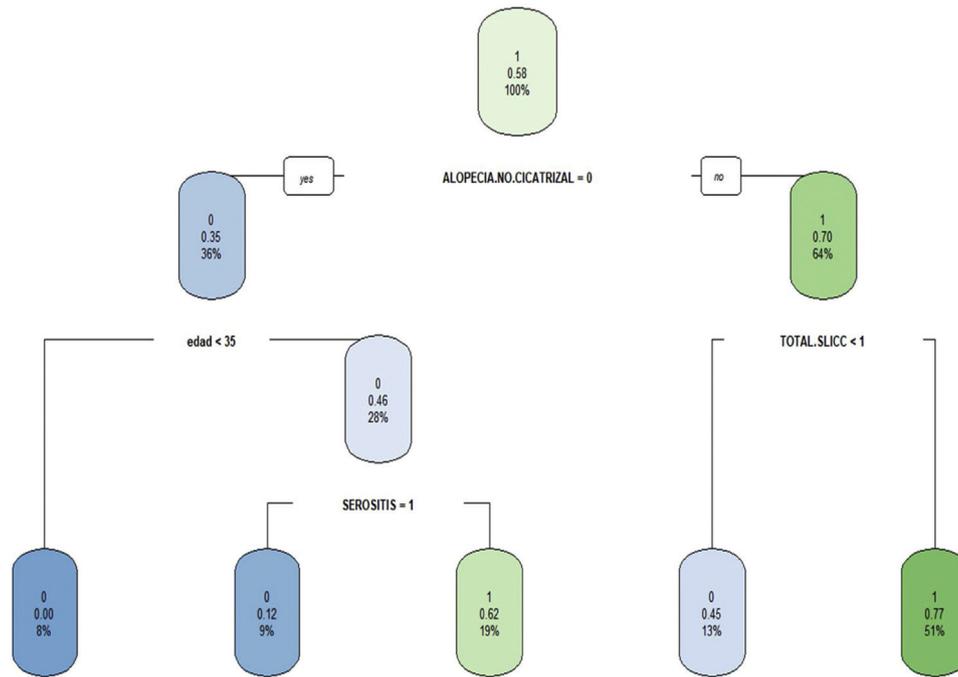


Figura 2 – Árbol de decisión modelo de clasificación.

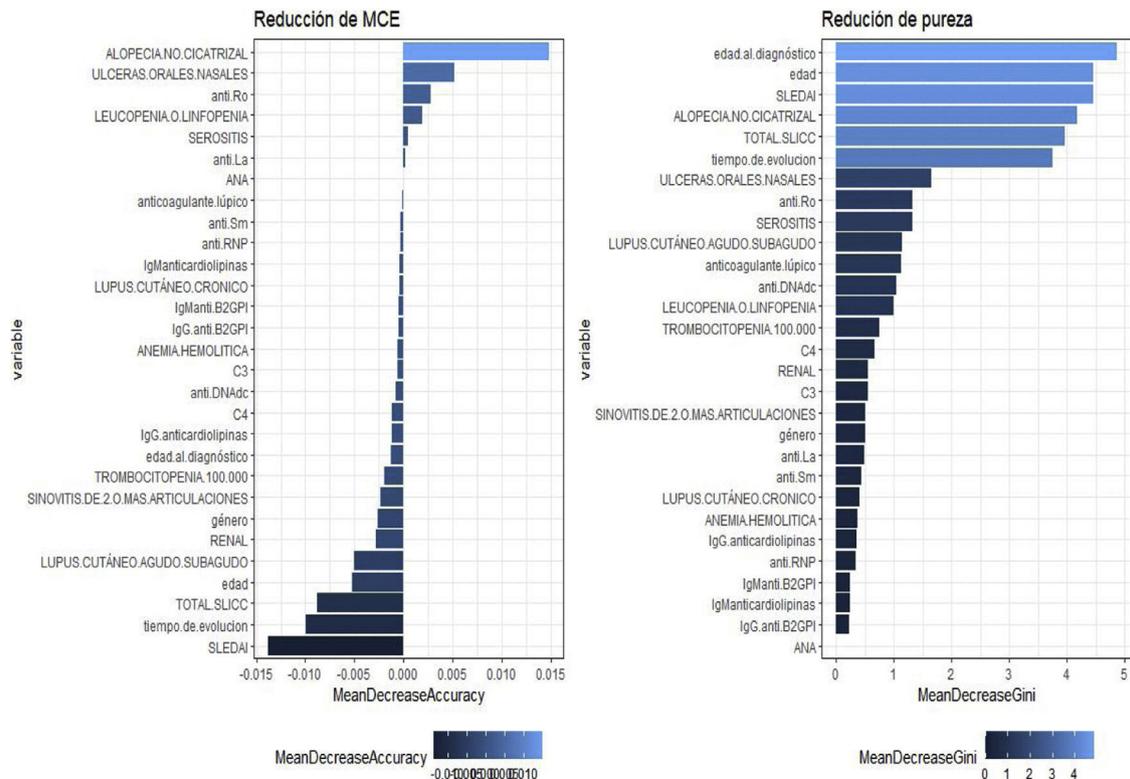


Figura 3 – Pureza de las variables.

la misma línea de asociación con el marcador que se vio en nuestro estudio¹⁴.

En adición a lo anterior, en un estudio que incluyó a 522 pacientes, donde la principal participación fue de sexo

femenino, se puso en evidencia que anticuerpos como los anti-Ro/SSA 60 se observan en mayor proporción en el grupo de NPSLE (33,5%); sin embargo, en comparación con pacientes sin NPSLE, no alcanza a tener significación estadística (p = 0,65)¹⁵.

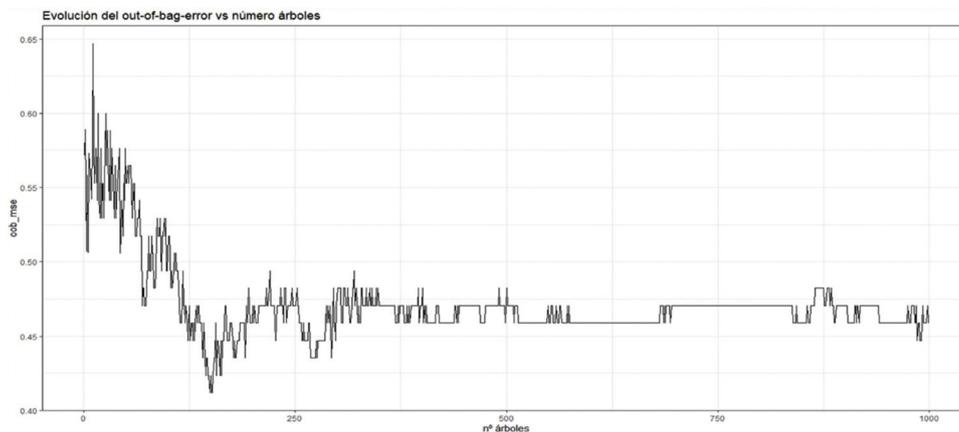


Figura 4 – Reducción del OOB versus número de árboles.

Con referencia a los trastornos relacionados con convulsiones y cefalea, en nuestra cohorte esta primera complicación se halló en un 10% y un 27%, respectivamente. En contraste, en la cohorte de Seth et al.¹⁵ se describen como principal manifestación del lupus neuropsiquiátrico los eventos convulsivos, con una presentación del 41,3% en los pacientes, mientras que la cefalea alcanzó un 9,6% de presentación, al igual que los resultados en Brey et al.¹⁶ y Hanly et al.¹⁷.

Las fortalezas de este estudio son el empleo de diferentes técnicas útiles de predicción en una población homogénea y el hecho de tratarse del primer estudio de predicción de manifestaciones neuropsiquiátricas en nuestro medio.

Su mayor debilidad es la naturaleza retrospectiva y, al incluir un solo centro como hospital de agudos, en su mayoría se exploraron pacientes con alta actividad de la enfermedad, con los sesgos que esto puede representar en la investigación referente a la mayor inflamación asociada.

Esta investigación sirve como punto de partida para continuar explorando elementos predictores en estudios de cohortes prospectivas con mayor n muestral. Es fundamental tener en cuenta los factores que pueden asociarse y predecir eventos neurológicos, debido al impacto negativo que tienen sobre la capacidad funcional y social de los individuos que las padecen, así como seleccionar el tratamiento más apropiado con un adecuado balance riesgo-beneficio.

Conclusiones

Se estimó una prevalencia de NPSLE del 59%, donde la ansiedad y la cefalea fueron las variables más frecuentemente halladas. La alopecia no cicatrizal, las úlceras orales/nasales, la artritis, la leucopenia y el SLICC/ACR-DI se asociaron de manera significativa con NPSLE en el análisis bivariado. Al explorar un modelo lineal generalizado, se observó que la alopecia no cicatrizal se conserva como una variable independiente que se asocia a NPSLE en la selección del modelo con menor AIC.

La alopecia no cicatrizal, las úlceras orales, la seropositividad para anti-Ro/SSA y la leucopenia/linfopenia fueron las variables más importantes para predecir el compromiso neuropsiquiátrico mediante los árboles de decisión, con una

precisión del 75% (IC 95% 0,58-0,88), una moderada sensibilidad (57%) y alta especificidad (86%). Estas variables tienen una mayor utilidad para descartar la entidad en quienes no las presentan, así como un buen poder de predicción referente a VPP y VPN, con valores del 72% y 76%, respectivamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:687–94, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.103>.
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110–21, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1100359>.
- Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2009;10:373–9, <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2009.39>.
- Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One*. 2013;8:e55843, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0055843>.
- Stock AD, Gelb S, Pasternak O, Ben-Zvi A, Putterman C. The blood brain barrier and neuropsychiatric lupus: new perspectives in light of advances in understanding the neuroimmune interface. *Autoimmun Rev*. 2017;16:612–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.008>.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523:337–41, <http://dx.doi.org/10.1038/nature14432>.
- Nestor J, Arinuma Y, Huerta TS, Kowal C, Nasiri E, Kello N, et al. Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors. *J Exp Med*. 2018;215:2554–66, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20180776>.
- Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. 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).
9. Hirohata S, Sakuma Y, Matsueda Y, Arinuma Y, Yanagida T. Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:1003-7.
 10. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1555-60, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh384>.
 11. Mevorach D, Raz E, Steiner I. Evidence for intrathecal synthesis of autoantibodies in systemic lupus erythematosus with neurological involvement. *Lupus*. 1994;3:117-21, <http://dx.doi.org/10.1177/096120339400300211>.
 12. Marín JD, Posso-Osorio I, Vargas S, Nieto-Aristizábal I, Ríos-Serna LJ, Tobón GJ. Anticuerpos asociados al lupus neuropsiquiátrico: rol fisiopatológico, prevalencia y utilidad diagnóstica. *Rev Colomb Reumatol*. 2019;26:111-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.11.002>.
 13. Nery FG, Borba EF, Viana VST, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:695-700, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.11.014>.
 14. Karassa FB, Magliano M, Isenberg DA. Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:58-60, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.1.58>.
 15. Seth G, Sundaresh A, Mariaselvam CM, Kumar G, Chengappa KG, Adarsh MB, et al. Immunological biomarkers in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a comparative cross-sectional study from a tertiary care center in South India. *Lupus*. 2020;29:413-20, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320908940>.
 16. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58:1214-20, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.58.8.1214>.
 17. Hanly JG, Urowitz MB, O'Keefe AG, Gordon C, Bae S-C, Sanchez-Guerrero J, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2887-97, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38106>.