



**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL COMO  
HERRAMIENTA PARA LA DETECCIÓN DE  
PATRONES DE INMUNODEFICIENCIA EN  
EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Presentada por Iciar Usategui Martín para  
optar al grado de  
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dra. M<sup>a</sup> Julia Barbado Ajo  
Dr. Jorge Mateo Sotos

## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

<b>1.</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
2.1	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO .....	8
2.1.1	RESEÑA HISTÓRICA .....	8
2.1.2	EPIDEMIOLOGÍA .....	9
2.1.3	ETIOPATOGENIA .....	10
2.1.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	18
2.1.5	DIAGNÓSTICO.....	20
2.1.6	TRATAMIENTO .....	22
2.1.7	PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO .....	25
2.2	INMUNODEFICIENCIA .....	27
2.3	INTELIGENCIA ARTIFICIAL.....	30
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b> .....	<b>34</b>
<b>4.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>
4.1	PACIENTES .....	38
4.1.1	RECOGIDA DE DATOS .....	38
4.1.2	VARIABLES DE ESTUDIO.....	39
4.1.3	VALORES DE REFERENCIA PARA PARÁMETROS DE INMUNOFENOTIPADO 41	
4.1.4	ASPECTOS ÉTICOS .....	42
4.2	METODOLOGÍA .....	42
4.2.1	ANÁLISIS CON APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (“MACHINE LEARNING”) .....	42
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>57</b>
5.1	PERFIL DE LOS PACIENTES CON RASGOS DE INMUNODEFICIENCIA .....	58
5.2	INFECCIONES GRAVES .....	61
5.3	PREDICCIÓN DE INMUNODEFICIENCIA MEDIANTE ML.....	62
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>91</b>
<b>8.</b>	<b>RENDIMIENTO CIENTÍFICO</b> .....	<b>93</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>100</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> RESUMEN GRÁFICO DE LA ETIOPATOGENIA DEL LES (24) .....	11
<b>FIGURA 2.-</b> REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA CONTRIBUCIÓN CELULAR AL DESARROLLO DE LES (19) .....	15
<b>FIGURA 3.-</b> EJEMPLO DE LESIONES CUTÁNEAS TÍPICAS: ERITEMA MALAR EN "ALAS DE MARIPOSA" (ARCHIVO UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID).....	21
<b>FIGURA 4.-</b> HETEROGENEIDAD CLÍNICA DEL LES, INDICANDO ENTRE PARÉNTESIS LA FRECUENCIA MEDIA DE LAS COMPLICACIONES MÁS COMUNES (23) .....	20
<b>FIGURA 5.-</b> PROYECTO DE ML .....	43
<b>FIGURA 6.-</b> MODELOS DE ML Y SU CLASIFICACIÓN. ....	46
<b>FIGURA 7.-</b> (I) EJEMPLO DE SALIDA GRÁFICA SVM SIMPLE. LA SEPARACIÓN LINEAL DE DATOS BIDIMENSIONALES A VECES PUEDE SER IMPOSIBLE (IIA); SIN EMBARGO, LA TRANSFORMACIÓN DEL NÚCLEO PERMITE LA SEPARACIÓN DE DATOS EN DIMENSIONES SUPERIORES (IIB). (64). ....	46
<b>FIGURA 8.-</b> (A) REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE UNA RED NEURONAL ARQUETÍPICA (B) UN EJEMPLO SIMPLIFICADO DE TRANSFORMACIÓN DE IMÁGENES PARA SU USO EN UNA CNN. LAS IMÁGENES DE ORIGEN SE MANIPULAN PARA ACENTUAR LAS CARACTERÍSTICAS Y LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE ESTAS SE AGRUPAN PARA CONTRIBUIR A LA DEFINICIÓN DE LA CATEGORÍA, LO QUE PERMITE COLOCAR UNA IMAGEN NOVEDOSA EN LOS ALGORITMOS Y ORDENARLA CORRECTAMENTE EN UNA CATEGORÍA (64). ....	48
<b>FIGURA 9.-</b> ESQUEMA DEL ENTRENAMIENTO Y TEST DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO. ....	49
<b>FIGURA 10.-</b> GRÁFICA DE RECTÁNGULOS CUYO ÁREA REPRESENTA EL PESO DEL RASGO DE INMUNODEFICIENCIA DETECTADO DENTRO DEL CONJUNTO DE PACIENTES. ....	60
<b>FIGURA 11.-</b> TIPOS Y NÚMERO DE INFECCIONES GRAVES EN LOS PACIENTES CON PATRÓN DE INMUNODEFICIENCIA.....	61
<b>FIGURA 12.-</b> VARIABLES RELEVANTES PARA LA PREDICCIÓN DEL ESTADO DE INMUNODEFICIENCIA APLICANDO LOS DIFERENTES MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO.....	63
<b>FIGURA 13.-</b> RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN PORCENTAJE DE LOS MÉTODOS DE ML PARA EL ESTUDIO DE CÉLULAS NK. ....	65
<b>FIGURA 14.-</b> RESUMEN CON PORCENTAJES DE LOS MÉTODOS DE ML PARA EL ESTUDIO DE LINFOCITOS B CD19. ....	67
<b>FIGURA 15.-</b> RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN PORCENTAJE DE LOS MÉTODOS DE ML PARA EL ESTUDIO DE IGG2. ....	68
<b>FIGURA 16.-</b> RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN PORCENTAJE DE LOS MÉTODOS DE ML PARA EL ESTUDIO DE IGG3. ....	70

## Índice

<b>FIGURA 17.- RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN PORCENTAJE DE LOS MÉTODOS DE ML PARA EL ESTUDIO DE IGG4. ....</b>	<b>71</b>
<b>FIGURA 18.- RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN PORCENTAJE DE LOS MÉTODOS DE ML PARA EL ESTUDIO DE.....</b>	<b>73</b>
<b>FIGURA 19.- CURVA ROC PARA LA CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON NIVELES BAJOS DE CÉLULAS NK CON LOS CUATRO SISTEMAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO.....</b>	<b>74</b>
<b>FIGURA 20.- GRÁFICO DE RADAR DE LA FASE DE ENTRENAMIENTO (IZQUIERDA) Y DE LA DE VALIDACIÓN (DERECHA) PARA LA PREDICCIÓN DE NIVELES BAJOS DE CÉLULAS NK EN PACIENTES CON LES INACTIVO. ....</b>	<b>75</b>
<b>FIGURA 21.- GRÁFICO DE RADAR DE LA FASE DE ENTRENAMIENTO (IZQUIERDA) Y DE LA DE VALIDACIÓN (DERECHA) PARA LA PREDICCIÓN DE NIVELES BAJOS DE LINFOCITOS B CD 19 EN PACIENTES CON LES INACTIVO. ....</b>	<b>75</b>
<b>FIGURA 22.- GRÁFICO DE RADAR DE LA FASE DE ENTRENAMIENTO (IZQUIERDA) Y DE LA DE VALIDACIÓN (DERECHA) PARA LA PREDICCIÓN DE NIVELES BAJOS DE INMUNOGLOBULINAS G2 EN PACIENTES CON LES INACTIVO.....</b>	<b>76</b>
<b>FIGURA 23.- GRÁFICO DE RADAR DE LA FASE DE ENTRENAMIENTO (IZQUIERDA) Y DE LA DE VALIDACIÓN (DERECHA) PARA LA PREDICCIÓN DE NIVELES BAJOS DE INMUNOGLOBULINAS G3 EN PACIENTES CON LES INACTIVO.....</b>	<b>76</b>
<b>FIGURA 24.- GRÁFICO DE RADAR DE LA FASE DE ENTRENAMIENTO (IZQUIERDA) Y DE LA DE VALIDACIÓN (DERECHA) PARA LA PREDICCIÓN DE NIVELES BAJOS DE INMUNOGLOBULINAS G4 EN PACIENTES CON LES INACTIVO.....</b>	<b>76</b>
<b>FIGURA 25.- GRÁFICO DE RADAR DE LA FASE DE ENTRENAMIENTO (IZQUIERDA) Y DE LA DE VALIDACIÓN (DERECHA) PARA LA PREDICCIÓN DE NIVELES BAJOS DE INMUNOGLOBULINAS M EN PACIENTES CON LES INACTIVO.....</b>	<b>77</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.-</b> CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PATRONES DE INMUNODEFICIENCIA INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. ....	59
<b>TABLA 2.-</b> VALORES DE MEDIDA LOGRADOS CON LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON NIVELES BAJOS DE CÉLULAS NK.....	64
<b>TABLA 3.-</b> MÉTRICAS DE DISCRIMINACIÓN LOGRADOS CON LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON NIVELES BAJOS DE CÉLULAS NK.....	65
<b>TABLA 4.-</b> VALORES DE MEDICIÓN LOGRADOS CON LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS PARA EL ESTUDIO DE LOS LINFOCITOS B CD19.....	66
<b>TABLA 5.-</b> MÉTRICAS DE DISCRIMINACIÓN OBTENIDAS CON LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON NIVELES BAJOS DE LINFOCITOS B CD 19. ....	66
<b>TABLA 6.-</b> VALORES OBTENIDOS CON LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS EN LA CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON NIVELES BAJOS DE IGG2. ....	67
<b>TABLA 7.-</b> MÉTRICAS DE DISCRIMINACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS PARA EL ESTUDIO DE IGG2. ....	68
<b>TABLA 8.-</b> MÉTRICA DE LAS VARIABLES CON LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS PARA EL ESTUDIO DE IGG3. ....	69
<b>TABLA 9.-</b> VARIABLES DISCRIMINATIVAS CALCULADAS DE LOS MÉTODOS DE ML EMPLEADOS EN EL ESTUDIO DE IGG3.....	69
<b>TABLA 10.-</b> VALORES DE MEDICIÓN EN LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON NIVELES BAJOS DE IGG4. ....	70
<b>TABLA 11.-</b> VARIABLES EN EL ESTUDIO DE IGG4 CON LOS DIFERENTES MÉTODOS DE ML SELECCIONADOS. ....	71
<b>TABLA 12.-</b> VALORES DE MEDICIÓN CALCULADOS CON LOS MÉTODOS DE ML EMPLEADOS PARA EL ESTUDIO DE IGM. ....	72
<b>TABLA 13.-</b> MÉTRICAS DE DISCRIMINACIÓN EN EL ESTUDIO DE IGM CON LOS MÉTODOS DE ML ANALIZADOS. ....	72

# 1. Resumen

---

## Resumen

Existe un vínculo entre las enfermedades autoinmunes como el LES y la inmunodeficiencia primaria, con bases genéticas comunes y manifestaciones clínicas compartidas. Asimismo, la inmunodeficiencia secundaria por los tratamientos es un problema frecuente. Además, las infecciones se mantienen como una de las principales causas de mortalidad precoz en los pacientes con LES.

El aprendizaje automático o “*machine learning*” (ML), rama de la inteligencia artificial, es capaz de procesar gran cantidad de datos e identificar patrones, por lo que se ha aplicado en diferentes áreas médicas. Este estudio propone un sistema de ML para ayudar a diagnosticar a los pacientes con LES y rasgos de inmunodeficiencia.

Se tomó como muestra el grupo de pacientes diagnosticados de LES y en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Tras analizar sus características se concluyó que era una muestra sólida para el estudio, en la que los rasgos de inmunodeficiencia y sus complicaciones infecciosas eran una realidad.

Se identificaron como principales características predictores de inmunodeficiencia: la pérdida de peso, las úlceras mucosas, los anticuerpos anti SM y la dosis concurrente de hidroxicloroquina, siendo de menor peso la exposición previa a rituximab o corticoides.

Se seleccionó e implementó el método *EXtreme Gradient Boosting* (XGB) por su alto rendimiento y precisión, que superó casi en un 5% al siguiente modelo: *k- Nearest Neighbor* (KNN). Cabe señalar que el sistema propuesto mostró también el área bajo la curva más alto (AUC 90%).

El presente estudio muestra cómo el ML es un instrumento útil para reconocer y predecir rasgos de inmunodeficiencia en pacientes con LES, destacando el método XGB, por lo que se podría llegar a incorporar a la práctica clínica como herramienta de apoyo al diagnóstico y a la postre lograr mejorar la morbimortalidad y la calidad de vida de los pacientes.

## 2. Introducción

---



## **2.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, prototipo de trastorno sistémico. La pérdida de la tolerancia a los antígenos propios desencadena lesiones en diferentes órganos, aparatos y sistemas por diversos mecanismos inmunológicos. Mayoritariamente cursa con periodos de reactivaciones y remisiones, siendo sus manifestaciones clínicas muy amplias y heterogéneas. Presenta una distribución mundial y aunque puede afectar a personas de cualquier etnia, género y edad, existe un claro predominio de mujeres en edad reproductiva. Su diagnóstico se basa en la clínica y datos analíticos. Gracias al tratamiento con corticoides, inmunosupresores y biológicos su pronóstico ha mejorado, aunque sigue produciendo mortalidad precoz.

### **2.1.1 RESEÑA HISTÓRICA**

El primer uso médico de la palabra latina “lupus” (lobo) aparece en una biografía de San Martín del siglo X, haciendo referencia a unas lesiones cutáneas que devoraban la carne (1–3). Previamente Hipócrates (460- 375 aC) había descrito esas úlceras en la piel bajo el nombre de “herpes estiomenos”(3). Hay que esperar hasta el año 1833 con Bielt, para tener una descripción clara de la forma discoide de la enfermedad como un “eritema centrífugo”. Menos de veinte años después su discípulo Cazenave lo renombraría como “lupus eritematoso”(2–4).

Kaposi en 1872 introduce su carácter sistémico y su potencial pronóstico fatal (3,5). Entre 1895 y 1904 el gran clínico canadiense Sir William Osler publica varios casos y describe en detalle la variedad de manifestaciones sistémicas asociadas a los síntomas cutáneos, si bien incluye probablemente otras enfermedades autoinmunes distintas al LES (2,3,6). Tras varios años de relativo olvido, en 1935 la publicación de Baehr, Klemperer, y Schifren con una gran descripción clínica y anatomopatológica sustentada en el estudio de 23 pacientes, define al LES como auténtica entidad nosológica y la encuadra como enfermedad (6).

En 1949, Hench describió el éxito del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide

con cortisona y su uso se trasladó al LES tan pronto como los esteroides estuvieron disponibles en cantidades suficientes (7).

Según recoge Thomas G. Benedek, en 1957 tres laboratorios demostraron casi simultáneamente un factor en el suero de algunos casos de LES que reaccionaba específicamente con el DNA (4).

La dedicación profesional del reumatólogo Edmund L. Dubois (1950-1985) a través de su práctica clínica y sus numerosas publicaciones, condujo a una mayor comprensión de la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el manejo del LES, incluida la creación del primer hospital dedicado al lupus en Estados Unidos y el primer libro de texto monográfico (3,8).

### **2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

El LES ha dejado de ser una enfermedad infrecuente o rara, con al menos 5 millones de personas en todo el mundo con algún tipo de lupus (9). Si bien, se observan amplias variaciones en las tasas de incidencia y prevalencia según: población estudiada (procedencia étnica, sexo y edad), diferentes formas de identificar los casos (encuestas, altas hospitalarias, bases de datos de áreas de salud), la propia definición de caso (que ha ido cambiando con la evolución de los criterios de clasificación) y la disponibilidad de biomarcadores, sin olvidar que aún hoy es un reto diagnóstico, en particular al inicio del curso de la enfermedad (4,9).

Los informes de los últimos 5 años sobre la incidencia y prevalencia del LES han mostrado una variación considerable entre las regiones del mundo. La falta de estudios en África llevó a la suposición de que el LES era más raro en africanos negros, pero actualmente hay disponibles gran cantidad de estudios que si bien no permiten obtener estimaciones precisas de incidencia, indican que no es una afección infrecuente. En América del Sur, con recursos muy limitados para estos análisis, la epidemiología es desconocida en la mayoría de sus países, pero las estimaciones la sitúan entre 1,4 – 6,3 casos por 100 000 personas y año. En Europa, con una cobertura epidemiológica también incompleta, la incidencia se situaría entre 1,5 – 7,4 casos por 100 000 personas y año. En

## *Introducción*

Asia la incidencia sube, con 2,8 - 8,6 casos por 100 000 personas y año. América del Norte reporta los datos más sólidos, y su incidencia se sitúa entre 3,7 y 49 casos por 100000 personas y año. Las tasas de prevalencia se encuentran entre 13 y 7713,5 casos por 100 000 habitantes, siendo mayor en África y Norteamérica (9,10).

En España se observan tasas bajas en relación a las cifras globales expuestas, con una incidencia anual de 3,6 por 100 000 personas y año en Galicia y 2,1 en Asturias. La prevalencia comunicada en dichas comunidades es de 17,5 y 34,1 por 100 000 habitantes respectivamente (11,12).

El LES es 2-15,1 veces más frecuente en mujeres que en varones, siendo mayor la ratio durante la edad fértil (9,13). Aunque es una enfermedad que puede desarrollarse a cualquier edad, entre el 65-75% de los casos se acumulan durante esa edad reproductiva femenina (9). La prevalencia es llamativamente mayor en las áreas con mayor porcentaje de pacientes de origen no caucásico, siendo máxima en afroamericanos y afrocaribeños e intermedia en amerindios, asiáticos y aborígenes australianos (9,13). En poblaciones eminentemente urbanas también se concentran mayor número de casos (10).

### **2.1.3 ETIOPATOGENIA**

El LES es una enfermedad compleja e intrincada cuya característica clave es la presencia de respuestas inmunes alteradas que se ven favorecidas por ciertos antecedentes genéticos susceptibles y por la exposición ambiental a agentes sólo parcialmente conocidos. La consiguiente hiperactividad inmune, principalmente contra antígenos nucleares, conduce a la producción sostenida de autoanticuerpos, que llegan a formar inmunocomplejos y depositarse en los tejidos, produciendo daño (Figura 1) (14).

El desarrollo del LES es un proceso que puede llevar años. Hay un periodo inicial de predisposición a la autoinmunidad conferido por la susceptibilidad genética, un género permisivo y las exposiciones ambientales con cambios epigenéticos adicionales. En una pequeña parte de esa población susceptible aparecen autoanticuerpos persistentes. Después, una proporción de individuos con esos anticuerpos expresan síntomas de LES; inicialmente con la participación de un pequeño número de órganos o únicamente valores

## Introducción

de laboratorio anormales, y luego evolucionando a suficientes anomalías clínicas y de laboratorio como para ser clasificadas como LES. Finalmente, a lo largo de los siguientes años, la mayoría de los individuos experimentan brotes y mejorías intermitentes sin alcanzar la remisión completa, por lo que van acumulando daño orgánico y comorbilidades (4).

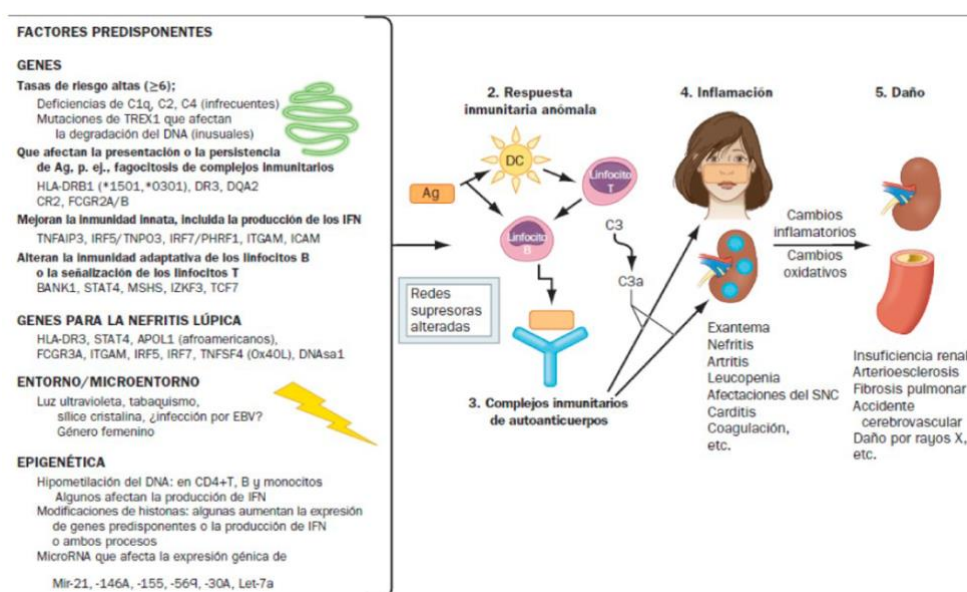


Figura 1. Resumen gráfico de la etiopatogénesis del LES (24)

La genética confiere una predisposición al desarrollo del LES y quizás sea el factor individual más importante. El riesgo de LES es aproximadamente 10 veces mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos y de 8 a 20 veces mayor en hermanos de pacientes afectados que en la población sana (4,14).

Aunque el LES tiene principalmente una herencia poligénica, hay excepciones raras en las que entre el 25 y el 95% de las personas con mutaciones de un solo gen desarrollan LES clínico: deficiencias homocigóticas en los componentes tempranos del complemento (especialmente C1q), mutaciones en los genes TREX1 o DNASE1 que regulan la destrucción del DNA genómico, y polimorfismos de ACP5, que resultan en la sobreactivación del interferón tipo 1 (IFN) (4,14,15).

Los pacientes heredan múltiples genes predisponentes con razones de riesgo entre 1,1 y 2,5. Se han reconocido cerca de 150 regiones genéticas fuertemente asociadas con la enfermedad, varios de ellos presentes también en otras enfermedades autoinmunes (16).

## *Introducción*

Aproximadamente el 75% de los pacientes con LES tienen al menos un gen del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que aumenta el riesgo, destacando DR3 y DR2, pero también DR4 o DR8. No es de extrañar cuando sus productos son responsables de la presentación de antígenos y de algunos componentes del complemento. Se han identificado además genes que afectan a la descomposición del ADN, la eliminación de células apoptóticas y complejos inmunitarios (C1Q, C2, C4, CR2, Fc  $\gamma$  R-2A, Fc  $\gamma$  R-3A, Fc  $\gamma$  R-2B). También genes que influyen en la señalización celular y respuestas inmunes innatas (IRF5, STAT4, IRF7, TNFAIP3) y genes que influyen en la respuesta de las células T, los linfocitos B y las células plasmáticas a la activación de las dendríticas y otras células presentadoras de antígenos (TPN22, TNFS4, BLK, BANK1, LYN, ETS1, IL-10, IL-21). Adicionalmente, se han revelado genes implicados cuya función en la enfermedad aún no se ha caracterizado por completo (CLEC16A, DDA1, DDX6, GPR19, JAZF1, LRRC18/WDFY4, RTKN2, SCUBE1, SEZ6L2, TMEM39A, XKR6, ZPBP2). Se sabe que las interacciones gen- gen aumentan la susceptibilidad y/o gravedad de la enfermedad, como HLA + CTLA4 + ITGAM + IRF 5 o IRF5 + STAT 4 (15). En algunos casos como el de C4 o TLR, el número alterado de copias de genes más que los genes en sí, parece ser relevante para conferir predisposición (17).

Se necesita una mejor comprensión de la epigenética, que desempeña también un papel importante en la susceptibilidad al LES, complementa la susceptibilidad genética y ayuda a explicar en parte la falta de heredabilidad. Se ha reconocido la disminución de la metilación del DNA de ciertos genes en los linfocitos T de pacientes con LES, lo que se traduce en un aumento en la expresión de moléculas de superficie como CD40 y su autorreactividad. La hipermetilación de otros locus da como resultado la baja producción de IL-2 (16). Los factores que promueven esta condición incluyen la luz ultravioleta, los fármacos inductores de LES, el envejecimiento y la expresión alterada de ciertos microRNA. Se sospecha que una gran cantidad de microRNA controlan al menos un tercio de la traducción y la estabilidad del RNA mensajero humano. En las células B, la sobreexpresión de ciertos microRNA van a promover la proliferación celular y diversificación de anticuerpos. Por otro lado, la estructura de la cromatina a consecuencia de la desacetilación de las histonas parece promover la autoinmunidad al cambiar también la transcripción y reparación del DNA (4,14,16).

## *Introducción*

La predominancia en mujeres en edad reproductiva sugiere el papel facilitador de las hormonas femeninas. Los estrógenos alteran los umbrales para la apoptosis y la activación de células B (16). Sus receptores en las células inmunitarias promoverían respuestas humorales y mantendrían la autorreactividad de las células B. Las mujeres expuestas a anticonceptivos orales o a terapia de reemplazo hormonal presentan mayor riesgo de padecer LES. Sin embargo, el bloqueo de los estrógenos no proporciona efectos beneficiosos en las pacientes. La ovariectomía en ratonas sí retrasa la progresión de la enfermedad y la testosterona suprime la producción de anticuerpos antiDNA (4,14,18). Otras características de las mujeres también podrían ser importantes. La mayoría de las mujeres después del embarazo tiene células madre circulantes de sus fetos (microquimerismo), lo que podría desencadenar reacciones inmunitarias del tipo injerto contra huésped similares al LES. Las mujeres pueden estar predispuestas porque su cromosoma X inactivo está enriquecido en regiones hipometiladas. Por otro lado, varios genes predisponentes al LES están ligados a X, como el número de copias de TLR7 (15) y varios de ellos escapan a la inactivación del cromosoma (16). La evidencia adicional de la importancia del cromosoma X incluye la observación de que los hombres con síndrome de Klinefelter (XXY) son propensos al LES (16,19).

La conexión de agentes ambientales con la patogénesis del LES no es simple y pocos han sido identificados de forma definitiva. Durante mucho tiempo se ha sospechado que las infecciones son inductoras y potenciadoras. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr activaría los linfocitos B favoreciendo en personas predispuestas la producción de grandes cantidades de autoanticuerpos. Se produce también una reactividad cruzada entre las especies bacterianas, incluidas las de la microbiota, y los autoantígenos. Otro factor conocido es la exposición a la luz ultravioleta B que daña el DNA de la dermis, lo hace más inmunógeno y promueve la apoptosis celular. El riesgo de desarrollar LES es mayor entre fumadores por un aumento en el estrés oxidativo. El contacto ocupacional con el polvo de sílice, petróleo, solventes orgánicos y aceites minerales usados en cosmética aumenta el riesgo de LES. Aunque con efectos reversibles, múltiples fármacos también pueden promover formas iatrogénicas de la enfermedad (4,14,20).

Uno de los puntos clave en la patogénesis es la desregulación de la apoptosis y la eliminación de desechos nucleares. Los antígenos nucleares durante el curso de la apoptosis son aislados junto con el resto del material celular fragmentado en vesículas y

## *Introducción*

en condiciones normales serían eliminados rápidamente, sin llegar a ser accesibles para el sistema inmune. Diariamente, en el organismo sufren apoptosis mil millones de neutrófilos, cifras que se ven aumentadas por la exposición a luz ultravioleta, infecciones y citocinas. Las células apoptóticas se recubren con el componente del complemento C1q, la proteína C reactiva, la pentraxina 3 y el amiloide P sérico, lo que aumenta la fagocitosis sin estimulación inmunitaria. Además, la DNAasa I contribuye a la degradación de la cromatina. Sin embargo, en pacientes con LES se ha comprobado el aclaramiento apoptótico aberrante por disminución de la actividad de varias de estas vías (19).

Las células del compartimento reticuloendotelial eliminan en gran parte las células apoptóticas en un proceso silencioso. Cuando la carga de células apoptóticas excede la capacidad de eliminación, los residuos apoptóticos persistentes pueden estimular una respuesta inflamatoria mediante la activación de receptores tipo Toll (TLR), que reconocen ácidos nucleicos. Los TLR se expresan en células B, algunas células T, las células dendríticas, los macrófagos y algunas células no inmunitarias como las células epiteliales y los fibroblastos. Sería relevante también la regulación del tráfico intracelular por el que se transfieren esos TLR a los endosomas. TLR7, que detecta el ARN monocatenario, tendrían un papel central en la inflamación, la pérdida de tolerancia y la producción de IFN tipo 1 en el LES. TLR9 es un receptor de DNA y en los pacientes con LES activo se ve aumentado a expensas del mayor número de células B y monocitos, correlacionándose con los niveles de anticuerpos contra el DNA de doble cadena (anti-dsDNA). TLR3 y TLR8 también reconocen el RNA y los datos limitados respaldan el papel de estos receptores adicionales en la susceptibilidad al LES. Estos datos han llevado a un modelo de LES en el que los TLR se acoplan a los ácidos nucleicos y generan una respuesta de IFN de tipo I (19).

Las citocinas están fuertemente implicadas en la pérdida de la tolerancia y los efectos inflamatorios en los órganos diana. Se ha demostrado que el IFN tipo I, que afecta a múltiples componentes del sistema inmunitario, contribuye a la patogenia del LES adulto y pediátrico y refleja la actividad de la enfermedad (16). Muchos de sus efectos coinciden con características del LES: la regulación al alza del factor activador de células B (BAFF), la disminución de la función de las células T reguladoras y la inducción de células plasmáticas. A su vez, los niveles altos de BAFF, factor crítico para la homeostasis de las

células B, podrían reducir la rigurosidad de la selección de células B, permitiendo la persistencia de los clones autorreactivos y la producción de autoanticuerpos. En el LES están elevados también los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF), IL-4, IL-6 e IL-10. La regulación positiva del TNF, además de favorecer el reclutamiento de neutrófilos y la activación de monocitos, puede también aumentar la expresión de IFN tipo 1. Otras citocinas que aumentan serían IL-18, potente producto proinflamatorio del inflammasoma e IL-38, de perfil regulador. Los pacientes también pueden tener una disminución de los niveles de IL-2, comprometiendo el desarrollo y la función de las células T reguladoras, y liberando la producción de IL-17. Ésta a su vez va a mediar el daño tisular local (19).

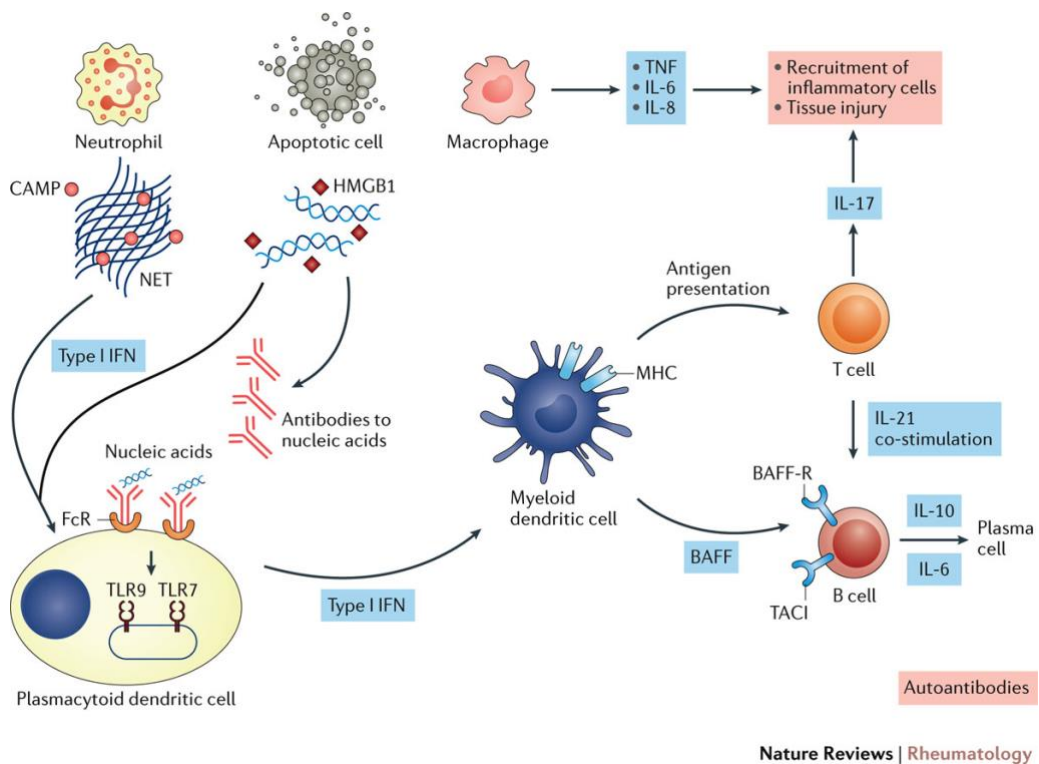


Figura 2.- Representación esquemática de la contribución celular al desarrollo de LES (19)

Los neutrófilos ven alterada su capacidad de fagocitosis y ven reducida su capacidad de producir especies reactivas de oxígeno, alterándose la vía apoptótica. Los pacientes con LES tienen un subconjunto de neutrófilos anormales de baja densidad con mayor tendencia a un tipo de muerte celular (NETosis) que implica la extrusión de la cromatina, el dsDNA y las proteínas granulares, en las llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NET), constituyendo una fuente importante de autoantígenos (Figura 2). La NETosis estimulan a las células dendríticas para producir IFN tipo 1 (16,19).



## *Introducción*

Las células dendríticas (CD) vinculan las respuestas innata y adaptativa. Aunque sus números están disminuidos en la periferia, se encuentran activadas en los tejidos inflamados. Se han detectado múltiples anomalías en las CD como el aumento de la fracción plasmocitoide, responsable de la secreción de IFN tipo 1 en respuesta a los ácidos nucleicos a través de TLR 7 y TLR9, mientras que el número reducido de CD convencionales promoverían la autorreactividad en lugar de la tolerancia de las células T y B por una presentación de antígenos disfuncional. (16,19).

Los monocitos de pacientes con LES aumentan la expresión inicial de su proteína quimioatrayente (MCP-1), importante en la regulación de la migración celular y regulada en parte por el IFN. Así, la infiltración de monocitos en vasos sanguíneos y en los riñones van a ser responsables fundamentales del daño orgánico (19).

Las anomalías de las células T se cree son fundamentales para el proceso de la enfermedad al brindar ayuda a las células B y al activar las células presentadoras de antígenos a través de la liberación de citoquinas y el contacto celular directo. Además, se infiltran en los tejidos y promueven la inflamación local. Su función está gravemente comprometida como resultado de un gran número de anomalías de señalización mediadas por defectos en CD3, que distorsionan los perfiles de expresión génica y sesgan la respuesta inmunitaria celular hacia un tipo proinflamatorio (16). Se han identificado fallos en la señalización para la eliminación tímica de células autorreactivas, células T reguladoras defectuosas y disminuidas en número, expansión de células T doble negativas (CD4<sup>-</sup> y CD8<sup>-</sup>) productoras de IL-17 y promotoras de la diferenciación de células B, polarización a células TH17... Los autoanticuerpos identificados en el LES son generalmente inmunoglobulinas G (Ig) mutadas somáticamente de alta afinidad, lo que sugiere que han surgido en los centros germinales, donde las células T colaboran para el cambio de clase. Las células T auxiliares foliculares apoyan este paso al producir IL-21 y se ha descrito su expansión en los pacientes con mayor actividad y gravedad. Las células T además son puntos de control supuesto para las células B autorreactivas gracias a las T reguladoras, pero su actividad se ve disminuida por la alteración en la producción de IL-2. (19). Las respuestas citotóxicas de las células T CD8 + disminuyen en el LES y contribuyen a aumentar las tasas de infección (16).

## *Introducción*

A pesar de la heterogeneidad del LES, una característica casi universal es la presencia de autoanticuerpos, en particular los dirigidos contra antígenos nucleares. La activación de las células B a través de la vía TLR promueve la maduración acelerada y se pasan por alto puntos de control de tolerancia. La pérdida de tolerancia también se produce por la estimulación de las células B por citocinas como BAFF. El desarrollo general de las células B es anómalo en los pacientes con LES: las células B inmaduras muestran mayores niveles de polirreactividad y autorreactividad, los subconjuntos están balanceados hacia los más maduros preparados para convertirse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y las células B reguladoras gracias a IL-10 son disfuncionales. Además de por la producción de anticuerpos, las células B contribuyen al LES por sus respuestas a los antígenos y la regulación de otras células (19).

Los autoanticuerpos aparecen en una jerarquía temporal, primero los anticuerpos antinucleares (ANA), luego los anti-DNA y los antifosfolípidos, y finalmente los anti-Sm y anti-RNP. Estas observaciones implican que la inmunorregulación de autoanticuerpos potencialmente patógenos puede ocurrir durante un período sostenido, y que solo en individuos cuya regulación se “agota” aparece la enfermedad. Entre ellos, algunos son claramente patógenos como subconjuntos de anti- DNA, anti Ro y antifosfolípidos (4). Los autoanticuerpos forman inmunocomplejos, que activan el complemento y al unirse a los receptores Fc provocan inflamación. Además de IgG, la mitad de los pacientes con LES tienen IgE, cuyos niveles aumentan con la actividad de la enfermedad. La IgE autorreactiva hace que los basófilos se alojen en los ganglios linfáticos, promueve la diferenciación de células T<sub>H</sub> 2 y mejoran la producción de autoanticuerpos (16). Sus inmunocómplejos pueden estimular la secreción de cantidades sustanciales de IFN tipo 1 al activar las células dendríticas (16,19).

El daño tisular en el LES se traduce en la lesión de los órganos diana. Los más estudiados son los riñones, la piel y el sistema nervioso central (SNC). Del 30 al 50% de los pacientes desarrollan nefritis lúpica, viéndose involucrados multitud de mecanismos: el depósito de inmunocomplejos, el complemento, las células T proinflamatorias infiltrantes, las células B productoras de anticuerpos, los monocitos y los procesos inherentes de las células residentes que se traduce en la proliferación celular de por ejemplo, células mesangiales (16). La enfermedad del SNC está condicionada por el acceso al tejido cerebral de inmunoglobulinas, citocinas y células plasmáticas a

consecuencia de la disfunción de la barrera hematoencefálica protagonizada por el sistema del complemento (19). La activación de las células microgliales, potentes productoras a su vez de citocinas, también estarían involucradas. El papel de las células T infiltrantes estaría por aclarar (16). Las manifestaciones cutáneas, tan típicas de la enfermedad, que la exposición al sol puede provocar o empeorar, están mediadas por monocitos, reclutados y activados por la citocina CSF-1 liberada por los queratinocitos. Las células T<sub>H</sub> 17 contribuyen al proceso inflamatorio. Se ha demostrado que las CD plasmocitoides y el IFN tipo 1 son abundantes en las lesiones cutáneas (16).

Cada aspecto celular, molecular y bioquímico del sistema inmunológico contribuye de alguna manera a la expresión del LES. Las diversas alteraciones y mecanismos detallados no contribuyen por igual a la expresión de la enfermedad en todos los pacientes. Parece que la heterogeneidad clínica de la enfermedad está altamente correlacionada con la multitud de vías patogénicas que conducen a la lesión orgánica. Aunque varias vías operan en cada individuo, la contribución relativa de cada una varía de persona a persona (16).

En la etiopatogenia del LES aún persisten lagunas para su comprensión completa. Los factores genéticos y epigenéticos contribuyen directamente a alterar las células de las respuestas inmunitarias tanto innata como adaptativa, siendo probable además que ciertas aberraciones inmunitarias puedan provocar otras. Los estudios en ratones y humanos son limitados por los enfoques reduccionistas que se necesitan para comprender la contribución de cada anomalía a la expresión de la enfermedad. Se requerirían enfoques de inteligencia artificial (IA) para comprender la secuencia de eventos en cualquier paciente dado (16).

#### **2.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La presentación inicial del LES a menudo imita un síndrome viral. Los síntomas generales como la pérdida de peso, la astenia y la fiebre de baja entidad son comunes, pudiéndose acompañar de artralgias – mialgias o artritis. Las manifestaciones cutáneas son frecuentes, estando presentes hasta en el 80% de los pacientes. Algunos ejemplos serían las úlceras orales, la alopecia y las lesiones eritematosas en zonas fotoexpuestas

## Introducción

como las eminencias malares (Figura 3), cuero cabelludo, brazos, manos, cuello o pecho (21,22).



**Figura 3.- Ejemplo de lesiones cutáneas típicas: eritema malar en "alas de mariposa" (Archivo Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid)**

La enfermedad puede presentarse de muchas otras maneras, como por ejemplo de forma abrupta y grave con la afectación de órganos diana: citopenias por el daño hematológico, alteraciones renales como la nefritis y su peor pronóstico con la presencia de proteinuria persistente o cilindros celulares urinarios, síntomas respiratorios tipo tos, disnea o dolor por pleuritis o hemorragia pulmonar, entre otros, pudiendo llegar a afectar a cualquier órgano de la economía (figura 4) (21).

La naturaleza multifacética del LES se debe no sólo a la cantidad de órganos que pueden verse afectados, sino a que cada complicación específica de un órgano puede manifestarse de diferentes maneras. Por ejemplo, la afectación gastrointestinal varía desde úlceras orales hasta enteritis lúpica, vasculitis mesentérica, pancreatitis, hepatitis y ascitis. Las complicaciones cardíacas pueden ser consecuencia de miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar y endocarditis. La afectación neurológica es compleja y se presenta como cefalea, convulsiones o psicosis entre otros, incluyendo el accidente cerebrovascular (23).

## Introducción

Casi el 85% de los pacientes desarrolla LES activo continuo o una o más exacerbaciones anuales. Las remisiones completas y permanentes, con ausencia de síntomas sin tratamiento ocurren en un bajo porcentaje, <5% (24).

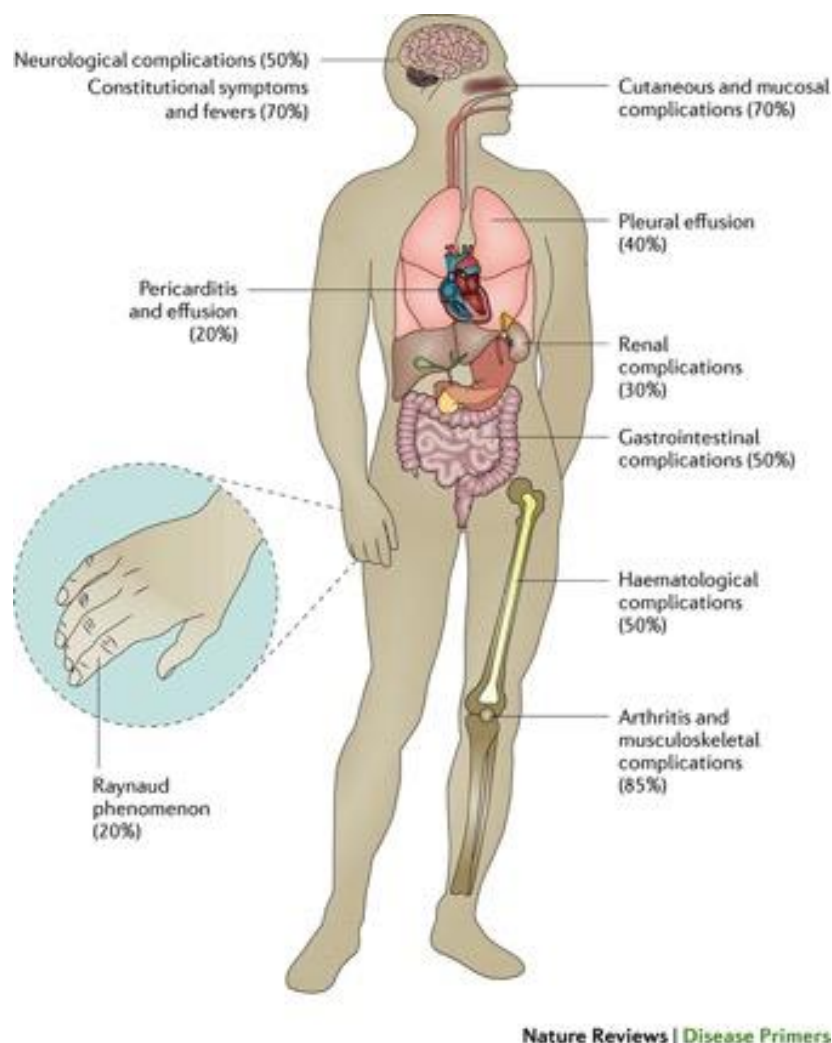


Figura 4.- Heterogeneidad clínica del LES, indicando entre paréntesis la frecuencia media de las complicaciones más comunes (23)

### 2.1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LES se basa en manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio (24).

Cervera y colaboradores encontraron que la mayoría de las manifestaciones ocurrieron durante los primeros 5 años de enfermedad (25). Sin embargo, la heterogeneidad clínica del LES convierten su diagnóstico en un gran desafío para el

## Introducción

médico, especialmente en etapas muy tempranas, cuando sólo algunas de esas características pueden estar presentes (26).

Ante un paciente con clínica sugestiva de LES se deben de solicitar los ANA, y si el resultado es positivo, los ANA específicos del antígeno o antígenos nucleares extraíbles (ENA) como los anti-dsDNA, anti-Smith (anti-Sm), anti-U<sub>1</sub>-RNP, antiRo/SSA, antiLa/SSB, anticentrómero, anti-Scl-70 y anti-Jo1; algunos laboratorios también ofrecen pruebas de anticuerpos antinucleosomas, antihistonas, antirubosomales P, anti-ARN polimerasa y anti- ADN monocatenario. Se ha de solicitar también el nivel de complemento sérico y anticuerpos antifosfolípidos que incluyen el anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, anti  $\beta_2$ glicoproteína y *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) u otra prueba serológica para la sífilis comparable. (4). La introducción de todas estas pruebas serológicas, junto con el avance en el conocimiento de las enfermedades autoinmunes ha permitido disminuir progresivamente la demora diagnóstica de los 50 meses antes de 1980, a los 9 meses a partir del 2000 (27).

Los ANA, especialmente a título bajo, se pueden detectar en personas sanas o en pacientes con otras enfermedades autoinmunes o infecciosas. Además, la evidencia serológica de ANA, puede preceder a las manifestaciones clínicas del LES en 3-9 años (28) y no hay evidencia de sugiera que el tratamiento para modular el sistema inmune durante este periodo clínicamente de “silencio” pueda detener o retrasar el desarrollo de la enfermedad, por lo que no se recomienda detectar ANA en personas asintomáticas, ni siquiera con antecedentes familiares de enfermedad (21).

Los anticuerpos anti-dsDNA y anti-Sm se consideran altamente diagnósticos y la presencia de uno o ambos anticuerpos confirmaría el diagnóstico de LES. Una prueba positiva para anticuerpos antifosfolípidos identifica un subconjunto de pacientes con LES con síndrome antifosfolípido secundario.

El nivel de complemento se mide como la concentración de C3 y/o C4 o como unidades hemolíticas CH50. Aunque se usa con mayor frecuencia para monitorizar la actividad de la enfermedad, la presencia de hipocomplementemia, principalmente de C3 y títulos elevados de anti-dsDNA está altamente asociada con el diagnóstico de LES (4).

## Introducción

Los criterios de clasificación se han utilizado en los ensayos clínicos y en las investigaciones del LES para garantizar la homogeneidad en la selección de los pacientes participantes. Tienen limitaciones cuando se utilizan en la práctica clínica, pues no están destinados a ello y en muchos individuos, los criterios se acumulan con el tiempo. Sin embargo, suponiendo que se hayan excluido otras enfermedades que presentan manifestaciones clínicas o analíticas similares como las infecciones, pueden ofrecer una herramienta sensible y específica para el diagnóstico, en ocasiones desafiante, del LES. Tras sucesivas actualizaciones desde 1997, los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la “*European Alliance of Associations for Rheumatology*” (EULAR), siguen siendo una guía (21). Los criterios del 2012 de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) aunque menos actualizados, son más sencillos para evaluar a un paciente individual (24).

### 2.1.6 TRATAMIENTO

El LES es una enfermedad crónica. Su tratamiento se centra en el control de la inflamación sistémica y de las manifestaciones clínicas dependientes de los órganos afectados, tratando y previniendo los brotes, e intentando evitar el daño orgánico irreversible. Se busca combinar el control global de la enfermedad con una tolerancia y seguridad adecuada de los tratamientos disponibles (29).

Se lleva a cabo un tratamiento escalonado, iniciándose por unas medidas generales que todos los pacientes deberían cumplir: evitar la exposición al sol, mantener un buen estado físico, no fumar y evitar en lo posible el estrés cotidiano (30). La hidroxiquina formaría parte, junto con las medidas previas, del tratamiento base de todos los pacientes (46). Corticoides y ahorradores de corticoides constituirían el siguiente escalón, seguidos de los tratamientos biológicos (31).

Los antipalúdicos son una familia de fármacos derivados de la quinina e introducidos por casualidad y de forma empírica en el tratamiento de varias enfermedades. Los incas ya recurrían a la corteza de la cinchona como antipirético, y serían los jesuitas, en el siglo XVII, quienes difundieron su uso por toda Europa como planta milagrosa. En 1820 se aisló el primer alcaloide de la planta y 14 años después los laboratorios Bayer

## *Introducción*

consiguieron su síntesis industrial (32). La hidroxiclороquina, como antipalúdico, desempeña su función inmunomoduladora a nivel molecular y celular, en parte por su acumulación en lisosomas y autofagosomas de células fagocíticas y en otra, por cambiar el pH intracelular. Así pues inhibe la expresión del complejo completo de histocompatibilidad clase II, la presentación de antígenos y la activación inmune, inhibe también la producción de varias citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IFN $\alpha$  y TNF, interfiere en la síntesis del IFN tipo 1 por bloqueo de la ciclase del GMP-AMP e inhibe ciertas vías de señalización, bloqueando la presentación de componentes antigénicos de naturaleza nucleica (33).

Hay gran evidencia de que la hidroxiclороquina, gracias a esa función inmunomoduladora reduce la actividad (34), mantiene la baja actividad en el tiempo (35), previene brotes (36), retrasa o previene el daño orgánico (37), promueve la supervivencia a largo plazo (38) y es seguro durante el embarazo (39). Por otro lado, disminuir su dosis o retirarla, se asocia a un mayor riesgo de brotes (40). Es un fármaco en general bien tolerado, pero aunque rara, la toxicidad ocular en forma de retinopatía es grave por su irreversibilidad (41). También puede provocar hiperpigmentación por su unión a la melanina y está descrita su toxicidad cardíaca (42). Con todo esto, la hidroxiclороquina es considerado un fármaco esencial en el tratamiento del LES (29).

Los glucocorticoides constituyen el siguiente escalón en el tratamiento y han sido pilar fundamental del tratamiento inicial del LES. Son fármacos con un potente y rápido efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, pues reducen de forma no selectiva la expresión de citoquinas (IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y prostaglandinas) y moléculas de adhesión (30). Sin embargo, son responsables de importantes efectos adversos: osteonecrosis avascular, fracturas osteoporóticas, diabetes mellitus, cataratas, daño cardiovascular, entre otros (43).

La elección de tratamientos adicionales depende principalmente de las manifestaciones clínicas y su gravedad. Para el LES cutáneo se recurre a terapias como esteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina tópicos, dapsona, metotrexato, lenalidomida o micofenolato de mofetilo (MMF). Para la artritis, metotrexato, leflunomida y MMF pueden producir beneficios. Se recurre a la azatioprina para reducir la actividad global de la enfermedad, función también demostrada en el caso del



## *Introducción*

metotrexato. La terapia con ciclofosfamida generalmente se reserva para manifestaciones graves que amenazan los órganos, como la afectación del sistema nervioso central o la nefritis lúpica. Estos casos, deben tratarse con glucocorticoides administrados por vía intravenosa a dosis altas junto con los inmunosupresores, retirando gradualmente los primeros al lograrse la remisión (31).

Después del tratamiento de inducción para controlar la actividad inmunológica, es necesario un periodo largo con un tratamiento de mantenimiento para consolidar la respuesta y evitar recaídas, cuya duración suele ser de al menos 3- 6 años, en el caso de la nefritis lúpica (44,45). Los inmunosupresores convencionales juegan un papel fundamental en este largo periodo terapéutico, pues además de por sus propiedades inmunomoduladoras, permiten una disminución más rápida y exitosa de la dosis de glucocorticoides (29).

Actualmente están en desarrollo las terapias biológicas. Son tratamientos más específicos y dirigidos, además de ser mejor tolerados que los convencionales, constituyéndose como un pilar fundamental (29).

Belimumab es el primer fármaco biológico con indicación aprobada para el LES (46). Es un anticuerpo monoclonal recombinante tipo IgG1 que bloquea la forma soluble de Bly (estimulador de linfocitos B, también conocido como BAFF) e impide su diferenciación a células plasmáticas. En el caso de enfermedad moderada está demostrada su eficacia en cuanto a reducción de brotes y exposición a glucocorticoides; también se han encontrado mejorías significativas en síntomas muy limitantes como la fatiga, resultando una mejoría también en la calidad de vida referida (31).

Rituximab es un anticuerpo quimérico dirigido frente a CD20, proteína transmembrana de todas las células B excepto las pro-B y las células plasmáticas, lo que produce citotoxicidad y agotamiento de las células B. A pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado eficacia, varias series de casos y estudios retrospectivos sí muestran mejoría, incluyendo la nefritis lúpica y de hecho se usa en la práctica clínica, particularmente en pacientes refractarios o con enfermedad grave, a menudo con excelentes resultados (31).

Recientemente, en el 2021, otro fármaco biológico fue aprobado para el tratamiento del LES: anifrolumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente al receptor del IFN tipo 1, que disminuye la actividad de los pacientes con enfermedad moderada a grave (31).

Hay investigaciones en curso de diferentes moléculas para beneficiar a los pacientes con LES. Se espera que en los próximos años según progresa el conocimiento de la enfermedad y sus vías patológicas, se desarrollen más (31).

### **2.1.7 PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO**

El pronóstico de los pacientes con LES ha experimentado una mejoría espectacular en los últimos 50 años. Durante la primera mitad del siglo XX, cuando todavía no se utilizaban los esteroides, era considerada una enfermedad mortal, con una supervivencia menor al 50% a los 5 años. En los últimos estudios prospectivos publicados a principios de este siglo se ha alcanzado una supervivencia a los 10 años superior al 90% (7). Esta disminución de la mortalidad se ha debido a un mejor conocimiento de la enfermedad, unas mejores condiciones médicas generales y a la introducción de nuevos tratamientos.

A pesar de la disminución, el LES sigue siendo una de las principales causas de muerte de las mujeres jóvenes en los EEUU y la mortalidad general aún es entre 2 y 3 veces superior a lo esperable en una población de similar edad y género (10). El reto para los próximos años consiste en reducir aún más la mortalidad de los pacientes con LES, y además, conseguir mejorar su calidad de vida.

Las enfermedades infecciosas y las enfermedades cardiovasculares son consistentemente las principales causas de muerte en los pacientes con LES, con cifras entre un 15 y un 55% de forma individual. En Asia, donde la nefritis lúpica es más frecuente y grave, ésta es también una causa importante de muerte. Las muertes relacionadas con neoplasias malignas son similares a la población general (10). La muerte dentro de los cinco años siguientes al diagnóstico suele deberse a infección y actividad de la enfermedad, como vasculitis del SNC o enfermedad renal aguda. Las enfermedades

## Introducción

cardiovasculares, la insuficiencia de otros órganos (especialmente renal) y posiblemente las enfermedades malignas serían causas tardías (14).

Además de estar presentes los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la sobremortalidad por enfermedades cardiovasculares respecto a la población general se ve motivada por la inflamación crónica, algunos de los fármacos empleados, incluidos los esteroides y un estado protrombótico en el caso de asociar síndrome antifosfolípido (47).

Identificar las infecciones como causa de mortalidad es importante, pues podría ser una causa de muerte modificable en los pacientes con LES. Los resultados infecciosos modificables incluyen infecciones prevenibles por las vacunas (la displasia cervical del virus del papiloma humano, el herpes zóster, la hepatitis B, la gripe, la enfermedad meningocócica y la enfermedad neumocócica). La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes que reciben dosis moderadas a altas de esteroides también podría prevenirse con profilaxis (10,48). Para prevenir las infecciones también sería adecuado identificar los pacientes susceptibles, por ejemplo con estados compatibles con inmunodeficiencias.

Los pacientes con LES se ven obligados a convivir con una enfermedad de diagnóstico difícil en ocasiones, pronóstico impredecible y con tratamientos crónicos no exentos de efectos secundarios, en ocasiones importantes. La EULAR recomienda incluir la calidad de vida entre los dominios para describir a los pacientes con LES, además de la actividad de la enfermedad y el daño acumulativo (49).

En la práctica clínica se han diseñado y validado diferentes herramientas para medir la actividad de la enfermedad. El SLEDAI o índice de actividad de la enfermedad del LES, que comprende varias versiones desde 1985 como SLEDAI 2000 (SLEDAI-2K) y *Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso National Assessment* (SELENA-SLEDAI), es la más ampliamente utilizada (50–52). Otra herramienta validada utilizada, especialmente en ensayos clínicos es el índice del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (BILAG, por sus siglas en inglés) (53).

El grupo SLICC, en conjunto con la ACR, desarrolló un índice de daño para el LES. Este mide los daños acumulados desde el inicio de la enfermedad y predice también la

mortalidad, resultando una herramienta útil para evaluar el pronóstico y los efectos a largo plazo de la actividad y el tratamiento de la enfermedad del LES (54).

La mayoría de los índices para la evaluación de la calidad de vida no son específicos de LES. Aún así, cabe conocer que la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con LES es significativamente peor que la de la población general y la de otros enfermos crónicos (49). Además, la carga de enfermedad y las limitaciones funcionales significativas a la larga en los pacientes con LES tienen un impacto social y económico sustancial (23,55).

## **2.2 INMUNODEFICIENCIA**

En cualquier encuentro con un microorganismo, el desarrollo de la infección depende de la resistencia del huésped, la virulencia del microorganismo y el tamaño del inóculo. Debe de sospecharse inmunodeficiencia subyacente en todos los pacientes, independientemente de su edad, que tengan un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, es decir, que padezcan infecciones recurrentes, persistentes, graves o inusuales (56).

Los defectos en la inmunidad se pueden clasificar en trastornos primarios debido a un defecto intrínseco en el sistema inmunitario que puede ser congénito o de inicio tardío, o aquellos secundarios a una condición (principalmente infecciones como el VIH, fármacos, malnutrición, y tumores hematológicos). Pueden involucrar mecanismos inmunes adaptativos o innatos y tal vez ser permanentes (genéticos) o transitorios. Además, muchos defectos son sutiles y desafían la clasificación (56).

El tipo de organismo causante de las infecciones y la velocidad de instauración pueden dar pistas sobre la naturaleza del defecto. El sistema inmune innato es la primera línea de defensa y, si esto falla, una infección suele ser aguda y grave. Las infecciones debidas a defectos en la inmunidad adaptativa generalmente se desarrollan más lentamente. En general, las infecciones bacterianas indican defectos humorales

## *Introducción*

(anticuerpos y/o complemento) o defectos fagocíticos e infecciones virales o fúngicas sugieren defectos de células T (56).

Ogden Bruton en 1952 descubrió una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, causada por una mutación en el gen de la tirosina cinasa y que se caracteriza por la presencia de infecciones recurrentes en el tracto respiratorio y gastrointestinal. Desde entonces se han identificado más de 350 entidades por anomalías genéticas únicas que afectan a diferentes componentes de las respuestas innatas y adaptativas y se conocen de manera genérica como enfermedades de inmunodeficiencia primaria (EPI) (57). Son patologías más comunes en niños que confieren una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, pero la falta de respuestas inmunitarias puede también favorecer de manera potencial el desarrollo de enfermedades autoinmunes, alérgicas y neoplásicas (57).

El análisis genético ha permitido establecer asociaciones entre las EPI y las enfermedades autoinmunes. Genes previamente asociados con la inmunodeficiencia ahora también están relacionados por ejemplo con el LES, principalmente cuando los defectos incluyen las vías del complemento, la apoptosis defectuosa y la señalización del interferón. Además, los hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles con autoinmunidad son comunes en pacientes inmunodeficientes. La disminución de la capacidad del sistema inmunológico para eliminar infecciones en estos pacientes puede provocar una activación perpetua del sistema inmunológico y autoinmunidad (58–60).

Los pacientes con linfocitosis hemofagocítica familiar, por falta de perforina, padecen de múltiples infecciones víricas, pero también múltiples fenómenos autoinmunes como pancitopenia, erupciones cutáneas, linfadenopatías y visceromegalias. El síndrome de Wiskott-Aldrich, la poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica o la primera EPI descrita, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, son también ejemplos de estas asociaciones. Cabría destacar que los genes defectuosos descritos en la enfermedad granulomatosa crónica se relacionan también con una mayor incidencia de lupus discoide. La deficiencia de IgA es el tipo más común de EPI y no solo se asocia con el desarrollo de fenómenos autoinmunes, sino que se identifica a posteriori en pacientes previamente diagnosticados de LES y artritis reumatoide (4,57,58). La inmunodeficiencia común variable sería la EPI clínicamente relevante más frecuente y se

## *Introducción*

complica con frecuencia con una amplia gama de afecciones autoinmunes e inflamatorias, entre ellas el LES. El síndrome de hiper-IgE y las deficiencias clásicas del complemento también se asocian con el LES (57,59).

Por otro lado, las inmunodeficiencias secundarias también son relevantes en los pacientes con enfermedades autoinmunes, principalmente por los tratamientos empleados. El arsenal de inmunosupresores y terapias biológicas es creciente y en continuo desarrollo. En el caso de los pacientes con LES ha hecho que la carga de infecciones graves haya aumentado (60) y sea una causa importante de mortalidad.

Los glucocorticoides tienen múltiples efectos inmunosupresores: inhiben la diferenciación de macrófagos, la producción de citocinas, alteran la función y adhesión de neutrófilos, pueden causar linfopenia afectando a todas las subpoblaciones, inhiben la proliferación de células B y la producción de inmunoglobulinas. El mofetilato de mofetil inhibe preferentemente la proliferación de linfocitos T y B y el reclutamiento de linfocitos. La ciclofosfamida que ejerce su acción a través del daño del ADN, afectando selectivamente a las células que se replican rápidamente, produce leucopenia. La azatioprina también afecta a la replicación del ADN (60). El tiempo de recuperación de las células B después del tratamiento con rituximab varía. En los pacientes con linfoma se ha demostrado que la depleción es rápida y sostenida durante un máximo de seis a nueve meses, mientras que los niveles normales de células B volvieron doce meses después de finalizar el tratamiento (61). En pacientes con artritis reumatoide, se ha demostrado que la depleción de células B se prolonga en algunos casos hasta los dos años o más (62). La hipogammaglobulinemia podría aparecer hasta en un 26% de los pacientes tratados con rituximab y permanecer en diferente gravedad hasta una mediana de 22,5 – 24,5 meses (60).

El grupo de Hong Kong liderado por Sing Lau recomienda controles periódicos de inmunoglobulinas en pacientes con LES previo al inicio de terapias inmunosupresoras y cada tres a seis meses después. En función de los resultados se deben de considerar estudios adicionales que incluyan subpoblaciones linfocíticas, subclases de IgG y respuestas vacunales, junto con una revisión cuidadosa de los fármacos, estados de pérdida de proteínas y las posibles infecciones o neoplasias concurrentes (60).

## Introducción

La autoinmunidad y la inmunodeficiencia están interrelacionadas por factores genéticos e inmunobiológicos superpuestos, además de por la causalidad motivada por los tratamientos empleados. Esta realidad hace que se deberían de considerar siempre una en presencia de la otra (58,60). Son trastornos que tienen efectos significativos en la salud y calidad de vida de los pacientes. La conciencia clínica, el seguimiento regular y documentar su asociación, ya sea primaria o secundaria, ayudaría a un mejor manejo clínico y al desarrollo de estrategias de prevención o terapias o individualizadas.

### 2.3 INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los ingenieros han simplificado el conocimiento en forma de código informático, siendo capaces de instruir a los ordenadores en cómo procesar datos y cómo tomar decisiones. Para una tarea determinada, se proporcionan ejemplos en forma de entradas y salidas. Los algoritmos informáticos aprenden de las observaciones, identificando patrones y tendencias dentro de los datos, determinando cómo realizar el mapeo de características de las entradas. Así consiguen crear un modelo que generalice la información, de modo que una tarea se pueda realizar correctamente con entradas nuevas nunca antes vistas, aprendiendo de la experiencia previa. A este proceso se le conoce como “*machine learning*” (ML) o aprendizaje automático (63), encuadrado dentro de la inteligencia artificial (IA). El término de ML fue acuñado en 1959 por Arthur Samuel, un destacado científico informático de la época como “dar a ordenadores la capacidad de aprender sin ser programados explícitamente” (64). Es un subconjunto dentro de la IA, que englobaría programas informáticos, que imitan y simulan la inteligencia humana en la resolución de problemas y el proceso de aprendizaje.

Lo que ofrece el ML a la medicina es que la sabiduría contenida en las decisiones médicas tomadas por casi todos los médicos y los resultados de miles de millones de pacientes, informen la atención de cada paciente. Es decir, que cada actuación médica, diagnóstico y tratamiento se personalicen sobre la base de toda la información conocida sobre el paciente, en tiempo real, incorporando lecciones de una experiencia colectiva (63).

## *Introducción*

Las máquinas, aunque carecen de sentido común, pueden aprender de cantidades masivas de datos. La capacidad de los modelos de ML para encontrar patrones estadísticos a través de millones de características y ejemplos es lo que permite el rendimiento sobrehumano de esta herramienta. Sin embargo, estos patrones no necesariamente corresponden a la identificación de vías biológicas subyacentes o factores de riesgo modificables que sustenten el desarrollo de nuevos tratamientos (65).

No hay una línea clara entre los modelos de ML y los modelos estadísticos tradicionales (65), pese a la capacidad de ambos de trabajar con grandes cantidades de datos complejos y dispares, como los que encontramos dentro del área de la medicina. Las estadísticas convencionales se basan en gran medida en la prueba de una hipótesis sobre la causa y el efecto y elige modelos en torno a la significación. El aprendizaje automático se centra matemáticamente en el rendimiento predictivo y la generalización de los modelos en torno a la validación cruzada y la mejora iterativa del algoritmo (64).

Las principales barreras para su uso no implican el desarrollo de modelos, sino la infraestructura técnica, los marcos legales y de privacidad en todos los registros electrónicos de salud, sistemas de salud y proveedores de tecnología (63). Si bien es cierto, un gran desafío en la construcción de modelos de ML es reunir el suficiente conjunto de datos para que sean representativos y diversos. A pesar del miedo de que ante entradas de datos basura se obtenga la salida de datos basura, lo ideal es entrenar un modelo con datos que se asemejen a su aplicación final, en la práctica clínica diaria, aunque puedan resultar “ruidosos” frente a los datos “depurados” obtenidos por ejemplo en un ensayo clínico (63). Bajo esta perspectiva, sigue siendo capital la evaluación clínica del rendimiento del modelo de ML por los médicos y detectar si el modelo está dando consejos incorrectos (66).

A pesar del posible desconocimiento y desconfianza iniciales, el ML se postula como el futuro y presente en la investigación biomédica, la medicina personalizada, el diagnóstico asistido y el avance en la atención médica global (64,66).

En la década de 1990 y a principios de la década de 2000 se estaba resolviendo el problema de que las máquinas realizaran con éxito ciertas tareas médicas que eran repetitivas y, por lo tanto, propensas al error humano. La lectura por ordenadores de



## *Introducción*

electrocardiogramas (ECG), los recuentos diferenciales de células blancas, el análisis de fotografías de retina y lesiones cutáneas, y otras tareas de procesamiento de imágenes se han convertido en una realidad (66). La FDA ya en 2021 abalaba más de 400 algoritmos de IA como dispositivos médicos (67), con un gran desarrollo principalmente en el campo de la imagen médica, donde resulta natural el reconocimiento de patrones. Es en este campo del radiodiagnóstico donde más se ha implementado la IA y están disponibles algoritmos validados para interpretar, por ejemplo, la radiología simple de tórax (68). En el campo de la dermatología se han desarrollado programas capaces de diagnosticar con imágenes reales de los pacientes (69); durante la endoscopia se puede detectar en tiempo real pequeñas lesiones en ocasiones imperceptibles para el ojo humano (70) o también contamos con herramientas para los diagnósticos anatomopatológicos (71).

Sin embargo, el uso de la IA y el aprendizaje automático en la medicina se ha expandido más allá de la lectura de imágenes médicas. También brindan oportunidades para comprender y abordar enfermedades complejas como el LES, habiéndose centrado los estudios en el diagnóstico y patogénesis con buen desempeño, pero también en el curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento (72). Existen modelos que calculan las probabilidades de padecerlo, incluidas las formas tempranas, con diferentes niveles de certeza diagnóstica: "LES definitivo", "LES probable", "posible LES", "similar al lupus" o "lupus incompleto" frente a otras enfermedades autoinmunes alternativas. Se basan en la agrupación no supervisada según el tipo y el número de características clínicas y serológicas (73). Este enfoque se asemeja al razonamiento diagnóstico, especialmente cuando nos encontramos con un paciente por primera vez. Otros modelos, utilizando técnicas de análisis genético, intentan mejorar la clasificación de los pacientes con LES identificando genes claves en su patogénesis (74). En un artículo publicado por Jorge et al (75) estas técnicas de ML se utilizan para predecir la hospitalización de pacientes con LES. También se ha recurrido a modelos de ML, concretamente de redes neuronales recurrentes, para estratificar y predecir en pacientes con LES el daño crónico (76). Incluso, se ha desarrollado como herramienta orientada a la investigación, un modelo de ML para estimar la categoría de SLEDAI de pacientes individuales para una fecha de visita médica concreta a partir de notas clínicas no estructuradas (77).

La aplicación de la IA en el campo de las enfermedades autoinmunes y específicamente en el caso del LES, ha demostrado su capacidad para mejorar el

## *Introducción*

diagnóstico precoz, personalizar la terapia y comprender mejor las bases moleculares de la enfermedad, por lo que se postula como una herramienta ha seguir desarrollando. Como profesionales médicos estamos llamados a familiarizarnos con estas tecnologías y adoptarlas (78).

## **3. Hipótesis de trabajo y objetivos**

---

## *Hipótesis de trabajo y Objetivos*

El LES es una enfermedad autoinmune de causa aún desconocida cuya base fisiopatológica es la pérdida de la tolerancia a lo propio. Se han detectado defectos que implican tanto a la inmunidad innata como a la adquirida y por otra parte, ciertas variantes genéticas previamente asociadas con inmunodeficiencias primarias se han vinculado también al LES.

En la evolución del LES factores fundamentales como el uso de tratamientos biológicos e inmunosupresores, pero también la edad, posibles comorbilidades y tumores, la malnutrición y el carácter crónico de la patología también pueden conferir cierto grado de inmunodeficiencia secundaria.

La evidencia sugiere que las enfermedades autoinmunes sistémicas y las inmunodeficiencias no son entidades diferentes, sino diferentes perspectivas de un mismo proceso. Las alteraciones en el sistema inmune confieren cierta susceptibilidad a las infecciones pero también se manifiestan como síntomas autoinmunes. Así pues, las manifestaciones autoinmunes sistémicas y concretamente el LES, podría ser una expresión clínica de una enfermedad por inmunodeficiencia. Esta condición, por una parte daría lugar a una alteración de la tolerancia a moléculas propias y por otra, a una incompleta eliminación de determinados agentes patógenos.

Infecciones como el virus de Epstein Barr son consideradas detonantes de la enfermedad, pero además, las infecciones intercurrentes están relacionadas no solo con brotes graves, sino con un aumento de la morbilidad y son una de las principales causas de mortalidad precoz en los pacientes con LES.

Avanzar en el conocimiento de esta interrelación entre autoinmunidad e inmunodeficiencia brindaría la posibilidad de avanzar en el tratamiento y quien sabe si en la prevención de la enfermedad, o por lo menos de algunas de sus mayores complicaciones de forma individualizada, como es el caso de las infecciones.

En este sentido, el manejo de gran cantidad de variables, la identificación de patrones basada en el aprendizaje automático y la predicción que posibilita la inteligencia artificial

### *Hipótesis de trabajo y Objetivos*

es una opción novedosa en desarrollo que no se ha visto lo suficientemente explorada en la práctica clínica.

Por todo ello, con el fin de profundizar en el sustrato patogénico de la dualidad LES-inmunodeficiencia y su pronóstico, además de para implementar una herramienta predictiva y diagnóstica en el seguimiento de la enfermedad, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Revisar las características clínicas de los pacientes con LES atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
2. Determinar si los rasgos de inmunodeficiencia son una constante en el LES no activo y pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad.
3. Determinar el tipo y la frecuencia de las infecciones que padecen estos pacientes.
4. Buscar perfiles de inmunodeficiencia primaria o secundaria en pacientes con LES no activo.
5. Proponer un modelo de predicción de inmunodeficiencia gracias a técnicas de aprendizaje automático y así identificar enfermos susceptibles de solicitar un estudio ampliado en su seguimiento en consulta especializada.

## **4. Pacientes y métodos**

---

## **4.1 PACIENTES**

Para la realización del estudio se han reclutado 125 pacientes con diagnóstico de LES.

Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico clínico de LES y que cumplían de forma acumulada los criterios clasificatorios establecidos por el ACR actualizados en 2019 (79).

Todos los participantes incluidos fueron atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre los años 2017 y 2019.

Los pacientes se clasificaron según el grado de actividad de la enfermedad mediante el SLEDAI-2K (50) en casos leves (<4) y moderados o graves ( $\geq 4$ ) (80), excluyéndose aquellos con evidencia de enfermedad activa (SLEDAI  $\geq 4$ ). Además se excluyeron los pacientes con proteinuria residual significativa (> 500mg). Ambas condiciones se consideraron como factores de confusión a la hora de interpretar citopenias, hipogammaglobulinemias, o déficits en el complemento. Siguiendo estos criterios se excluyeron 31 pacientes.

### **4.1.1 RECOGIDA DE DATOS**

Se realizó un estudio retrospectivo observacional mediante la revisión sistemática de las historias clínicas en formato papel y/o electrónico de todos los pacientes reclutados. Se recogieron datos biográficos, epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que reflejan las prácticas asistenciales habituales en pacientes ambulatorios con LES, además de datos específicos para valorar su competencia inmunológica.

Se confeccionó una base de datos con *Microsoft Access* con todas las variables de estudio, un total de 187 ítems y se obtuvo así una ficha completa de cada paciente. Posteriormente los datos se volcaron a una tabla de *Microsoft Excel* para su manejo estadístico descriptivo.

Los datos relativos a los pacientes se incluyeron de forma anonimizada, dando a cada caso un número al azar asociado a su número de historia clínica.

#### **4.1.2 VARIABLES DE ESTUDIO**

Los datos epidemiológicos recogidos de cada paciente fueron:

- Fecha de recogida
- Sexo
- Edad
- Etnia
- Año de diagnóstico, considerado como aquel en el que los pacientes cumplieron los 4 o más criterios de la ACR. A partir de este dato, se calcularon los años de evolución de la enfermedad hasta el momento del estudio y la edad de debut.

Con el fin de completar los antecedentes personales de los pacientes se buscaron posibles comorbilidades dentro de las enfermedades generales y de otras enfermedades autoinmunes. Todas fueron diagnosticadas por los criterios clínicos, analíticos y de imagen habituales:

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus tipo 2
- Cardiopatía isquémica
- Arritmias
- Valvulopatías
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica / asma
- Ansiedad / depresión
- Neoplasias
- Otras enfermedades autoinmunes

Desde el punto de vista clínico, para valorar la carga de enfermedad, se registraron las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad organizadas por sistemas o aparatos, tras una historia clínica detallada y minuciosa como corresponde a la visión holística de la Medicina Interna. Se evaluó la presencia o ausencia de dichas



manifestaciones el día de la atención en consulta externa correspondiente a la fecha de recogida, y también su graduación.

Dentro del ámbito analítico, los datos recogidos engloban la hematimetría convencional, estudio rutinario de la coagulación, marcadores inmunológicos propios de la enfermedad a nivel de autoanticuerpos y moléculas específicos para evaluar la competencia inmunológica. Los anticuerpos anti-dsDNA fueron determinados por ELISA, dándose como positivos valores  $\geq 20$  UI/ml (81). Los ENA, incluidos anti-Ro, anti-La y anti Sm fueron detectados por inmunoblot siguiendo el protocolo *EUROlineScan* (82). Anti cardiolipina, anti beta 2 microglobulina por enzimoimmunoensayo en microplaca y anticoagulante lúpico mediante estudio ampliado de la coagulación. Los resultados se expresaron como negativos / bajos, dudosos o elevados / positivos según las recomendaciones y criterios estandarizados de la casa comercial BioSystems® (83).

Otro conjunto de datos recogido de forma detallada por su especial trascendencia a la hora de interpretar la competencia inmunológica de los pacientes, fue el tratamiento específico para el LES. Se documentaron tanto los tratamientos activos con sus dosis como los fármacos que habían recibido con anterioridad y ya estaban suspendidos. No fue posible calcular la dosis acumulada de corticoides recibida por los pacientes desde el diagnóstico debido a la escasa o nula implantación en del SACYL de la prescripción electrónica durante los años de seguimiento de los pacientes. Se detalla a continuación las variables terapéuticas recogidas:

- Metilprednisolona
- Prednisona o equivalente
- Hidroxicloroquina
- Azatioprina
- Metotrexato
- Ciclosporina
- Ciclofosfamida
- Micofenolato mofetilo
- Micofenolato sódico
- Rituximab
- Belimumab

- Inmumoglobulinas

Se definió infección grave como aquella que había requerido de hospitalización ya fuese por la gravedad misma del proceso, el tratamiento requerido o la recomendación de monitorización. Así pues, se contabilizó en todos los pacientes el número de infecciones padecidas por aparatos: respiratorias, urinarias, digestivas, del SNC y de piel y partes blandas.

#### **4.1.3 VALORES DE REFERENCIA PARA PARÁMETROS DE INMUNOFENOTIPADO**

Los parámetros inmunológicos considerados relevantes para la evaluación de la competencia inmunológica fueron: leucocitos, neutrófilos, linfocitos y sus subpoblaciones (células CD3, CD19, CD4, CD8 y NK), niveles séricos de isotipos de inmunoglobulinas y subclases de IgG y complemento (C3, C4) (56).

La identificación de poblaciones celulares se realizó por citometría de flujo. Los niveles séricos de isotipos de inmunoglobulinas y subclases de IgG y complemento se determinaron mediante nefelometría, gracias a la tecnología del proveedor Siemens Healthineers® (Munich, Alemania). Para definir los pacientes control se utilizaron los rangos de referencia estandarizados del laboratorio de Inmunología de nuestra institución (84).

Se consideró como rasgo de inmunodeficiencia los niveles de laboratorio por debajo de los rangos de referencia (84,85):

- |                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
| - Leucocitos < 4000 cl/ul   | - Células NK < 90 cl/ul |
| - Neutrófilos < 1800 cl/ul, | - IgG < 665 mg/dl       |
| - Linfocitos < 1000 cl/ul   | - IgG1* < 382 mg/dl     |
| - CD3 < 700 cl/ul           | - IgG2* < 241 mg/dl     |
| - CD19 < 100 cl/ul          | - IgG3* < 22 mg/dl      |
| - CD4 < 300 cl/ul           | - IgG4* < 4 mg/dl       |
| - CD8 < 200 cl/ul           | - IgA < 76 mg/dl        |

- IgM < 50 mg/dl
- C4 < 10nmg/dl
- C3 < 90 mg/dl

\* Los datos especiales para pacientes entre 14 y 18 años fueron:

- IgG1 < 315mg/dl
- IgG2 < 242mg/dl
- IgG3 < 23mg/dl
- IgG4 < 11mg/dl.

#### **4.1.4 ASPECTOS ÉTICOS**

El protocolo de estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y el Comité de Ética de Investigación Clínica del HCUV.

Se han seguido las directrices nacionales e internacionales, el código deontológico médico, la declaración de Helsinki y los datos han sido tratados de forma confidencial y anónima, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La información del estudio fue centralizada en una base de datos controlada y custodiada por la investigadora principal.

## **4.2 METODOLOGÍA**

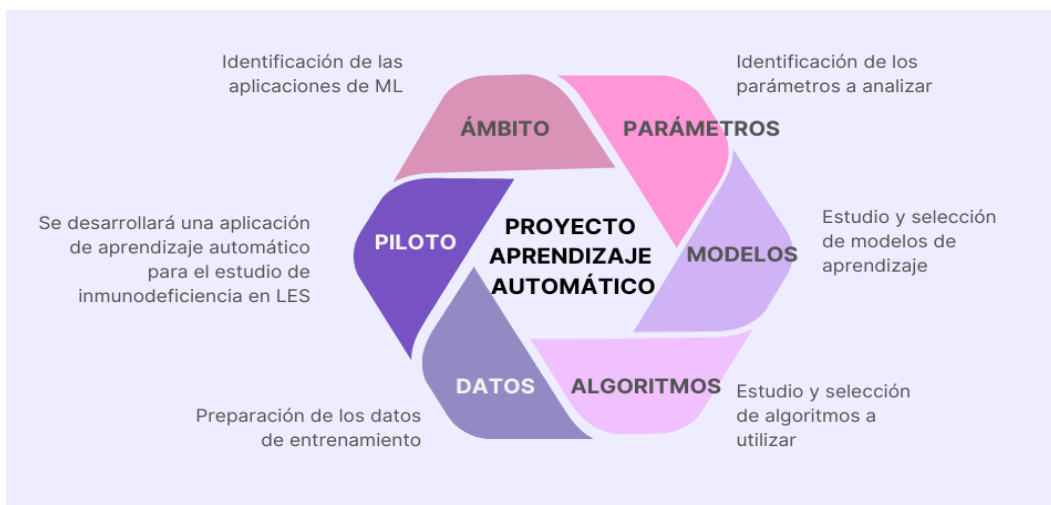
### **4.2.1 ANÁLISIS CON APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (“MACHINE LEARNING”)**

Los algoritmos de ML permiten obtener una función que es capaz de realizar la predicción de variables con un alto grado de precisión, gracias a la búsqueda de tendencias en los datos, la identificación de las relaciones existentes entre todos los campos y la captura de los patrones esenciales (86). Así pues, mediante las técnicas de

ML, desarrollamos un modelo que permite establecer la predicción de inmunodeficiencia en pacientes con LES.

Para la aplicación de técnicas de ML, se implementaron diferentes fases que se resumen en la figura 1.

Sabiendo de la aplicabilidad del ML en el ámbito de la biomedicina, se estudiaron los parámetros a analizar identificando los importantes, para después entrenar al modelo y llegar a realizar los estudios de predicción. Tras ese estudio, se seleccionaron los modelos de aprendizaje que mejor se adaptaban al estudio del LES. Seguidamente se valoró cuales de los algoritmos se ajustaban mejor a las necesidades de la aplicación del proyecto. Teniendo en cuenta que los modelos de ML constan de una fase de aprendizaje basada en datos, se localizaron los necesarios para poder entrenar al modelo y así finalmente desarrollar la aplicación o piloto (Figura 5).



**Figura 5.- Proyecto de ML**

#### OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE DATOS

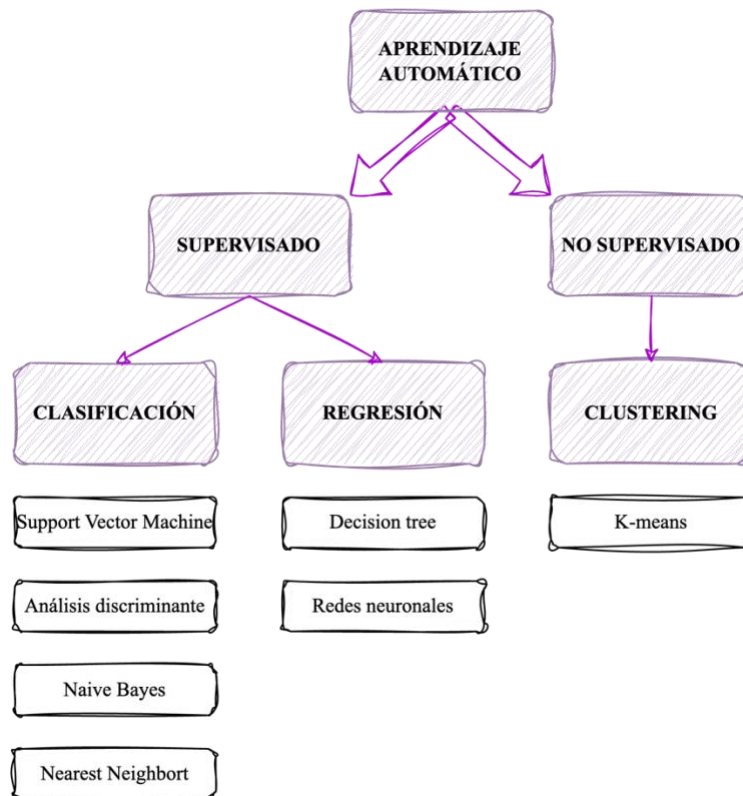
Se procedió a la recolección de los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos, necesarios para implementar el algoritmo de ML. La información se manipula sin formato para que pueda ser analizada. Esta tarea incluye la reducción del conjunto a los datos imprescindibles, normalizar la información para que el resultado de la fusión de varios conjuntos sea consistente y almacenar las notas para poder utilizarlas más tarde. Además

se eliminan o infieren datos perdidos, se categorizan los valores de las diferentes variables y se normalizan los valores para que puedan ser comparables.

#### SELECCIÓN DEL MODELO DE ML Y ENTRENAMIENTO

En esta fase se seleccionó un modelo de ML a partir del estudio de los diferentes disponibles. Se buscó conseguir que la aplicación determinada, para un conjunto de entradas, produjera el conjunto de salidas deseadas o al menos mínimamente consistentes. En nuestro caso buscábamos que el sistema fuese capaz de identificar los subgrupos de pacientes con inmunodeficiencia.

En la figura 6 se muestran los modelos de ML estudiados.



**Figura 6.- Modelos de ML y su clasificación.**

Con el aprendizaje supervisado, tomando un conjunto conocido de datos de entrada y respuestas conocidas para estos datos (salidas), se crea un modelo que identifica vínculos entre ambos conjuntos en presencia de una incertidumbre. Se entrena un modelo con objeto de generar predicciones razonables como respuesta a futuros datos nuevos. El aprendizaje supervisado emplea a su vez técnicas de clasificación y regresión para

desarrollar modelos predictivos. Las técnicas de clasificación predicen respuestas discretas y organizan los datos de entrada en categorías (86,87).

Por otro lado, en el aprendizaje no supervisado el ordenador cuenta con registros de datos no clasificados para reconocer y determinar si hay algún patrón latente oculto o estructuras intrínsecas en los datos. Se emplea para inferir información a partir de conjuntos de datos que constan de datos de entrada sin respuestas etiquetadas, produciendo tanto respuestas como preguntas que pueden no haber sido concebidas por los investigadores. Los patrones identificados en el aprendizaje no supervisado comúnmente tienen que ser evaluados para su utilidad (64).

Bajo estas premisas, se probaron los siguientes algoritmos de aprendizaje supervisado:

- *Support Vector Machine (SVM)*

Algoritmo de aprendizaje supervisado destinado a dividir los datos en dos o más categorías. El término "*support vector*" simplemente se refiere al margen que el algoritmo utiliza para apoyar su determinación de si los datos entran en una categoría o no.

El entrenamiento de la máquina de vectores de soporte constó de dos fases (Figura 7):

1. Transformar los predictores o datos de entrada en un espacio de características altamente dimensional.
2. Resolver un problema de optimización cuadrática que se ajuste a un hiperplano óptimo para clasificar las características transformadas en dos clases. El número de características transformadas estuvo determinado por el número de vectores de soporte.

Para construir la superficie de decisión sólo se requirieron los vectores de soporte seleccionados de los datos de entrenamiento. Una vez entrenados, el resto de los datos de entrenamiento fueron irrelevantes (86,88,89).

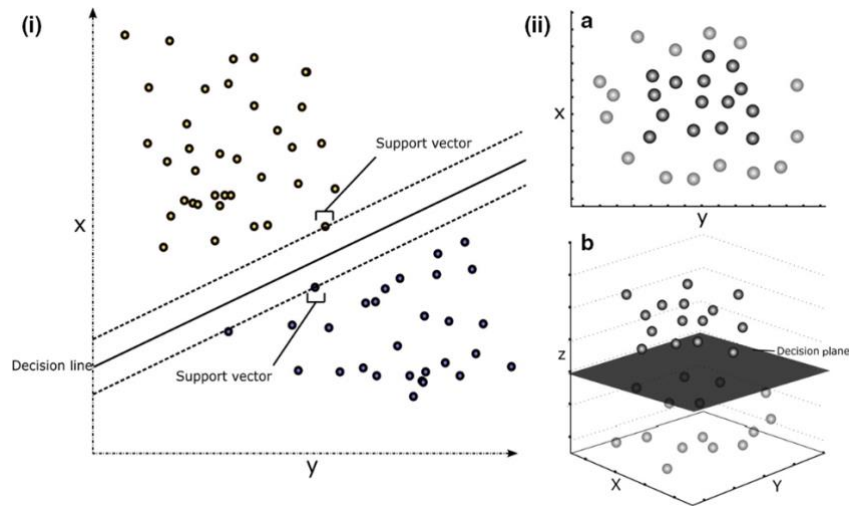


Figura 7.- (i) Ejemplo de salida gráfica SVM simple. La separación lineal de datos bidimensionales a veces puede ser imposible (ii); sin embargo, la transformación del núcleo permite la separación de datos en dimensiones superiores (iib). (64).

- Análisis discriminante lineal

Mediante este método se intentó maximizar el ratio de varianza existente tanto para los datos que dentro de cada clase como la varianza que existía entre las distintas clases en cualquier conjunto de datos en particular. Con esto se aseguraba la máxima separación entre clases dibujando una región de separación entre ambas.

Se creó un modelo de probabilidad de cada clase siguiendo una distribución gaussiana. Ambas clases compartían el mismo tipo de matriz de covarianza y conseguimos superficies de decisión lineales entre las clases (86,87).

- Análisis discriminante cuadrático

Similar a la versión lineal anterior, pero no se asumieron las distribuciones gaussianas de las clases, y se esperó a usar las distribuciones posteriores para estimar la clase con un ejemplo de testeo, dando lugar a superficies de decisión de forma cuadrática (86,87).

- Gaussian Naïve Bayes (GNB)

Método de los más usados por ofrecer un análisis cualitativo de las atributos además de informar sobre su importancia cuantitativa. Su gran aportación es dar una medida probabilística de la importancia de las variables en el problema.

Las características que se han aprovechado de este método fueron:

- No desechar ningún ejemplo, sino que cada observación modificó la probabilidad de la hipótesis, aumentándola o disminuyéndola.
- No condicionar la fase de entrenamiento por los posibles datos incompletos o erróneos, siendo un método robusto al posible ruido.
- Tener en cuenta en la predicción de la hipótesis el conocimiento a priori o conocimiento del dominio en forma de probabilidades (86,90,91).

- *k-Nearest Neighbor (KNN)*

Este método estimó directamente la probabilidad a posteriori de que un elemento  $x$  pertenezca a la clase “inmunodeficiencia” a partir de la información proporcionada por el conjunto de prototipos. En el proceso de aprendizaje no se hizo ninguna suposición acerca de la distribución de las variables predictoras.

La fase de entrenamiento consistió en almacenar los vectores característicos y las etiquetas de las clases. En la fase de clasificación, la evaluación del ejemplo (del que no se conoce su clase) fue representada por un vector en el espacio característico. Se calculó la distancia entre los vectores almacenados y el nuevo vector, y se seleccionaron los  $k$  ejemplos más cercanos. El nuevo ejemplo era clasificado con la clase que más se repetía en los vectores seleccionados.

Este método suponía que los vecinos más cercanos daban la mejor clasificación utilizando todos los atributos; siendo posible que se tuviesen muchos atributos irrelevantes que dominasen sobre la clasificación. Para corregir el posible sesgo se asignó un peso a las distancias de cada atributo, dándole así mayor importancia a los atributos más relevantes (86,92,93).

- *Decision Tree*

El algoritmo empezaba en el nodo raíz (atributo más relevante) y se desplegaba hacia abajo en varias ramas de izquierda a derecha. El nodo hoja es en el que terminaba la cadena, correspondiendo éste con una clase o etiqueta.

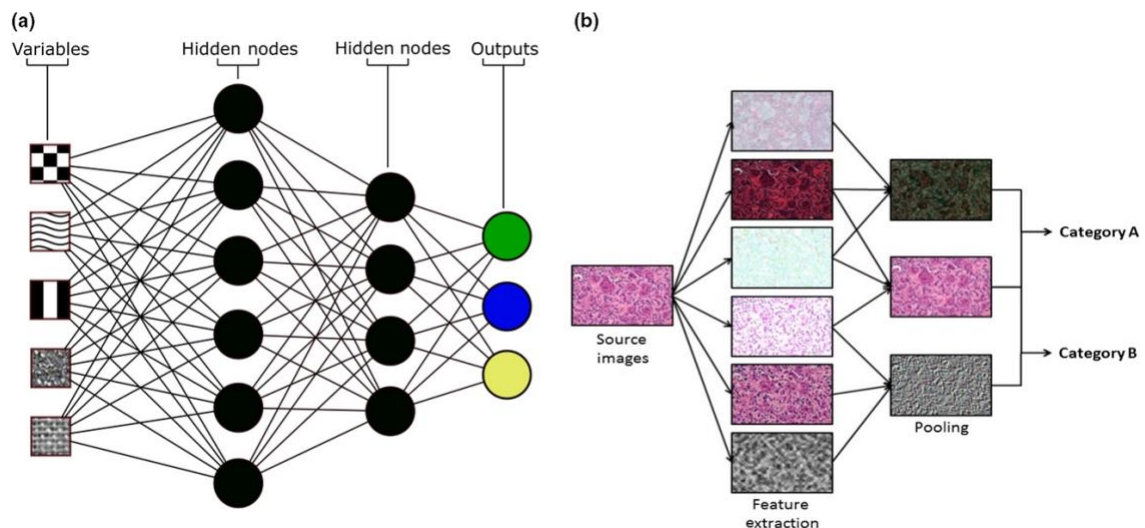


Gracias a los árboles de decisión se realizó un agrupamiento de los datos y se dividió en clases, atendiendo a aquel atributo que mejor distinguía entre una y otra. Se buscaba que todos los datos de un subconjunto pertenecieran a la misma clase.

Al principio todo el conjunto de entrenamiento se consideró en la raíz y la decisión sobre el atributo que forma parte del nodo se realizó a través de un proceso de aproximación estadística (86,87).

○ Algoritmos de Redes Neuronales

Inspirados en el cerebro humano y nuestro modo de aprender, son una de las herramientas principales en el ML, con gran potencial para encontrar patrones complejos o numerosos. Sin embargo, requieren mucha capacidad de procesamiento y memoria. Intentan utilizar múltiples capas de cálculos de entrada y salida; así como una capa oculta que transformaban los datos de entrada en algo que la capa de salida pudiese utilizar (Figura 8). Además de presentar un aprendizaje adaptativo aprendiendo de la experiencia, operan en tiempo real, con gran capacidad de generación y tolerancia a fallos (86,87).



**Figura 8.- (a) Representación gráfica de una red neuronal arquetípica (b) Un ejemplo simplificado de transformación de imágenes para su uso en una CNN. Las imágenes de origen se manipulan para acentuar las características y las diferentes combinaciones de estas se agrupan para contribuir a la definición de la categoría, lo que permite colocar una imagen novedosa en los algoritmos y ordenarla correctamente en una categoría (64).**

Cualquiera de los algoritmos de ML precisa de una fase entrenamiento: mediante la aplicación secuencial de diferentes conjuntos o vectores de entrada se ajustan los parámetros de cada algoritmo según un procedimiento predeterminado. Durante el proceso el sistema va modificando los valores de ciertos parámetros, de tal manera que progresivamente se ajustan para que la respuesta produzca una salida correcta (86,87).

Para ese entrenamiento, evaluar los sistemas de clasificación implementados y controlar el posible sobre-entrenamiento y sobreajuste del sistema, así como para comprobar que los resultados del análisis eran independientes de la partición realizada (entrenamiento y test), utilizamos técnicas de *K-fold cross-validation* (86,94). Tal y como describe el proceso la figura 9, el conjunto de datos se divide aleatoriamente en dos subconjuntos utilizados para dos fines: entrenamiento y test. Con el subconjunto de datos de entrenamiento se estiman los parámetros del modelo y con el otro subconjunto, se comprueba el comportamiento del modelo estimado. Así pues, en cada iteración, el 70% de los pacientes se clasificaron aleatoriamente para el entrenamiento, y el 30% restante se utilizaron para las pruebas y validación. Los datos de los pacientes no se comparten entre los subconjuntos de entrenamiento y validación para evitar que el algoritmo se compruebe con los datos de los mismos pacientes utilizados para el entrenamiento.

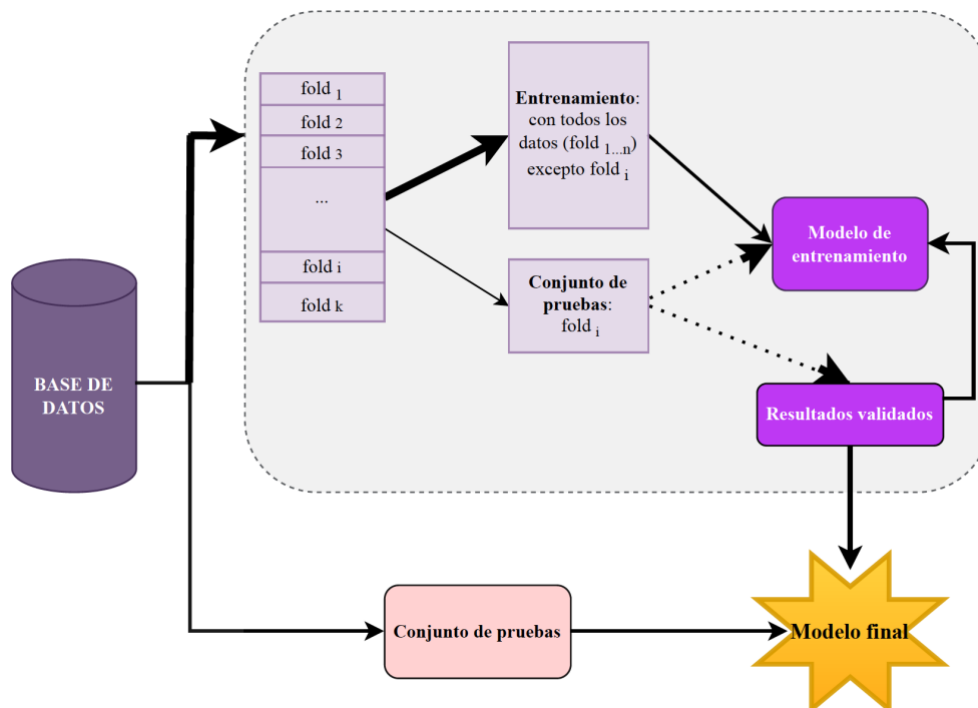


Figura 9.- Esquema del entrenamiento y test de los diferentes métodos de aprendizaje automático.

Las técnicas de ML suelen tener uno o varios hiperparámetros que permiten ajustar el algoritmo durante el proceso de entrenamiento. La variación de estos hiperparámetros (número de divisiones, aprendices, vecinos, métrica de la distancia, peso de la distancia, *kernel*, nivel de restricción de la caja, método multiclase, etc.) para cada método da lugar a algoritmos con diferentes rendimientos de predicción (94). En nuestro estudio seleccionamos la técnica de optimización bayesiana para mejorar los hiperparámetros de cada técnica de ML. Esta técnica pretende estimar, a partir de los resultados de los intentos anteriores, la configuración de hiperparámetros que maximizaría el rendimiento del algoritmo, asumiendo la existencia de alguna relación entre los distintos hiperparámetros y el rendimiento del algoritmo (86,94). El área bajo la curva y la exactitud equilibrada (*balanced accuracy*) se utilizaron como medidas de rendimiento a maximizar. Las medias y las desviaciones estándar se calcularon para los distintos resultados de rendimiento en cien repeticiones, para tener en cuenta la estocasticidad en todas las simulaciones. Los experimentos se repitieron de forma uniformemente aleatoria con el fin de disminuir los efectos del ruido en los datos, calcular valores de área bajo la curva precisos y obtener resultados estadísticamente significativos.

El software es capaz de trabajar adecuadamente independientemente del porcentaje de valores perdidos, por lo que no se realizaron modificaciones al respecto (no imputación) en las variables elegidas, ya que a menudo las muestras reales los contienen en gran número y mermarían su reproductibilidad en vida real.

Todos los análisis con los distintos métodos de ML se llevaron a cabo con el software matemático MatLab (Matlab 2022a, *The Mathworks Inc., Natick, MA, EEUU*).

#### EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO

Para cuantificar el comportamiento que los diferentes modelos predictivos tienen con el conjunto de datos y evaluar su rendimiento se recurrió a las métricas estándar y más conocidas de ML: *recall* o sensibilidad, precisión o valor predictivo positivo (VPP), *balanced accuracy*, especificidad (SP) (86), índice de *Youden* (DYI) (95), *receiver operating characteristic* (ROC) curvas y el área bajo la curva (AUC) (86,95).

Si TP incluye el número de predicciones correctas, FP el número de predicciones incorrectas, TN los verdaderos negativos, FN los falsos negativos, P los positivos y N los negativos, las medidas de evaluación estándar previas se definirían como:

- *Recall* o sensibilidad:  $\frac{TP}{P}$
- Precisión o valor predictivo positivo:  $\frac{TP}{TP+FP}$
- *Balanced accuracy*:  $\frac{TP+TN}{P+N}$
- Especificidad:  $\frac{TN}{N}$

Las curvas ROC nos ofrecen un gráfico que muestra el rendimiento del modelo clasificatorio en todos los umbrales de la clasificación, siendo una representación de la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) frente a la tasa de falsos positivos (especificidad) del modelo. Estrechamente relacionada, estaría el AUC pues no es sino todo el área que se encuentra por debajo de la curva ROC. Un AUC de 0,5 es idéntico a la clasificación aleatoria y un AUC de 1,0 representa un modelo que hace todas las predicciones a la perfección. El índice de Youden permite elegir el punto de corte óptimo en la curva.

Otro índice usado ha sido el *F1 score*. Esta escala combina dos, incluyendo precisión y sensibilidad. Se define como su promedio ponderado. Se calcula de la siguiente manera:

$$F_1 \text{ score} = 2 \frac{\text{Precision} \cdot \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}}$$

Se ha recurrido también al coeficiente de correlación de Matthew (MCC) (94–96), índice más fiable, pues sólo produce una puntuación alta en el caso de que la predicción haya obtenido buenos resultados en las cuatro categorías de la matriz de confusión (verdaderos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos y falsos positivos). Se define como el coeficiente de correlación entre el resultado predicho y la verdad de fondo correspondiente. Tiene un valor entre +1 y -1. Si MCC=+1 significa que el clasificador

predice el resultado de verdad. Si  $MCC=0$ , entonces, esto significa que el clasificador no puede predecir el resultado mejor que de una manera aleatoria. Si  $MCC=-1$  habría una contradicción total entre el resultado predicho y la verdad fundamental correspondiente (97). Fue calculado con la siguiente fórmula:

$$MCC = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$$

Y, por último, también se ha aplicado para estimar el rendimiento global del sistema el índice Kappa de Cohen, que intenta aprovechar la exactitud normalizándola a la probabilidad de que la clasificación coincida por azar (86,94–96).

#### MODELO DESARROLLADO: EXTREME GRADIENT BOOSTING (XGB)

XGBoost es un método de aprendizaje supervisado diseñado para ser altamente eficiente, flexible y portable. Con una ejecución rápida, implementa algoritmos de ML proporcionando un refuerzo de árbol paralelo (también conocido como GBDT, GBM) que resuelve muchos problemas de la ciencia de datos, superando normalmente a otros algoritmos (94,96,98–101). Por estas razones, se utilizó este método en el presente estudio y así se ha podido construir el modelo de predicción de la identificación de pacientes con LES y rasgos de inmunodeficiencia.

Dado un conjunto de datos  $S = \{x_j, y_j\}$ , se diseñó un modelo de conjunto mediante

$$\widehat{y}_j = \sum_{p=1}^P t_p(x_j) \quad (\text{Ec. 3.1})$$

donde  $\widehat{y}_j$ , simboliza la salida predicha a partir de  $x_j$  que representaría el vector de entrada con  $m$  variables de tiempo,  $j = 1; 2; \dots; n$ , y  $P$  es el número de árboles,  $t_p$  pertenece a un árbol con el peso de la hoja  $w_p$  y con la estructura  $u_p$ .

El término de regulación supone un cambio respecto a los sistemas de conjuntos. La profundidad del árbol y el peso de los nodos hoja representan el término de regulación de

la función objetivo de XGB, pudiendo controlar la complejidad del modelo y evitar el sobreajuste. Para aproximar la función objetivo se utilizó la expansión de segundo orden de Taylor, ya que mejoraba la precisión de la predicción (94,96,98–100). En el método propuesto, la función objetivo regularizada se describió como sigue

$$R = \sum_j r(\widehat{y}_j, y_j) + \sum_p \Psi(t_p) \quad (\text{Ec. 3.2})$$

$$\Psi(t_p) = \lambda F + \frac{1}{2} \gamma \|W_p\|^2 \quad (\text{Ec. 3.3})$$

donde  $F$  mostraría el número de hojas del árbol. Construido el árbol, el algoritmo lleva a cabo un proceso de poda a partir del nodo inferior, donde están las hojas y subiendo hasta la raíz, comprobando si la ganancia cae por debajo de  $\lambda$ , en cuyo caso lo poda y sube hasta el siguiente nodo; este proceso mejora la generalización y controla el exceso de ajuste (96,100–102).  $\lambda F$  sería la poda de los árboles. La función  $\Psi()$  penalizaba la complejidad del método.  $R()$  representaba una función que medía la diferencia entre la salida esperada  $\widehat{y}_j$ , y la salida objetivo  $y_j$ . Simbolizada por  $\lambda \in [0, 1]$  estaba la tasa de aprendizaje. Para controlar el peso de la complejidad del sistema se empleó  $\gamma$ , un parámetro en el término de regularización (94,96,98,100–102). El método propuesto buscó minimizar la Ec. 3.2 para mejorar el rendimiento.

Al modelo de conjunto de árboles se incorporaron las funciones de las funciones en la Ec. 3.2, sin que ésta se pudiese optimizar recurriendo a los sistemas tradicionales en el espacio euclidiano. Por lo tanto, en este trabajo,  $\widehat{y}_j$ , fue la estimación de la muestra  $j$ -th en la iteración  $s$ -th. La Ec. 3.2 quedó como

$$R^{(s)} = \sum_{j=1} r(\widehat{y}_j^{(s-1)}, y_j + C_s(x_j)) + \sum_p \psi(C_s) \quad (\text{Ec. 3.4})$$

Para disminuir la función objetivo se agregó el árbol generado  $C_s$  por la muestra  $j$ -ésima en la iteración  $s$ -ésima y se utilizó una aproximación de segundo orden para mejorar la función objetivo según el algoritmo XGB (94,96,98–101).

$$(\text{Ec. 3.5})$$

$$R^{(s)} \approx \sum_{j=1} [s(\hat{y}_j^{(s-1)}) + h_j C_s(x_j) + \frac{1}{2} b_j C_s^2(x_j)] + \psi(C_s)$$

En la función de pérdida  $R()$  el estadístico de gradiente de primer orden era  $h_j = \frac{\partial}{\partial \hat{y}_j^{(s-1)}} r(\hat{y}_j^{(s-1)}, y_j)$  y  $b_j = \frac{\partial^2}{\partial \hat{y}_j^{(s-1)}} r(\hat{y}_j^{(s-1)}, y_j)$  era el de segundo. Siendo  $r(\hat{y}_j^{(s-1)}, y_j)$  un valor constante, se puede eliminar para simplificar la Ec. 3.5. Esa simplificación de  $R^{(s)}$  después de eliminar los términos constantes se representó por  $\tilde{R}^{(s)}$ . Considerando que  $K_j = \{j \mid u(x_i) = v\}$  era el conjunto muestral de la hoja  $v$ ,  $v = 1, 2, \dots, f_p$  y extendiendo  $\Psi()$ , la Ec. 3.5 quedaba como

$$\tilde{R}^{(s)} \approx \sum_{j=1} \left[ \sum_{j \in K_v} (h_j) \omega_{r_v} + \frac{1}{2} \sum_{j \in K_v} (b_j + \gamma) \omega_{r_v}^2 \right] + \lambda F \quad (\text{Ec. 3.6})$$

El peso óptimo  $\omega_{r_v}$  de la hoja  $v$  para una estructura fija  $u(x)$ , se podía obtener mediante

$$\omega_{r_v} = - \frac{\sum_{j \in K_v} (h_j)}{\sum_{j \in K_v} (b_j + \gamma)} \quad (\text{Ec. 3.7})$$

Y por último, para el método propuesto el valor óptimo se podía calcular por

$$\tilde{R}^{(s)}(u) = - \frac{1}{2} \sum_{v=1}^F \frac{(\sum_{j \in K_v} (h_j))^2}{\sum_{j \in K_v} (b_j + \gamma)} + \lambda F \quad (\text{Ec. 3.8})$$

Era imposible enumerar todas las estructuras viables de árbol, al ser infinito el número de estructuras posibles. Por ello, se utilizó un algoritmo que encontrase el punto de división óptimo partiendo de una sola hoja y añadiendo ramas al árbol de forma iterativa. Para representar las muestras de los nodos izquierdo y derecho después de la división se recurrió a  $K_L$  y  $K_R$ , siendo  $k = K_L \cup K_R$ . La reducción de la pérdida después de la división venía dada por

$$R_{split} = \frac{1}{2} \left[ \frac{(\sum_{j \in K_L} (h_j))^2}{\sum_{j \in K_L} (b_j + \gamma)} + \frac{(\sum_{j \in K_R} (h_j))^2}{\sum_{j \in K_R} (b_j + \gamma)} - \frac{(\sum_{j \in K} (h_j))^2}{\sum_{j \in K} (b_j + \gamma)} \right] - \quad (\text{Ec. 3.9})$$

Para el método propuesto, los principales parámetros utilizados para la optimización fueron los siguientes (cuyos valores se indican entre paréntesis): eta (value = 0.1), max depth (value = 6), gamma (value = 0.2), max delta step (value = 2), lambda (value = 0.2), alpha (value = 0.5), min chil weight (value = 1) y col sample bytree (value = 0.6).





## **5. Resultados**

---

## 5.1 PERFIL DE LOS PACIENTES CON RASGOS DE INMUNODEFICIENCIA

En el estudio se han incluido 94 pacientes con LES no activo y sin proteinuria residual significativa.

Presentaron rasgos de inmunodeficiencia 77 pacientes, el 81,9% de la muestra.

Como muestra la Tabla 1, en la cohorte de estudio la mediana de edad era de 52 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de LES de 38 años. El 88,31% eran mujeres. Salvo un paciente de raza amerindia, el resto eran de raza caucásica.

Otras enfermedades autoinmunes acompañantes fueron bastante frecuentes (38,96%). El hipotiroidismo fue la más prevalente entre las enfermedades no reumáticas (19,48%) y el síndrome antifosfolípido entre las reumáticas (10,39%), seguido del síndrome de Sjögren (3,90%); el resto se documentaron de forma anecdótica: artritis reumatoide, esclerosis sistémica, colitis ulcerosa, *miastenia gravis* y anemia perniciosa, con un único paciente cada una. En cuanto a las comorbilidades no autoinmunes, la hipertensión arterial y la ansiedad/depresión fueron las más observadas, con un 33,76% y 29,87% respectivamente, seguidas de las enfermedades cardiorrespiratorias (20,78%) y el cáncer (10,39%).

Un 13% de los pacientes con LES no activo o leve mantienen anticuerpos anti-dsDNA positivos. Los anticuerpos anti-Sm se detectaron en 3 pacientes. Contamos 27 pacientes con anti Ro positivos y 11 con anti La. Los antihistonas, aparecen en 14 de los pacientes. En más de dos tercios, en el 68,83%, se detectó algún anticuerpo del conjunto antifosfolipídico, principalmente anti beta 2 glicoproteína. Otros anticuerpos como los anti-ribosomales P, altamente específicos o los anti-C1q que se relacionan con la actividad de la enfermedad finalmente se excluyeron por no estar disponibles en la mayoría de los pacientes al no ser una determinación de rutina.

## Resultados

En el momento de la recogida de los datos (Tabla 1), 50 pacientes estaban en tratamiento con corticoides, con una dosis media de 2,75mg/día. Casi un tercio de los sujetos tenían prescritos inmunosupresores: 11 de ellos estaban tomando metotrexato en una dosis media de menor de 10mg semanales (9,77mg); el micofenolato mofetilo formaba parte del tratamiento de 6 pacientes a dosis media de 395mg cada 12 horas; la azatioprina era la terapia de mantenimiento en 5 pacientes a dosis media de 75mg diarios; un paciente tenía ciclosporina y a dos pacientes se les administraba belimumab. Ninguno de los sujetos estaba siendo tratado con rituximab ni con ciclofosfamida, pero previamente lo había estado el 14,3% y el 20,8% respectivamente. Los antimaláricos estaban presentes en el 48% de los tratamientos en el momento del muestreo y lo habían estado con anterioridad en el 60% restante; fueron retirados por intolerancia o daño ocular. 2 pacientes de los 27 que no estaban durante el muestreo en tratamiento con corticoides, tampoco lo habían estado previamente a lo largo de la enfermedad.

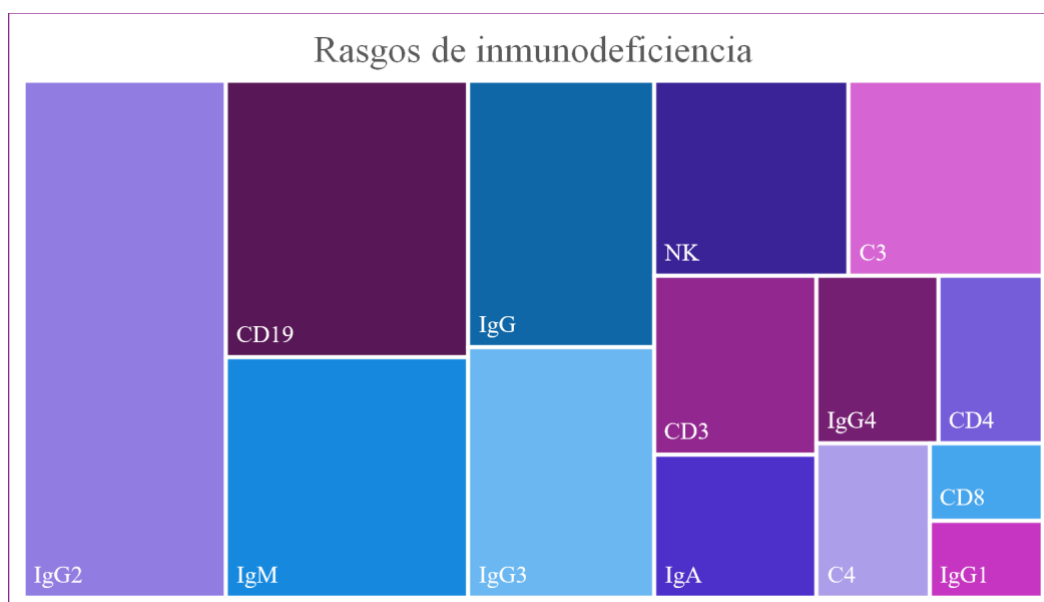
**Tabla 1.- Características de los pacientes con patrones de inmunodeficiencia incluidos en el estudio.**

Mediana de edad (años)	52
Mujer / Hombre	68/9
Tiempo de evolución del LES (años)	14
Corticoides (n)	50
Inmunosupresores (n)	25
Hidroxicloroquina (n)	37
Infecciones graves (n)	51
<b>Patrones de inmunodeficiencia (n)</b>	
Leucocitos (<4000 cl/ul )	9
Linfocitos (<1000 cl/ul)	28
Neutrófilos (<1800 cl/ul)	9
CD3 (< 700 cl/ul)	10
CD4 (< 300 cl/ul)	6
CD8 (< 200 cl/ul)	3
CD19 (< 100 cl/ul)	23
NK (< 90 cl/ul)	13
IgG (< 665 mg/dl)	17
IgG1 (< 382 mg/dl)	3
IgG2 (< 241 mg/dl)	36

## Resultados

IgG3 (< 22 mg/dl)	16
IgG4 (< 4 mg/dl)	7
IgA (< 76 mg/dl)	8
IgM (< 50 mg/dl)	20
C3 (< 90 mg/dl)	13
C4 (< 10 mg/dl)	6

Los pacientes presentaron niveles bajos de diferentes células inmunes (Tabla 1). Lo más notable eran las células NK en lo referente a la inmunidad innata y los linfocitos B CD19 en inmunidad adaptativa. De forma encadenada a ese déficit de linfocitos B CD 19 en casi un tercio de la muestra, predominaban también los niveles séricos bajos de inmunoglobulinas y más específicamente las subclases de IgG e IgM. Hubo al menos una frecuencia dos veces mayor de deficiencia de IgG2 que otras inmunoglobulinas además de ser el rasgo más prevalente como vemos en la Figura 10. El 35,71% de los 42 pacientes con déficit de IgG, presentaron niveles bajos en más de un isotipo: 7 de IgG2 e IgG3, 4 de IgG2 e IgG4, 1 de IgG1 e IgG2, otro de IgG1 e IgG3 y los 2 restantes con déficit de 3 o de los 4 isotipos. Las células T CD8 y las células T CD4 estaban más preservadas. En cuanto al complemento, C3 y C4 persistían bajos en el 17% y el 7,8% de los pacientes respectivamente.



**Figura 10.-** Gráfica de rectángulos cuyo área representa el peso del rasgo de inmunodeficiencia detectado dentro del conjunto de pacientes.

## 5.2 INFECCIONES GRAVES

30 pacientes, el 38,96% de la muestra, habían padecido 51 procesos infecciosos graves. El 43,33% de ellos fue ingresado en más de una ocasión por causa infecciosa durante la evolución del LES. Como se muestra en la Figura 11, las infecciones respiratorias fueron las más frecuentes, con 19 procesos; estos habían afectado a 15 pacientes, uno de ellos hasta con 3 neumonías. Infecciones urinarias y de piel y partes blandas compartieron prevalencia, pero las primeras fueron más recurrentes, con 3 pacientes con mas de un ingreso por este motivo y un único paciente en la misma situación en el caso de las infecciones de piel y partes blandas. En las infecciones digestivas y de la esfera otorrinolaringológica no se vieron recurrencias. Tampoco se documentó ningún paciente con infección del sistema nervioso central, mientras que sí se diagnóstico un caso de linfangitis tuberculosa.

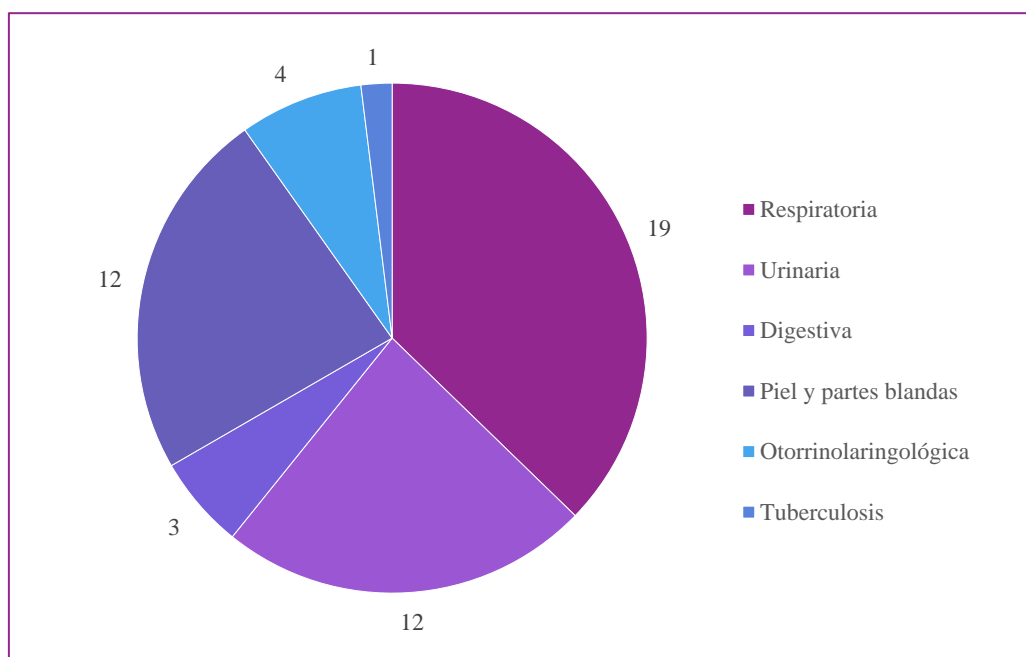


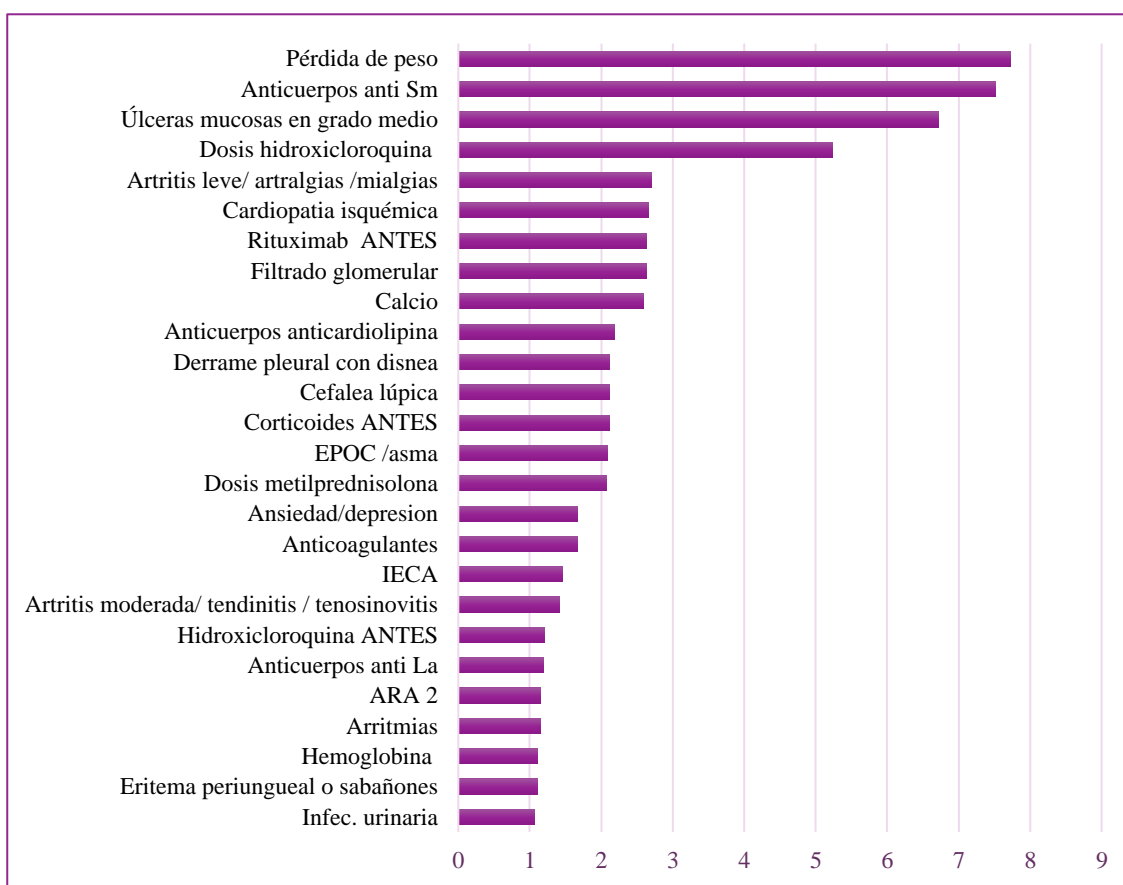
Figura 11.- Tipos y número de infecciones graves en los pacientes con patrón de inmunodeficiencia.

### 5.3 PREDICCIÓN DE INMUNODEFICIENCIA MEDIANTE ML

Con el fin de identificar posibles patrones de inmunodeficiencia primaria o secundaria en una población de pacientes con LES no activo, se recurrió a técnicas de inteligencia artificial. Después de probar varios algoritmos de clasificación supervisada, se eligieron los cuatro que ofrecieron el mejor rendimiento: *Support Vector Machine* (SVM), *Gaussian Naïve Bayes* (GNB), *k- Nearest Neighbor* (KNN) y fundamentalmente *eXtreme Gradient Boosting* (XGB).

Variables clínicas como la pérdida de peso o presentar úlceras mucosas, inmunológica como la presencia de anticuerpos anti SM o farmacológica como la dosis concurrente de hidroxicloroquina y no de algún inmunosupresor o corticoides, fueron las variables de mayor peso a la hora de predecir el estado de inmunodeficiencia de nuestros pacientes. Como puede verse en la figura 12, otras variables relevantes aunque de menor peso fueron la exposición previa a rituximab o corticoides, comorbilidades no autoinmunes (cardiopatía isquémica, patología pulmonar, ansiedad o depresión y las arritmias), tratamientos concomitantes como los suplementos de calcio y otros ligados a las enfermedades previamente recogidas (antihipertensivos o anticoagulantes) y las variables clínicas entre la amplia batería que se recogía en la anamnesis, además de otros anticuerpos como los anticardiolipina o anti La. La edad de los pacientes, los años de evolución de la enfermedad, el tratamiento inmunosupresor en el momento de la recogida de datos o el resto de variables clínicas no reflejadas, carecieron de relevancia o peso a la hora de realizar la predicción con los diferentes métodos de aprendizaje automático.

## Resultados



**Figura 12.- Variables relevantes para la predicción del estado de inmunodeficiencia aplicando los diferentes modelos de aprendizaje automático.**

A continuación se presentan los resultados obtenidos utilizando los métodos propuestos y los diferentes algoritmos de ML para identificar rasgos de inmunodeficiencia, centrándonos en los más representativos de nuestra población de estudio.

### CÉLULAS NK

Para el estudio y predicción de niveles bajos de células NK en pacientes con LES seleccionamos los siguientes modelos de aprendizaje automático: SVM, GNB, KNN y principalmente XGB. Se presentan en la tabla 2 los resultados en los diferentes parámetros clasificatorios: *balanced accuracy*, sensibilidad, especificidad, precisión y AUC. Como puede observarse, el sistema basado en GNB obtuvo un valor de precisión menor que los otros métodos, con un valor de 81,15%. En cuanto a los métodos KNN y SVM muestran una capacidad de clasificación mejorada al obtener un valor de precisión



## Resultados

de 85% o cercano. Destaca el sistema XGB con un valor de precisión prácticamente del 90%, un aumento significativo respecto al resto, lo que se traduce en una mejor predicción. Otro parámetro ampliamente utilizado para evaluar la capacidad discriminatoria es el AUC, y para este análisis se acercan a 1 todos los métodos, desde el 0,81 de GNB, pasando por 0,83 y 0,85 de SVM y KNN respectivamente hasta el mejor con 0,90: XGB.

Se calcularon también el  $F_1$  score, MCC, DYI e índice Kappa. En la tabla 3 se muestra como XGB obtuvo también valores mas altos en la puntuación del  $F_1$  score, lo que implica una mejor capacidad de clasificación, dentro de que todos los métodos superan nuevamente el 80% y se demuestran como métodos válidos. El MCC es de los índices más consistentes pues sólo produce una puntuación elevada si la predicción se ha realizado bien en las cuatro categorías de la matriz (verdaderos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos y falsos positivos). En la misma tabla 3 observamos como el método XGB alcanzó un valor de 80,26%, aumentando los valores para KNN y SVM , que presentaron 76,33 y 74,55% respectivamente. GNB mostró un peor desempeño en este parámetro. En cuanto al índice kappa la métrica es superponible.

La Figura 13 muestra un resumen gráfico de la comparación entre los cuatro métodos clasificadores de ML y en todos los parámetros se puede observar cómo el método propuesto XGB muestra un mejor rendimiento en la predicción inmunodeficiencia representado por la altura de las columnas.

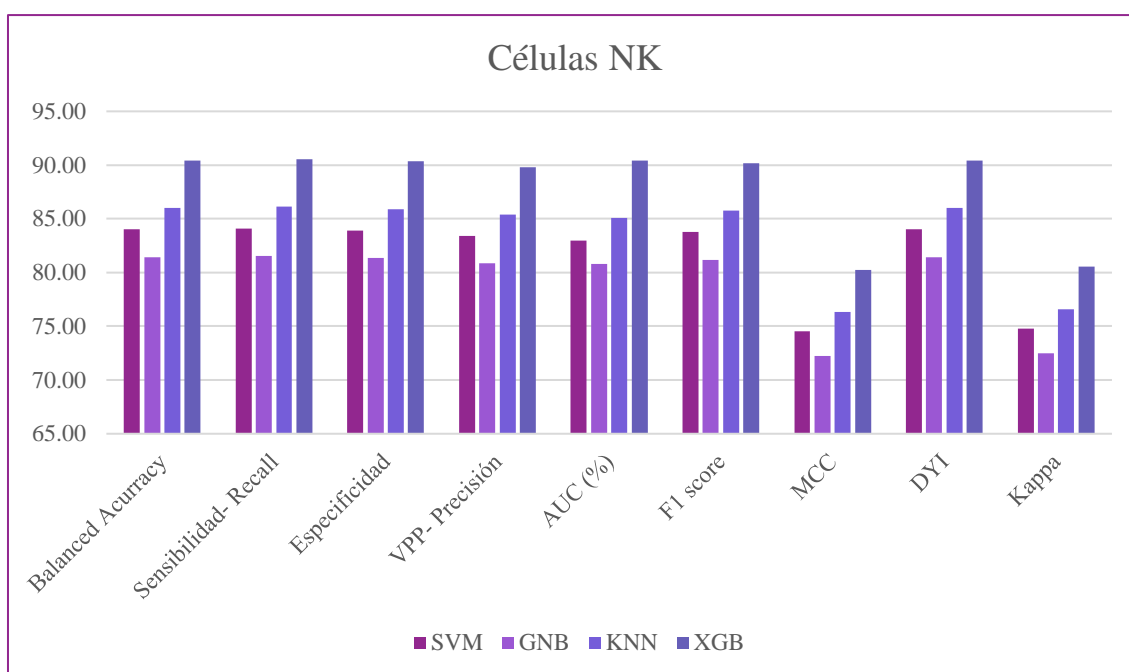
**Tabla 2.- Valores de medida logrados con los métodos de ML analizados para la clasificación de los pacientes con niveles bajos de células NK.**

		<i>Balanced Accuracy</i> (%)	<i>Sensibilidad-Recall</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP-Precisión</i>	<i>AUC</i>
<b>Células NK</b>	<b>SVM</b>	84,02	84,12	83,92	83,42	0,83
	<b>GNB</b>	81,43	81,53	81,33	80,85	0,81
	<b>KNN</b>	86,02	86,12	85,92	85,40	0,85
	<b>XGB</b>	90,45	90,56	90,34	89,80	0,90

## Resultados

**Tabla 3.- Métricas de discriminación logradas con los métodos de ML analizados para la clasificación de los pacientes con niveles bajos de células NK.**

		F1 score	MCC	DYI	Kappa
<b>Células NK</b>	<b>SVM</b>	83,77	74,55	84,02	74,80
	<b>GNB</b>	81,19	72,25	81,43	72,49
	<b>KNN</b>	85,76	76,33	86,02	76,58
	<b>XGB</b>	90,18	80,26	90,45	80,52



**Figura 13.- Resumen de los resultados en porcentaje de los métodos de ML para el estudio de células NK.**

### LINFOCITOS B CD19

La tabla 4 muestra las métricas de rendimiento (*balanced accuracy*, sensibilidad, especificidad, precisión y AUC) de los métodos de ML analizados y seleccionados para la predicción de valores bajos de estos linfocitos B CD19. Como se puede ver, el método de ML XGB adquiere el mayor valor en todos los términos, rozando o superando el 90%. El siguiente sistema de ML que más se acerca al método propuesto es el basado en KNN, seguido de SVM. Aunque el método GNB obtiene los peores resultados en las variables reflejadas, se demuestra como un buen método también pues supera el 80% de forma generalizada.

## Resultados

Al evaluar el resto de herramientas de evaluación ( $F_1$  score, MCC, DYI y kappa), los cuatro métodos mantienen el mismo orden calibrando su capacidad de clasificación y predicción de inmunodeficiencia (Tabla 5). XGB obtiene el valor más elevado en MCC.

De forma conjunta y gráfica (Figura 14) el método propuesto alcanza los valores más altos, lo que permite una predicción más precisa. Los sistemas GNB y SVM muestran menor rendimiento y destaca el método GNB como el que alcanza los valores más bajos.

**Tabla 4.- Valores de medición logrados con los métodos de ML analizados para el estudio de los linfocitos B CD19.**

		<i>Balanced Accuracy</i> (%)	<i>Sensibilidad-Recall</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP-precisión</i>	<i>AUC</i>
<b>Linfocitos CD19</b>	<b>SVM</b>	84,49	84,59	84,40	83,89	0,84
	<b>GNB</b>	81,73	81,83	81,64	81,15	0,81
	<b>KNN</b>	85,61	85,71	85,51	85,00	0,85
	<b>XGB</b>	90,58	90,68	90,47	89,93	0,91

**Tabla 5.- Métricas de discriminación obtenidas con los métodos de ML analizados para la clasificación de los pacientes con niveles bajos de linfocitos B CD 19.**

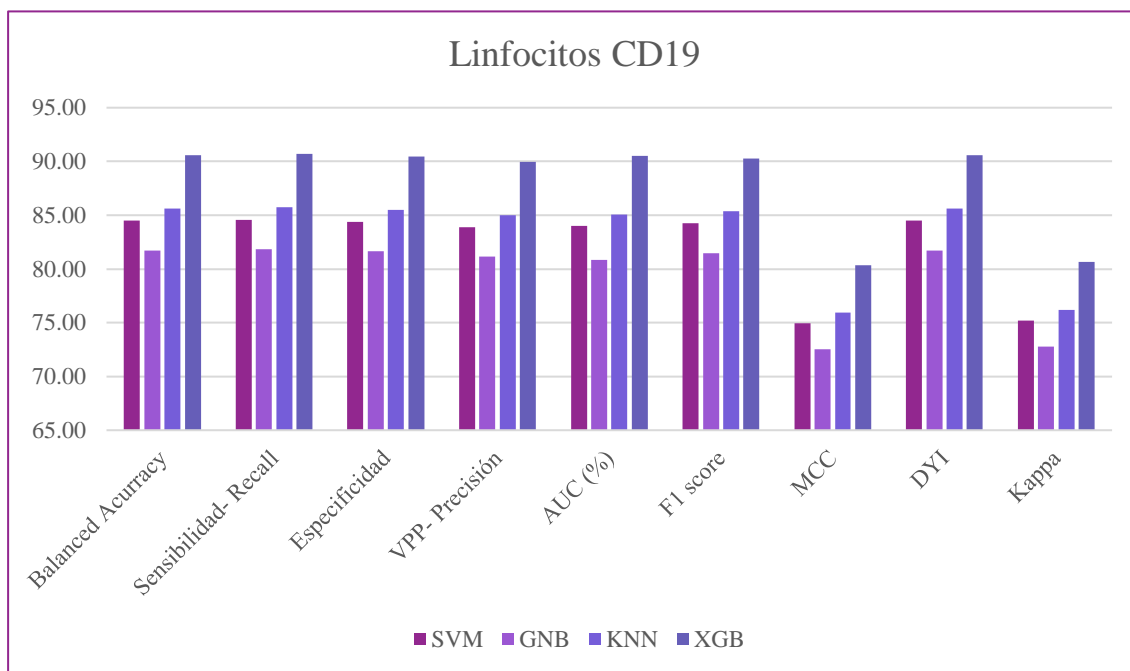
		<i>F1 score</i>	<i>MCC</i>	<i>DYI</i>	<i>Kappa</i>
<b>Linfocitos CD19</b>	<b>SVM</b>	84,24	74,97	84,49	75,22
	<b>GNB</b>	81,49	72,52	81,73	72,76
	<b>KNN</b>	85,36	75,97	85,61	76,22
	<b>XGB</b>	90,30	80,37	90,58	80,64

### INMUNOGLOBULINAS IG G2

En la Tabla 6 y 7 se comparan los rendimientos de los diferentes métodos de clasificación de ML. Podemos ver como los sistemas basados en GNB, SVM y KNN obtienen un valor de precisión menor, aunque van mejorando su capacidad de predicción en torno a 2,5 puntos sucesivamente, hasta superar el 85% de VPP. Por otro lado, el sistema XGB propuesto alcanza el menor valor de precisión, con prácticamente

## Resultados

un 90%. Los resultados en cuanto a su especificidad, sensibilidad y *balanced accuracy* son superponibles a lo recién expuesto. Con el parámetro *F1 score*, XGB sigue obteniendo los valores más altos, ahora sí superando el 90%, como también pasa en el *DYI*. Valores más discretos se obtienen en otros parámetros calculados como el índice kappa y el contrastado MCC, tal y como leemos en la tabla 8. En estos puntos, XGB mejora en un 4% el rendimiento del siguiente mejor método (KNN).



**Figura 14.- Resumen con porcentajes de los métodos de ML para el estudio de linfocitos B CD19.**

El diagrama de barras (Figura 15) representa en conjunto los resultados de las diferentes métricas estadísticas con las que hemos evaluado la capacidad de detectar los pacientes con rasgo de inmunodeficiencia humoral por IgG2 baja frente a los normales, a través de los cuatro modelos de aprendizaje automático implementados. XGB se muestra como el mejor método.

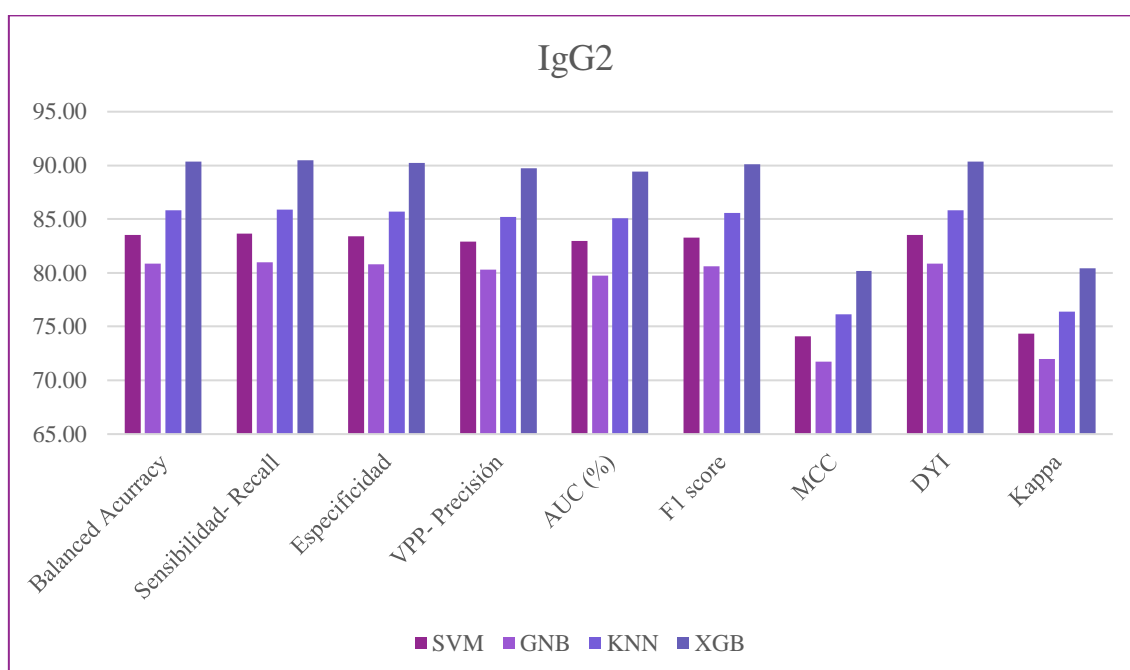
**Tabla 6.- Valores obtenidos con los métodos de ML analizados en la clasificación de los pacientes con niveles bajos de IgG2.**

		<i>Balanced Accuracy</i> (%)	<i>Sensibilidad-Recall</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP-Precisión</i>	<i>AUC</i>
<b>IgG2</b>	<b>SVM</b>	83,53	83,63	83,43	82,93	0,83
	<b>GNB</b>	80,87	80,96	80,77	80,29	0,80
	<b>KNN</b>	85,81	85,91	85,70	85,19	0,85
	<b>XGB</b>	90,35	90,46	90,24	89,71	0,89

## Resultados

**Tabla 7.- Métricas de discriminación de los métodos de ML analizados para el estudio de IgG2.**

		F <sub>1</sub> score	MCC	DYI	Kappa
<b>IgG2</b>	<b>SVM</b>	83,28	74,12	83,53	74,36
	<b>GNB</b>	80,62	71,75	80,87	71,99
	<b>KNN</b>	85,55	76,14	85,81	76,39
	<b>XGB</b>	90,08	80,17	90,35	80,44



**Figura 15.- Resumen de los resultados en porcentaje de los métodos de ML para el estudio de IgG2.**

### INMUNOGLOBULINAS IG G3

La capacidad discriminativa de los cuatro métodos de ML a la hora de clasificar y predecir pacientes con LES y rasgo de posible inmunodeficiencia como este infra nivel de IgG3, se muestra en la Tabla 8. El XGB tuvo las mejores métricas logrando 90,60% de sensibilidad, 90,38% de especificidad, 89,85% de VPP, 90,49 % de *balanced accuracy* y un AUC de 0.90.

Los valores de otras estadísticas estudiadas para probar el rendimiento de nuestros modelos fueron el F<sub>1</sub> score, DYI, MCC e índice kappa, que se resumen en la Tabla 9.

## Resultados

Observamos como el sistema basado en GNB produjo valores de clasificación más bajos que el resto de métodos, con un MCC de 71,87% por ejemplo. En este parámetro el sistema basado en XGB ofrece una mejoría de casi un 8.5%. En el caso del  $F_1$  score y DYI la diferencia entre el mejor y el peor método se amplía a un 9.5%.

Destaca en la Figura 16 el método basado en XGB, pues alcanza la mayor altura en todas las variables, manteniéndose también constante la diferencia con el resto de métodos de aprendizaje automático según podemos apreciar, incluso en el índice kappa y MCC, donde los valores generales son menores.

**Tabla 8.- Métrica de las variables con los métodos de ML analizados para el estudio de IgG3.**

		<i>Balanced Accuracy</i> (%)	<i>Sensibilidad-Recall</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP-Precisión</i>	<i>AUC</i>
<b>IgG3</b>	<b>SVM</b>	83,66	83,76	83,56	83,06	0,83
	<b>GNB</b>	80,99	81,09	80,90	80,41	0,80
	<b>KNN</b>	85,94	86,04	85,84	85,33	0,85
	<b>XGB</b>	90,49	90,60	90,38	89,85	0,90

**Tabla 9.- Variables discriminativas calculadas de los métodos de ML empleados en el estudio de IgG3.**

		<i>F<sub>1</sub> score</i>	<i>MCC</i>	<i>DYI</i>	<i>Kappa</i>
<b>IgG3</b>	<b>SVM</b>	83,41	74,23	83,66	74,48
	<b>GNB</b>	80,75	71,87	80,99	72,10
	<b>KNN</b>	85,68	76,26	85,94	76,51
	<b>XGB</b>	90,22	80,29	90,49	80,56

### INMUNOGLOBULINAS IG G4

Los mismos sistemas de ML que hemos ido mencionando fueron también testados para identificar pacientes con niveles por debajo del rango de normalidad del último subtipo de inmunoglobulinas G: IgG4. En las tablas 10 y 11 vemos como se reproducen resultados similares a los que hemos observado y comentando en apartados previos. La precisión de la predicción va mejorando progresivamente desde

## Resultados

el sistema GNB con prácticamente un 81%, pasando por SVM y una mejoría de un 2,58%, seguido del sistema basado en KNN con un 85,41%, hasta casi el 90% del mejor método: XGB. Valores similares los observamos al evaluar la sensibilidad, especificidad y el AUC de nuestros sistemas. Al analizar el resto de parámetros, confirmamos que aunque todos los sistemas presentan un adecuado funcionamiento, se mantiene como el mejor el basado en XGB siendo el que más se acerca a la unidad en el F1 score, DYI e índice kappa, pero sobretodo presenta el mejor MCC,

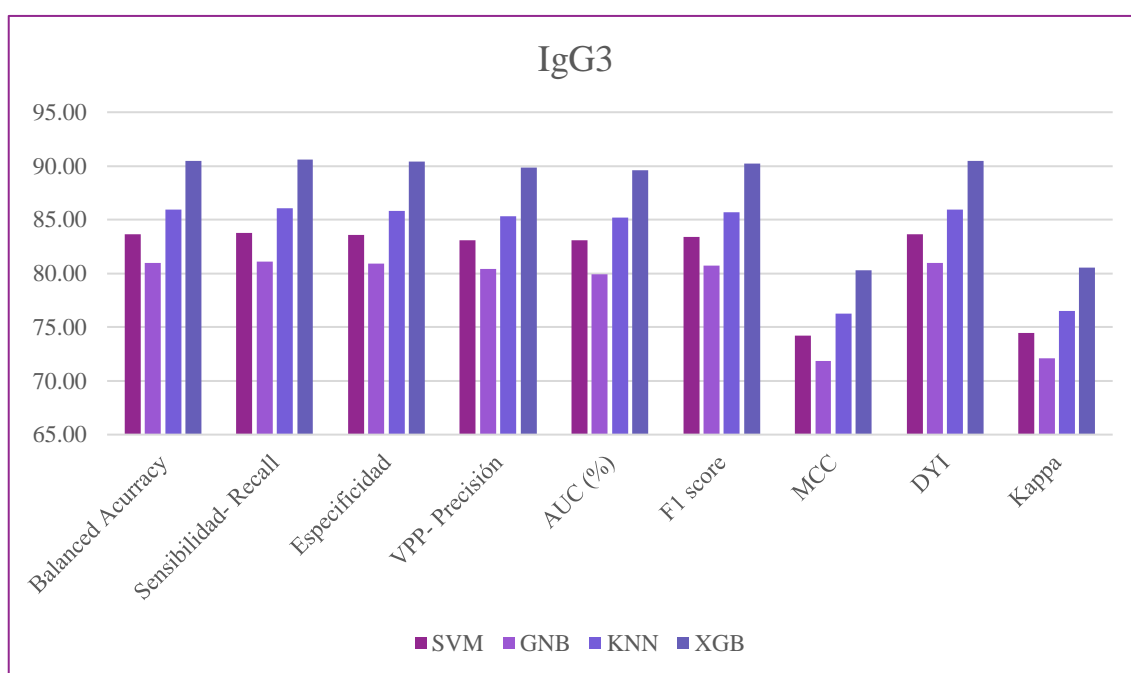


Figura 16.- Resumen de los resultados en porcentaje de los métodos de ML para el estudio de IgG3.

diferenciándole 8 puntos respecto al método menos preciso.

La Figura 17 resume de forma ilustrada los diferentes parámetros que validan la capacidad de los sistemas de aprendizaje automático implementados de predecir un rasgo de inmunodeficiencia humoral como es el déficit de IgG4, principalmente de XGB.

Tabla 10.- Valores de medición en los métodos de ML analizados para la clasificación de los pacientes con niveles bajos de IgG4.

## Resultados

		<b>Balanced Accuracy(%)</b>	<b>Sensibilidad-Recall</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP-Precisión</b>	<b>AUC</b>
<b>IgG4</b>	<b>SVM</b>	84,02	84,12	83,92	83,42	0,83
	<b>GNB</b>	81,43	81,53	81,34	80,85	0,81
	<b>KNN</b>	86,02	86,12	85,92	85,41	0,85
	<b>XGB</b>	90,45	90,56	90,34	89,81	0,90

**Tabla 11.- Variables en el estudio de IgG4 con los difetentes métodos de ML seleccionados.**

		<b>F1 score</b>	<b>MCC</b>	<b>DYI</b>	<b>Kappa</b>
<b>IgG4</b>	<b>SVM</b>	83,77	74,55	84,02	74,80
	<b>GNB</b>	81,19	72,26	81,43	72,50
	<b>KNN</b>	85,76	76,33	86,02	76,58
	<b>XGB</b>	90,18	80,26	90,45	80,53



**Figura 17.- Resumen de los resultados en porcentaje de los métodos de ML para el estudio de IgG4.**



## Resultados

### INMUNOGLOBULINAS IgM

El sistema basado en XGN se demuestra como el mejor, con una sensibilidad, especificidad, precisión y *balanced accuracy* superior al 90%, así como un AUC aceptablemente cercano a 1 tal y como se registra en la tabla 12. El siguiente mejor sistema de clasificación y predicción sería KNN, que presenta valores en torno a 4,5% inferiores en todas las variables estudiadas y recogidas en la tabla. El estudio para contrastar la validez de los diferentes sistemas implementados de aprendizaje automático se completa con las variables de la Tabla 13, que ratifican nuevamente a XGB como el mejor, seguido de KNN, quedando más alejados los sistemas basados en SMV y GNB.

La Figura 18 dibuja en concordancia con la mayor altura de las columnas en todas las variables representadas al sistema de aprendizaje automático basado en XGB como el más completo y elegible.

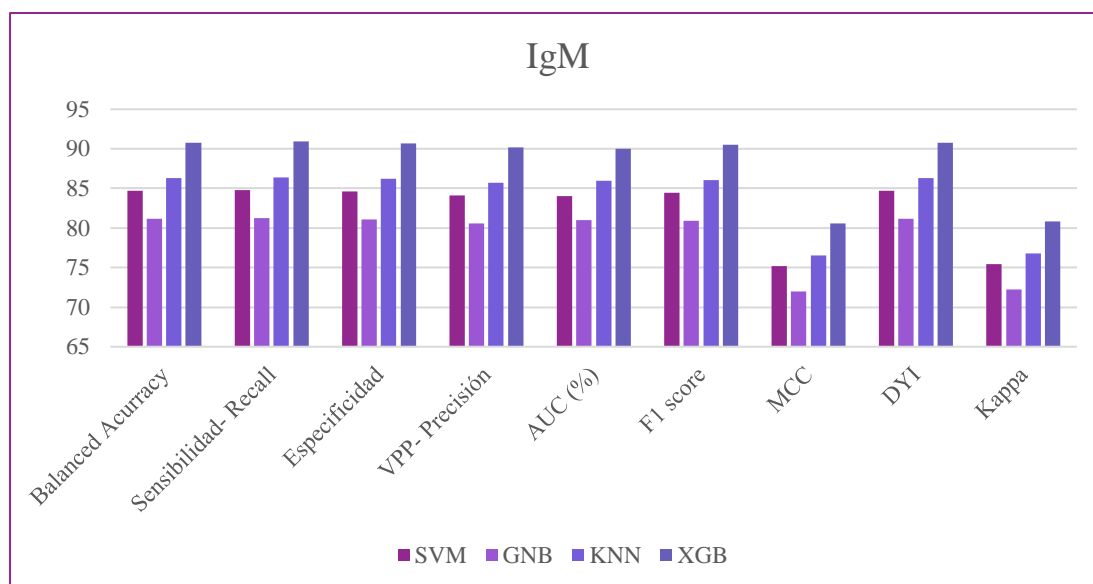
**Tabla 12.- Valores de medición calculados con los métodos de ML empleados para el estudio de IgM.**

		<i>Balanced Accuracy</i> (%)	<i>Sensibilidad-Recall</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP-Precisión</i>	<i>AUC</i>
<b>IgM</b>	<b>SVM</b>	84,70	84,80	84,60	84,09	0,84
	<b>GNB</b>	81,14	81,24	81,05	80,56	0,81
	<b>KNN</b>	86,29	86,40	86,19	85,68	0,86
	<b>XGB</b>	90,80	90,91	90,69	90,15	0,90

**Tabla 13.- Métricas de discriminación en el estudio de IgM con los métodos de ML analizados.**

		<i>F<sub>1</sub> score</i>	<i>MCC</i>	<i>DYI</i>	<i>Kappa</i>
<b>IgM</b>	<b>SVM</b>	84,44	75,15	84,70	75,40
	<b>GNB</b>	80,90	72,00	81,14	72,24
	<b>KNN</b>	86,04	76,57	86,29	76,82
	<b>XGB</b>	90,53	80,57	90,80	80,84

## Resultados



**Figura 18.- Resumen de los resultados en porcentaje de los métodos de ML para el estudio de IgM.**

De forma global, vemos que el comportamiento del sistema de ML XGB se mantiene consistente y uniforme con un valor predictivo positivo cercano al 90% para los diferentes análisis de linfocitos B CD19, células NK, IgG2, IgG3, IgG4 e IgM.

Se ha calculado la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para comparar la capacidad de clasificación del sistema propuesto con los otros métodos de ML. La curva es el resultado de dibujar las medidas de sensibilidad y especificidad para cada valor umbral. La Figura 19 muestra el resultado obtenido por los diferentes sistemas para la clasificación de los pacientes con valores bajos de células NK. Para el resto de variables inmunológicas la gráfica es superponible, sin que llegase a apreciarse las décimas de diferencia. Como se puede apreciar, el sistema basado en XGB obtiene un área mayor bajo la curva (AUC), con una diferencia gráfica clara con el resto de sistemas.

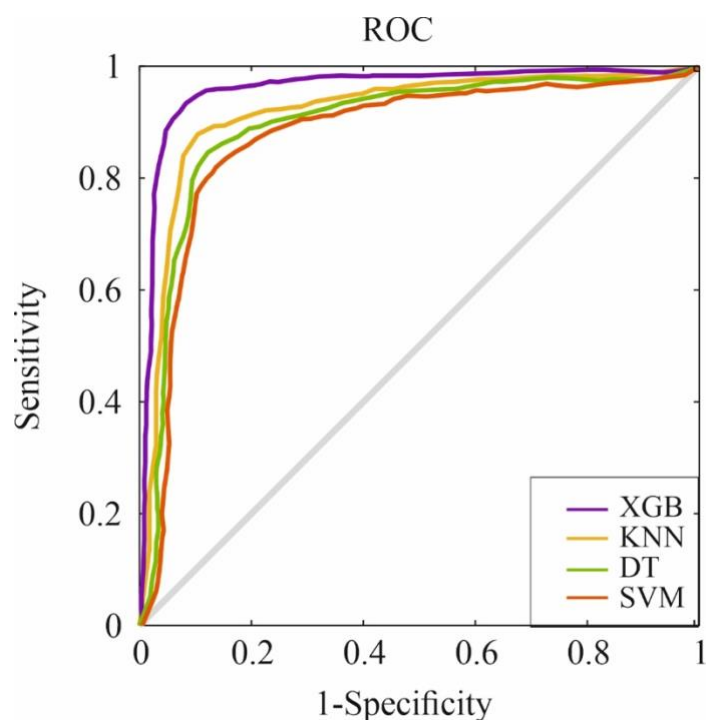


Figura 19.- Curva ROC para la clasificación de pacientes con niveles bajos de células NK con los cuatro sistemas de aprendizaje automático.

Para mayor claridad, se han agrupado todas las métricas por cada conjunto de datos de entrenamiento y de prueba presentándose en forma de gráfico de radar. Una puntuación perfecta en todas las métricas se representaría con un círculo del tamaño de toda la cuadrícula. Eso significa que la forma de los gráficos pasa a ser indicativa de la calidad de los modelos implementados: cuando mayor sea el área del círculo en el conjunto de validación, mejor será el método de predicción.

Como vemos en los gráficos de radar de los diferentes rasgos de inmunodeficiencia en las Figuras 20-25, los conjuntos de entrenamiento del modelo tienen puntuaciones altas en todas las métricas del conjunto de entrenamiento y en general éstas son algo más bajas en el conjunto de validación. El sistema XGB propuesto es un ejemplo de modelo bien equilibrado pues el sistema obtiene un punto de entrenamiento óptimo, sin sobreajuste ni infra ajuste. Su alta capacidad de generalización permite que ante una nueva entrada, el sistema proporcione una salida correcta. Como se puede apreciar en las figuras 13-18, para los cuatro sistemas de predicción creados, el sistema XGB obtiene un área mayor que el resto de los métodos. Aunque pierde la forma circular en los puntos representados por el índice kappa y MCC, esto es una constante con todos los sistemas. De forma

## Resultados

concéntrica y con el menor radio en todas las métricas, el método GNB obtuvo el peor rendimiento. Los sistemas KNN y SVM obtienen resultados más parejos, casi superponibles para la predicción de variables como los linfocitos B CD9 (Figura 21), IgG2 (Figura 22) e IgG4 (Figura 24).

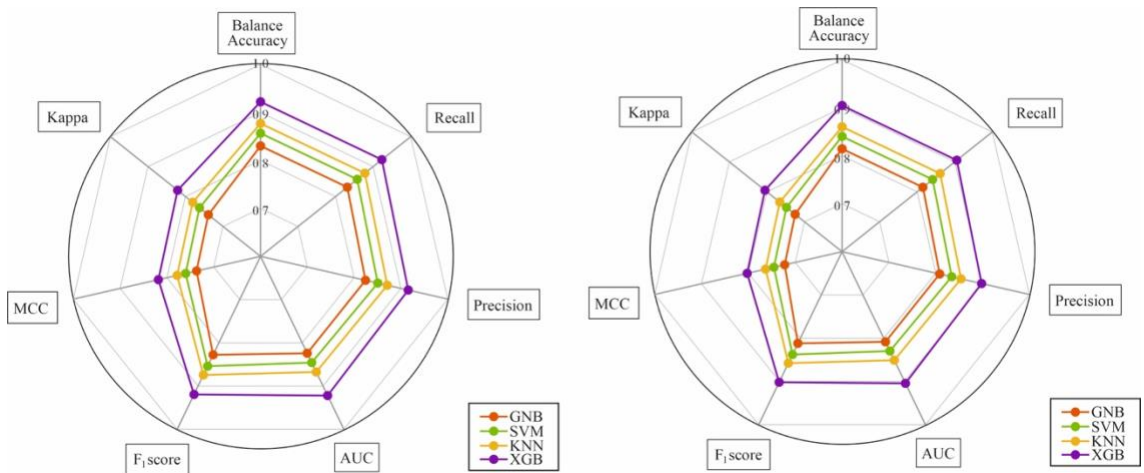


Figura 20.- Gráfico de radar de la fase de entrenamiento (izquierda) y de la de validación (derecha) para la predicción de niveles bajos de células NK en pacientes con LES inactivo.

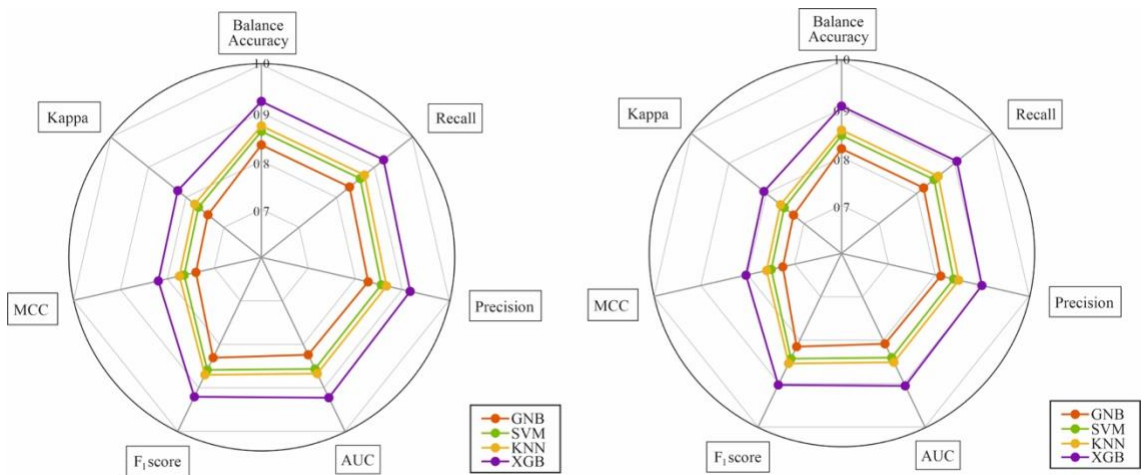


Figura 21.- Gráfico de radar de la fase de entrenamiento (izquierda) y de la de validación (derecha) para la predicción de niveles bajos de linfocitos B CD 19 en pacientes con LES inactivo.

## Resultados

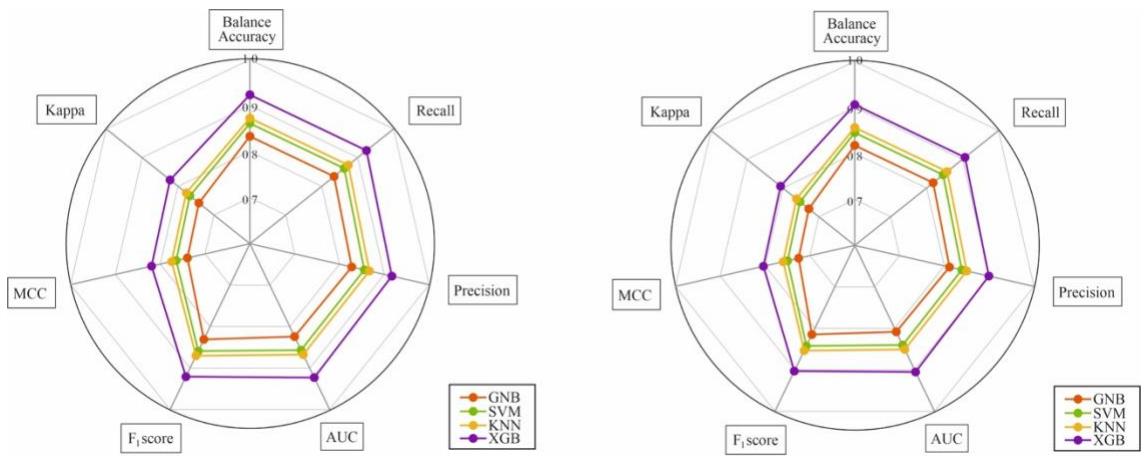


Figura 22.- Gráfico de radar de la fase de entrenamiento (izquierda) y de la de validación (derecha) para la predicción de niveles bajos de inmunoglobulinas G2 en pacientes con LES inactivo.

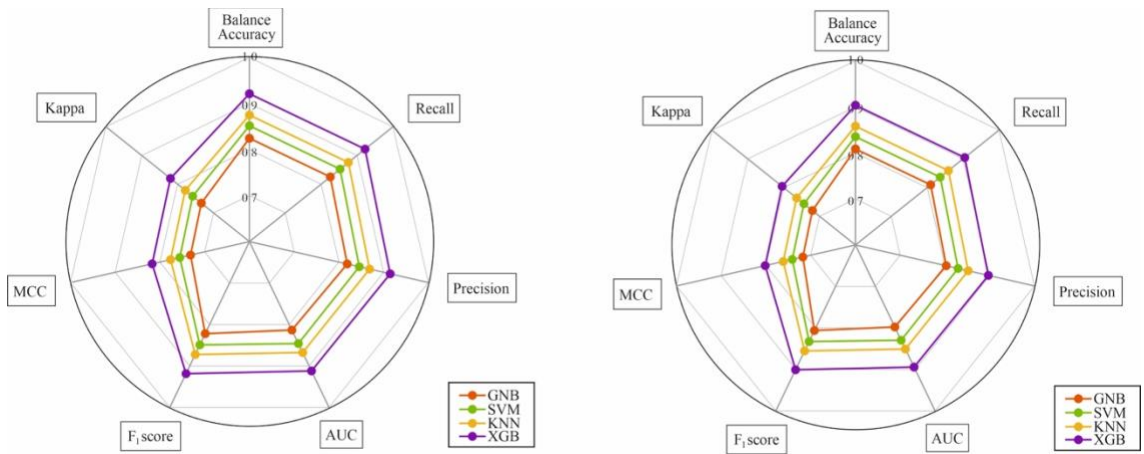


Figura 23.- Gráfico de radar de la fase de entrenamiento (izquierda) y de la de validación (derecha) para la predicción de niveles bajos de inmunoglobulinas G3 en pacientes con LES inactivo.

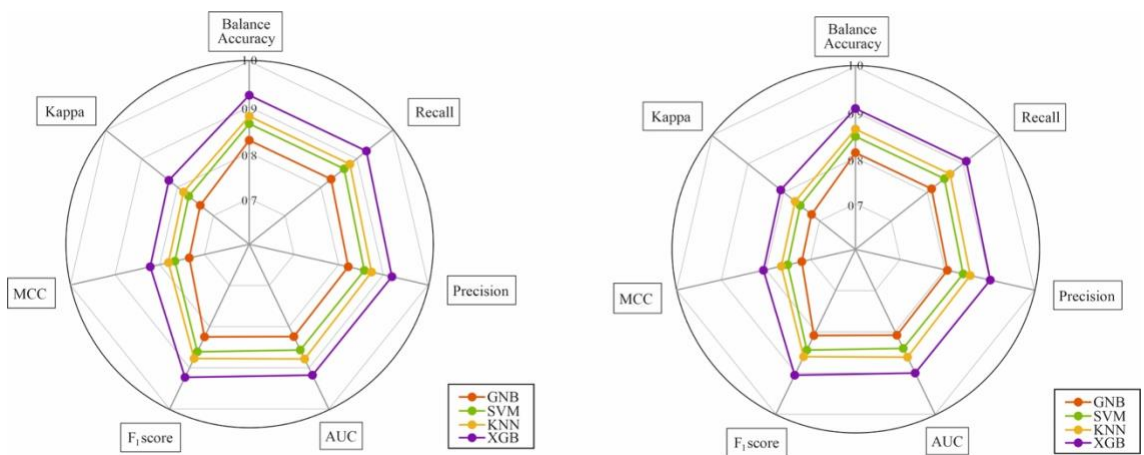


Figura 24.- Gráfico de radar de la fase de entrenamiento (izquierda) y de la de validación (derecha) para la predicción de niveles bajos de inmunoglobulinas G4 en pacientes con LES inactivo.

## Resultados

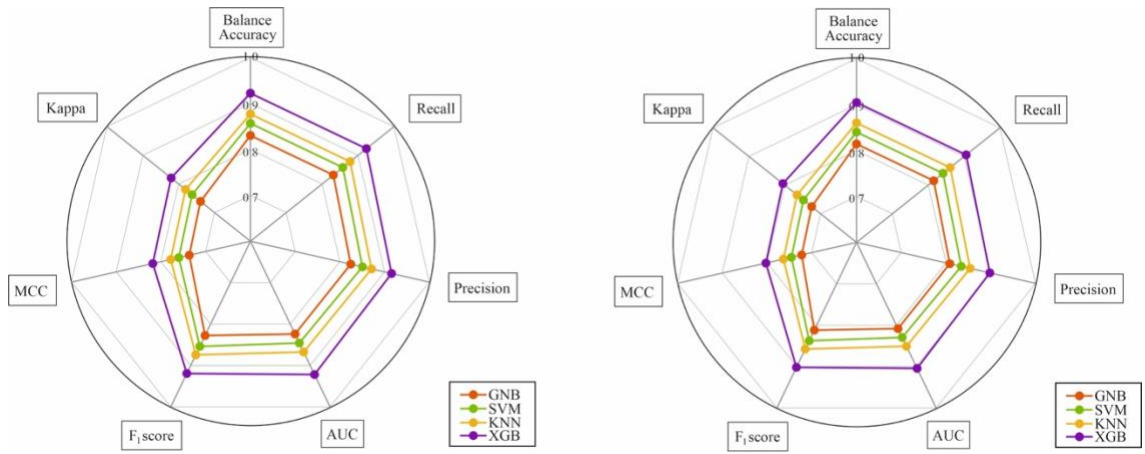


Figura 25.- Gráfico de radar de la fase de entrenamiento (izquierda) y de la de validación (derecha) para la predicción de niveles bajos de inmunoglobulinas M en pacientes con LES inactivo.



## **6. Discusión**

---



## *Discusión*

Los resultados parten de una población de 125 pacientes diagnosticados de LES y en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Autoinmunes de Medicina Interna del HCUV. Teniendo en cuenta que las tasas de incidencia y prevalencia de la enfermedad varían notablemente según las características de la población estudiada, en función por ejemplo del sexo, procedencia étnica y la edad (4,9), nos podemos centrar en los datos publicados con respecto a España: Alonso et al. reportaron tras un estudio de casi veinte años, una prevalencia de 17,5 casos por  $10^5$  habitantes (11), mientras que los datos de López et al son superiores con una prevalencia de 34,1 casos por  $10^5$  habitantes (12). La población de la provincia de Valladolid durante el estudio (Instituto Nacional de Estadística, 2018) era de 519.851 habitantes. Valladolid está dividida en dos áreas de Salud: este y oeste. El Hospital Clínico Universitario de Valladolid es de referencia del Área de Salud de Valladolid Este, con una población diana de 261.421 habitantes, según la Guía de Ordenación Sanitaria de Castilla y León (2007). Con estos datos podemos estimar que la prevalencia esperada de LES en Área de Salud de Valladolid Este sería de 45,6 - 89 pacientes. El mayor número de pacientes al esperado se justifica por el hecho de que la Unidad de Autoinmunes del Hospital Clínico de Valladolid, atendió a pacientes fuera del cupo de referencia durante un largo periodo de tiempo.

El LES es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes (13). Las características demográficas de la muestra incluida en el estudio, con una mediana de edad al diagnóstico de 38 años y una relación mujer: hombre de 7,56:1, son fiel reflejo de ese perfil, resultado además superponible a lo publicado a partir del Registro Español de pacientes con LES (RELES) (103).

No es infrecuente que el LES pueda coexistir en los pacientes junto con otras enfermedades autoinmunes. Está demostrado que padecer LES lleva asociado un incremento del riesgo de hipotiroidismo (104), y nosotros encontramos casi un quinto de los pacientes que lo tienen. Esta cifra duplica lo recogido en las grandes series nacionales, en las que se sitúa en torno al 10% (103,105). El 16% de los pacientes con LES desarrollan eventos trombóticos en relación con el síndrome antifosfolípido (106); en nuestra muestra este porcentaje es inferior al igual que el de pacientes que asocian síndrome seco, que se sitúa varias unidades por debajo del rango ofrecido por el RELES: 14 - 26,1% (103). No encontramos una justificación para estas diferencias. En cuanto a la comorbilidades no

## *Discusión*

autoinmunes, un 30% de los pacientes presentan hipertensión arterial (105), con un 33,77% en la muestra estudiada. Los trastornos del ánimo, como la depresión y la ansiedad, quizás fomentados por la carga de la enfermedad crónica, de difícil diagnóstico y pronóstico impredecible, que limita su calidad de vida (107), son una esfera del paciente que no hay que descuidar, más aún cuando encontramos casi un 30% con el diagnóstico recogido en la historia clínica.

Prácticamente el 100% de los pacientes con LES tienen ANA positivos (11,103,108) y su presencia precede en años al desarrollo clínico de la enfermedad (28). Los anticuerpos anti-Sm son muy específicos y resultan útiles para el diagnóstico de LES, pero son bastante más infrecuentes, con una prevalencia entre 7,7 y el 20% (103,108–110), no alcanzándose esas cifras en la muestra estudiada. Durante el curso de la enfermedad se recomienda monitorizar los anticuerpos anti-dsDNA, pues se correlacionan con la actividad del LES, además de con la afectación renal, la fiebre y la anemia hemolítica (103,108,109). Pese a estar ante una muestra de pacientes con LES no activo o leve, hay un porcentaje que los mantiene positivos. En cuanto a los anti Ro y anti La, anticuerpos relacionados con una menor actividad visceral o la asociación con el síndrome de Sjögren, los porcentajes observados sí coinciden con lo publicado en series nacionales y europeas (103,108,109). Los títulos positivos para los anticuerpos antifosfolípido en la muestra de estudio superan los reportados en otras series que se sitúan entre 25 - 46% (23,103), aunque la comparativa está limitada por la heterogeneidad en la metodología, no identificamos una justificación clara.

A pesar de que el LES no tiene cura, existen una amplia gama de tratamientos efectivos: glucocorticoides, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), agentes inmunosupresores y fármacos biológicos.

El 79,22% de los pacientes había recibido antipalúdicos a lo largo de la enfermedad, porcentaje similar a lo reportado por Ruiz-Irastorza a partir del RELES durante el primer año de seguimiento (111). Sin embargo, menos de la mitad de los enfermos estudiados los mantuvieron. Esto podría justificarse dentro de un perfil de pacientes crónicos, con muchos años de evolución de la enfermedad, estables, reacios a la toma de medicación y con poca adherencia a otros tratamientos que no sean los corticoides, considerando “prescindible” la hidroxiclороquina. Nuestra labor como médicos será intentar cambiar

## *Discusión*

esa percepción, siendo también conocedores de que la toxicidad retiniana es dependiente de la dosis acumulada y de tratamientos prolongados superiores a 5 años (41).

La recomendación actual dentro del tratamiento de mantenimiento del LES es limitar la dosis de glucocorticoides y el tiempo de tratamiento (45), llegando incluso a su retirada si es posible (44). Aunque aún el 64,93% de los pacientes estaban en tratamiento con glucocorticoides, pues reconocemos cierta dependencia emocional de los pacientes que no siempre permiten su retirada completa, la dosis media era de 2,75mg/día, bastante inferior a 7.5mg/d, dosis que se relaciona con el daño acumulado por glucocorticoides (43). Debemos explicar a los pacientes que la reducción o suspensión puede llevar asociada alguna sintomatología leve, transitoria y no secundaria a la reactivación del LES, sino al efecto hormonal y euforizante de la prednisona (112).

Micofenolato mofetilo y azatioprina se mantienen como fármacos de elección en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica (45), con mejores resultados en el primero (113). Entre los pacientes con enfermedad no renal, la elección del fármaco es en gran medida empírica: metotrexate cuando la artritis y la afectación cutánea son las manifestaciones predominantes, y azatioprina o ciclosporina en la enfermedad hematológica o cuando se contempla el embarazo (29). Dada la larga evolución de la enfermedad de los pacientes del estudio, menos de un tercio mantenían estos inmunosupresores, pues no hay demostraciones de que, en pacientes con LES en remisión, la administración continua y a largo plazo de terapia inmunosupresora tenga algún beneficio clínico o serológico (114). Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre la retirada del tratamiento del LES; esta debería de hacerse mediante la disminución gradual de los medicamentos de forma lenta, progresiva y bajo estricta vigilancia médica en casos seleccionados (114). Dos de los pacientes estaban en tratamiento con belimumab, que se postula también como terapia de mantenimiento menos tóxica a la hora de prevenir brotes renales (114,115).

La prevalencia de la infección grave en pacientes con LES varía de 15% a 40% entre diferentes cohortes (116–118). Esta susceptibilidad infecciosa se produce a través de tres vías: la actividad de la propia enfermedad por las anomalías inmunológicas inherentes a ella como la linfopenia o la baja producción de interleucina -2 (45), a los tratamientos inmunosupresores (46), pero también a una desregulación inmune subyacente

## Discusión

condicionada por la susceptibilidad genética compartida con la patogénesis de la inmunodeficiencia (47), sin que esté bien estudiada la contribución de cada uno de ellos (48), con resultados incluso contradictorios (49). Durante el primer año de enfermedad, la hipocomplementemia y dosis diarias de glucocorticoides superiores a 30mg/día han sido identificados como posibles factores de riesgo, mientras los antipalúdicos se demuestran como factor protector (48).

Se ha reportado un amplio espectro de infecciones, incluyendo bacterianas, micobacterianas, virales, fúngicas y parasitarias, siendo el tracto respiratorio y urinario los sitios más comúnmente involucrados (117). Las infecciones han sido una realidad también en los pacientes del estudio, y en nuestra muestra nos acercamos al límite superior del intervalo con un 38,96%. Además se confirma que las infecciones respiratorias son las más prevalentes. El menor peso de las infecciones urinarias se deba probablemente a que es más frecuente su curso ambulatorio. Una limitación para valorar los pacientes infectados ha sido la imposibilidad de relacionar esas infecciones reportadas con el momento del curso de la enfermedad, el grado de actividad del LES durante los ingresos hospitalarios y el tratamiento inmunosupresor concurrente. Un estudio prospectivo salvará estas limitaciones.

En el curso de la enfermedad puede ser necesaria la escalada o el cambio del tratamiento, con los posibles riesgos infecciosos que conlleva. Bajo este escenario, la toma de decisiones compartida se reconoce cada vez más como un componente importante de una buena atención clínica de las personas que viven con LES. Los pacientes además deben ser educados para identificar rápidamente los signos y síntomas de infecciones y cómo buscar la atención médica adecuada (48). En esta línea, en el 2022 la EULAR recoge entre sus recomendaciones el estudio de la tuberculosis latente previo el inicio de la mayoría de tratamientos, así como de la hepatitis B y C o el virus de la inmunodeficiencia humana (48). También se debe de valorar la profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o el virus *Varicela-Zoster*.

Al valorar la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES y si estamos ante un posible brote, tanto la leucopenia como el déficit del complemento son alteraciones inmunológicas habituales (50). Sin embargo nosotros hemos seleccionado una muestra

## *Discusión*

de pacientes con LES leve o sin actividad y así evitar ese posible factor de confusión en los hallazgos inmunológicos.

La mayoría de los pacientes de los 94 incluidos presentaron algún estado similar a la inmunodeficiencia. El LES se asocia con varios tipos de inmunodeficiencia primaria. Los estudios genéticos en estas condiciones sugieren una predisposición genética común entre estas deficiencias inmunes y el LES (119). En la bibliografía los defectos en la cascada del complemento son los más frecuentes o más bien son los más detectados, pues la evaluación del complemento forma parte del seguimiento rutinario de los pacientes con LES y no así, por ejemplo, de las inmunoglobulinas. En nuestro caso se ha hecho una evaluación activa de estas últimas.

Se ha confirmado que las variaciones en el número bajo de copias del gen C4 y una deficiencia homocigota en el gen C4A desempeñan un papel importante en el riesgo y las manifestaciones del LES. Además de conferir una susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad aumentando más de cinco veces el riesgo, el número de copias se relaciona con un inicio más temprano y un curso más grave y agresivo (120). Se considera que el desarrollo de LES en estos pacientes está mediado por una absorción y procesamiento defectuosos de complejos inmunes en el bazo, una disminución del aclaramiento de células apoptóticas, la disminución de la capacidad de presentación de autoantígenos a las células B, una mayor supervivencia de las células B autorreactivas y el aumento de la producción de IFN-alfa (119). Hay una relación clara y altamente significativa entre el número de copias del gen C4 del complemento y los niveles séricos de C4 (120). Aunque nuestro estudio no incluye el estudio genético de las copias, sí detectamos niveles séricos disminuidos de C4 en el 6,38% de los pacientes. Éste déficit no estaría justificado por la actividad del LES, pues ninguno de los pacientes presentaba nefritis lúpica intercurrente.

Pese a que el LES es una enfermedad caracterizada por hipergammaglobulinemia determinada por los anticuerpos e inmunocomplejos circulantes a consecuencia de la sobreactivación de los linfocitos B, a partir de 1982 se empezaron a publicar series de pacientes con déficits de inmunoglobulinas (121). El déficit selectivo de IgA es la inmunodeficiencia más frecuente en la población general y aún más en los enfermos lúpicos, con una prevalencia en adultos del 2,6% (122) aunque la serie brasileña de Mantovani reportó hasta un 6,17%. En los pacientes del estudio la cifra es tres veces

## *Discusión*

mayor a la general, sin embargo si nos ajustamos a la definición de deficiencia de IgA del consenso internacional, según la cual debe de ser en ausencia de deficiencias de IgG e IgM (123), el porcentaje se asemeja más, con un 3,19% de los pacientes.

Perazzio et al. con su serie publicada en 2016 concluyeron también que el estado similar de inmunodeficiencia estaba presente en una fracción considerable de pacientes con LES, intuyendo que podría ser una afección primaria; recogieron como más de una cuarta parte de los pacientes presentaban niveles bajos de inmunoglobulinas, principalmente de IgM, IgG2, IgG3 e IgG4, siendo ésta la característica más frecuente (122). Nuestros resultados siguen la misma línea, aunque los porcentajes de pacientes están entre 2 y 3 veces por encima, probablemente porque sus valores umbral son más restrictivos. Ya en 1987 Saiki et al habían relacionado el desarrollo selectivo de déficit de IgM con pacientes japoneses de LES de larga evolución, siguiendo una relación inversamente proporcional entre los niveles humorales y los años de enfermedad; detectaron un 22,22% de pacientes con déficit selectivo y los niveles medios de IgM en los pacientes con al menos 15 años de evolución era de 45mg/dl (124), tres veces superior a nuestros resultados de un 7,45% y una media de 124,97mg/dl, a pesar de contar también con una población con una larga evolución de la enfermedad y marcar un rango similar a la hora de definir el déficit. Aunque la raza es un condicionante diferenciador en el desarrollo del LES, no tenemos datos para poder atribuir a esa clara diferencia entre ambas poblaciones la discrepancia en los resultados.

Como limitaciones en esta parte del estudio, hemos de tener en cuenta que había pacientes con tratamiento inmunosupresor, aunque su uso y la duración de la terapia no siempre se han asociado a niveles séricos bajos de IgM, IgG2, IgG3 o IgG4 (122). Además, la enfermedad podía no estar totalmente inactiva, pues el criterio fue SLEDAI <4, sin embargo sí están excluidos aquellos pacientes con proteinuria significativa que podría haber sido responsable de una hipogammaglobulinemia secundaria. En otro sentido, para seleccionar de forma rigurosa a la población de estudio en futuras ocasiones sería recomendable tener al menos dos determinaciones de laboratorio que confirmasen los resultados analíticos inmunológicos alterados y que además pudiésemos determinar si los hallazgos representan un estado transitorio o permanente. Sería también deseable haber dispuesto de estudios de respuestas vacunales de los pacientes, pues la hipogammaglobulinemia, además de poder relacionarse con una tendencia a tener

## Discusión

infecciones recurrentes o graves, muchos pacientes demuestran una reducción de los títulos de anticuerpos para las vacunas infantiles o un deterioro en la respuesta, condición conocida como inmunodeficiencia común variable (125).

El 24,47% de los pacientes presentaron niveles bajos de células con el antígeno de diferenciación CD19, presente en todas las etapas del linaje B, incluidas las células plasmáticas. Una posible causa de disfunción del sistema inmune son los tratamientos empleados. Concretamente la terapia con rituximab produce una depleción de los linfocitos preB y B maduros (CD20) que suele durar entre tres y seis meses hasta que las células se repueblan nuevamente, aunque también se ha reportado un agotamiento persistente (34). Belimumab también tiene como diana las células B (75). 8 de los 11 pacientes que habían recibido tratamiento con rituximab mantuvieron la linfopenia, 2 de ellos con tratamiento activo con belimumab y otros dos lo habían estado; 3 pacientes habrían recuperado cifras normales de linfocitos B y mantendríamos 15 pacientes sin una causa posible medicamentosa. Consecuencia ulterior del déficit de linfocitos B, en su forma de células plasmáticas, sería la disminución de la producción de inmunoglobulinas, pero en el caso del rituximab, dado que no afecta a las células plasmáticas de memoria de larga duración, el efecto no siempre se traduce en variación en los niveles de inmunoglobulinas (34): niveles bajos de IgM en el 25% de los pacientes y la aparición de IgG baja fue rara (74).

Las células NK además de desempeñar una función fundamental en la inmunidad innata, desempeñan funciones reguladoras. Observamos una disminución del número de estas células en el 13,83% de la población de estudio. La disminución numérica en las células NK circulantes ya ha sido descrita y se relaciona con el aumento característico de los niveles séricos de INF-  $\alpha$  en los pacientes con LES (126,127). También se ha demostrado que además se suprime su actividad citotóxica, sin que se vea afectada su capacidad de liberar IFN- $\gamma$ , que incluso aumenta de forma significativa en comparación con individuos sanos (126). Esto parece explicarse porque habría una proporción aumentada de la subpoblación de células NK CD56<sup>bright</sup>, de perfil inmunorregulador, frente a la subpoblación mayoritaria en la población sana, NK CD56<sup>dim</sup>, de perfil eminentemente citotóxico, que son las que tenderían a disminuir (126). En base a estos hallazgos, se postula que las células NK están implicadas de manera relevante en la

## *Discusión*

patogénesis del LES, si bien no está claro si los defectos encontrados son causa o consecuencia de la enfermedad.

Desde su creación en el 2007, en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes de Medicina Interna del HCUV, se han invertido grandes esfuerzos no solo para la atención clínica de los pacientes, sino también para la docencia y la investigación. Un de las líneas ha sido la detección de la actividad de la enfermedad de LES, con el objetivo de un diagnóstico e instauración de tratamiento precoz, con el fin último de mejorar el pronóstico de estos pacientes (128–130).

Hasta hace unos años la perspectiva con los pacientes con LES se centraba en detectar la presencia de actividad y la presencia de brotes, con el objetivo de tratarlos de forma precoz. Sabedores del carácter crónico del LES y de lo que eso implica para los pacientes: complicaciones propias de la enfermedad, comorbilidades, efectos secundarios de los tratamientos a los que se van a exponer... a fin de cuentas, enfermos para toda la vida. Por este motivo es fundamental aportar a estos pacientes la mejor calidad de vida.

El pronóstico de los pacientes con LES ha experimentado una mejoría espectacular en los últimos 50 años. Así, de una mortalidad a los 5 años superior al 50% en la década de los 50 del siglo XX, se ha pasado a una supervivencia a los 10 años superior al 90% en los últimos estudios prospectivos publicados a principios de este siglo (7). Esta disminución de la mortalidad se ha debido a un mejor conocimiento de la enfermedad, unas mejores condiciones médicas generales y a la introducción de nuevos tratamientos. Sin embargo, las infecciones severas aún son responsables de entre un 20% y un 55% de todas las muertes (69).

El reto para los próximos años consiste en reducir aún más la mortalidad de los pacientes con LES, dado que aún es 3-4 veces superior a lo esperable en una población de similar edad y género y además conseguir mejorar su calidad de vida.

En este trabajo recurrimos de manera original a la IA para predecir rasgos de inmunodeficiencia en los pacientes con LES. Seleccionamos los rasgos más prevalentes o relevantes en la muestra: células NK y linfocitos CD19 a nivel celular e IgG2, IgG3, IgG4 e IgM a nivel humoral. Identificar la población de enfermos con rasgos de



inmunodeficiencia, supondría identificar el riesgo de padecer infecciones, y poder llegar a prevenirlas y adaptar los tratamientos de forma individualizada. Lo cual supondría una disminución a la postre en la morbimortalidad de los pacientes.

Los predictores de inmunodeficiencia, en orden de ponderación y con una diferencia clara fueron los siguientes: la pérdida de peso, la presencia de anticuerpos anti SM, la presencia de úlceras mucosas y la dosis de hidroxiclороquina.

Es sabido que la desnutrición es la causa más frecuente de inmunodeficiencia en todo el mundo; los individuos desnutridos tienen un número reducido de linfocitos T efectoros y memoria con respuestas ineficaces y menos células B circulantes, habiéndose asociado también las deficiencias de ciertos micronutrientes con alteraciones inmunes específicas (131). La pérdida de peso podría ser un indicativo de estados de desnutrición y de ahí su relevancia como predictor. Esto pone en valor la necesidad de una valoración integral de los pacientes, incluyendo su estado nutricional. Más aún cuando una nutrición adecuada restaura a la normalidad las respuestas inmunes.

Al hecho de identificar los anticuerpos antiSM como predictivo de inmunodeficiencia no le encontramos una clara explicación. Si bien es cierto son anticuerpos muy específicos y cobran importancia en el momento del diagnóstico del LES, son anticuerpos por otro lado sin una correlación clínica clara, cuya utilidad en el seguimiento no parece relevante (132). Migliori et al años atrás sí los relaciona con la gravedad de la enfermedad y la actividad renal (133).

Un dato de actividad de la enfermedad, éste sí claramente establecido, es la presencia de úlceras mucosas. Aunque su peso en el índice SLEDAI es bajo (50), esa baja actividad condiciona una inflamación crónica por lo que no estaríamos realmente ante pacientes en remisión completa y la enfermedad no estaría totalmente controlada, lo que justificaría las alteraciones inmunes.

Por último, el tratamiento antipalúdico con hidroxiclороquina, gracias a la evidencia actual que le respalda ya comentada, está ampliamente implantado. Sin embargo, la dosis a utilizar varía mucho entre los grupos de profesionales y las guías no suelen desarrollar este apartado (112). Yuan et al en su metaanálisis documentaron como los grupos de

## *Discusión*

pacientes con infecciones, además de recibir menos frecuentemente antipalúdicos, de tenerlos son en dosis significativamente menores que en los grupos de pacientes sin infecciones (118).

La menor ponderación del resto de variables o incluso su ausencia como predictores no debería sorprendernos pues Perazzio SF ya aportó datos de que los pacientes con y sin estados similares a la inmunodeficiencia no habían diferido en cuanto al uso de inmunosupresores, las manifestaciones clínicas, la aparición de infecciones recurrentes, la presencia de otras enfermedades autoinmunes o no autoinmunes, el daño acumulado, la edad, la duración de la enfermedad o la edad de inicio del LES (122).

De todos los clasificadores de ML aplicados para la predicción, se propone el método XGB al haber obtenido el mejor rendimiento de clasificación con un mayor valor de precisión, permitiendo detectar esas alteraciones inmunes en la población con LES. Es un método que por sus características (escalabilidad, alta velocidad de ejecución, etc) le permiten lograr un rendimiento óptimo para la clasificación, que ya ha sido empleado en otros campos de la medicina (96,100,134–137), pero también en el LES, para identificar biomarcadores genéticos (72,74). Cabe señalar que los modelos de ML permiten probar varias variables y sus relaciones en paralelo. Además, permiten la “no linealidad” en la generación de sistemas predictivos (138). El sistema propuesto se comparó con otros tres algoritmos de ML para cada uno de los parámetros inmunológicos, y en este análisis de los diferentes métodos de ML se repetía una mejora considerable con el XGB propuesto. En cuanto al sistema basado en GNB, logra un rendimiento menor que el resto de los sistemas ML. Aún así, presenta valores del AUC y sensibilidad en torno al 81%. El método basado en KNN es el sistema que más se acerca al método propuesto. Sin embargo, KNN alcanza valores de AUC del 85% y sensibilidad superior al 85%, casi 5 puntos por debajo de XGB. Según lo revisado, no hemos encontrado bibliografía para comparar nuestros resultados.

XGB es el sistema que más se aproxima a 1 en las curvas ROC, clasificando bien las dos clases (normal y valores bajos), lo que significa que el sistema basado en XGB permite alcanzar no solo una buena precisión en la predicción, sino la mejor. Además, el sistema propuesto obtiene gráficos equilibrados, lo que implica que no hay gran diferencia entre la fase de entrenamiento y de prueba, y que no hay sobreajuste. Esto se

## *Discusión*

traduce en que el método basado en XGB proporciona una herramienta fiable que facilita el análisis automático para ayudar a la clasificación de los pacientes con LES.

Nuestros resultados mostraron por primera vez un excelente desempeño en la predicción de pacientes con LES. Por lo tanto, el sistema XGB propuesto puede ser una herramienta útil y precisa para realizar un estudio automático, ayudar a diagnosticar la posible inmunodeficiencia en los pacientes con LES e integrarse en la práctica clínica habitual. Consistiría en elaborar una herramienta similar a una calculadora basada en el peso de las variables predictoras, disponiendo de los datos clínicos recogidos en la entrevista rutinaria en el seguimiento de los pacientes con LES en las consultas de Enfermedades Autoinmunes de Medicina Interna. En esos pacientes que predijésemos el riesgo de presentar rasgos de inmunodeficiencia, sería preceptivo realizar un estudio ampliado y completo de inmunodeficiencia y realizar una vigilancia activa de infecciones.

Un desafío con la IA y posible limitación en el estudio realizado incluiría la interpretación de los resultados. En este sentido, los grupos multidisciplinares son una necesidad capital y en concreto la colaboración estrecha entre médicos e ingenieros, como ha tenido lugar en este trabajo. Por otro lado, estaría la confiabilidad de los algoritmos; las entradas están generadas con datos observacionales, recopilados de las historias clínicas de los pacientes durante la atención clínica habitual y no con fines iniciales de investigación primaria, pese a que esta última debería de subyacer en cada acto médico en un hospital Universitario. Los modelos de ML están diseñados para hacer predicciones, pudiendo llegar a identificar patrones que sólo existen en el conjunto de datos estudiados. Por ello se hace también necesario probar su reproductibilidad y validar externamente los algoritmos en otras poblaciones de pacientes con LES.

Los resultados de este estudio contribuirán al desarrollo de enfoques clínicos más personalizados, que mejorarán la calidad de vida de los pacientes con LES y promoverán un mejor manejo de la inmunodeficiencia asociada. Sin olvidar que la IA es una herramienta y como tal, usada de forma responsable, debe de posibilitar una medicina mas segura y de más calidad, además de ayudar a recuperar el tiempo con los pacientes.

## **7. Conclusiones**

---

## *Conclusiones*

**Primera.** Los rasgos de inmunodeficiencia son una realidad en los pacientes con LES en fase estable y sin actividad de la enfermedad, siendo característicos los niveles bajos de células NK, linfocitos B e inmunoglobulinas, principalmente IgG2, frente al déficit del complemento, tradicionalmente más relacionado.

**Segunda.** Los pacientes con LES y rasgos de inmunodeficiencia padecen de infecciones respiratorias, urinarias y de piel y partes blandas fundamentalmente, obligando a la hospitalización del 43,33%, situándonos en el límite frente a otras series.

**Tercera.** Los análisis realizados no nos permiten concluir si los perfiles de inmunodeficiencia detectados responden a causas primarias o secundarias, si bien los tratamientos concurrentes (corticoides, inmunodepresores y biológicos) que reciben los pacientes no tienen peso a la hora de predecir inmunodeficiencia.

**Cuarta.** En este trabajo aportamos que la inteligencia artificial, y concretamente el método de ML XGB, es una herramienta precisa, útil y fiable para detectar y predecir rasgos de inmunodeficiencia en pacientes con LES, por lo que podría ser llevada a la práctica clínica.

**Quinta.** La detección precoz de los pacientes susceptibles de padecer inmunodeficiencia y LES ayudará en la prevención personalizada de sus ulteriores consecuencias: las infecciones graves en los pacientes crónicos.

**Sexta.** Las nuevas herramientas que ofrece la inteligencia artificial deberían de ser también aplicadas para recopilar, integrar y analizar la ingente información clínica recogida durante el seguimiento de enfermos crónicos como los de LES, y así podríamos mejorar en su comprensión y asistencia, sin depender de la recogida manual y transversal de datos a menudo incompleta.

## **8. Rendimiento científico**

---

## COMUNICACIONES TIPO PÓSTER EN CONGRESOS NACIONALES

Rev Clin Esp. 2015;215 (Espec Congr):648



### REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

<http://www.revclinesp.es/>



#### IF-118 - DETECCIÓN DE INMUNODEFICIENCIA EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

J. Soler González<sup>1</sup>, P. Mújica Addimandi<sup>1</sup>, M. Martín Asenjo<sup>1</sup>, M. Chávez Ríos<sup>2</sup>, I. Usategui Martín<sup>1</sup>, M. Barbado Ajo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.

#### Resumen

**Objetivos:** Detección de perfiles sencillos analíticos para averiguar con datos indirectos si la inmunodeficiencia es una constante en el lupus eritematoso sistémico (LES).

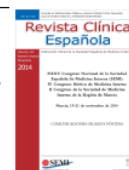
**Métodos:** Se realiza un estudio observacional y retrospectivo con los pacientes diagnosticados de LES entre 1982 y 2013 en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluyeron un total de 140 pacientes. De ellos se seleccionaron 29 de los que en el momento del diagnóstico de LES se recogieron los siguientes parámetros: fórmula leucocitaria, inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias.

**Resultados:** De los 29 pacientes estudiados, 3 eran varones y 26 mujeres. La media de edad fue de 40 años. La media de leucocitos, neutrófilos y linfocitos fue de 5.532, 3.058 y 1.716/mL respectivamente. La media de IgG fue de 1.145 mg/dl, estando 13 pacientes (44,8%) en la mitad inferior del rango de la normalidad y otros 3 (10,3%) en el tercio inferior del mismo. En cuanto a IgM e IgA, las medias de ambos fueron 194 y 292 mg/dl respectivamente, hallándose 11 pacientes (37,9%) en la mitad inferior del rango de la normalidad y 7 pacientes (24,1%) en el tercio inferior. 11, 3 y 4 pacientes presentaban IgG, IgM e IgA por debajo de los valores normales. En cuanto a las poblaciones linfocitarias, las medias de los porcentajes obtenidos de LTCD3, LBCD19, LTCD4, LTCD8 y NK fueron 72,7%, 16,96%, 45,65%, 27,48% y 11,48% respectivamente. De entre ellos, presentaban niveles en la mitad inferior del rango de la normalidad: 11 pacientes (37,93%) LTCD3, 15 (51,7%) LBCD19, 10 pacientes (34,5%) LTCD4, 18 pacientes (62,1%) LTCD8 y 20 pacientes (74,1%) NK. Además, se encontraron niveles en el tercio inferior de la normalidad en: 6 pacientes (20,68%) para LTCD3, 11 (37,9%) pacientes para LBCD19, 3 (10,3%) para LTCD4, 9 (31%) para LTCD8 y 15 pacientes (55,55%) para NK. En el momento de diagnóstico de LES 2, 3 y 6 pacientes presentaban LBCD19, LTCD4 y NK por debajo del rango de la normalidad. En los pacientes que presentaban NK en rango bajo de la normalidad se estudiaron los valores de inmunoglobulinas. Entre los 20 pacientes con NK en la mitad inferior del rango, 10 (50%) pacientes, 8 (40%) y 8 (40%) presentaban IgG, IgA e IgM en la mitad inferior del rango normal.

**Discusión:** Entre los hallazgos obtenidos se observa una disminución en el nivel de inmunoglobulinas, especialmente IgG, y de LBCD19, LTCD8 y NK, que sin encontrarse en niveles anormales, se encuentran en el rango bajo de la normalidad. Sin embargo, tanto el recuento

leucocitario como la fórmula permanecen normales. Es de destacar que entre los pacientes con células NK en la mitad inferior del rango normal, entre un 40 y un 50% presentan también inmunoglobulinas en el rango bajo.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte se observa que existen datos de inmunodeficiencia tanto innata, en NK, como adquirida, en LBCD19 e inmunoglobulinas, en el momento del diagnóstico del LES. Son datos que deberían confirmarse con un mayor número de pacientes.



## IF-092 - ¿ES LA INMUNODEFICIENCIA UNA CONSTANTE EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO?

J. Soler González<sup>1</sup>, L. Iglesias Gómez<sup>1</sup>, H. Silvagni Gutiérrez<sup>1</sup>, M. Chávez Ríos<sup>2</sup>, I. Usategui Martín<sup>1</sup>, R. Alonso Beato<sup>3</sup>, M. Barbado Ajo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, <sup>2</sup>Medicina de Familia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>3</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid.

### Resumen

**Objetivos:** Determinar mediante perfiles analíticos sencillos si la inmunodeficiencia es una constante en el lupus eritematoso sistémico (LES).

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con LES de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se seleccionaron pacientes que reunían 4 criterios de la Clasificación de la ACR de LES en el momento de su inclusión y se excluyeron aquellos con incumplimiento terapéutico reiterado. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas e inmunológicas (recuento y fórmula leucocitaria, poblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas, C3 y C4) de cada paciente durante el periodo comprendido entre 2015 y 2016.

**Resultados:** Se incluyeron 49 pacientes (6 hombres y 43 mujeres), con una edad media de 46,14 años. En el análisis de las variables analíticas, se observa que el 77,5% de los pacientes presenta una disminución de al menos una de las variables recogidas. Los leucocitos y los neutrófilos estaban disminuidos en el 12,2% de los pacientes, el 6,1% los linfocitos. El 22,4%, 10,2% y el 36,7% presentaban un descenso de los LBCD19, NK y del cociente CD4/CD8 respectivamente. El porcentaje de sujetos con Ig bajas era de 20,4% para IgG, 30,6% para IgM y 16,3% para IgA. Se recogieron valores límites con frecuencia: el porcentaje de pacientes en el tercio inferior de la normalidad era para leucocitos 32,7%, neutrófilos 55,1%, LBCD19 69,4%, NK 55,1%, IgG 49,5%, IgM 57,1% e IgA 40,8%. Al relacionar tratamientos previos o actuales y las variables analíticas, se observa que existe una correlación entre ciclofosfamida, azatioprina y belimumab con descensos en la fórmula leucocitaria, sin relación con los otros parámetros.

**Discusión:** Casi el 78% de los pacientes de nuestra muestra presentan una inmunodeficiencia (una o varias variables descendidas), porcentaje que aumenta con los pacientes que presentan valores límites. Este hallazgo refuerza la idea de que las enfermedades autoinmunes y las inmunodeficiencias no son enfermedades independientes, sino que la misma alteración del sistema inmune pueda dar lugar a alteraciones en la regulación de la autotolerancia y en la eliminación de patógenos. La relación entre los fármacos y el descenso de la fórmula es la esperada dado el efecto inmunosupresor de los mismos.

**Conclusiones:** Es posible que los pacientes con LES presenten una inmunodeficiencia subyacente debido a la propia enfermedad.





## IF-093 - DETECCIÓN DE INMUNODEFICIENCIA EN FUNCIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL LUPUS

J. Soler González<sup>1</sup>, L. Iglesias Gómez<sup>1</sup>, H. Silvagni Gutiérrez<sup>1</sup>, M. Chávez Ríos<sup>2</sup>, I. Usategui Martín<sup>1</sup>, R. Alonso Beato<sup>3</sup>, M. Barbado Ajo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, <sup>2</sup>Medicina de Familia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>3</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid.

### Resumen

**Objetivos:** Determinar la relación entre la presencia de datos de inmunodeficiencia (ID) en el lupus eritematoso sistémico (LES) y su actividad.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con LES de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna. Se seleccionaron pacientes que reunían 4 criterios de la Clasificación de la ACR de LES y se excluyeron aquellos con incumplimiento terapéutico reiterado. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas e inmunológicas y se calculó la actividad de LES mediante la escala de actividad SLEDAI 2k de cada paciente.

**Resultados:** Se incluyeron 49 pacientes (edad media de 46,14 años). El valor medio de SLEDAI fue de 4,27. 36 pacientes (73,5%) presentaban una actividad leve (SLEDAI < 6), 3 (6,1%) actividad moderada (6-7) y 10 (20,4%) actividad grave (> 7). El 77,5% de los pacientes presenta una ID. Al relacionar los valores analíticos con la actividad del LES no se encuentra ninguna correlación estadísticamente significativa con ninguna de las variables.

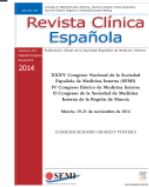
	Correlación de Pearson con SLEDAI	Significación estadística
Leucocitos	0,053	0,716
IGG	0,229	0,113
IGM	0,170	0,242
IGA	-0,022	0,878

	Correlación de Pearson con SLEDAI	Significación estadística
LTCD3	-0,143	0,325
LBCD19	0,144	0,324
LThCD4	-0,072	0,622
LTsCD8	-0,070	0,632
CD4/CD8	0,030	0,838

NK	0,094	0,522
----	-------	-------

**Discusión:** La actividad del LES no parece estar ligada a la presencia de una inmunodeficiencia subyacente, a pesar de las evidencias crecientes de que enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias son expresiones del mismo defecto del sistema inmune.

**Conclusiones:** No parece existir datos que relacionen la existencia de una inmunodeficiencia subyacente y la actividad del LES medida con la escala SLEDAI 2k.



## IF-094 - INFECCIONES COMO EXPRESIÓN DE INMUNODEFICIENCIA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

J. Soler González<sup>1</sup>, L. Iglesias Gómez<sup>1</sup>, H. Silvagni Gutiérrez<sup>1</sup>, M. Chávez Ríos<sup>2</sup>, I. Usategui Martín<sup>1</sup>, R. Alonso Beato<sup>3</sup>, M. Barbado Ajo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, <sup>2</sup>Medicina de Familia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>3</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid.

### Resumen

**Objetivos:** Determinar si existe relación entre la presencia de datos de inmunodeficiencia en el lupus eritematoso sistémico (LES) y la incidencia de infecciones.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con LES de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se seleccionaron pacientes que reunían 4 criterios de la Clasificación de la ACR de LES en el momento de su inclusión y se excluyeron aquellos con incumplimiento terapéutico reiterado. Se recogieron variables analíticas e inmunológicas (recuento y fórmula leucocitaria, poblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas) y variables clínicas y epidemiológicas. Se consideraron solamente las infecciones que habían precisado ingreso hospitalario.

**Resultados:** Se incluyeron 49 pacientes (43 mujeres y 6 hombres), con una edad media de 46,14 años. 24 pacientes (32,7%) habían presentado al menos una infección, de los cuales el 14,2% padecieron infecciones respiratorias, el 10,1% infecciones del tracto urinario y el 6,1% infecciones de piel y partes blandas. Al relacionar la presencia de infecciones con los parámetros analíticos se observa una correlación estadísticamente significativa con los valores de LThCD4 ( $p = 0,027$ ) y cercana a la significación con el cociente CD4/CD8 ( $p = 0,054$ ). El número de infecciones mostró también relación con el valor de LThCD4 ( $p = 0,024$ ), con el cociente CD4/CD8 ( $p = 0,043$ ) y con el valor de IgG ( $p = 0,022$ ). No se observó relación entre la presencia de al menos una infección y los tratamientos previos, pero sí entre el número de infecciones y el tratamiento con Ciclofosfamida ( $p = 0,019$ ). Se encontró además relación entre la ciclofosfamida y valores descendidos del cociente CD4/CD8, cifras de leucocitos, linfocitos y neutrófilos.

**Discusión:** La presencia de una inmunodeficiencia subyacente en el LES podría contribuir a la aparición de infecciones. En nuestro estudio sólo se muestra esta asociación con los valores de LThCD4, cociente CD4/CD8 e IgG. Llama la atención que sólo uno de los inmunosupresores se relaciona con el número de infecciones y con descensos en los valores celulares.

**Conclusiones:** La existencia de una inmunodeficiencia subyacente en el LES podría contribuir a la aparición de infecciones. El tratamiento inmunosupresor no parece influir en nuestra muestra.

# LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL: HERRAMIENTA PARA PREDICCIÓN DE INMUNODEFICIENCIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Usategui Martín I<sup>1,2</sup>, Barbado Ajo MJ<sup>3,2</sup>, Mateo Sotos J<sup>4</sup>.

- Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
- Universidad de Valladolid, Valladolid, España
- Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España
- Universidad de Castilla la Mancha, Cuenca, España



## I.- INTRODUCCIÓN y OBJETIVOS

Existe un vínculo entre las enfermedades autoinmunes como el LES y la inmunodeficiencia (ID) primaria, con bases genéticas comunes y manifestaciones clínicas compartidas. Asimismo, la ID secundaria por los tratamientos es un problema frecuente.

Las infecciones se mantienen como una de las principales causas de mortalidad precoz en los pacientes con LES, además de añadir morbilidad.

El aprendizaje automático o "machine learning" (ML), rama de la inteligencia artificial, es capaz de procesar gran cantidad de datos e identificar patrones, por lo que se ha aplicado en diferentes áreas médicas.

Por todo ellos, planteamos:

- Implementar una herramienta diagnóstica para detectar y predecir ID en pacientes con LES no activo aplicando técnicas de inteligencia artificial.

## III.- RESULTADOS

Se eligieron los cuatro algoritmos de ML que ofrecieron el mejor rendimiento:

- Support Vector Machine (SVM)
- Gaussian Naive Bayes (GNB)
- K-Nearest Neighbor (KNN)
- eXtreme Gradient Boosting (XGB)

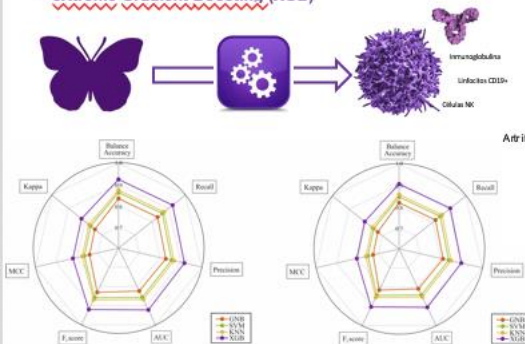


Gráfico de radar de la fase de entrenamiento (izquierda) y de la de validación (derecha) para la predicción de rasgo de ID en pacientes con LES inactivo.

## IV.- CONCLUSIONES

El ML es una herramienta fiable y precisa que facilita el análisis y estudio de los pacientes con LES. Consigue resaltar variables que a primera vista podrían pasarnos desapercibidas y es capaz de detectar rasgos de inmunodeficiencia, lo cual nos debe de ayudar a personalizar el seguimiento y tratamiento de nuestros pacientes.

## V.- BIBLIOGRAFÍA

- \* Perazzo SF, Granados Á, Salomáo R, Silva NP, Carneiro-Sampaio M, Andrade LEC. High frequency of immunodeficiency-like states in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study in 300 consecutive patients. Rheumatol (Oxford England). 2019;58(12):2133-2140.
- \* Azevedo A. Data Mining and Knowledge Discovery in Databases. 2019:502-14.

## II.- MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional de los pacientes adultos diagnosticados de LES en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre 2017 y 2019.

De 125 pacientes se excluyeron 31 con SLEDAI  $\geq 4$  y/o proteinuria residual  $> 500$ mg.

Se consideraron como posible rasgo de ID los niveles de laboratorio por debajo de los rangos de referencia del laboratorio de Inmunología del hospital en cuanto a subpoblaciones linfocitarias, isotipos de inmunoglobulinas y complemento.

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y el Comité de Ética de Investigación Clínica del HCUV. Se siguieron las directrices nacionales e internacionales, el código deontológico médico, la declaración de Helsinki. Los datos han sido tratados de forma confidencial y anónima, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Se realizó un análisis mediante técnicas de aprendizaje automático.



Variables relevantes para la predicción del estado de inmunodeficiencia aplicando los diferentes modelos de aprendizaje automático

- Variables no relevantes:
- Edad
  - Años de evolución
  - Inmunesupresores concurrentes
  - Otras manifestaciones clínicas



iusategui@gmail.com

#44SEMI  
congresosemi.com

Usategui I, Barbado J, Torres AM, Cascón J, Mateo J. Machine learning, a new tool for the detection of immunodeficiency patterns in systemic lupus erythematosus. Journal of Investigative Medicine. 2023;71(7):742-752. doi:10.1177/10815589231171404

## **9. Bibliografía**

---

## *Bibliografía*

1. Smith CD, Cry M. The history of lupus erythematosus from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* abril de 1988;14(1):1-14.
2. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. The history of lupus throughout the ages. Vol. 87, *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2022. p. 1361-9.
3. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J.* septiembre de 2007;100(9):896-8.
4. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes.* Elsevier; 2018. 1-800 p.
5. Kaposi. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph.* marzo de 1872;4(1):36-78.
6. Rico LM. Lupus Eritematoso diseminado. *Rev Clínica Española.* 1957;65(3):167-85.
7. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: Mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004;3(6):423-53.
8. Bigby M. Dubois' Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol.* 1 de junio de 1993;129(6):804-5.
9. Ugarte-Gil MF, González LA, Alarcón GS. Lupus: the new epidemic. *Lupus.* 2019;28(9):1031-50.
10. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. Vol. 17, *Nature Reviews Rheumatology.* NIH Public Access; 2021. p. 515-32.
11. Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, Miranda-Filloo JA, Díaz De Terán T, Dierssen T, et al. Systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: A 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(5):350-8.
12. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: Gender and age influence on immunological features. *Lupus.* 2003;12(11):860-5.
13. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(11):1945-61.
14. Tsokos GC. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects.*

## Bibliografía

- Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects. Elsevier; 2020. 1-664 p.
15. Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol.* diciembre de 2010;6(12):683.
  16. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-14.
  17. Ptacek T, Li X, Kelley JM, Edberg JC. Copy number variants in genetic susceptibility and severity of systemic lupus erythematosus. *Cytogenet Genome Res.* 2009;123(1-4):142-7.
  18. Selmi C, Brunetta E, Raimondo MG, Meroni PL. The X chromosome and the sexratio of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* mayo de 2012;11(6-7):A531-7.
  19. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):716-30.
  20. Gulati G, Brunner HI. Environmental triggers in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1 de abril de 2018;47(5):710-7.
  21. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):ITC81-96.
  22. Lambers WM, Westra J, Jonkman MF, Bootsma H, de Leeuw K. Incomplete Systemic Lupus Erythematosus: What Remains After Application of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria? *Arthritis Care Res.* 2020;72(5):607-14.
  23. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, Van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(June):1-22.
  24. Bevera Hannahs Hahn. Lupus eritematoso sistémico. En: *Harrison Principios de Medicina Interna.* 20.<sup>a</sup> ed. McGraw Hill Medical; 2018.
  25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):299-308.
  26. Al Daabil M, M. Massarotti E, Fine A, Tsao H, Ho P, H. Schur P, et al. Development of SLE among “Potential SLE” Patients Seen in Consultation: Long-Term Follow-Up. *Int J Clin Pr.* 2014;68(12):1508-13.
  27. Doria A, Zen M, Canova M, Bettio S, Bassi N, Nalotto L, et al. SLE diagnosis and

## Bibliografía

- treatment: When early is early. 2010;
28. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone M V., Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 16 de octubre de 2003;349(16):1526-33.
  29. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. Vol. 7, *Rheumatology and Therapy.* Adis; 2020. p. 433-46.
  30. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2332-43.
  31. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med.* 2023;74:339-52.
  32. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus.* 1996;5(SUPPL. 1).
  33. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020 163. 7 de febrero de 2020;16(3):155-66.
  34. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Kawahata K. Hydroxychloroquine Improves the Disease Activity and Allows the Reduction of the Corticosteroid Dose Regardless of Background Treatment in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med.* 2019;58(9):1257-62.
  35. Babaoğlu H, Li J, Goldman D, Magder LS, Petri M. Time to Lupus Low Disease Activity State in the Hopkins Lupus Cohort: Role of African American Ethnicity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 1 de febrero de 2020;72(2):225-32.
  36. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2007;66(9):1168-72.
  37. Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* junio de 2013;40(6):831-41.
  38. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl5):V69-81.
  39. Østensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJEM, Doria A, et al.



## Bibliografía

- Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. abril de 2011;50(4):657-64.
40. Almeida-Brasil CC, Hanly JG, Urowitz M, Clarke AE, Ruiz-Irastorza G, Gordon C, et al. Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 1 de marzo de 2022;81(3):370-8.
  41. Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol*. 1 de diciembre de 2018;14(12):693-703.
  42. Cohen I V., Makunts T, Moumedjian T, Issa MA, Abagyan R. Cardiac adverse events associated with chloroquine and hydroxychloroquine exposure in 20 years of drug safety surveillance reports. *Sci Rep*. 1 de diciembre de 2020;10(1).
  43. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(8):1470-6.
  44. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67.
  45. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2020;79(6):713-23.
  46. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2021. p. 1528-35.
  47. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 18 de diciembre de 2003;349(25):2399-406.
  48. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2023;82(6):742-53.
  49. Shi Y, Li M, Liu L, Wang Z, Wang Y, Zhao J, et al. Relationship between disease

## Bibliografía

- activity, organ damage and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. 2021;
50. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2).
  51. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 20 de julio de 2015;17(1).
  52. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
  53. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *QJM.* 1993;86(7):447-58.
  54. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* marzo de 1996;39(3):363-9.
  55. Emamikia S, Oon S, Gomez A, Lindblom J, Borg A, Enman Y, et al. Impact of remission and low disease activity on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1 de diciembre de 2022;61(12):4752.
  56. Chapel Helen, Haeney Mansel MS and SN. Immunodeficiency. En: Blackwell W, editor. *Essentials of Clinical Immunology.* 6th ed. Oxford; 2014. p. 54-85.
  57. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 1 de mayo de 2019;99:52-72.
  58. Grammatikos, AP and Tsokos G. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus. *Trends Mol Med.* 2012;18(2):101-8.
  59. Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune disease in primary immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):731-52.
  60. Chiu S, Chan W, Lau S. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Rheumatol Immunol Res.* 1 de septiembre de 2021;2(3):131-8.
  61. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME,

## Bibliografía

- et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825-33.
62. Edwards JCW, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* mayo de 2004;30(2):393-403.
  63. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1347-58.
  64. Handelman GS, Kok HK, Chandra R V., Razavi AH, Lee MJ, Asadi H. eDoctor: machine learning and the future of medicine. *J Intern Med.* 2018;284(6):603-19.
  65. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA.* 3 de abril de 2018;319(13):1317-8.
  66. Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *N Engl J Med.* 30 de marzo de 2023;388(13):1201-8.
  67. Zhu S, Gilbert M, Chetty I, Siddiqui F. The 2021 landscape of FDA-approved artificial intelligence/machine learning-enabled medical devices: An analysis of the characteristics and intended use. *Int J Med Inform.* 2022;165:1386-5056.
  68. Jones CM, Buchlak QD, Oakden-Rayner L, Milne M, Seah J, Esmaili N, et al. Chest radiographs and machine learning – Past, present and future. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 1 de agosto de 2021;65(5):538-44.
  69. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2 de febrero de 2017;542(7639):115-8.
  70. Kudo S ei, Misawa M, Mori Y, Hotta K, Ohtsuka K, Ikematsu H, et al. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 de julio de 2020;18(8):1874-1881.e2.
  71. Schena FP, Magistroni R, Narducci F, Abbrescia DI, Anelli VW, Di Noia T. Artificial intelligence in glomerular diseases. *Pediatr Nephrol.* 1 de noviembre de 2022;37(11):2533-45.
  72. Ceccarelli F, Natalucci F, Picciariello L, Ciancarella C, Dolcini G, Gattamelata A, et al. Application of Machine Learning Models in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 4514. 24 de febrero de 2023;24(5):4514.
  73. Adamichou C, Genitsaridi I, Nikolopoulos D, Nikoloudaki M, Repa A, Bortoluzzi A, et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-

## Bibliografía

- friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:758-66.
74. Jiang Z, Shao M, Dai X, Pan Z, Liu D. Identification of Diagnostic Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus Based on Bioinformatics Analysis and Machine Learning. *Front Genet*. 2022;13(April):1-12.
75. Jorge AM, Smith D, Wu Z, Chowdhury T, Costenbader K, Zhang Y, et al. Exploration of Machine Learning Methods to Predict Systemic Lupus Erythematosus Hospitalizations HHS Public Access. *Lupus*. 2022;31(11):1296-305.
76. Ceccarelli F, Sciandrone M, Perricone C, Galvan G, Morelli F, Vicente LN, et al. Prediction of chronic damage in systemic lupus erythematosus by using machine-learning models. *PLoS One*. 1 de marzo de 2017;12(3):e0174200.
77. Alves P, Bandaria J, Leavy MB, Gliklich B, Boussios C, Su Z, et al. Validation of a machine learning approach to estimate Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score categories and application in a real-world dataset. *RMD Open*. 1 de mayo de 2021;7(2):e001586.
78. Engelhard MM, Navar AM, Pencina MJ. Incremental Benefits of Machine Learning—When Do We Need a Better Mousetrap? *JAMA Cardiol*. 1 de junio de 2021;6(6):621-3.
79. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
80. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(2):377-9.
81. Antico A, Platzgummer S, Bassetti D, Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D. Diagnosing systemic lupus erythematosus: new-generation immunoassays for measurement of anti-dsDNA antibodies are an effective alternative to the Farr technique and the *Crithidia luciliae* immunofluorescence test. *Lupus*. 2010;19(8):906-12.
82. James K, Carpenter AB, Cook L, Marchand R, Nakamura RM. Development of the antinuclear and anticytoplasmic antibody consensus panel by the Association of Medical Laboratory Immunologists. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000;7(3):436-43.

## *Bibliografía*

83. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(5):325-9.
84. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 1 de enero de 2018;38(1):129.
85. Marieke Comans-Bitter W, De Groot R, Van Den Beemd R, Neijens HJ, Hop WCJ, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood Reference values for lymphocyte subpopulations. 1997;
86. Ha J, Kambe M, Pe J. *Data Mining: Concepts and Techniques.* Data Mining: Concepts and Techniques. 2011. 1-703 p.
87. Azevedo A. *Data Mining and Knowledge Discovery in Databases.* 2019;502-14.
88. Yu S, Li X, Zhang X, Wang H. The OCS-SVM: An objective-cost-sensitive SVM with sample-based misclassification cost invariance. *IEEE Access.* 2019;7:118931-42.
89. Kafai M, Eshghi K. CROification: Accurate Kernel Classification with the Efficiency of Sparse Linear SVM. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 1 de enero de 2019;41(1):34-48.
90. Sharmila A, Geethanjali P. DWT Based Detection of Epileptic Seizure from EEG Signals Using Naive Bayes and k-NN Classifiers. *IEEE Access.* 2016;4(March 2019):7716-27.
91. Das BK, Dutta HS. GFNB: Gini index–based Fuzzy Naive Bayes and blast cell segmentation for leukemia detection using multi-cell blood smear images. *Med Biol Eng Comput.* 2020;58(11):2789-803.
92. Zhang S, Li X, Zong M, Zhu X, Wang R. Efficient kNN classification with different numbers of nearest neighbors. *IEEE Trans Neural Networks Learn Syst.* 1 de mayo de 2018;29(5):1774-85.
93. Xing W, Bei Y. Medical Health Big Data Classification Based on KNN Classification Algorithm. *IEEE Access.* 2020;8:28808-19.
94. Mateo J, Rius-Peris JM, Maraña-Pérez AI, Valiente-Armero A, Torres AM. Extreme gradient boosting machine learning method for predicting medical treatment in patients with acute bronchiolitis. *Biocybern Biomed Eng.* 1 de abril de 2021;41(2):792-801.
95. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine.* *Stat Methods Diagnostic Med.* 2011;1-545.

## Bibliografía

96. Ramón A, Torres AM, Milara J, Cascón J, Blasco P, Mateo J. eXtreme Gradient Boosting-based method to classify patients with COVID-19. *J Investig Med.* 2022;70(7):1472-80.
97. Rahmani AM, Yousefpoor E, Yousefpoor MS, Mehmood Z, Haider A, Hosseinzadeh M, et al. Machine Learning (ML) in Medicine: Review, Applications, and Challenges. *Math* 2021, Vol 9, Page 2970. 21 de noviembre de 2021;9(22):2970.
98. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A scalable tree boosting system. *Proc ACM SIGKDD Int Conf Knowl Discov Data Min.* 2016;13-17-Aug:785-94.
99. Chen C, Dong D, Qi B, Petersen IR, Rabitz H. Quantum Ensemble Classification: A Sampling-Based Learning Control Approach. *IEEE Trans Neural Networks Learn Syst.* 1 de junio de 2017;28(6):1345-59.
100. Chang W, Liu Y, Wu X, Xiao Y, Zhou S, Cao W. A New Hybrid XGBSVM Model: Application for Hypertensive Heart Disease. *IEEE Access.* 2019;7:175248-58.
101. Chen W, Fu K, Zuo J, Zheng X, Huang T, Ren W. Radar emitter classification for large data set based on weighted-xgboost. *IET Radar, Sonar Navig.* 2017;11(8):1203-7.
102. Que Z, Xu Z. A Data-Driven Health Prognostics Approach for Steam Turbines Based on Xgboost and DTW. *IEEE Access.* 2019;7:93131-8.
103. Canora J, García M, Mitjavila F, Espinosa G, Suárez S, González-León R, et al. Clinical characteristics during diagnosis of a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus treated in Spanish Departments of Internal Medicine: The RELES study. *Rev Clin Esp.* 1 de enero de 2017;217(1):7-14.
104. Luo W, Mao P, Zhang L, Yang Z. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: a meta-analysis. Vol. 27, *Lupus.* Lupus; 2018. p. 2120-8.
105. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yebenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: Objetivos y metodología. *Reumatol Clin.* 1 de enero de 2014;10(1):17-24.
106. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017;76(2017):10-20.

## *Bibliografía*

107. Sehlo MG, Bahlas SM. Perceived illness stigma is associated with depression in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Psychosom Res.* 2013;74:248-51.
108. Cervera, Ricard; Khamashta Munther A.M.D. ; Font, Josep M.D.; Sebastian, Gian Domenico M.D.; Gil, AntonioM.D.; Lavilla, Paz M.D.; Doménech IMD. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore).* 1993;72(2):113-24.
109. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the “Euro-Lupus Project”. *Autoimmun Rev.* 1 de marzo de 2006;5(3):180-6.
110. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* diciembre de 2005;52(12):4003-10.
111. Ruiz-Irastorza G, Garcia M, Espinosa G, Cabezas-Rodríguez I, Mitjavila F, González-León R, et al. Patterns of drug therapy in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):466-72.
112. Jiménez-Alonso J, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Pasadas M, Aguilar-Huergo S, Jáimez L, et al. Seguimiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico: lo que no está en las guías. *Rev Clin Esp.* 2013;213(9):453-6.
113. Feng L, Deng J, Huo DM, Wu QY, Liao YH. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: A meta-analysis. *Nephrology.* 17 de noviembre de 2013;18(2):104-10.
114. Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, Binda V, Frangou E, Lightstone L, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):11-8.
115. Sandra V Navarra, Renato M Guzmán, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas, Ho-Youn Kim, Manuel G León, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth MAP. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721-31.

## Bibliografía

116. González-Echavarrí C, Capdevila O, Espinosa G, Suárez S, Marín-Ballvé A, González-León R, et al. Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort. *Lupus*. 2018;27(14):2253-61.
117. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-94.
118. Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1022-39.
119. Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunol Med*. 2019;42(1):1-9.
120. Jüptner M, Flachsbart F, Caliebe A, Lieb W, Schreiber S, Zeuner R, et al. Low copy numbers of complement C4 and homozygous deficiency of C4A may predispose to severe disease and earlier disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(4):600-9.
121. Cronin ME, Balow JE, Tsokos GC. Immunoglobulin deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(4):359-64.
122. Perazzio SF, Granados Á, Salomão R, Silva NP, Carneiro-Sampaio M, Andrade LEC. High frequency of immunodeficiency-like states in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study in 300 consecutive patients. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(9):1647-55.
123. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):163-77.
124. Saiki O, Saeki Y, Tanaka T, Doi S, Hara H, Negoro S, et al. Development of selective igh deficiency in systemic lupus erythematosus patients with disease of long duration. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1289-92.
125. Almaghouth I, Johnson SR, Pullenayegum E, Gladman D, Urowitz M. Immunoglobulin levels in systemic lupus erythematosus: A narrative review. *Lupus*. 2021;30(6):867-75.
126. Kucuksezer UC, Aktas Cetin E, Esen F, Tahrali I, Akdeniz N, Gelmez MY, et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;12(February):1-23.
127. Cruz-González D de J, Gómez-Martin D, Layseca-Espinosa E, Baranda L, Abud-



## Bibliografía

- Mendoza C, Alcocer-Varela J, et al. Analysis of the regulatory function of natural killer cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):288-300.
128. Vega L, Barbado J, Almansa R, González-Gallego R, Rico L, Jimeno A, et al. Prolonged standard treatment for systemic lupus erythematosus fails to normalize the secretion of innate immunity-related chemokines. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21(1):71-6.
129. Barbado J, Martin D, Vega L, Almansa R, Gonçalves L, Nocito M, et al. MCP-1 in urine as biomarker of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*. 2012;60(2):583-6.
130. Barbado J, Vega L, González-Gallego R, Jimeno A, Ortiz De Lejarazu R, Bermejo-Martin JF. [MCP-1 in urine as biomarker of renal lupus in absence of cytokines, interferon- $\gamma$  and growth factors]. *Reumatol Clin*. 2010;6(6):296-8.
131. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 1 de diciembre de 2021;127(6):617-26.
132. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis*. 2014;2014.
133. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. febrero de 2005;38(1):47-54.
134. Mora D, Mateo J, Nieto JA, Bikdeli B, Yamashita Y, Barco S, et al. Machine learning to predict major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism: possibilities and limitations. *Br J Haematol*. 2023;
135. Subha Ramakrishnan M, Ganapathy N. Extreme Gradient Boosting Based Improved Classification of Blood-Brain-Barrier Drugs. *Stud Health Technol Inform*. 2022;294:872-3.
136. Ramón A, Zaragoza M, Torres AM, Cascón J, Blasco P, Milara J, et al. Application of Machine Learning in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Treated with Tocilizumab. *J Clin Med*. 2022;11(16).
137. Escobar-Ipuz FA, Torres AM, García-Jiménez MA, Basar C, Cascón J, Mateo J. Prediction of patients with idiopathic generalized epilepsy from healthy controls using machine learning from scalp EEG recordings. *Brain Res*. 2023;1798:148131.
138. Chen W, Lei X, Chakraborty R, Chandra Pal S, Sahana M, Janizadeh S. Evaluation of different boosting ensemble machine learning models and novel

## *Bibliografía*

deep learning and boosting framework for head-cut gully erosion susceptibility. J Environ Manage. 15 de abril de 2021;284:112015.

