

#55 - PREDICCIÓN DE MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL MEDIANTE VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS CON MACHINE LEARNING

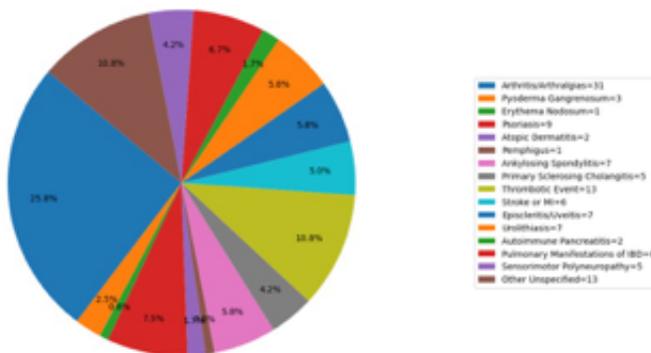
<https://doi.org/10.46613/congastro2024-055>

Tamara Perez Jeldres¹, María Leonor Bustamante Calderon², Cristóbal Avendaño³, Ricardo Estela⁴, Verónica Silva⁵, Nataly Aguilar³, Lorena Azocar³, Elizabeth Arriagada⁵, Andrés De la Vega⁵, Roberto Segovia³, Bárbara Riffó³, Ignacia Sepúlveda³, Javier Chahuán³, Colomba Cofre³, Carolina Pavez O³, Cristian Hernández Rocha³, Juan-Francisco Miquel³, Manuel Álvarez Lobos³

¹Pontificia Universidad Católica de Chile. / Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja, ²Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, ³Pontificia Universidad Católica de Chile, ⁴Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja Arriaran, ⁵Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja.

Antecedentes: Pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) pueden desarrollar manifestaciones extraintestinales (MEI) que aumentan su morbilidad. Investigamos factores clínicos y genéticos asociados a MEI, analizando una cohorte de EII entre 2019 y 2024. Diseñamos modelos predictivos para MEI utilizando técnicas de machine learning. Métodos: Se reclutaron 414 pacientes con EII (314 con colitis ulcerosa y 100 con enfermedad de Crohn). Se evaluó la presencia de MEI y se analizó las diferencias clínicas entre los grupos con y sin MEI utilizando pruebas de Chi-cuadrado y U de Mann-Whitney. En un total de 227 pacientes genotipificados, se identificaron variantes genéticas asociadas a MEI y se calculó un puntaje de riesgo poligénico (PRS). Se construyeron modelos predictivos de regresión logística (RL) y Random Forest (RF). Además, se realizaron análisis de regresión univariado/multivariado para corroborar asociaciones con MEI. Resultados: Se analizaron datos clínicos de 414 pacientes, de los cuales el 29% (120) presentó MEI (Figura 1). De estos, el 69% (83) tenía colitis ulcerosa (CU). Mientras que 294 (71%) no presentaron MEI, de estos 231 (78.6%) presentaron CU. Se observaron diferencias significativas en las medianas de edad entre los grupos con y sin MEI (45 años [14-80] vs. 52 años [20-81], p-valor = 0.01), índice de masa corporal (IMC) (26 [16,-43] vs. 27 [18-45], p-valor = 0.006) y velocidad de sedimentación globular (VHS) (9 [0.5-125] vs. 10 [0.2-72], p-valor = 0.01). Dentro de las variables categóricas historia familiar de EII (p-valor=0.02) y uso de anti-TNF (p-valor=0.01) mostraron diferencias significativas. En el grupo de pacientes genotipificados, se identificaron 50 de 200 variantes genéticas asociadas a MEI, de las cuales 2 mostraron una asociación significativa con un mayor riesgo de MEI: rs44107871-TC (gen PVT1), modelo de tres genotipos; OR = 1.89, IC = 1.06-3.41, p-valor = 0.03 y rs9936833-C (gen LINC917, FENDR) modelo recesivo OR 2.29, IC = 1.16-4.55, p-valor = 0.02, modelo dominante-C OR 1.86, CI 1.01-3.49, p-valor = 0.04, modelo aditivo-CC OR =3.01, CI 1.36-6.80 (p=0.007). El PRS no fue discriminante, con AUC de 0.67 y una precisión 0.56. En contraste, los modelos RL y RF lograron diferenciar mejores grupos con y sin MEI Figura 2. Tanto en el análisis univariado como en el multivariado, se encontraron asociaciones significativas con las variables rs9936833TT (univariado: OR=0.33, IC 95%=0.15-0.74, p=0.007; multivariado: OR=0.25, IC 95%=0.10-0.61, p=0.003), el historial familiar de EII (univariado: OR=3.42, IC 95%=1.52-7.76, p=0.002; multivariado: OR=3.86, IC 95%=1.59-9.37, p=0.002), el uso de anti-TNF (univariado: OR=3.18, IC 95%=1.14-7.19, p=0.005; multivariado: OR=5.18, IC 95%=1.96-13.7, p=0.0009), edad (univariado OR:1.02, IC 95% 1.0-1.04, p=0.03, multivariado OR=1.03, IC 1.00-1.06, p=0.01). Conclusión: Un tercio de los pacientes con EII presentó MEI, similar a lo reportado. Las variantes rs9936833 (vinculada a varias MEI) y rs4410871 (asociada con colangitis esclerosante primaria), se relacionaron con mayor riesgo de MEI. Aunque el PRS mostró limitaciones, los modelos de RL y RF predijeron efectivamente MEI. Las variables como historia familiar de EII, rs9936833-CC, edad y uso de anti-TNF se asociaron significativamente con mayor riesgo.

Distribution of Extraintestinal Manifestations



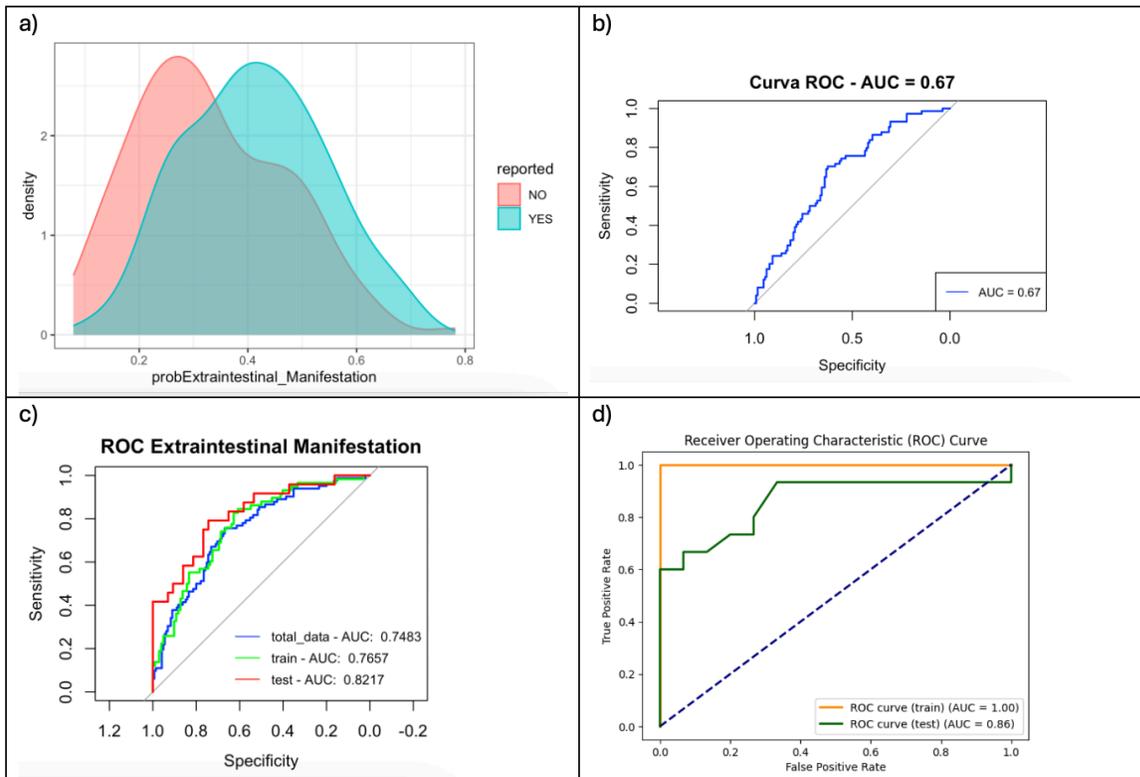


Figura 2. Comparación de Score de riesgo Poligénico (PRS) para Manifestaciones extraintestinales con Modelos Predictivos Regresión Logística y Random Forest. A) PRS. corresponde a un gráfico de densidad de que muestra dos densidades: una en rojo para "NO" (sin manifestaciones) y otra en azul para "YES" (con manifestaciones). Se puede observar una superposición, lo que indica que no se separan completamente los dos grupos, aunque hay cierta diferencia entre las distribuciones. B) muestra el área bajo la curva para el PRS de 0.67, lo que sugiere que el modelo tiene una capacidad moderada para discriminar entre los casos positivos y negativos. C) Modelo de regresión, comparación de curvas ROC entre los datos completos, los datos de entrenamiento y de prueba para la predicción de manifestaciones extraintestinales. El gráfico muestra tres curvas ROC de diferentes conjuntos de datos: Azul: Datos totales con un AUC de 0.7483. Verde: Datos de entrenamiento con un AUC de 0.7657. Rojo: Datos de prueba con un AUC de 0.8217. Esto sugiere que el modelo generaliza mejor en los datos de prueba, con una mejora en el AUC. D) Random Forest. Se analiza una Curva ROC comparando su desempeño en los conjuntos de datos de entrenamiento y prueba. En el conjunto de entrenamiento, el AUC es de 1.00, indicando un aprendizaje perfecto y posible sobreajuste. En el conjunto de prueba, el AUC es de 0.86, mostrando un buen rendimiento fuera de los datos de entrenamiento. Los modelos de regresión y random forest las variables hábito tabáquico, terapia anti-TNF, historial familiar de EII, edad, IMC, edad al diagnóstico, duración de la enfermedad, niveles de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, CRP, VHS, albúmina y componentes genéticos (EUR, AMR, AFR), rs4410871, rs9936833.