



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Aplicación de modelos gráficos para enfermedades complejas con expresiones orales

Application of graphic models for complex diseases with oral expressions

Bolesina Magdalena¹, Sorokin Silvia¹, Moncunill Irma¹, Buffa Vanesa¹, Mina Silvia¹, Secchi Dante¹, Piemonte Eduardo¹, Bachmeier Evelin¹, Lazos Jerónimo¹, Brezzo María¹, Zarate Ana María¹, Barra José Luis², Brunotto Mabel¹

¹Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. ²CIQUIBIC-Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. ¹

Resumen

El *objetivo general* del presente trabajo fue diseñar y evaluar modelos gráficos directed acyclic (DAG) con estructura de causa suficiente para valorar relaciones causales entre un conjunto de variables clínicas médica-odontológica, psicológicas, moleculo-celulares y los fenotipos multifactoriales de enfermedades complejas. Se evaluaron variables binarias que se incorporaron a un modelo DAG con estructura de causa suficiente para cada patología.

PALABRAS CLAVE: estructura causa suficiente-enfermedades complejas- DAG

Abstract

The general objective of the present work was to design and evaluate directed acyclic (DAG) graphs with sufficient cause structure to assess causal relationships between a set of medical-odontological, psychological, molecular-cellular clinical variables and multifactorial phenotypes of complex diseases. We evaluated binary variables that were incorporated into a DAG model with sufficient cause structure for each pathology.

KEY WORDS: sufficient cause structure - complex diseases - DAG

Introducción

Actualmente, en salud se generan modelos que explican la causalidad de un proceso bio-psico-social que genera una enfermedad. Estos modelos se evalúan, tanto, desde una perspectiva estadística como desde los fundamentos biomédicos subyacentes causantes de los eventos¹⁻³.

Los modelos gráficos pueden ser interpretados como un conjunto diagramático para la generación de ecuaciones estructurales⁴, que permiten evaluar el impacto de las variables en la generación de una patología. Estas gráficas consisten en un conjunto de variables y de caminos directos (*paths*) entre ellas, conformando un gráfico directo acíclico, DAG. Este tipo de modelos, que establecen relaciones causa-efecto, permitiría valorar por parte de los profesionales de la salud la verdadera influencia que tiene cada variable, haciendo posible generar programas de prevención en poblaciones de riesgo o proyectos de profundización de los estudios genético-moleculares de las patologías complejas. Enfermedades multifactoriales con expresión de signos y síntomas en cavidad oral, como celiaquía, cáncer oral y fisuras orales, implican una dificultad inherente para su diagnóstico temprano y su adecuado tratamiento en poblaciones de riesgo. Estas patologías presentan particularidades en los factores psicológicos, medioambientales, socioculturales y genotípicos que las afectan, pero comparten no seguir las leyes mendelianas de la herencia. Los componentes genéticos, ambientales y psico-sociales interaccionan generando una gama de fenotipos clínicos generales y a nivel de cavidad oral que dificulta el diagnóstico presuntivo y/o temprano. Si bien, estas enfermedades no presentan una prevalencia importante a nivel poblacional, producen serios trastornos de vida en el paciente; entre los que se pueden mencionar: procesos inflamatorios leves, formas neoplásicas malignas, alteraciones en la morfología y función de las piezas dentarias, malformaciones anatómicas, entre otras⁵⁻⁷.

El objetivo general del presente trabajo fue diseñar y evaluar modelos gráficos directos acíclicos (DAG) con estructura de causa suficiente para valorar relaciones causales entre

un conjunto de variables clínicas médica-odontológica, psicológicas, moléculo-celulares y los fenotipos multifactoriales de enfermedades complejas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional transversal en grupos poblacionales con patologías complejas de celiaquía, fisura oral y cáncer oral, mediante muestreo no probabilístico. Nuestro equipo interdisciplinario obtuvo el valor de las variables características de tres patologías crónicas complejas: *Enfermedad Celíaca*, *Fisura Oral* y *Cáncer Oral*. Los datos clínicos, genéticos (mutaciones de genes específicos mediante PCR y secuenciación), medioambientales y psico-socioculturales fueron registrados mediante Historia Clínica que contenía un conjunto de datos comunes y las variables características de cada patología.

Se evaluaron variables binarias que se incorporaron a un modelo DAG con estructura de causa suficiente para cada patología⁵ según criterios establecidos por investigaciones previas⁶⁻⁸. Los DAGs para cada patología basados en un modelo teórico sustentado en los conocimientos biológicos-clínicos-psico-sociales de cada patología se muestran en la Figura 1.

Resultados

En el análisis de los datos se utilizó el paquete *ggm* del programa R, versión 2.9.0 (www.r-project.org). Se obtuvieron, mediante la función *dag*, las gráficas $D = (V, E)$ donde V es el conjunto de nodos y E es el conjunto de líneas directas (Figura 2); y sus correspondientes matrices adyacentes $E = [e_{i,j}]$. A partir del conjunto de líneas faltantes, que corresponden a los ceros estructurales de la matrix E , se evaluaron las independencias condicionales, llamadas propiedades globales Markov del DAG

$$\text{Enfermedad Celíaca (EC)} \quad f_Y(y) = \prod_{i \in V} f(y_i | y_{pa(i)}),$$

y que se leen por el criterio de *d-separation*⁵. Se corroboraron, en la mayoría de las variables, las propiedades de *d-separación* de cada gráfica.

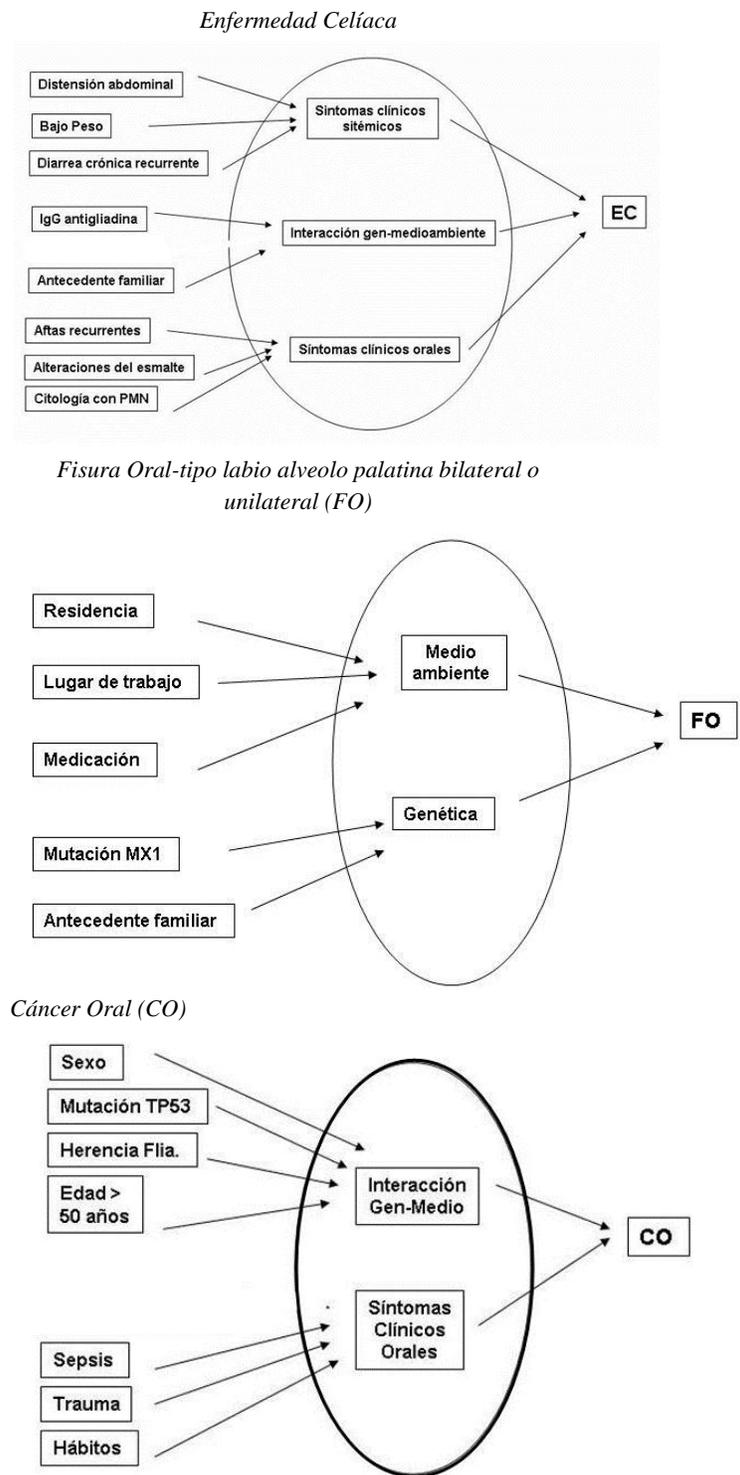


Figura 1. Modelos DAG con estructura causa suficiente.

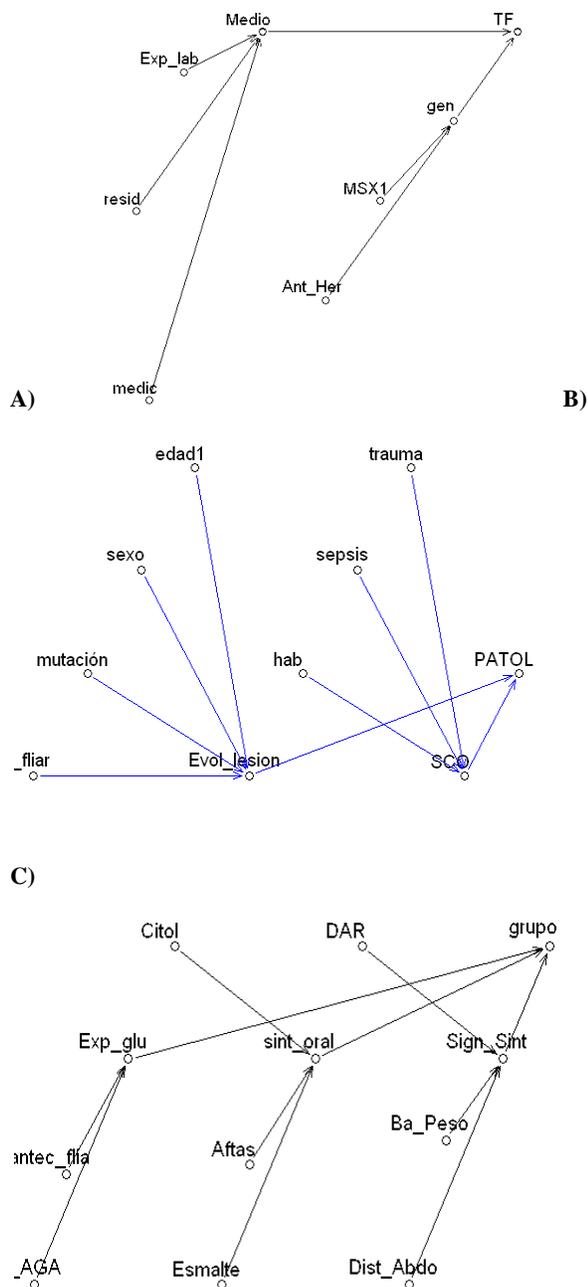


Figura 2. DAGs de cada patología construidos con el paquete ggm del software R. A) FO; B) CO; C) EC

Discusión

Casi todas las independencias condicionales fueron chequeadas, aunque algunas resultaron falsas, como la variable mutación en relación a cáncer oral. Este resultado es razonable dado que el gen que se amplificó y secuenció (TP53), se presenta en sólo un 50% de las lesiones

ocasionadas por esta patología (Brunotto et al. 2009).

Este trabajo presenta dos aspectos importantes a considerar:

1. La forma de trabajo interdisciplinaria, de un equipo de profesionales de varias áreas de las ciencias de la salud (biólogos, médicos, psicólogos, odontólogos, bioquímicos), que permite el adecuado abordaje de las patologías complejas;
2. La aplicación de modelos gráficos como una herramienta valiosa para el mejor ajuste del modelo estadístico permitiendo una mejor correspondencia con el modelo de salud real de estas enfermedades.

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article

Referencias

1. Brunotto M, Zarate AM, Barra JL, Malberti A. Graph models for phenotype and genotype association between oral mucosa and submandibular gland tumorigenesis in rat. *J Oral Pathol Med.* 2009 May;38(5):463-9.
2. Clayton D, McKeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* 2001; 358: 1356–60.
3. Thornton-Wells TA, Moore JH, Haines JL. Genetics, statistics and human disease: analytical retooling for complexity. *Trends Genet* 2004; 20: 640–7.
4. Marchetti GM. Independencies induced from a Graphical Markov Model after marginalization and conditioning: the R package ggm. *J Statist Software.* 2006; 15:1–15 (<http://www.jstatsoft.org>).
5. Mina S, Azcurra A, Riga C, Dorronsoro S, Brunotto M. Alterations of Buccal Ecosystem in children with celiac disease. *Acta Odontol Latinoam.* 2008; 21(2):121-6.
6. Sorokin S, Brunotto M, Bolesina M, Moncunill I, Cornejo LS, Buffa V. Prevalencia de tipo y magnitud de fisuras orales desde 1978 a 2005, Facultad de Odontología Universidad Nacional de Córdoba. *Rev Cúspide.* 2008. 17:225.
7. VanderWeele TJ, Robins JM. Directed acyclic graphs, sufficient causes, and the properties of conditioning on a common effect. *Am J Epidemiol.* 2007;166(9):1096-104.

8. Zarate AM, Secchi D, Brezzo M, Bachmeier E, De Niro I, Garay P, Brunotto M. Cambios genotípicos-fenotípicos como predictoras de malignización en lesiones orales en la ciudad de Córdoba, Argentina. Braz Oral Res 2007; 21 (Suppl.1):123 (Proceedings of the 24th SBPqO Annual Meeting

Correpondencia a:

Dra. Mgter. Mabel Brunotto

Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

Haya de la Torre S/N. Ciudad Universitaria

(5016)- Córdoba Argentina

Correo electrónico (e-mail):mabel.brunotto@unc.edu.ar