



Asignación de riesgo basada en la tríada genómica. Hacia una medicina personalizada

Agustín Zerón*

RESUMEN

La medicina de precisión es una aproximación de la medicina genómica al tratamiento y prevención de las enfermedades basada en el análisis de la variabilidad genética, el ambiente y el estilo de vida de cada persona. Los factores de riesgo están involucrados en la tríada genómica, particularmente en el genoma, microbioma y epigenoma humanos. Es necesario aplicar los nuevos conceptos sobre los factores de riesgo y utilizar las evidencias actuales para apoyar la identificación del perfil de riesgo en cada individuo a fin de adoptar las estrategias de prevención primaria y un tratamiento oportuno enfocado a cada tipo de enfermedad periodontal y en cada tipo de paciente susceptible.

Palabras clave: Medicina personalizada, genoma, microbioma, epigenoma, factores de riesgo, periodontitis.

INTRODUCCIÓN

Hay una tendencia cada vez mayor a extraer dientes con periodontitis moderada a severa en lugar de tratar la enfermedad. Lo mismo sucede con dientes con lesiones cariosas que terminan en la extracción o, cuando menos, una restauración. A menudo a los pacientes no sólo no se les ofrece la oportunidad de tratar estos dientes sin esperanza, sino que, con demasiada frecuencia, se oferta la extracción dental como parte inicial del tratamiento, sólo con la limitada percepción de que el pronóstico es malo. El tratamiento de las secuelas no debe ser confundido con el tratamiento de las enfermedades. Tapar cavidades, poner puentes o colocar implantes es una acción limitada ante la evidente incapacidad del paciente para limpiar eficazmente sus dientes. Los principios de prevención del siglo XX aplicados a la

ABSTRACT

Precision medicine is an approximation of genomic medicine to the treatment and prevention of diseases based on the analysis of the genetic variability, environment and lifestyle of each person. The risk factors are involved in the genomic triad, particularly in the human genome, microbiome and epigenome. We need to apply new concepts on risk factors, and use the existing evidence to support the identification of the risk profile of each person in order to adopt the strategies of primary prevention and early treatment aimed at each type of periodontal disease, and in each susceptible patient.

Key words: Personalized medicine, genome, microbiome, epigenome, risk factors, periodontitis.

recomendación de usar pasta y cepillo han quedado atrás en el siglo XXI al incorporar la medicina personalizada, iniciando con la recomendación de realizar una asignación de riesgo a todo sujeto que acude a un profesional de la salud.

El objetivo de este trabajo es presentar los nuevos conceptos sobre los factores de riesgo, analizar críticamente los conceptos del pasado y exponer las evidencias actuales para apoyar la identificación de los factores de riesgo como un componente esencial del nuevo paradigma en la prevención y el tratamiento de las enfermedades periodontales, particularmente en individuos susceptibles.

Este trabajo tiene también la intención de revisar la visión actual de la evaluación de riesgos en relación con el diagnóstico y tratamiento de la periodontitis crónica, así como tener en cuenta las aplicaciones clínicas o metodologías científicas que se pueden incorporar a la práctica diaria para enfocar los tratamientos basados en los nuevos principios de la medicina personalizada.

Análisis predictivo

Después de muchos años de evidencia clínica, está perfectamente comprendido que el control periódico

* Endoperiodontólogo recertificado por el CMP. Coordinador Académico del Postgrado en la Universidad Intercontinental (hasta 2014). *Cum Laude* y Profesor ADM en Cariología y Periodontología.

del *biofilm* microbiano en la cavidad oral previene la gingivitis, la periodontitis y la caries.^{1,2} Algunos factores de riesgo más importantes, como el tabaquismo, la diabetes y determinadas variaciones genéticas, están asociados con periodontitis más severas y progresivas,³ y la presencia histórica de lesiones de caries, restauraciones y altos niveles de bacterias cariogénicas o periodontopáticas en la cavidad oral está entre los factores de riesgo que marcan en un futuro certero la probabilidad para seguir desarrollando nuevas lesiones en los dientes y sus estructuras de soporte.⁴⁻⁶

Para la prevención estratégica y el tratamiento eficaz de las enfermedades periodontales y caries, es muy importante identificar los diversos factores de riesgo que están relacionados con el inicio y progresión de cada tipo de enfermedad. La identificación de los diversos factores puede realizarse a través de estudios prospectivos longitudinales que deben incluir el análisis de cada factor involucrado, desde la aparición de una lesión leve en personas jóvenes hasta la ocurrencia de lesiones severas en personas mayores.

La caries y las enfermedades periodontales tienen características fenotípicas que permiten clasificarlas con base en sus características clínicas y radiográficas; sin embargo, el riesgo de que una lesión pueda aparecer y progresar no es evaluado adecuadamente la mayoría de las veces.

En el enfoque preventivo se debe incluir un análisis predictivo; al evaluar los posibles factores de riesgo que están involucrados, se puede anticipar su efecto y modificar su impacto patológico al interceptar el probable curso prepatogénico y clínico que seguirá una lesión de acuerdo con la historia natural de las enfermedades.

La caries y la periodontitis crónica son enfermedades destructivas de curso crónico y etiología bacteriana. A pesar de la alta prevalencia, las evidencias actuales confirman que no todos los pacientes son susceptibles a la caries o a la periodontitis y, además, en las personas que desarrollan las enfermedades, las lesiones no siempre alcanzarán la gravedad en su manifestación clínica, por lo que esta variación es un determinante de precisión para asignar a cada sujeto un perfil de riesgo individual.

Diagnóstico

El diagnóstico es una experiencia cognitiva, y diagnosticar enfermedades es la forma más objetiva de

establecer un plan de tratamiento con estrategias para el control de la enfermedad. El diagnóstico ayuda a identificar la etiología y patogénesis de una enfermedad reconocida. El diagnóstico etiológico es una parte del proceso propedéutico para definir la enfermedad a tratar enfocado principalmente en sus causales. Actualmente, para el manejo asertivo de las enfermedades se ha hecho necesario incluir en la clínica a la evaluación de riesgo para cada paciente, tal como se aplica en la medicina de precisión. La definición del perfil de riesgo para cada individuo con gingivitis o periodontitis representa un enfoque innovador para diseñar un tratamiento personalizado, puesto que la respuesta al mismo puede variar de una persona a otra; el tratamiento, al ser personalizado, contendrá un plan estratégico que logre un mejor control a largo plazo de las enfermedades periodontales inflamatorias.

En los años 80 del siglo pasado, surgieron nuevos conceptos respecto al diagnóstico y la patogénesis de la periodontitis, que incluyen:

- I. No todos los casos de gingivitis sin tratamiento progresan a una periodontitis.
- II. La progresión de una periodontitis no tratada es a menudo episódica.
- III. Algunos sitios con periodontitis sin tratamiento no llegan a progresar.
- IV. Un grupo pequeño de bacterias específicas (patógenos periodontales) parece ser el principal agente etiológico de la periodontitis crónica inflamatoria.
- V. El daño tisular en la periodontitis es causado principalmente por las respuestas inflamatorias e inmunológicas del hospedero ante la infección del agente patógeno.
- VI. Los patógenos periodontales son necesarios, pero no suficientes, para iniciar una enfermedad periodontal, por lo que se requiere una interacción de los factores cromosomales y extracromosomales para dar inicio y progresión a una lesión periodontal.

Los conceptos que existían en 1987 siguen siendo en gran parte usados en los inicios del 2015. Sin embargo, en las próximas décadas es muy probable que la nueva información proveniente del microbioma y epigenoma humanos va a cambiar nuestros conceptos actuales sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de



Figura 1. Imagen clásica de la tríada ecológica.

las enfermedades periodontales. Por ello, es necesario conceptualizar a la tríada genómica,⁷ que suple ahora a la tradicional tríada ecológica (*Figura 1*).

Los conceptos sobre la tasa de progresión, la edad de inicio y la severidad de las lesiones periodontales en cada individuo se determinan a menudo por la identificación de los factores de riesgo. El estado sistémico alterado del hospedero es un concepto bastante reciente que ha aumentado nuestra comprensión sobre la epidemiología y distribución de las enfermedades periodontales relacionadas con la interacción entre diversos factores de riesgo.

Diagnóstico etiológico

Tradicionalmente, la realización de un diagnóstico de enfermedades periodontales se basa en la presencia de los signos clínicos, el sondeo para evaluar la profundidad de bolsas y niveles de inserción clínica, y la interpretación radiográfica de los patrones de destrucción ósea; todo ello ayuda a la toma de decisiones en la planificación del tratamiento quirúrgico o no quirúrgico de las enfermedades periodontales. La asignación del pronóstico limitadamente se califica como favorable o desfavorable, y muchos dientes se extraen sólo por tener movilidad o poco hueso; incluso, muchos dientes se pierden por un pronóstico basado sólo en una «estrategia protésica», sin realizar una evaluación más completa donde se determinen los factores de riesgo y la susceptibili-

dad, que pueden ser evidentes sólo al observar los fenotipos propios de la enfermedad.

El diagnóstico etiológico es la identificación de los factores causales que en su interacción patogénica desarrollan probabilidades de inicio y progresión. La identificación de factores de riesgo es un proceso cognitivo para elaborar un buen diagnóstico etiológico.

La identificación, evaluación y asignación del riesgo, tal como se aplica actualmente en la periodontología, representa un enfoque innovador para el manejo y control científico de las enfermedades periodontales.⁸ Es necesario desarrollar y adoptar modelos de evaluación de riesgo para determinar el tratamiento eficaz de las enfermedades periodontales y caries en la práctica odontológica contemporánea.⁹

Factores etiológicos

Desde los inicios de la medicina, los clínicos han buscado las posibles causales relacionadas con la aparición de las enfermedades. En la era hipocrática (460 a 370 a. C.) se rompieron paradigmas al señalar que las enfermedades no eran causa de efectos sobrenaturales y podían deberse a una serie de condiciones naturales en la conceptualización sobre la teoría de los humores. Un «mal humor» podía ser una causal para algún tipo de enfermedad.

Claude Bernard (1813-1878) señaló como causales a los factores ambientales, externos e internos. Y se discutió si las enfermedades podían ser debidas a un solo factor o a la suma de varios de ellos. Bernard defendió la idea de que una enfermedad era producida cuando existía la pérdida del equilibrio interno (homeostasis), lo que suponía la concurrencia de un gran número de factores. Desde entonces, se concebía a las enfermedades como multifactoriales y, con ello, ante la dificultad de identificar múltiples factores, prácticamente se limitaban a tratar solamente las secuelas.

La identificación científica de factores etiológicos fue propuesta por Louis Pasteur y Robert Koch. La teoría de los gérmenes del siglo XIX abrió la puerta al conocimiento de los factores microbianos.

En el caso de la gingivitis, fue hasta 1965 cuando Harald Löe aportó la evidencia de la «placa dental» en el inicio de la gingivitis. Posteriormente, demostró también el efecto de la sucesión bacteriana como acción determinante en la patogenicidad de la placa bacteriana.

Como definición, «factor» es un elemento condicionante, circunstancia o influencia que contribuye a

producir un resultado. Los factores etiológicos representan una idea enfocada a la propedéutica médica al buscar identificar al agente causal, equivalente a enfocar un diagnóstico etiológico.

La tríada ecológica tradicional involucraba a factores etiológicos provenientes del agente, el huésped, y el medio ambiente. Para caries y enfermedades periodontales, el agente bacteriano resultó ser el factor determinante y las condiciones fisiológicas o patológicas eran factores predisponentes, ya que de alguna forma modificaban o alteraban la respuesta del huésped. Las condiciones medioambientales podían ser consideradas factores contribuyentes.

Factores etiológicos en la tríada ecológica

Tradicionalmente, usamos a la tríada ecológica para enumerar a los factores etiológicos y de riesgo. Los factores etiológicos están relacionados con las causas de una lesión o una enfermedad; pueden ser de origen local o sistémico. Los factores locales pueden ser determinantes y predisponentes. Los factores sistémicos pueden estar relacionados con entidades patológicas o con variaciones fisiológicas.

- **Factores determinantes:** sólo en su presencia se desarrolla la enfermedad; placa y sus productos. Ejemplo: sólo en presencia de bacterias de la placa bacteriana se desarrolla una gingivitis o una periodontitis. No hay gingivitis o periodontitis en ausencia de bacterias.
- **Factores predisponentes:** favorecen o contribuyen para que la enfermedad inicie o progrese por causas locales o sistémicas. Un factor predisponente local es aquel que puede contribuir en el inicio de la enfermedad, favorecer la retención de placa bacteriana o interferir con su eliminación. Ejemplo: mala posición de dientes, márgenes desajustados o superficies no pulidas de las restauraciones, prótesis con zonas cóncavas, puentes montados, etcétera. Un factor predisponente sistémico puede favorecer la progresión cuando existen estados debilitantes.
- **Factores predisponentes locales:** desde el punto de vista etiológico, tradicionalmente son aquellas condiciones que estando presentes se asocian a lesiones adyacentes. Son los que favorecen la retención de placa o interfieren con su eliminación.
- **Factores predisponentes sistémicos:** interfieren con la respuesta del huésped ante la

presencia de placa microbiana. Comprenden una amplia variedad de síndromes, enfermedades o estados sistémicos que modifican o predisponen la presentación de la enfermedad, como la diabetes mellitus, que modifica significativamente todas las formas de periodontitis cuando no es controlada. Muchas drogas como fenitoína, nifedipina y ciclosporina producen crecimiento gingival y pueden modificar una enfermedad periodontal preexistente. Las alteraciones hormonales que están asociadas con inflamación gingival en presencia de placa pueden, en huéspedes susceptibles, presentar pérdida de soporte periodontal. Pacientes inmunosuprimidos por terapia o por enfermedad también tienen alta predisposición a desarrollar algún tipo de enfermedad periodontal. Personas fumadoras alteran el sistema de respuesta a agentes inflamatorios, por lo que también son fácilmente atacadas por las enfermedades periodontales. El estrés, el hábito del tabaquismo y otras condiciones psicosomáticas tienen un efecto antiinmune directo o indirecto sobre los mecanismos de defensa del huésped.

RIESGO

Concepto de la evaluación de riesgo

La evaluación de riesgo es un proceso estructurado para determinar cualquier tipo de peligro biológico, químico o físico para desarrollar una lesión. Tiene como objetivo la caracterización de la naturaleza y la probabilidad del daño resultante a la exposición humana a los diversos agentes etiológicos o factores de riesgo. La caracterización de riesgo típicamente contiene tanto información cualitativa como cuantitativa y está asociada con un cierto grado de incertidumbre científica.

Hay cuatro pasos muy distintos en el proceso de evaluación de riesgos.

1. El primer paso es la identificación de peligros, que consiste en la recopilación, organización y evaluación de toda la información relativa a un patógeno, hábito o nutriente.
2. En segundo lugar, está la caracterización del peligro, que determina la relación entre un patógeno y los efectos adversos.

3. En tercer lugar, está la evaluación de la exposición, que consiste en determinar qué factores de riesgo pueden estar presentes.
4. El cuarto paso es la caracterización del perfil de riesgo, que implica la evaluación de los factores de riesgo identificados y la información relacionada con la planeación estratégica para el control, eliminación o modificación de los mismos.

Evaluación del riesgo

La evaluación de riesgo es el análisis científico de los efectos adversos a la salud, conocidos y potenciales, que son derivados de la exposición humana a los diversos factores que pueden generar peligro. El proceso consta de los siguientes pasos:

Identificación del peligro: determinación de los efectos en la salud, conocidos o potenciales, asociados a un agente en particular.

Caracterización del peligro: evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de los efectos adversos asociados con agentes biológicos, químicos y físicos que al estar presentes pueden incrementar la inminencia de un daño.

- Para los agentes químicos o físicos, una evaluación de la dosis-respuesta debe ser realizada.
- Para los agentes biológicos, una evaluación de la dosis-respuesta se debe realizar cuando las condiciones puedan obtenerse.

La definición incluye la evaluación cuantitativa del riesgo —que pone el acento en las expresiones numéricas del riesgo— y también expresiones cua-

litativas de riesgos, así como una indicación de las incertidumbres concomitantes.

- **Evaluación de la exposición:** la evaluación cualitativa y cuantitativa del grado de probabilidad de que ocurra.
- **Caracterización del riesgo:** integración de la identificación del peligro, caracterización del peligro inminente y la evaluación de la exposición en una estimación de los probables efectos adversos en una población determinada, incluidas las incertidumbres concomitantes.
- **Asignar el riesgo:** señalar lo que corresponde para que alguien o algo pueda suceder. Asignar riesgo es determinar las probabilidades para que aparezca una enfermedad mediante la evaluación de la susceptibilidad y el reconocimiento e identificación de los factores de riesgo expuestos en un grupo o población determinada (*Figura 2*).

Factores de riesgo

Un factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de desarrollar una lesión o contraer una enfermedad. Tradicionalmente los factores etiológicos se asociaban a la tríada ecológica, pero con el conocimiento del genoma, ahora los factores de riesgo se asocian con cada uno de los componentes de la tríada genómica.

- **Factores genómicos**, relacionados con los genes de susceptibilidad.
- **Factores microbianos**, relacionados con la microbiota alterada.

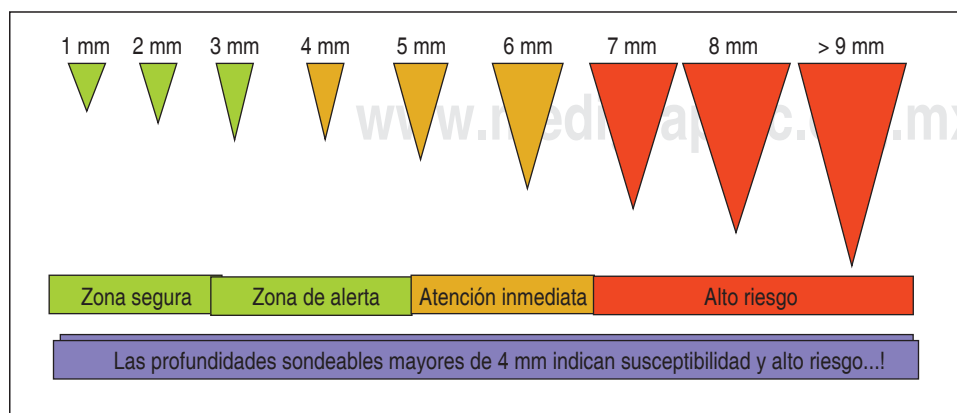


Figura 2.

Las profundidades mayores de 4 mm son indicadores de riesgo o fenotipos de vulnerabilidad al estar expresando susceptibilidad y, por lo tanto, un perfil de alto riesgo.

- **Factores epigenéticos**, relacionados con condiciones no genéticas.

Factores de riesgo genómicos – polimorfismos

La periodontitis es una enfermedad compleja en la que factores de riesgo genómico contribuyen en un papel predisponente en las enfermedades periodontales. Hace más de una década, los estudios de gemelos demostraron que un importante componente genético está asociado con la presencia de periodontitis.

Diversos estudios de asociación genética han identificado varios genes de susceptibilidad para la periodontitis crónica (Figura 3). Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) superaron el umbral de significación con más de 20 SNP en todo el genoma. Y hay al menos tres *loci* sugierentes para la periodontitis generalizada (Feng 2014 y Shimzu 2015):

- Cromosoma 6q13 KCNQ5 (rs9446777)
- Cromosoma 7p14.1 (rs2392510)
- Cromosoma 16q22.3 (rs1477403)

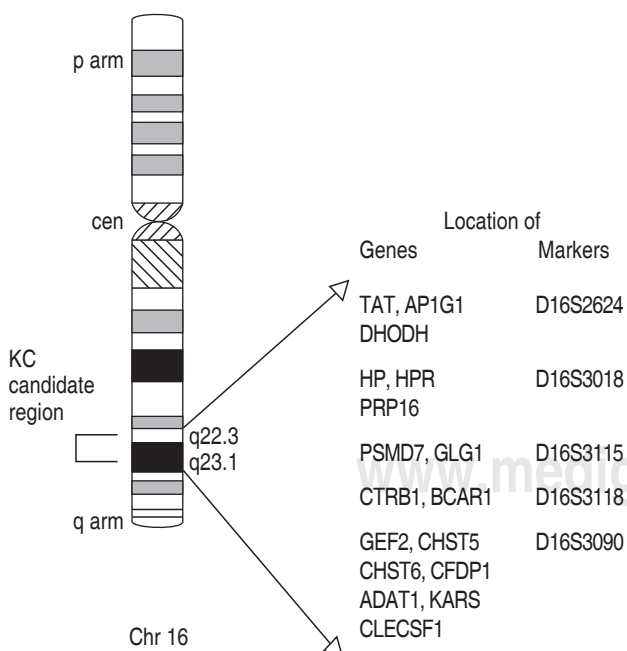


Figura 3. Cariograma del cromosoma 16 que muestra la región KC y los genes localizados en esta región.

Dominio público, en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Un análisis estratificado indicó que el *locus* GPR141-NME8 tuvo un efecto genético fuerte en la susceptibilidad a la periodontitis generalizada.

La presencia de algunos agentes biológicos (microbianos y genotipos de susceptibilidad), interactuando con situaciones medioambientales, conductuales, malos hábitos o cualquier otra condición epigénica, puede acelerar el inicio y la progresión de una enfermedad predisponente. Por ejemplo: un paciente portador de un genotipo de susceptibilidad, al acumular un *biofilm* microbiano por un cepillado deficiente permite el crecimiento y proliferación de patógenos periodontales, la lesión patogénica se acelera y agrava cuando el paciente fuma –al fumar genera condiciones propias para la proliferación de especies bacterianas anaeróbicas–; las condiciones anaerobias producirán un estrés oxidativo con la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, que aunado a la acumulación de lipopolisacáridos provenientes de los desechos bacterianos, activará una cadena de resorción ósea y degradación colágena que se expresa clínicamente con pérdida de inserción, bolsas periodontales y defectos óseos en la escalada patogénica.

Factor de riesgo microbiano – el *biofilm*

El concepto de «placa bacteriana» dejó de ser sólo una masa adherente que se forma en donde los dientes no son cepillados. La placa bacteriana ha demostrado ser un agente etiológico determinante en las enfermedades periodontales y caries. Actualmente, es reconocido que los microorganismos patógenos son necesarios pero no suficientes para desarrollar una enfermedad infecciosa; es importante reconocer que se requiere una interacción entre factores cromosomales y extracromosomales para el inicio y progresión de una lesión periodontal.

La placa bacteriana es una compleja estructura denominada «*biofilm* microbiano». El *biofilm* es en realidad una comunidad microbiana estructural y funcionalmente bien organizada donde conviven diversos microorganismos. El *biofilm* se desarrolla en forma ordenada y tiene una composición microbiana muy diversa que, en materia de salud, se mantiene relativamente estable en el tiempo (homeostasis microbiana). Las especies bacterianas predominantes en los sitios enfermos son diferentes a las encontradas en sitios sanos, aunque algunos patógenos

putativos a menudo se pueden detectar en números bajos en los sitios normales (Marsh 2005).¹⁰

Existen claras diferencias entre bacterias afines a la salud y bacterias patógenas asociadas con las infecciones periodontales. Las bacterias propias que habitan nuestro cuerpo están continuamente interactuando con las mismas células que integran cada espacio tisular, donde pueden desarrollarse en una microbiota estable; en la boca conforman el microbioma oral. Éste interactúa con el genoma del hospedero. El microbioma humano es reconocido como un genoma extendido que proporciona homeostasis y la capacidad de inducir la expresión de determinados genes propios de las funciones celulares.

Los patógenos periodontales son microorganismos oportunistas que al encontrar condiciones propicias para desarrollarse, colonizan espacios y se organizan en estructuras complejas que al paso del tiempo se convierten en un *biofilm* microbiano más resistente, donde son capaces de proliferar, intercambiar genes y producir factores de virulencia que servirán para evadir los mecanismos de defensa del hospedero; en muchos casos, lograrán invadir los espacios tisulares en determinadas lesiones o enfermedades periodontales, tales como la periodontitis crónica severa, periodontitis agresiva, periodontitis úlcero-necrozante y periodontitis refractaria. Los patógenos periodontales pueden entrar a los vasos subyacentes y producir metástasis microbiana.

El *biofilm* microbiano es un neologismo científico que difiere notablemente del concepto de biopelícula salival, tradicionalmente llamada «película adquirida». La película adquirida es un conjunto de glucoproteínas adheridas a las superficies de dientes, restauraciones y encías, provenientes principalmente de la mucina salival. Las mucinas salivales desempeñan un papel activo en la homeostasis oral.

El *biofilm* es una estructura compleja de exopolisacáridos que las mismas bacterias producen para hacerse más resistentes y, por lo tanto, más virulentas y difíciles de combatir. Los microorganismos en el *biofilm* generan colonias patógenas en donde obtienen condiciones para intercambiar «experiencias» y transferir genes de manera horizontal para iniciar una escalada patogénica que produce en inicio una **disbiosis** local del microbioma y posteriormente graves alteraciones en los sistemas orgánicos.

Factores de virulencia: son producto de los microorganismos que determinan su patogenici-

dad. Ejemplo: bacteriocinas, epiteliotoxinas, leocotoxinas, factores de inhibición quimiotáctica o de inmunoglobulinas, producción enzimática como colagenasa, etcétera. Los factores de virulencia convierten a los microorganismos en patógenos y, por lo tanto, en factores de riesgo microbiano.

Factores de riesgo epigenéticos

En el 2008 se inició otro de los proyectos más importantes de las ciencias genómicas, el Proyecto Epigenoma Humano. Epigenoma significa «fuera del genoma». La epigenética es el campo de estudio del epigenoma.

En la frontera de esta joven disciplina se han estudiado los procesos bioquímicos que regulan la actividad de los genes y responden de manera significativa a las influencias del medio ambiente. La epigenética proporciona una comprensión del papel de las interacciones gene-ambientales en la expresión del fenotipo de la enfermedad, especialmente en enfermedades multifactoriales complejas, incluidas las periodontitis.

Los diversos factores de riesgo que están asociados con las periodontitis pueden deberse a los cambios en el comportamiento celular¹¹ que actualmente son interpretados como una acción de los mecanismos epigenéticos.

La rápida evolución de la epigenética ha contribuido a comprender las interacciones entre los genes de susceptibilidad y el medio ambiente; los mecanismos epigenéticos ejercen una capa adicional de control en la transcripción que regula la expresión génica.¹²

Estudios recientes han demostrado que los eventos epigenéticos son capaces de influir en la producción de citoquinas, lo que contribuye al desarrollo de enfermedades inflamatorias.¹³ Los eventos epigenéticos actúan a través de la remodelación de la cromatina y pueden activar selectivamente o inactivar la determinación de la expresión genética.

El modelo epigenético se basa en la metilación enzimática de la citosina en el DNA. La metilación del DNA podría tener un gran efecto en la expresión génica y los cambios en la metilación del DNA; por lo tanto, se puede explicar el mecanismo para el encendido y apagado de los genes durante el desarrollo orgánico, y que el patrón de metilación podría tener carga hereditaria, ya que persiste a través de divisiones celulares.¹⁴ Las islas CpG (Citosina-fosfato-Guanina) juegan un importante papel en la

expresión de genes en tejidos específicos, y la inflamación periodontal puede actuar como precursor de la metilación. En otras palabras, el estado de metilación de un gen promotor (IL-6) puede jugar un papel en la patogénesis de enfermedades inflamatorias, y la causalidad de enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide y la periodontitis crónica.^{15,16}

Lo más interesante de estos nuevos enfoques es que se sugieren mecanismos comprobables mediante los cuales los factores ambientales —que van desde el estrés, fumar, hasta el tipo de bacterias y de infección— pueden influir en la expresión genética. Además, estas potenciales modificaciones epigenéticas pueden producirse durante toda la vida del organismo, comenzando desde el medio ambiente intrauterino, irse acumulando en las células y tejidos, y con el tiempo, modificar los patrones de expresión de los genes y fenotipos celulares y, por lo tanto, los diversos fenotipos de las enfermedades periodontales.

Los seres humanos pueden ser susceptibles o resistentes a las enfermedades, y existen razas que son más vulnerables e individuos más endebles. Respecto a las enfermedades periodontales, no es difícil encontrar personas que tienen gran cantidad de placa (*biofilm* microbiano) y poca cantidad de destrucción ósea. Y a la inversa, existen individuos que tienen gran pérdida de hueso —y, consecuentemente, pérdida de dientes— sin mostrar grandes cantidades de cálculo o placa microbiana. Esto es atribuible a las posibles interacciones entre un genoma y polimorfismos alterados, que al interactuar con microorganismos virulentos organizados en un *biofilm*, pueden evolucionar más rápidamente en determinadas condiciones epigenéticas.

Por lo tanto, las variaciones epigenéticas controlan la actividad de los genes; si es alta la concentración de una sustancia «X», la actividad y expresión genética será más alta y habrá una probable expresión de lesiones periodontales. El código epigenético está constituido por un sistema de moléculas unidas al DNA o a las histonas; un código de las histonas es el que gobierna la expresión o silenciamiento de los genes, pues las colas proteicas de las histonas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los acetilos que amplifican a los genes vecinos.

Factores de pronóstico

Son aquellos que predicen el curso de una enfermedad una vez que ya está presente. Un fenotipo de

vulnerabilidad es un monitor tangible de los diversos genotipos de susceptibilidad.

Hay que diferenciar los factores de riesgo de los factores de pronóstico, que son aquellos que predicen el curso probable que seguirá una enfermedad una vez que ya está presente. La pregunta clave para iniciar la asignación de un pronóstico es ¿mejorará o empeorará?

El pronóstico puede variar cuando la enfermedad recibe tratamiento oportuno y mantenimiento adecuado, por lo que se puede asignar un pronóstico a corto y largo plazo.

La revisión de literatura¹⁷⁻²¹ revela que los investigadores se enfocan más en los factores de riesgo que en los de pronóstico, y conceptualizándolos, ambos conceptos son importantes para definir un perfil personalizado.

- Los factores de riesgo son aquellas características asociadas con el desarrollo y progresión de la enfermedad.
- Los factores de pronóstico son las características que pueden predecir el curso y desenlace una vez que la enfermedad está presente. Los factores de pronóstico no la causan directamente.

Los factores de pronóstico pueden ser generales: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, antecedentes hereditarios, estado de salud general, malos hábitos, estrés y presencia de enfermedades asociadas con alteraciones inmunoinflamatorias.

Los factores de pronóstico local incluyen condiciones que van desde la cantidad de placa y desarrollo cualitativo del *biofilm*, cinética en la sucesión microbiana y presencia de complejos microbianos en el *biofilm*. Tradicionalmente, se registra la profundidad y extensión de bolsas periodontales, grado de pérdida de inserción, movilidad patológica, tipos de defectos óseos, furcaciones involucradas y morfología radicular, así como esquema oclusal, restauraciones presentes y plan de rehabilitación.

Los factores de pronóstico ayudan a establecer un pronóstico analógico de calificación (PAC). El PAC es una calificación individual a cada diente para tener el promedio de calificación general a fin de establecer condiciones de comunicación con el paciente y con el equipo interdisciplinario.

Algunos marcadores de riesgo también pueden ser considerados factores de pronóstico general, ya que son características de una persona que en el

tratamiento odontológico son factores que no pueden modificarse (edad, sexo, estado socioeconómico, etcétera). El pronóstico mejora cuando los factores de riesgo son detectados y controlados.

Riesgo y sus variables

Hablar de riesgo es hablar de posibilidad, proximidad y probabilidad para que una enfermedad inicie desde una lesión prepatogénica hasta la secuencia patogénica que seguirá la progresión de una lesión o una enfermedad.

Actualmente podemos realizar diversos análisis en cuestión del riesgo para las enfermedades periodontales y las caries. En muchas publicaciones se han enumerado diversos «factores de riesgo» que no están confirmados como verdaderos determinantes. Los estudios longitudinales en modelos poblacionales son los que pueden confirmarlos para denominarlos «factor de riesgo», aunque otros estudios transversales pueden implicar también a otros factores marcadores llamados «indicadores», «predictores» o, propiamente, «factores de riesgo».

- Indicadores de riesgo (indican posibilidad de daño).
- Predictores de riesgo (predicen proximidad de lesión).
- Factores de riesgo (establecen probabilidad de enfermedad).

Indicadores de riesgo

Un indicador de riesgo es un marcador que indica la posibilidad para que un daño se presente. Es simplemente una condición que favorece, pero no determina, la aparición de una lesión. Los indicadores de riesgo se establecen de los estudios transversales. La higiene bucal deficiente, visitas infrecuentes al odontólogo y edad son ejemplos de indicadores de riesgo.

Predictores de riesgo

Un predictor de riesgo es la identificación que puede predecir la proximidad para que una lesión cualitativa aparezca clínicamente. Prácticamente, ante la presencia de un indicador prepatogénico, puede predecirse que la enfermedad aparecerá. La acumulación temprana de placa bacteriana es un

predictor de riesgo y será cuestión de tiempo, horas o días, para predecir que una lesión prepatogénica existente se hará evidente clínicamente, aunque la lesión no siempre progrese con la sola presencia de un indicador y un predictor de riesgo. El simple acúmulo de placa es un predictor de riesgo para caries o gingivitis, pero para que progrese es indispensable la presencia del factor microbiano específico. El factor microbiano se transforma en factor de riesgo cuando la placa bacteriana adherente se convierte en un *biofilm* microbiano donde proliferan los microorganismos patógenos periodontales o los microorganismos cariogénicos. La interacción de factores de riesgo microbianos puede ser más agresiva en hospederos susceptibles.

Identificación de factores de riesgo

Un factor de riesgo incrementa la probabilidad para que una enfermedad ocurra y progrese. Es el determinante etiológico o detonante patogénico para que una enfermedad inicie, por lo que en su persistencia será difícil eliminar la secuencia patogénica en la historia natural de la enfermedad. Los factores de riesgo están relacionados cualitativa y cuantitativamente en modelos poblacionales a través de estudios epidemiológicos, longitudinales, prospectivos y analíticos; ante su presencia, aumenta la probabilidad de inicio, por lo que en su persistencia aceleran la progresión y agravan la severidad de la enfermedad.

Al modificar o eliminar los factores de riesgo se disminuyen las probabilidades de aparición. El desarrollo de un *biofilm* oral donde proliferan los microorganismos patógenos específicos se convierte en un factor de riesgo microbiano cuando ocurre a expensas de hospederos susceptibles. Un hospedero con propensión es portador al menos de un genotipo de susceptibilidad, donde la lesión inmunoinflamatoria evoluciona y la enfermedad progresa más rápidamente o de forma más severa.²²

El estudio epidemiológico que mejor identifica un factor de riesgo es el prospectivo; los estudios de cohorte son los más significativos. En cuanto a enfermedades como caries y periodontitis, se define el riesgo como la probabilidad de que un individuo pueda desarrollar al menos un cierto número de lesiones, logrando un estado de progresión durante un periodo específico, condicionado sobre los estados de susceptibilidad y el periodo de exposición durante un tiempo determinado.²³

Estudios de cohorte

Una cohorte es un conjunto de individuos de una población que comparten la misma experiencia o exposición al mismo factor de riesgo dentro de un determinado periodo de tiempo o en un mismo suceso. El de cohorte es un estudio epidemiológico, observacional, analítico y longitudinal prospectivo en el que los individuos que componen los grupos a estudiar se seleccionan en función de la presencia de una determinada característica o exposición a un determinado factor de riesgo. Al inicio, ninguno de los individuos incluidos en ambos grupos tiene la enfermedad o daño en estudio, y para responder a la pregunta acerca de si la exposición influye en el desenlace, habrá de compararse la incidencia de «nuevos casos» entre ambos grupos. Estas incidencias pueden ser calculadas de dos formas: el número de casos nuevos en relación con la población que integra la cohorte (incidencia acumulada) o el periodo considerado en que cada individuo permaneció en el grupo (tasa de incidencia o densidad de incidencia).

Estudio analítico: aquel en que en el análisis se establecen relaciones entre las variables, de asociación o causalidad. Cuando se plantea realizar un estudio analítico, se conoce bastante sobre la enfermedad; así pueden probarse hipótesis específicas previamente emitidas en un estudio descriptivo. Los analíticos típicos son estudios de cohorte, el estudio caso-control con base poblacional y el ensayo clínico.

Estudio descriptivo: el investigador no interviene; se limita a observar y describir la frecuencia de las variables que se eligieron en el diseño del estudio. Cuando se plantea realizar este estudio es porque se sabe poco acerca de la aparición, la historia natural o los determinantes de la enfermedad. Los estudios descriptivos clásicos son los de series de casos y los de prevalencia.

Estudios de ligamiento

Estudio que se ocupa de trazar patrones de herencia en familias de alto riesgo. De este modo, se localizan las variantes génicas causantes de una enfermedad al estudiar marcadores situados cerca del gen de interés y, por tanto, coheredados con él. En genética, el ligamiento es la asociación física entre dos *loci* (genes cercanos en la misma cadena de ADN); por lo tanto, una mayor probabilidad de herencia conjunta.

A esta tendencia de genes cercanos que se heredan en bloque se conocen como «haplotipos».

La presencia y desarrollo de una enfermedad depende tanto de factores biológicos como de la interacción con factores sociales y conductuales (cultura, economía, comportamiento, psicológico y familiar). Los factores sociales y conductuales no son considerados determinantes sino influyentes y varían de una población a otra, a diferencia de los factores biológicos, que se encuentran presentes en todas las poblaciones. Un enfoque clásico con el que se pueden caracterizar los factores de riesgo es el modelo donde se manejaban como factores locales y sistémicos. Un enfoque actual es considerar factores genéticos y epigenéticos.

Es importante determinar los factores de riesgo involucrados para poder realizar un abordaje de la enfermedad con mayor precisión, estableciendo un plan de acción terapéutica enfocado a cada paciente susceptible o a una comunidad con predisposición.

Perfil de riesgo

Es el resumen de la identificación de indicadores, predictores y factores de riesgo que pueden interactuar en el desarrollo y progreso de una enfermedad. En cuanto a enfermedades como caries y periodontitis, se define el perfil de riesgo como la probabilidad de que un individuo pueda desarrollar al menos un cierto número de lesiones, logrando un estado de progresión dado durante un periodo específico, condicionado a los estados de exposición estables durante un periodo de tiempo en cuestión.

Es importante determinar los factores de riesgo involucrados para realizar un abordaje de la enfermedad con una visión más integral a fin de determinar un plan de acción estratégico e individualizado para cada persona en particular o extender la cobertura a una comunidad que comparta los mismos factores de riesgo.

Asignación de riesgo

Es el proceso predictivo y personalizado para brindar a cada paciente las mejores acciones preventivas de acuerdo con cada grupo de edad y perfil de riesgo identificado. En el contexto de la salud pública, es conveniente desarrollar una evaluación de susceptibilidad para asignar grupos o perfiles de riesgo. El reconocimiento y evaluación de los

factores de riesgo en una persona, un grupo o población determinada es el paso inicial, periódico y secuencial para administrar recursos y reforzar estrategias en el control de enfermedades periodontales y caries. La evaluación y asignación de riesgo es la determinación de los valores cuantitativos y cualitativos de los factores, predictores e indicadores de riesgo relacionados con una situación concreta y una amenaza reconocida. La evaluación cuantitativa del riesgo requiere un análisis de la magnitud de la enfermedad potencial y la probabilidad de que una lesión inicie y progrese.

Herramientas de predicción

La respuesta de cada hospedero a los agentes etiológicos y los resultados del tratamiento periodontal en sus diversas modalidades varían entre los tipos de pacientes y de periodontitis; por consiguiente, es clínicamente muy importante determinar el riesgo relativo de progresión de las enfermedades periodontales en cada individuo antes y una vez realizada la terapia periodontal convencional.

Desde hace varias décadas, se han hecho esfuerzos para evaluar la utilidad de las distintas herramientas como predictores de progresión de la enfermedad periodontal. El pronóstico y la evaluación de riesgos han mostrado una significativa variabilidad porque las periodontitis crónica o agresiva son enfermedades multifactoriales y poligénicas. Sin embargo, algunos métodos pueden ser de mayor utilidad para mejorar el control personalizado del paciente susceptible.²⁴

- **PST: (Periodontal Susceptibility Test™)**

Es una clásica prueba genética que tiene como objetivo detectar la predisposición genética a padecer periodontitis. El análisis explora un *locus* en el brazo P del cromosoma 2, en particular los genes que rigen la producción de interleucina 1 (IL-1) de la respuesta inflamatoria (IL-1 α y IL-1 β). La IL-1 es una proteína liberada por las células en los procesos inflamatorios. A su vez, promueve la liberación de una serie de proteínas que producen la destrucción de los tejidos. Los pacientes (anglosajones) positivos para el PST tienen una producción elevada de IL-1, por lo que al ser una citoquina proinflamatoria, se produce mayor destrucción tisular. La finalidad de este tipo de pruebas es

ayudar a predecir una enfermedad periodontal para disminuir o controlar otros factores de riesgo modificables, tales como el tabaquismo y la carga microbiana patogénica. Dependiendo de los haplotipos poblacionales, se ha reportado la asociación de varias interleucinas en las periodontitis: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 β .

Recientemente (2015), Lang y colaboradores²⁵ realizaron una revisión sistemática de los resultados en las diferentes herramientas para realizar evaluaciones de riesgo basadas en el perfil del paciente; por ejemplo, la calculadora de riesgo periodontal o PRC (*periodontal risk calculator*) y la evaluación del riesgo periodontal o PRA (*periodontal risk assessment*) predijeron mejor la progresión de la periodontitis y la pérdida de dientes en diversas poblaciones. Todavía se necesita investigación adicional sobre la utilidad de las diversas formas de evaluación de riesgo y una mejora en la interpretación de los resultados para el manejo personalizado de cada individuo.

- **PRA: (Periodontal Risk Assessment)**²⁶
— <http://www.perio-tools.com/pr/en/>
(Figura 5)
- **PRC: (Periodontal Risk Calculator)**²⁷
— <http://www.previser.com>
(Figura 4)

Un estudio de William Giannobile (2013)²⁸ publicado en el *Journal of Dental Research* ofrece una nueva visión de la función de la evaluación del riesgo en la prevención de la periodontitis. En el estudio titulado «La estratificación de pacientes para atención preventiva en odontología», los sujetos fueron clasificados como de alto riesgo para la enfermedad periodontal si tenían uno o más de tres factores de riesgo comúnmente observados:

1. Tabaquismo.
2. Diabetes.
3. Genotipo positivo de interleucinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10).

Los individuos fueron considerados de mediano riesgo cuando no poseían alguno de los tres factores de riesgo y sólo eran identificables bolsas periodontales con pérdida de inserción moderada, aunque anteriormente se ha mencionado que la pérdida de inserción ≥ 2 mm significa progresión de la enfermedad.

Fenotipos clínicos y prevención específica

La sola pérdida de dientes debe ser analizada como un fenotipo de vulnerabilidad ante genotipos de susceptibilidad. Cuando la pérdida de dientes es consecuencia de una enfermedad periodontal, generalmente otros dientes pueden presentar características clínicas o radiográficas de periodontitis. Una periodontitis leve o moderada puede convertirse en severa si no se modifican o controlan los factores de riesgo.

La interpretación clínica de la salud o de la enfermedad es por la presencia de características que pueden ser evidentes en el examen médico de rutina. La ausencia de ciertas características o la presencia de determinados signos de enfermedad son expresiones fenotípicas.

La ausencia de uno o más dientes puede ser un monitor ejemplar de fenotipos clínicos de susceptibilidad, aunque la ausencia de signos clínicos no siempre es sinónimo de salud en personas que han perdido uno o más dientes. Al realizar un tratamiento odontológico, generalmente los signos de inflamación pueden verse disminuidos, pero es indispensable considerar que si no se modifican los factores causales, en corto o largo plazo la enfermedad podrá tener recidivas.

Los signos clínicos de enfermedad son fenotipos de vulnerabilidad y, por lo tanto, son una expresión sistémica de los genotipos de susceptibilidad de que cada paciente es portador. El identificar estas características ayudará al odontólogo a establecer el perfil de riesgo de cada individuo y, de esta for-

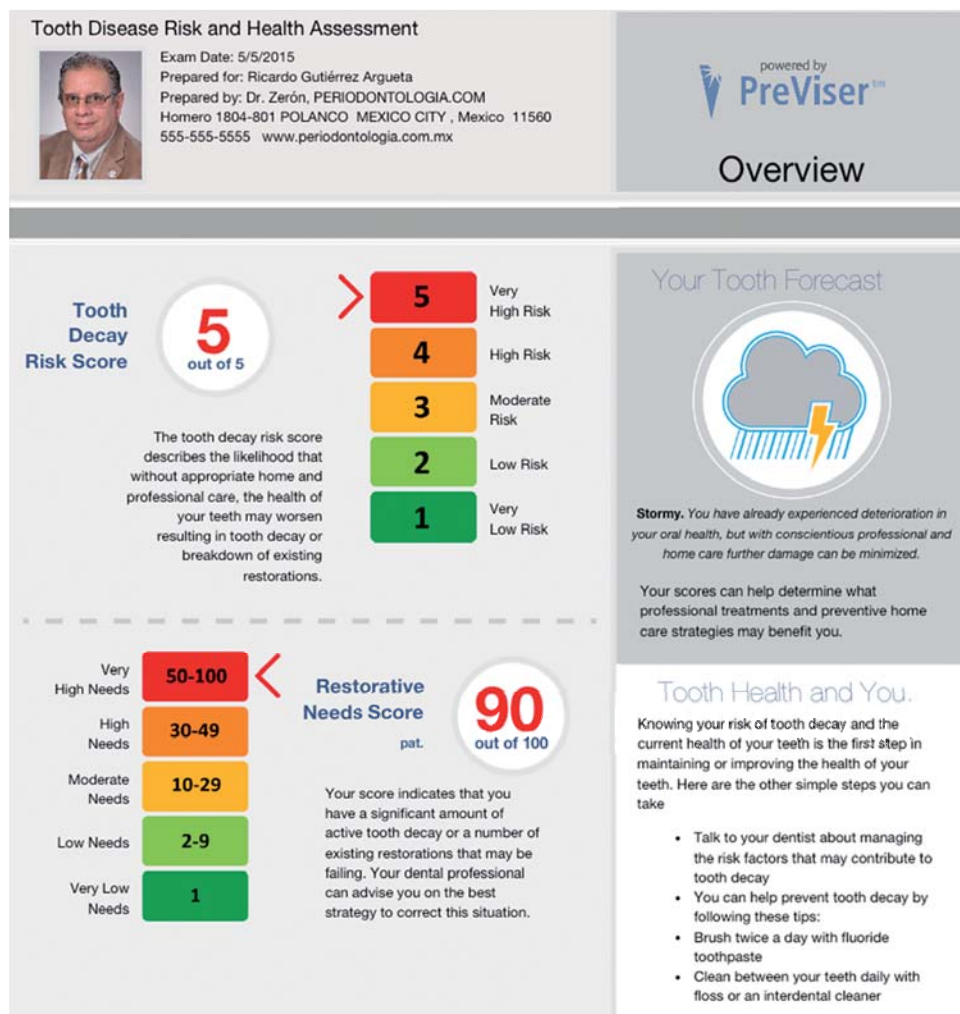


Figura 4.

Reporte electrónico de una evaluación de riesgo con PreViser®.

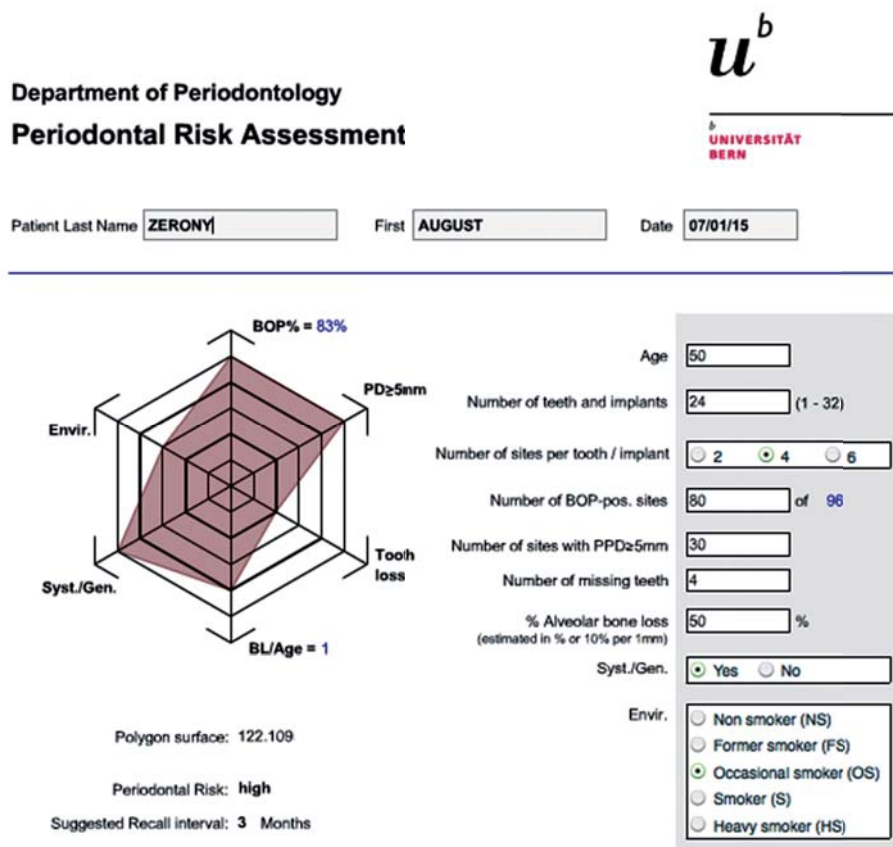


Figura 5.

Reporte de un análisis electrónico donde se estima el riesgo en una área del polígono (araña de Lang).

ma, se podrá guiar el programa de mantenimiento profesional preventivo para cada sujeto.

La terapia periodontal activa siempre debe ser seguida por dos a cuatro sesiones por año de terapia periodontal de soporte (TPS), con una frecuencia de sesiones ajustada de acuerdo con los perfiles de riesgo de cada paciente. Las citas de TPS o mantenimiento específico son para personalizar objetivamente las medidas de prevención para cada individuo. Es necesario definir el perfil de riesgo de cada sujeto con el fin de proporcionarle instrucciones específicas y prevención específica con la entrevista motivacional.

Los resultados de diversos estudios longitudinales indicaron que los individuos de bajo riesgo no experimentaron una diferencia significativa en las tasas de pérdida de dientes cuando acudieron a su visita odontológica preventiva una o dos veces al año. Sin embargo, los individuos de alto riesgo vieron mejores resultados en su salud periodontal cuando visitaron al odontólogo tres o más veces al año. Los

resultados de muchos estudios apoyan la necesidad de una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo para determinar la planificación individual del tratamiento a corto y largo plazo con el fin de ayudar a proporcionar una atención odontológica personalizada preventiva, primaria o secundaria.

Periodontología de precisión

Con los nuevos enfoques traslacionales de la ciencia, la periodontología de precisión es una aproximación que da la medicina genómica al tratamiento y prevención de las enfermedades, basada en la variabilidad genética, el ambiente y estilo de vida de cada persona. La importancia de esta nueva visión de la medicina basada en precisión ha quedado demostrada recientemente cuando el presidente de los EUA, Barack Obama, presentó en febrero de 2015 la «Iniciativa de la Medicina de Precisión» como un nuevo proyecto destinado a generar las evidencias

científicas necesarias para trasladar la medicina personalizada a cada paciente en la práctica clínica médica y odontológica.

Sabemos que la enfermedad periodontal es un foco generador de enfermedades y en un solo fenotipo, la enfermedad periodontal es multifactorial, controlado por múltiples genes. Los análisis de integración de los fenotipos-genotipos de las enfermedades y el empleo innovador de los catálogos GWAS (*Genome-Wide Association*)²⁹⁻³¹ prueban el principio para examinar el papel de un solo gen o un solo polimorfismo³² para enfocar el papel de las enfermedades orales con las enfermedades sistémicas en una aplicación de la medicina y odontología personalizadas y transdisciplinarias.

La patogénesis de las enfermedades periodontales es probablemente impulsada por docenas de genes expresados en respuesta a la infección microbiana, por lo que resulta interesante analizar el papel de los múltiples genes que intervienen en el desarrollo de las enfermedades,^{33,34} basados en la identificación e interacción de los tres factores de

riesgo genómicos. De igual forma, será predecible reconocer y medir los biomarcadores salivales o sanguíneos que pueden ser monitores en tiempo real de la actividad de la enfermedad en cada paciente.

Los resultados de esas investigaciones pueden mejorar nuestra capacidad como profesionales para identificar riesgos y examinar científicamente qué tan exitosos serán los tratamientos que se realizan, especialmente cuando consideramos que los tratamientos se aplican a individuos susceptibles al menos a una enfermedad.³⁵

El control de *biofilm* también es un proceso de precisión; recomendar el uso de hilo dental es impersonal, las evidencias muestran que los cepillos interdetales (IDBS) han demostrado mayor eficacia en la reducción de placa e inflamación, mientras que el hilo dental no tiene suficiente evidencia de su eficacia en individuos con periodontitis, excepto para sitios de gingivitis o en salud periodontal, donde un cepillo interdental no pasará a través de la zona interproximal. Cada zona tiene un espacio, y cada espacio, una técnica.³⁶

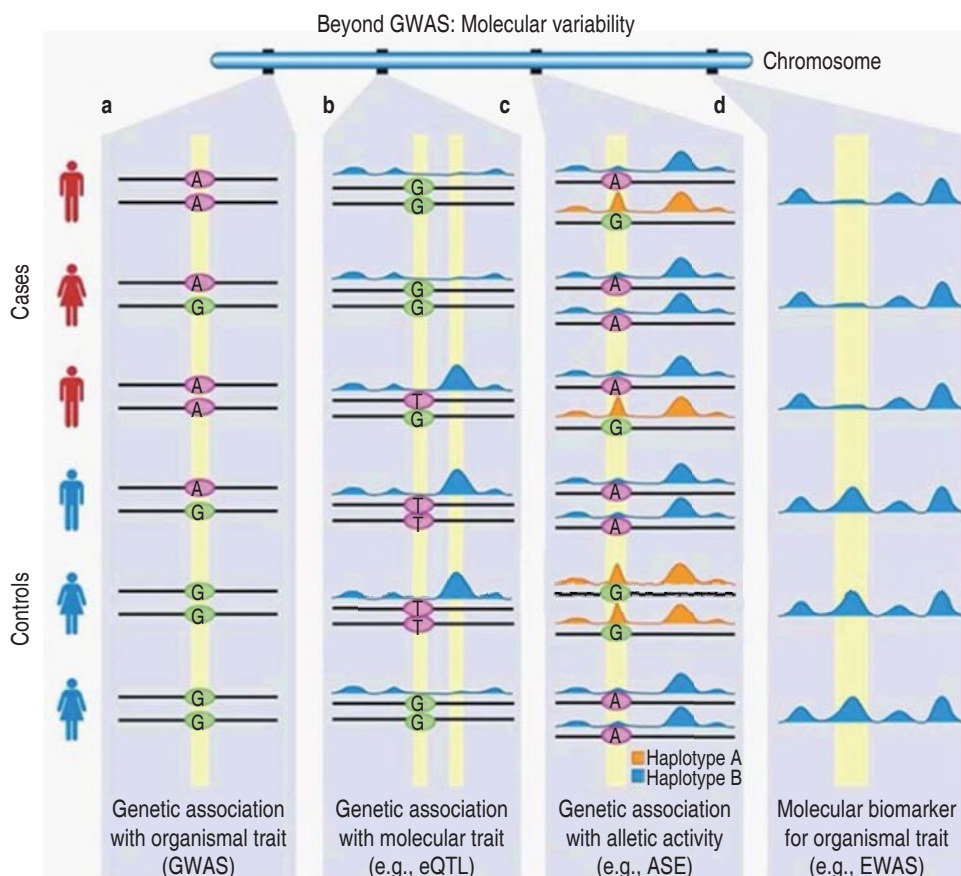


Figura 6.

Los GWAS prueban el principio de examinar la variabilidad existente en un solo gen para relacionarse con diversas enfermedades.

DISCUSIÓN

Actualmente está bien establecido que las enfermedades periodontales son predominantemente una infección bacteriana que implica la formación de placa y la organización de un *biofilm* microbiano. Algunos de los principales patógenos periodontales identificados del microbioma subgingival tienen alto potencial de virulencia y se asocian fuertemente con la etiología y la patogénesis de una periodontitis. Los estudios sobre el microbioma subgingival están en marcha, y la identificación continua de patógenos periodontales no descritos anteriormente, es el resultado probable de los avances en los estudios actuales sobre el microbioma humano.

Ahora entendemos que el *biofilm* es una disbiosis que causa la reacción en cadena patogénica de las gingivitis y periodontitis, donde proliferan en sitios específicos comunidades polimicrobianas patógenas muy complejas y resistentes a los agentes antimicrobianos y a los mecanismos de defensa alterados del hospedero susceptible.

Una de las formas para cumplir con los principios de la medicina de precisión es incluir a los factores que están involucrados en la tríada genómica, particularmente, el epigenoma humano. Actualmente, no podemos cambiar el código genético, pero sí podemos cambiar los efectos epigenéticos como determinantes que activan y desactivan los genes de susceptibilidad.

El epigenoma está influenciado por factores ambientales, el tabaquismo, el ejercicio, la dieta y alimentación, o la sola exposición a determinados productos químicos o medicamentos; incluso, el mismo *biofilm* puede ser precursor de cambios epigenéticos, por lo que los avances en esta área aportarán información muy valiosa que seguirá definiéndose para una mejor precisión médica.

La prevención estratégica requiere de precisión y los pacientes requieren educación para promover la prevención. La entrevista motivacional es un proceso para modificar conductas y hábitos que tuvieron apego a la enfermedad. El control de *biofilm* requiere de precisión para la eliminación. Cuando el individuo modifica lo que sabía y hacía, aprende y previene. El sujeto que realiza una higiene con precisión elimina mejor el *biofilm*, mejora el pronóstico y disminuye el riesgo de enfermedad.

CONCLUSIÓN

La periodontitis es una enfermedad multifactorial en la que están implicados factores de riesgo microbianos, estilo de vida y factores genéticos.

Es imperativo cambiar los planes tradicionales de tratamientos enfocados a tratar sólo las secuelas con limitada prevención terciaria. Habrá que aplicar los nuevos conceptos sobre los factores de riesgo y utilizar las evidencias actuales para apoyar la identificación del perfil de riesgo para cada paciente a fin de adoptar las estrategias de prevención primarias y secundarias con un tratamiento oportuno enfocado a cada tipo de enfermedad periodontal y en cada tipo de persona susceptible.

Actualmente entendemos que la periodontitis es una respuesta inmunoinflamatoria del huésped susceptible y que expresa clínicamente una destrucción de los tejidos óseos y conectivos que soportan a los dientes. La evaluación de riesgos en relación con el diagnóstico y tratamiento de las gingivitis, periodontitis y peri-implantitis debe tomar en cuenta las aplicaciones clínicas para incorporar a la práctica diaria los tratamientos basados en los nuevos principios moduladores de la medicina personalizada.

REFERENCIAS

1. Axelsson P. Role of genetic and hereditary factors. In: Diagnosis and risk prediction of periodontal diseases. Carol Stream, IL: Quintessence; 2002; pp. 146-163.
2. Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. J Clin Periodontol. 1981; 8: 239-248.
3. Van Dyke TE, Sheiresh D. Risk factors for periodontitis. J Int Acad Periodontol. 2005; 7: 3-7.
4. Fontana M, Zero DT. Assessing patients' caries risk. J Am Dent Assoc. 2006; 137: 1231-1239.
5. Ito A, Hayashi M, Hamasaki T, Ebisu S. Risk assessment of dental caries by using classification and regression trees. J Dent. 2011; 39: 457-463.
6. Ito A, Hayashi M, Hamasaki T, Ebisu S. How regular visits and preventive programs affect onset of adult caries. J Dent Res. 2012; 91 (7 Suppl): 52S-58S.
7. Zerón A. Genoma, microbioma y epigenoma humano. Una visión contemporánea de la tríada ecológica. Rev ADM. 2014; 71 (4): 162-170.
8. Armitage GC. Learned and unlearned concepts in periodontal diagnostics: a 50-year perspective. Periodontol 2000. 2013; 62 (1): 20-36.
9. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. Periodontol 2000. 2013; 62 (1): 59-94.
10. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. J Clin Periodontol. 2005; 32 Suppl 6: 7-15.

11. Kye W, Davidson R, Martin J, Engebretson S. Current status of periodontal risk assessment. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12 (3 Suppl): 2-11.
12. Gomez RS, Dutra WO, Moreira PR. Epigenetics and periodontal disease: future perspectives. *Inflamm Res.* 2009; 58 (10): 625-629.
13. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9 (3): 248-266.
14. Lavu V, Venkatesan V, Rao SR. The epigenetic paradigm in periodontitis pathogenesis. *J Indian Soc Periodontol.* 2015; 19 (2): 142-149.
15. Ishida K, Kobayashi T, Ito S, Komatsu Y, Yokoyama T, Okada M et al. Interleukin-6 gene promoter methylation in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2012; 83 (7): 917-925.
16. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84 (1): 84-93.
17. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol.* 1994; 65: 468-478.
18. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71 (11): 1699-1707.
19. Newman MG, Kornman KS, Holtzman S. Association of clinical risk factors with treatment outcomes. *J Periodontol.* 1994; 65: 489-497.
20. Lamters IB, Smith QT, Celenti RS, Singer RE, Grbic JT. Development of a risk profile for periodontal disease: microbial and host response factors. *J Periodontol.* 1994; 65: 511-520.
21. Baehni P, Giovannoli JL. Patient profile and decision-making in periodontal practice. *Periodontol 2000.* 2004; 36: 27-34.
22. Van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, van der Weijden GA et al. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 540-548.
23. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol.* 1994; 65 (5 Suppl): 468-478.
24. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71 (11): 699-707.
25. Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 (Suppl. 16): S59-S70.
26. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health & Preventive Dentistry.* 2004; 1: 7-16.
27. Page RC, Krall EA, Martin J, Mancil L, Garcia RI. Validity and accuracy of a risk calculator in predicting periodontal disease. *JADA.* 2002; 133: 569-576.
28. Giannobile WV, Braun TM, Caplis AK, Doucette-Stamm L, Duff GW, Kornman KS. Patient stratification for preventive care in dentistry. *J Dent Res.* 2013; 92 (8): 694-701.
29. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA.* 2008; 299 (11): 1335-1344.
30. Chandra A, Mitry D, Wright A, Campbell H, Charteris DG. Genome-wide association studies: applications and insights gained in Ophthalmology. *Eye (Lond).* 2014; 28 (9): 1066-1079.
31. Leslie R, O'Donnell CJ, Johnson AD. GRASP: analysis of genotype-phenotype results from 1390 genome-wide association studies and corresponding open access database. *Bioinformatics.* 2014; 30 (12): i185-94.
32. Eicher JD, Landowski C, Stackhouse B, Sloan A, Chen W, Jensen N et al. GRASP v2.0: an update on the Genome-Wide Repository of Associations between SNPs and phenotypes. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43 (Database issue): D799-804.
33. Feng P, Wang X, Casado PL, Küchler EC, Deeley K, Noel J et al. Genome wide association scan for chronic periodontitis implicates novel locus. *BMC Oral Health.* 2014; 14: 84.
34. Shimizu S, Momozawa Y, Takahashi A, Nagasawa T, Ashikawa K, Terada Y et al. Genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population. *J Dent Res.* 2015; 94 (4): 555-561.
35. Van Dyke TE. Commentary: periodontitis is characterized by an immuno-inflammatory host-mediated destruction of bone and connective tissues that support the teeth. *J Periodontol.* 2014; 85 (4): 509-511.
36. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 Suppl 16: S1-4.

Correspondencia:

Dr. Agustín Zerón

E-mail: periodontologia@hotmail.com