

PERIODONTITIS EN FAMILIAS SUSCEPTIBLES: ¿FACTORES GENÉTICOS O MEDIOAMBIENTALES?

PERIODONTITIS IN SUSCEPTIBLE FAMILIES: GENETIC OR ENVIRONMENTAL FACTORS?

de la Rosa Samper Helga Caridad. Facultad de Estomatología de La Habana/ Master en Atención de Urgencias en Estomatología. Especialista de Segundo Grado en Periodoncia/ La Habana, Cuba/ helgasamper@gmail.com

Portal Fernández Elizabeth. Clínica Estomatológica Elpidio Berovides/ Especialista de Primer Grado en Periodoncia/ La Habana, Cuba/ elizabethportalfernandez@gmail.com

Lazaga Leiva Lianet. Policlínico Leonilda Tamayo Matos/ Especialista de Primer Grado en Periodoncia/ Isla de la Juventud/ Cuba/ lianetlazagaleyva@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La periodontitis constituye un proceso inmunoinflamatorio crónico, el cual afecta la encía y se extiende al ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular, con manifestaciones como la presencia de bolsas periodontales, la pérdida de la inserción clínica y la destrucción ósea. **Objetivo:** describir el comportamiento genealógico, clínico y epidemiológico de la periodontitis, así como comprobar la presencia de agregación familiar para la periodontitis en las familias estudiadas. **Método:** Estudio analítico de casos y controles, en la Facultad de Estomatología de La Habana, durante marzo del 2019 a marzo del 2022, con muestra de 20 familias en el grupo casos y 20 familias en el grupo control. Se obtuvo información mediante entrevista, revisión documental, observación y confección de árboles genealógicos. Se utilizaron variables sociodemográficas, grado de parentesco, el estado periodontal, los factores acumuladores de placa, la higiene bucal y fuerzas oclusales traumáticas. Se aplicaron parámetros estadísticos a los resultados obtenidos representándose en tablas y gráficos. **Resultados:** En la muestra predominó el sexo masculino y la periodontitis en estadios III grado B, la enfermedad se presentó en familiares de primer grado de consanguinidad y aunque se observaron otros factores comunes estudiados como las fuerzas lesivas y la caries no ocurrió en todos los casos con idéntica condición periodontal. **Conclusiones:** Es posible la existencia de polimorfismos genéticos en estas familias que hacen susceptibles de padecer periodontitis a aquellos miembros que los hereden.

Palabras clave: Agregación familiar en periodontitis, genética y periodontitis

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis constitutes a chronic inflammatory process, which affects the gum and extends to the periodontal ligament, alveolar bone and root cement, with manifestations such as the presence of periodontal pockets, loss of clinical attachment and bone destruction. **Objective:** To describe the genealogical, clinical and epidemiological behavior of periodontitis, as well as to verify the presence of familial aggregation for periodontitis in the families studied. **Method:** Analytical study of cases

and controls, at the Faculty of Dentistry of Havana, during March 2019 to March 2022, with a sample of 20 families in the case group and 20 families in the control group. Information was obtained through interviews, documentary review, observation and preparation of family trees. Sociodemographic variables, degree of relationship, periodontal status, plaque accumulating factors, oral hygiene and traumatic occlusal forces were used. Statistical parameters were applied to the results obtained and represented in tables and graphs. **Results:** The male sex predominated in the sample and periodontitis in stages III grade B, the disease occurred in first-degree relatives of consanguinity and although other common factors studied such as injurious forces and caries were observed, it did not occur in all cases with identical periodontal condition. **Conclusions:** It is possible the existence of genetic polymorphisms in these families that make those members who inherit them susceptible to suffering from periodontitis.

Keywords: Familial aggregation in periodontitis, genetics and periodontitis

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Periodontales Inflamatorias Crónicas comprenden un grupo de enfermedades cuya etiopatogenia se basa en mecanismos inflamatorios e inmunes ante la agresión bacteriana que afectan el periodonto de protección e inserción, pasando desde los estadios más leves como la gingivitis, hasta los más graves como las periodontitis.¹

La periodontitis constituye un proceso inflamatorio crónico, el cual afecta la encía y se extiende al ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular con manifestaciones como la presencia de bolsas periodontales, la pérdida de la inserción clínica y la destrucción ósea. Es considerada la más común entre las enfermedades que afectan el periodonto de inserción.^{1,2}

Se considera que la periodontitis es de etiología multifactorial, constituyendo un proceso de causalidad compleja que conjuga, factores microbiológicos, los derivados de la respuesta del hospedero y aquellos que aporta el medio ambiente. El estado de salud o enfermedad dependerá, por tanto, de la relación existente entre la presencia de una microbiota subgingival disbiótica y la respuesta inmune del hospedero frente a este desafío microbianomodulada por algunos factores o determinantes de riesgo intrínsecos y extrínsecos.³

Este concepto de etiopatogenia aceptado en la actualidad, continúa siendo un reto para la comunidad científica, pues sus múltiples aristas no dilucidadas, por diversas causas, suponen áreas de desconocimiento que empañan el pronóstico y tratamiento a determinados pacientes.

Un ejemplo de esto es el padecimiento por parte de algunos pacientes de una periodontitis leve por mucho tiempo o toda la vida mientras que otros pasan a estados moderados o severos de manera rápida, en ocasiones casi imperceptible como es el caso de las periodontitis agresivas a edades tempranas de la vida.^{4,5}

Esto demuestra una variabilidad individual cuya susceptibilidad está influenciada por diversos factores entre los que se pueden mencionar el tabaquismo y la diabetes mellitus. La genética, como un determinante de riesgo, aunque se ha estudiado desde hace algún tiempo no ha logrado igual esclarecimiento de los mecanismos que

intervienen en la patogenia. Está claro que la destrucción periodontal, en algunos casos con patrones similares de pérdida ósea, en una misma familia e incluso a través de varias generaciones de una familia se han venido apreciando desde hace muchos años.^{5,6}

Se han publicado modelos de etiopatogenia que hacen referencia a las bacterias específicas, a los factores epigenéticos y sus antígenos como los iniciadores de la enfermedad periodontal y otros que incluyen la proteómica, la epigenética y describen cómo las bacterias pueden modular sus genes y también modular los genes que se expresan de forma local en los tejidos periodontales, desde el antígeno hasta la modulación y la expresión genética del hospedero, lo que explica por qué unos sitios desarrollan periodontitis mientras que otros no y también las diferencias de la aparición de la misma entre individuos y sus diversos grados de severidad.^{4,7,8}

Los estudios de epidemiología genética y de las poblaciones a partir del proyecto genoma humano han determinado que enfermedades clasificadas como crónicas no transmisibles evidencian la presencia de genes determinantes para su desarrollo, con un componente hereditario complejo, con influencia de fenómenos ambientales y que no siguen los patrones clásicos de herencia.^{8,9}

En vista de sus causas y patogenia complejas, las variaciones en el número o combinación de los genes que controlan el desarrollo de los tejidos periodontales o la competencia de los sistemas inmunológicos, aportan susceptibilidad al individuo, y es su interacción con factores ambientales (microorganismos, deficiente higiene bucal, factores acumuladores de biofilm, entre otros) lo que determina la expresión del fenotipo.^{10,11}

Es probable que la mayoría de las periodontitis estén asociadas con múltiples genes modificadores (poligénica), los cuales pueden no ser iguales en poblaciones étnicamente diferentes.¹⁰

Los avances científicos en la Periodoncia hacen necesario la adquisición y profundización constante de conocimientos, lo cual garantiza un mejor desempeño en nuestra profesión que se traduce a su vez en una atención periodontal individualizada y de calidad. La genética como factor de riesgo de las periodontitis constituye aún un campo ávido de exploración, si bien es cierto que el devenir histórico de la etiopatogenia de estos procesos ha demostrado la susceptibilidad individual a esta enfermedad.

Con el **objetivo** de describir el comportamiento genealógico, clínico y epidemiológico de la periodontitis, así como comprobar la presencia de agregación familiar para la periodontitis en las familias estudiadas, se realiza este trabajo como parte inicial de un proyecto de mayor alcance futuro en el estudio epidemiológico de esta enfermedad.

MÉTODOS

En la Facultad de Estomatología de La Habana, en el período comprendido entre marzo del 2019 a abril del 2022, se realizó un estudio analítico de casos y controles. El universo de estudio estuvo constituido por los pacientes diagnosticados con periodontitis atendidos en la clínica de Periodoncia y al aplicar un muestreo no

probabilístico donde debieron cumplir criterios de selección y exclusión, la muestra quedó conformada por 20 pacientes y sus familias, correspondientes al grupo casos.

Los controles fueron seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple a partir de un universo conformado por apareamiento con los casos a razón 1:1, teniendo en cuenta la edad (con una variación de dos años respecto al caso), el sexo, color de la piel, residencia en la misma área geográfica que los casos; dispuestos a participar y buscando que estuviesen expuestos a las mismas condiciones medioambientales, con óptimas condiciones psicósomáticas para responder al cuestionario y precisando que no fuesen parte de la familia de los casos. El criterio de selección se basa además en la presencia de un periodonto sano o con gingivitis leve según el índice periodontal de Russell.

Criterios de selección de los pacientes: Pacientes con diagnóstico de periodontitis moderada o severa, localizada o generalizada y con grado de progresión A, B o C, con historia clínica completa y estudio radiográfico de los dientes presentes (al menos 6 dientes), residentes en La Habana, atendidos en dicha clínica, por los integrantes del equipo de investigación y que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio, lo cual quedó recogido de forma oral y escrita.

Criterios de exclusión para pacientes: Pacientes con tratamiento con anticonvulsivos, antihipertensivos y/o bloqueadores de los canales de calcio productores de agrandamiento gingival. Pacientes con factores de riesgo como tabaquismo, diabetes mellitus o con antecedentes familiares de la misma. Pacientes con periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas o embarazadas.

Criterios de exclusión de individuo control: Pacientes con salud periodontal que presentaron periodontitis anteriormente y fue tratada con éxito. Pacientes con factores de riesgo como tabaquismo, portadores de diabetes mellitus o con antecedentes familiares de esa enfermedad o embarazadas.

Criterio de salida: Individuos que no desearan continuar en la investigación, fueran casos o controles. Familiares que una vez diagnosticados con periodontitis no asistieron a realizarse las radiografías. Individuos del grupo control que fueran diagnosticados con periodontitis durante la investigación.

Procedimiento: Para la obtención de la información se aplicó la entrevista, la revisión documental y la observación, incluyendo procedimientos de diagnóstico periodontal. Los datos necesarios para dar salida a los objetivos se tomaron del árbol genealógico y de un formulario confeccionado según las variables clínico-epidemiológicas a investigar.

Primeramente se seleccionaron los pacientes correspondientes al grupo casos, mediante una revisión documental de la historia clínica con interrogatorio y examen físico completo. A los mismos se les aplicó una entrevista semiestructurada a partir de un cuestionario elaborado al efecto. El modelo de entrevista fue empleado en investigaciones anteriores.^{12,13} diseñados por los autores a partir de criterios epidemiológicos y genéticos los cuales se adaptaron, validaron por tres especialistas (uno de la especialidad de Higiene y Epidemiología, uno de Genética y uno de Periodoncia) y a partir del modelo oficial de entrevista genética diseñado y aplicado por el Centro Nacional de Genética Médica para la confección del árbol genealógico.¹⁴

En los individuos del grupo control se aplicó la entrevista según los mismos principios que en el grupo casos y el examen bucal para reconocer la ausencia de periodontitis.

Para estudiar el comportamiento genealógico se buscó información y evidencias de haber padecido la enfermedad entre los familiares de primer, segundo y tercer grado de parentesco, mediante la elaboración del árbol genealógico a cada familia (10 familias en el grupo casos y 10 familias en el grupo control), teniendo en cuenta al menos 4 generaciones.

Los datos se incorporaron a un formulario confeccionado según las variables clínico-epidemiológicas a investigar: edad, sexo, parentesco (de acuerdo al parentesco con el paciente), estado periodontal en las familias, periodontitis, antecedente patológico familiar, higiene bucal, presencia de fuerzas lesivas y caries.

Procesamiento estadístico: El tratamiento de la información se realizó con el paquete estadístico SPSS 21.0. Para el análisis estadístico se emplearon medidas de resumen para datos cualitativos: frecuencias absolutas y relativas, así como el cálculo de odds ratio.

Consideraciones éticas generales con relación al estudio: El estudio está justificado desde el punto de vista ético, ya que el mismo, cumplió con lo establecido en la Declaración de Helsinki, última versión correspondiente a la Asamblea General de Edimburgo, Escocia, de octubre del 2000. Este protocolo fue revisado y evaluado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por un comité científico y de ética.

RESULTADOS

En la investigación se indagó acerca de los antecedentes de periodontitis en 170 familiares de los casos y 172 familiares de los controles.

La **tabla 1** muestra la distribución genealógica de la enfermedad en ambos grupos, de acuerdo al grado de parentesco con el caso índice, es decir, el individuo considerado como caso o control en cada grupo. Se presentó un total de 62 familiares con periodontitis en el grupo casos y 46 en el grupo control. El grupo casos muestra que para 69 familiares de primer grado de parentesco, 35 presentaron periodontitis (50,7 %) y entre los de segundo grado, de 97 familiares, 26 para un 23,7% y en el III grado de parentesco el 25 % de los familiares. En el grupo control, de un total de 80 individuos con primer grado de parentesco, 20 se reportaron con periodontitis (25 %) y en los de segundo grado 22, lo que representa el 26,8% del total y en el III grado el 22,2 % de los familiares.

Tabla 1: Distribución genealógica de la periodontitis en los grupos estudiados

Familiares afectados con periodontitis según grado de parentesco con el caso índice	Casos		Controles	
	Frecuencia Absoluta	Porcentaje	Frecuencia Absoluta	Porcentaje
Familiares de I grado (total)	69	100	80	100
Madre/ Padre	23	33.3	15	18.7
Hermanos	10	14.4	5	6.2
Hijos	2	2,8	-	-
Total	35	50,7	20	25
Familiares de II grado (total)	97	100	82	100
Abuelas/ abuelos	16	16.4	15	18.2
tíos/ tías	10	10.3	6	7.3
Sobrinas/ sobrinos	-	-	1	1.2
Total	26	23.7	22	26.8
Familiares de III grado (total)	4	100	18	100
Bisabuelos	1	25	4	22.2
Total	1	25	4	22.2

Caso índice: Individuo afectado o caso, e individuo no afectado o control

Dentro de este grupo total de familiares incluidos en los árboles genealógicos, algunos se pudieron examinar y aquellos que cumplieron con los criterios para el examen bucal se incluyeron en el estudio para el cumplimiento de algunos aspectos de los objetivos, como la distribución epidemiológica, clínica de la periodontitis y la presencia de factores modificadores del medio, aspectos que solo se pueden describir si se examinan los familiares.

A continuación se muestran datos en tablas de los pacientes examinados, que resultaron un total de 72 para el grupo casos (37 sin periodontitis y 35 con periodontitis) y 72 para el grupo control (41 sin periodontitis y 31 con periodontitis).

Tabla 2: Estadios de la periodontitis de familiares examinados según grados de parentesco

Grado de Parentesco	Estadios de la Periodontitis											
	Casos						Controles					
	II		III		IV		I		II		III	
	FA	P	FA	P	F A	P	FA	P	FA	P	FA	P
Grado I	9	16,6	14	25.9	6	11.1	-	-	10	16.6	12	20
Grado II	1	6.6	5	33.3	-	-	1	8.3	5	41.6	3	25
Grado III												
Total	10	13.8	19	26.3	6	8.3	1	1.3	15	20.8	15	20.8

FA: frecuencia absoluta P: porcentaje

La distribución de familiares examinados de ambos grupos según grados de parentesco y gravedad de la se aprecia en la **tabla 2**. Se diagnosticaron 35 personas del grupo casos con periodontitis (48.6%). En el estadio II (periodontitis moderada) se

encontraron 10 familiares (13,8%), en el III (periodontitis severa) 19 familiares (26,3%) y en el IV (periodontitis avanzada) 6 para un 8,3%. El mayor valor se ubica en el estadio III de periodontitis (periodontitis severa) 19 familiares (26,3%) y dentro de estos, aquellos con primer grado de parentesco (14 para un 25,9%).

En el grupo control predominó el estadio II y III de la periodontitis con igual frecuencia, 15 familiares para un 20,8% y dentro de este grupo aquellos con primer grado de parentesco en 10 (16,6%) con estadio II y 12 (20%) con estadio III.

La caracterización sociodemográfica arroja resultado en cuanto a la edad, sexo y color de la piel. En cuanto a la distribución por grupos de edad prevaleció en el grupo casos los familiares con periodontitis comprendidos entre 61-70 años con un total de 10 para un 13,8%, y en el grupo control el grupo entre 51-60 con 9 pacientes para un 12,5%. En la muestra se presenta mayor frecuencia de mujeres en ambos grupos con y sin periodontitis. En aquellas con periodontitis se presentan 21 (29,1%) en el grupo casos y 20 (27,7%) en el grupo control. En cuanto al color de la piel en ambos grupos predominan los individuos blancos sin periodontitis, 17 en el grupo casos para un 23,6% y 14 en el grupo control (19,4%).

La distribución de los familiares examinados en los grupos estudiados con relación a la periodontitis según extensión y el grado según fenotipo (depósitos de biopelícula en relación a los niveles de destrucción), se observó en el grupo casos un predominio de familiares con periodontitis localizada y grado B representado por un 22,2% (16) y un 47,2% (34) respectivamente. En el grupo control prevaleció la forma generalizada con un 23,6% para un total de 17 familiares con este tipo de periodontitis según extensión, y el grado B fue el predominante (31 familiares) representando un 43%.

La **tabla 3** muestra los factores modificadores del medio bucal en los familiares en casos y controles, con y sin periodontitis; evidenciándose la prevalencia de los factores higiene bucal deficiente, muy deficiente y factores acumuladores de placa; principalmente sarro y restauraciones dentarias inadecuadas, afectando al 100% de los familiares con periodontitis, tanto en el grupo casos como en el grupo control, para un total de 35 y 31 familiares respectivamente. Estos factores también mostraron altos valores en la población sin periodontitis, siendo la higiene bucal deficiente en los casos de un 89,1% y en los controles de un 75,6%.

Tabla 3: Factores modificadores del medio bucal en los familiares de casos y controles

Factores modificadores	Casos				Controles			
	Sin periodontitis		Con periodontitis		Sin periodontitis		Con periodontitis	
	FA	P	FA	P	FA	P	FA	P
Higiene bucal deficiente	33	89.1	35	100	31	75.6	31	100
Acumuladores de placa	31	83.7	35	100	23	56	30	96.7
Fuerzas oclusales traumáticas	10	27	13	37.1	4	9.7	15	48.3

FA (Frecuencia absoluta) % (Porcentaje) SP (sin periodontitis) P (con periodontitis)

Esta **tabla 4** describe la cantidad de familiares de casos y controles según su padecimiento de periodontitis, a punto de partida de la cual se realiza el análisis de agregación familiar para la periodontitis. De un total de 170 familiares en el grupo casos 62 presentaban la enfermedad y en los controles de 172 familiares 44 se diagnosticaron con periodontitis.

El cálculo de OR expresó un valor de 1,67 lo que se significó que la enfermedad es 1,6 veces más frecuente en los familiares de casos que en los familiares de los controles, con intervalo límite de confianza entre 1,05 y 2,65. Estadísticamente muestra asociación significativa entre las variables y existencia de agregación familiar para la periodontitis entre los familiares de los casos.

Tabla 4: Análisis de agregación familiar en la periodontitis.

Familiares	Casos	Controles	Total
Con periodontitis	62	44	106
Sin periodontitis	108	128	236
Total	170	172	342

OR: 1.67 IC [1,05OR 2.65]

El análisis de la agregación familiar según proporción de genes en común que compartan los familiares afectados con el caso índice se muestra en la **tabla 5**. La proporción de genes en común es otra forma de representar los grados de parentesco, siendo el primer grado los que comparten 50 % de los genes y los de segundo grado el 25 %, representado en la tabla como 0,50 y 0,25 respectivamente.

En la misma se aprecia que para familiares de primer grado afectado, con el que se comparten el 50 % de los genes, resultó en asociación, de manera que la periodontitis es 2,66 veces más frecuente en los familiares de I grado de parentesco de casos que en los controles. En los familiares que comparten 25 % de genes no se obtuvieron resultados de asociación entre familiares con este grado de parentesco y la periodontitis.

Tabla 5: Análisis de la agregación familiar según proporción de genes en común que compartan los familiares afectados con el caso índice

Proporción de genes en común	Familiares reportados con periodontitis		OR [IC]
	Grupo Casos	Grupo Control	
0,50	35	20	2.66 [1,26 OR 5.61]
0,25	26	22	0,39 [0.09 OR 1.64]
0,12	1	2	1,000 [0,062 OR15,988]

Para realizar el análisis de agregación familiar, además de los individuos a los que se les realizó examen bucal, se incluyeron a los familiares de estos con antecedentes de periodontitis, cuya información se obtuvo durante la confección del árbol genealógico y la entrevista con los miembros de cada familia que se pudieron contactar. El estudio de agregación familiar clásico se realiza con la información brindada por los integrantes de la familia en cuanto al padecimiento de la enfermedad que se estudia. En algunos

casos se pudo entrevistar familiares de edad avanzada que no se pudieron integrar como parte del grupo examinado pues eran portadores de prótesis. En el caso de los no examinados e incluidos en el estudio se presentaron diversas causas como, defunción, salida del país, estancia en otra provincia, entre otras. Estos datos se tomaron a partir de una anamnesis profunda, donde lo más relevante fue la palabra del encuestado, teniendo la mayor certeza posible de la presencia de periodontitis en su familiar (movilidad dentaria evidente, extracción dentaria por movilidad, tratamiento periodontal por movilidad dentaria); sin olvidarse del sesgo de memoria que pudo presentarse.

La agregación familiar para la periodontitis en este grupo de familias, sobre todo con respecto a los familiares con primer grado de parentesco, nos revela una transmisión vertical de la enfermedad en este grupo, lo cual puede ser por transmisión de un polimorfismo genético que aporta susceptibilidad a este padecimiento entre sus miembros, o a que se compartan factores ambientales de diversa índole como la deficiente higiene bucal. A partir de estos resultados se suscitan otros tipos de estudios genéticos como los de asociación y ligamiento para determinar la presencia del factor genético y el tipo de polimorfismo implicado.

CONCLUSIONES

Se diagnosticaron 62 familiares afectados por periodontitis en el grupo casos y 44 en el control, predominando los familiares de primer grado de parentesco. Predominó el grupo de edad entre 61-70 en los familiares con periodontitis del grupo casos y de 51-60 en los controles, el color de piel blanca así como el sexo femenino en ambos grupos familiares con periodontitis. Prevalció la periodontitis de estadio III y grado B en los familiares afectados en ambos grupos, la forma localizada en el grupo casos, y en el grupo control la generalizada. Los factores modificadores del medio bucal predominantes fueron la higiene bucal deficiente muy deficiente y los acumuladores de placa. Se demostró agregación familiar para la periodontitis en los familiares en estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newman MG, Takei HH, Klokkevold FR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 12na ed. China: Elsevier Saunders; 2015.
2. Colectivo de autores. Compendio de Periodoncia. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
3. Vargas Casillas AP, Yañez Ocampo BR, Monteagudo Arrieta CA. Periodontología e Implantología. 2da ed. Ciudad de Mexico: Médica Panamericana; 2022
4. Rodrigo-Gómez D, Oteo-Calatayud A, Alonso-Rosado A, Bascones-Martinez A. El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis. I: evidencias científicas de la asociación entre periodontitis y genética. Avances en Periodoncia [Internet]. 2007 [citado el 2 marzo del 2019]; 19(2). Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/28205828>.

5. Diaz-Daza A, Rubia-Gómez R, San Martín- Galindo L. Susceptibilidad genética y Enfermedad periodontal. Revista Europea de Odontoestomatología [Internet]. 2018 [citado el 6 de abril del 2019]; 14(56). Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=294>.
6. Verdecia Sanchez Y, Puebla Pérez ZE, Vega labrada C. Conexión entre enfermedad periodontal y genética. Revisión bibliográfica. MULTIMED [Internet]. 2015 [citado el 2 de marzo del 2019]; 19(5). Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/452>
7. Nava Rivera LE, Vázquez Maya LE, Medina García A, Macías Castillo F, Suárez-Romero JF, Sharara Núñez AI, et al. La Epigenética y su relación con enfermedades crónico-degenerativas. Rev RMT [Internet]. Diciembre 2016 [citado feb 2022];8(2):[aprox. 8p.]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/320456778>
8. Schäfer AS, Velden U, Laine ML, Loos BG. Susceptibilidad genética a la periodontitis: nuevos conocimientos y desafíos. En: Lindhe J, Lang NP. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 6^{ta} ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 290-310.
9. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados. Rev Finlay [Internet]. 2020 [citado dic 2021]; 10(2):[aprox. 9p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000200151&lng=en
10. Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in earlyonset periodontitis. J Periodontol. 1994 Jun; 65(6): 623-30.
11. Moreno Caicedo LF, Amaya Sánchez S, Cruz Olivo EA. Factores de riesgo, modificables e inmodificables de la periodontitis crónica: revisión narrativa. Rev Univ Odontol [internet]. 2018; 37(79): [aprox. 8p.] Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo37-79.frmi>
12. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Agregación familiar en individuos con hipertensión arterial esencial y factores de riesgo. Rev Finlay [Internet]. 2020 [citado dic 2021];10(4):[aprox. 10p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000400363&lng=en.
13. Centro Nacional de Genética Médica. Manual de normas y procedimientos. Servicios de Genética Médica en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
14. Lardoeyt Ferrer R. Consanguinidad y endogamia. En: Fundamentos de genética médica poblacional. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 178-201.