

**Modelos predictivos para enfermedades complejas***Predictive models for complex diseases*

Mabel Brunotto1, Ana María Zarate1

**Resumen**

Las Enfermedades Complejas No Transmisibles (ECNT) son las principales causas de muerte en el mundo, produciendo más muertes cada año que todas las otras causas combinadas. De acuerdo a los datos disponibles aproximadamente el 80% de las muertes por ECNT se producen en países de bajos y medianos ingresos. Sin embargo, las muertes causadas por ECNT podrían evitarse si se implementaran programas de prevención y diagnóstico temprano. El desafío que representan los fenotipos multifactoriales es lograr una estrategia válida de identificación de individuos de riesgo en la población. Estas estrategias pueden estar orientadas al monitoreo poblacional o a la generación de modelos predictivos causales para detección temprana, interpretando las causas primordiales que generan la patología. El objetivo de este trabajo es describir las características de las enfermedades crónicas complejas y algunos de los métodos actuales de estudio de éstas en el área de la salud. Conclusiones. El trabajo interdisciplinario, de un equipo de profesionales de la salud pertenecientes a diversas áreas permite un adecuado abordaje de las patologías complejas. La aplicación de modelos como los gráficos de causalidad resulta una herramienta invaluable para lograr un adecuado ajuste del modelo estadístico, permitiendo introducir todos los componentes que intervienen en la dinámica salud-enfermedad. Y la mejor estrategia metodológica para las enfermedades complejas es el diagnóstico temprano y el monitoreo de grupos de riesgo y el seguimiento de terapias de pacientes diagnosticados.

**Abstract**

The Non Communicable Complex Disease (NCCD) are the leading causes of death in the world, causing more deaths each year than all other combined causes. The approximately 80% of deaths were caused by NCCD and occurred in low and middle income countries. However, NCCD deaths could be avoided by prevention programs and early diagnosis. The challenge of the multifactorial phenotypes is to achieve a valid strategy for identifying risk individuals at the population. These strategies may be addressed to screening population or generating causal predictive models for early detection, interpreting the root causes that create the condition. The aim of this paper is to describe the characteristic of complex chronic diseases and some of the current methods of study of these in the health area. Conclusions: Interdisciplinary work, a team of health professionals belonging to different areas allows for an adequate management of complex diseases. The application of graph models, such as DAG's, is a valuable tool for a better adjustment of the statistical model, which allows an appropriate correspondence with the actual health model of these illnesses. And the best methodological strategy for complex diseases is the early diagnosis and the monitoring of risk groups and therapy monitoring of patients diagnosed.

---

1Departamento de Biología Bucal. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba

Correspondencia

Prof. Dra. Mgter. Mabel N Brunotto. Biología Celular. Cátedra "A" -Departamento Biología Bucal Facultad de Odontología-UNC

Haya de la Torres s/n-Pabellón Argentina Ciudad Universitaria-CP5000- Córdoba-Argentina  
brunottomabel@gmail.com

## Introducción

Desde hace varios años, a nivel de salud pública, las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) han comenzado a ser el foco de todas las intervenciones en salud. Las ECNT son las principales causas de muerte en el mundo, produciendo más muertes cada año que todas las otras causas combinadas. De acuerdo a los datos disponibles aproximadamente el 80% de las muertes por ECNT se producen en países de bajos y medianos ingresos. Sin embargo, las muertes causadas por ECNT podrían evitarse si se implementaran programas de prevención y diagnóstico temprano. En el año 2008, 36 millones de muertes fueron causadas por ECNT, como son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y la enfermedad crónica pulmonar <sup>(1)</sup>.

Una forma de abordar estas enfermedades es a través de sistemas de vigilancia epidemiológica eficientes, entendidos como el registro y generación de bases de datos, y la inversión continuada en investigación, particularmente en los entornos con bajos recursos.

El objetivo de este trabajo es describir las características de las enfermedades crónicas complejas y algunos de los métodos actuales de estudio de éstas en el área de la salud.

## Enfermedades Complejas Crónicas

La epidemiología y genética humana han aumentado su interés por la comprensión y condiciones en las que se producen las enfermedades crónicas complejas como hipertensión, enfermedad cardiovascular, asma, condiciones psiquiátricas, cáncer, entre otras; en el desarrollo de todas ellas participan tanto factores genéticos como medio ambientales <sup>(2)</sup> (Figura 1).

Estas patologías se han incrementado en cuanto a su prevalencia y han comenzado a ser un problema de salud pública. Los avances de la técnicas en genética han contribuido, en muchos casos, a la comprensión de su etiología y a un mejor diagnóstico y adecuado tratamiento de las mismas.

Además, estudios de asociación genética han permitido describir variantes genéticas que predisponen a desarrollar algún tipo de enfermedad compleja. Los últimos estudios sugieren que existe un gran número de loci, de genes susceptibles, como base de una enfermedad compleja. Estos resultados concuerdan con el modelo

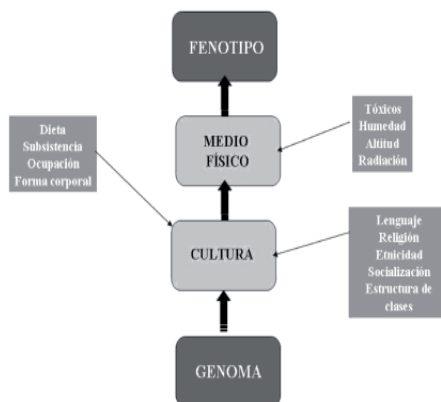


Figura 1. Elementos que interaccionan para generar una Enfermedad Compleja

poligénico sugerido hace un siglo por Fisher <sup>(3)</sup>. Además se pueden diferenciar casos esporádicos y de herencia familiar en las enfermedades complejas; siendo los casos esporádicos consistentes con el modelo de herencia poligénica <sup>(4)</sup>.

En estas patologías complejas, la interacción de los distintos factores ambientales, con la expresión de varios genes hace altamente difícil identificar el efecto aditivo o interactivo de los genes, el medio ambiente y el contexto sociocultural que disponen a la enfermedad; y consecuentemente los diagnósticos no son precisos. La identificación de variantes genéticas puede aportar conocimiento para avanzar en nuevos descubrimientos biológicos que permitan el desarrollo de biomarcadores mejorando la terapéutica y prevención de grupos de riesgo. Por otra parte la medicina actual comprende que cada individuo puede expresar un fenotipo diferencial y tiende a una medicina personalizada que optimice tanto la terapéutica como el diagnóstico y pronóstico de estas patologías en individuos con riesgo de padecerlas. La utilidad de reconocer riesgos individuales depende de la disponibilidad de estrategias metodológicas para la predicción de la enfermedad y de intervenciones preventivas o terapéuticas dirigidas a los perfiles genéticos <sup>(5)</sup> (Figura 2).

Por lo cual el desafío que representan los fenotipos multifactoriales es lograr una estrategia válida de identificación de individuos de riesgo en la

población. Estas estrategias pueden estar orientadas al monitoreo poblacional o a la generación de modelos predictivos causales para detección temprana, interpretando las causas primordiales



Figura 2. Estrategias para la prevención, el diagnóstico y la terapia de patologías complejas

## Estrategias Metodológicas

### Monitoreo

Existen tres componentes esenciales en la vigilancia de las ECNT que constituyen los parámetros fundamentales que todos los países deberían establecer y fortalecer. Ellos son: a) el monitoreo de grupos expuestos a factores de riesgo; b) monitoreo de morbilidad y de mortalidad por enfermedad; y c) las respuestas del sistema de salud frente a estas patologías <sup>(1)</sup>.

a) El monitoreo y la vigilancia de individuos en riesgo y con bajos recursos deberían ser los componentes con mayor prioridad en la atención primaria de salud. Un requerimiento crítico para el monitoreo de las ECNT en todos los países es realizar un registro confiable de la mortalidad en adultos, reforzando el registro vital y reporte de causas específicas de mortalidad.

b) Reforzar la vigilancia de la salud pública debe ser uno de los ejes primordiales que deben establecerse a nivel mundial y en cada nación. La calidad de los datos que se recogen debe estar entre los primeros puntos a ser considerados en las políticas de salud. Se deben fortalecer acciones que aumenten el registro de índices epidemiológicos mediante encuestas regulares,

a escala nacional, con métodos estandarizados, contemplando factores de riesgo; y por otra parte evaluar periódicamente la capacidad de un país para prevenir y controlar la prevalencia de ECNT. c) Así como se realizar un monitoreo de los individuos en riesgo, también debería ser monitoreada la capacidad de respuesta del sistema de salud de un país; lo cual conlleva a la necesidad de una aceleración significativa en la financiación y soporte técnico para el desarrollo de un sistema de información en salud, especialmente en países de bajos y medianos recursos <sup>(6)</sup>.

Sumado a las intervenciones de prevención de las ECNT sobre toda la población, los sistemas de salud deben hacer intervenciones individuales, esto es sobre individuos que tengan ECNT o que estén bajo riesgo de padecerlas. Evidencias de países desarrollados demuestran que dichas intervenciones pueden ser muy efectivas, eficientes y de bajo costo. Combinadas las acciones a nivel individual y de toda la población podrían salvar millones de vidas y se reduciría considerablemente el sufrimiento de personas que padecen ECNT <sup>(7, 8)</sup>.

Los pacientes con ECNT son diagnosticados, en general, cuando presentan cuadros agudos o complicaciones a lo largo de su vida; es por esto que en los países de medianos y bajos ingresos se prioriza el cuidado intensivo en instituciones de salud. Estas acciones van en desmedro de las estrategias preventivas y resultan de un costo elevado, desfavoreciendo el diagnóstico temprano que mejora las estrategias terapéuticas y permiten una mejor calidad de vida de quien padece una ECNT.

Una estrategia de acción para aumentar la detección temprana y tratamiento a tiempo de las ECNT sería promover sistemas de atención primaria de la salud.

Sin embargo existen serias deficiencias en la vigilancia y monitoreo de las ECNT. Ciertos puntos claves son necesarios de llevar a cabo para enfrentar a estas enfermedades:

1. Reforzar e integrar los sistemas de vigilancia de las ECNT en los sistemas nacionales de información sobre salud, existentes en cada país.
2. Estandarizar los indicadores básicos para cada uno de los componentes esenciales de vigilancia para que puedan ser adoptados y utilizados para el monitoreo.
3. Dar mayor prioridad a los factores de riesgo

relacionados con el comportamiento y el metabolismo en poblaciones de bajos recursos.

### 4. Monitorear infecciones asociadas con ECNT<sup>(1)</sup> Modelos de causalidad

La construcción de modelos en la planificación y evaluación de intervenciones en salud resulta una herramienta valiosa. Los modelos, frecuentemente, son utilizados para predecir el curso de los acontecimientos. En el contexto del campo de la salud pública, los modelos teóricos son construidos a fin de explicar la causalidad de los procesos biológicos, psicológicos y sociales que intervienen en el desarrollo de la enfermedad.

Los avances en la biología molecular y en los modelos estadísticos aplicados a la clínica y epidemiología han acelerado la necesidad de generar modelos antropológicos más sofisticados para evaluar la biodiversidad en las relaciones causa-efecto de la salud, humana<sup>(9)</sup>. Sin embargo en muchos casos sólo se evalúa el modelo desde una perspectiva meramente estadística, y no se tienen en cuenta para la elección del mismo los fundamentos biomédicos subyacentes que permiten la explicación de los eventos<sup>(10-12)</sup>.

En el campo de las ciencias biomédicas, sociales y del comportamiento estos avances permiten responder cuestiones centrales pertenecientes a la naturaleza de la causa<sup>(13, 14)</sup>. Siendo que el proceso de salud-enfermedad no es sólo un mero proceso biológico sino que en el desarrollo y terapéutica del mismo resultan importantes variables psicológicas, sociales y culturales que influyen generando respuestas diferenciales propias de cada individuo.

La pregunta que se podría hacer es, ¿existe la factibilidad de expresar matemáticamente la relación causal de los síntomas y la enfermedad? El primer intento de plasmar estas relaciones en una formulación matemática lo hizo Sewall Wright en 1920. El utilizó una combinación de ecuaciones y gráficas para identificar relaciones causales, dando un primer origen a la Inferencia Causal<sup>(15)</sup>. La estadística tradicional describe e infiere sobre los parámetros distribucionales a partir de una muestra. La inferencia causal requiere de dos ingredientes adicionales: a) un lenguaje científico comprensible para articular el conocimiento causal y b) una maquinaria matemática para el procesamiento de este conocimiento; de la combinación de ambos y con los datos obtenidos se obtienen conclusiones causales de un fenómeno

en estudio<sup>(16)</sup>.

Dentro de este contexto, los modelos gráficos pueden ser considerados como un conjunto de diagramas generados a partir de ecuaciones estructurales<sup>(17-19)</sup>. Estos han sido ampliamente utilizados en epidemiología a fin de representar las relaciones causales entre las variables y controlar las variables confundentes. Este modelo permite evaluar el impacto que tienen las variables en el desarrollo de una patología. Uno de los modelos más utilizados son los Gráficos Directos Acíclicos (Directed Acyclic Graph- o -DAG). Este tipo de modelo, que establece relaciones causa-efecto, facilita la evaluación de la influencia real de cada variable, permitiendo establecer programas apropiados de prevención entre las poblaciones en situación de riesgo o el examen más profundo de estudios moleculares en patologías complejas<sup>(20)</sup>.

Un DAG, está compuesto por nodos (variables) y flechas (líneas/edges). Un DAG causal es aquel en el cual las flechas pueden ser interpretadas como su relaciones causales y en las cuales todas las causas comunes de algún par de variables en el gráfico también pueden ser incluidas.

En el trabajo de Pearl<sup>(13)</sup> se hace la formalización de los DAGs, en donde se considera la representación gráfica mediante ecuaciones estructurales y cada variable es definida como una función de su padre (variable causa), contando un término de error aleatorio. Una relación (path) es una secuencia de líneas desde un nodo a una variable resultados (outcome). La gráfica es Directa Acíclica si todos las líneas son flechas, es decir no forman un ciclo. Cada ecuación estructural indica



Figura 3. Gráfico Directo Acíclico (DAG). A y Z son padres, Y representa una respuesta (hijo). Las flechas indican la relación causal entre las variables.

Este nuevo enfoque es importante porque los métodos estadísticos permiten comprender la etiología de las ECNT, al incorporar variables causales y confundentes, con el fin de desarrollar metodologías de diagnóstico y monitoreo poblacional de bajo costo <sup>(10)</sup>. La falta de avance en esta temática, probablemente se debe a la falta de integración de las disciplinas, ya que en general existe una práctica desarticulada y no se integran los conocimientos moleculares, estadísticos y clínicos. <sup>(21)</sup>.

### Ejemplos Paradigmáticos Cáncer

El cáncer es una de principales causas de muerte en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 7.6 millones de personas murieron durante el año 2005 y que 84 millones morirán en los siguientes diez años sino se realizan acciones adecuadas. Más del 70% de los cánceres ocurren en países de medio o bajos recursos, donde se disponen escasos o inexistentes medios para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Se estima que el 43% de los cánceres se deben al consumo de tabaco, a dietas no saludables, a consumo de alcohol y/o a la asociación con procesos infecciosos. Dentro de estos factores de riesgo, el tabaco es la causa primordial de la mayoría de los cánceres en el mundo, tales como cáncer de pulmón, cavidad bucal, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, riñón, vejiga, útero y médula ósea. La exposición ambiental al humo del cigarrillo aumenta el riesgo de cáncer. Además, si al consumo de tabaco se le adiciona el consumo de alcohol, la persona expuesta a estos factores incrementa su riesgo de padecer esta enfermedad.

Siendo el cáncer una patología compleja, la incidencia y los índices de supervivencia del mismo están íntimamente relacionados a los factores socioeconómicos. Los países con bajos ingresos y los grupos más desfavorecidos están generalmente más expuestos a factores de riesgo como son los carcinógenos ambientales, alcohol, agentes infecciosos y tabaco. Estos grupos, en general, tienen menos acceso a los sistemas de atención y de educación para la salud. Los

cambios en el estilo de vida de estos grupos los expone a factores de riesgo que hasta hace poco tiempo, solo eran propios de los países desarrollados, como por ejemplo: sedentarismo, dietas ricas en grasas animales, uso de tabaco (24, 25). El cáncer es en gran medida prevenible, muchos de los diferentes tipos de cánceres pueden ser evitados por detección temprana en su desarrollo e impedir el sufrimiento de las personas <sup>(26)</sup>.

A nivel poblacional existen intervenciones que se enfocan en la prevención del cáncer como son: la vacunación anti hepatitis B, principal causa del cáncer de hígado; protección contra factores de riesgo tanto ocupacionales como ambientales tales como asbesto, aflatoxinas, contaminantes en el agua de bebida, vacunación anti papilloma-virus humano (HPV), causa principal de cáncer bucal <sup>(1)</sup>.

Pero existen intervenciones basadas en cuatro grandes enfoques para la prevención y control del cáncer:

a) Prevención primaria: prevención de ECNT en conjunto con otros problemas de salud (como salud reproductiva, inmunización anti hepatitis B, HIV/SIDA, salud ambiental y ocupacional) pues ofrecen el gran potencial y el método más rentable para el control del cáncer.

b) Detección temprana: en estadios muy tempranos cuando existe un alto potencial de curación, contemplando las siguientes estrategias: diagnóstico temprano, que se relaciona con la toma de conciencia del paciente frente a signos y síntomas, para realizar la consulta médica y confirmar o no el diagnóstico; y monitoreo a nivel nacional y regional de pacientes asintomáticos y aparentemente sanos, para detectar lesiones precancerosas o estadios tempranos del cáncer.

c) Tratamiento: que tiene como objetivo la cura de la enfermedad, prolongar la vida y aumentar la calidad de vida después de diagnosticado de la misma.

d) Cuidado paliativo: necesidad de todos los pacientes de tener alivio para los síntomas y la necesidad de los mismos y sus familiares de un soporte psico-social adecuado <sup>(26)</sup>

En el caso del cáncer bucal los monitoreo poblacionales relacionadas con lesiones precancerosas bucales (LPB) y cáncer bucal (CB), son muy costosos debidos al bajo número de lesiones en la población en general especialmente en países desarrollados Debido a que los programas

de monitoreo poblacional llevados a cabo por profesionales son más confiables aunque más costosos, que la participación de los pacientes es variable y que existen limitaciones económicas se hace necesario dirigir los programas de monitoreo a los individuos de alto riesgo. Un modelo de monitoreo para LPB y CB indica que aproximadamente se necesitan que 18.000 pacientes pasen por el monitoreo para que se salve una vida. Por lo tanto se han sugerido monitoreo de incidencia, provistos por los médicos de atención primaria cuando los pacientes son atendidos para otros exámenes.

Una guía adecuada para el monitoreo de cáncer oral no se ha establecido aún. Los monitoreos oportunistas son recomendados por la Canadian Dental Association y la American Dental Association; estas organizaciones enfatizan que la detección temprana permite tratamientos promisorios en estadios tempranos de la enfermedad. Por otra parte la Canadian Task Force on Preventive Health Care reporta que no existe suficiente evidencia para recomendar o no el monitoreo para el cáncer bucal. Ellos recomiendan sin embargo exámenes anuales para pacientes de alto riesgo <sup>(27)</sup>.

Actualmente se vuelve a poner interés en la citología exfoliativa (CE) como un método no agresivo, que es bien aceptada por los pacientes por lo tanto constituye una opción atractiva para el diagnóstico temprano del cáncer <sup>(28, 29)</sup>. Esta metodología es utilizada en programas preventivos de salud pública a fin de evaluar riesgos de cáncer genital en la población.

La cavidad bucal es fácil de examinar y algunos de los factores de riesgo para el cáncer bucal son conocidos, este hecho es una gran oportunidad para identificar lesiones con potencial de malignización, mejorando el pronóstico y la terapia de los pacientes a antes de que se desarrolle un carcinoma bucal invasivo <sup>(30)</sup>. Sin embargo aún no se ha establecido fehacientemente como técnica de monitoreo de cáncer bucal tal como ha ocurrido en el caso del cáncer de útero <sup>(31)</sup>.

En los últimos años el éxito de la estadística en el campo de la genética ha sido la identificación de genes que están involucrados en la generación de una patología. A este nivel, los modelos experimentales en animales permiten estudiar los primeros estadios del desarrollo de la enfermedad, permitiendo obtener resultados sobre marcadores

biológicos que puedan ser utilizado en metodologías de diagnóstico presuntivo o monitoreo, en un futuro inmediato. Autores como Brunotto et al. <sup>(11)</sup> aplicaron, en estudios experimentales de tumorigénesis en rata, modelos gráficos para evaluar asociaciones entre los cambios fenotípicos observados y tumorigénesis de órganos como glándulas salivales mayores (submandibular). Estudiaron marcadores genéticos como TP53 y bcl-2 en muestras de mucosa bucal de ratas que habían sido inyectados en sus glándulas submandibulares con 9,10-dimethyl-1,2-benzanthraceno (DMBA), una droga ampliamente utilizada para formar tumores. Por otra parte utilizó un modelo gráfico DAG y establecieron relaciones causa-efecto y valoraron las asociaciones mediante el cociente de chances (odd ratios) (11). Estas metodologías permiten valorar las alteraciones inmunocitoquímicas y genéticas observadas en la tumorigénesis experimental, que podrían constituir índices reproducibles de la transformación maligna aplicable a la oncogénesis humana, debido al alto grado de homología entre los oncogenes de ratones, ratas y los seres humanos.

### Enfermedad Celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía que afecta el intestino delgado. Se desencadena por la activación de células como los linfocitos B y T, produciendo una respuesta autoinmune en personas genéticamente susceptibles cuando las células del intestino están expuestas a prolaminas y gluteninas del trigo, cebada, centeno y, en raras ocasiones, avena <sup>(32, 33)</sup>. Esta patología, con una prevalencia de 1:100, es frecuente en países de Europa y en regiones como el Sur de Asia, Sur de América <sup>(34)</sup>.

La EC es una patología compleja y a la clínica resulta difícil clasificar a los individuos como celíacos dado que las formas fenotípicas clínicas son diversas, manifestándose en diferentes momentos de la vida (niñez, adolescencia y adultez) <sup>(35)</sup>. En trabajos realizados por Mina et al. <sup>(36)</sup> se evaluaron las alteraciones del ecosistema bucal en niños sintomáticos con EC, para establecer un patrón de marcadores bucales característico que pueda ser utilizado como diagnóstico orientativo de EC. Se estudió una muestra de n=52 de niños con EC según criterios de ESPGAN modificados 1990. Se realizó la evaluación clínica odontológica de los tejidos blandos y duros. Se obtuvieron

muestras de saliva, en las cuales se midieron capacidad buffer, proteínas totales, calcio, fosfato y se realizaron los perfiles electroforéticos mediante SDS PAGE 12%. Además se recolectaron citologías exfoliativas por cepillado de mucosa bucal. Los autores observaron una baja frecuencia de alteraciones estructurales en el esmalte, particularmente en la dentición permanente en niños con EC. Estas alteraciones se manifestaron con coherencia cronológica (31,7%), bilateralidad (26,8%) y simetría (29,23%). La citología exfoliativa en el grupo celíaco (20%) mostró la presencia significativa de polimorfonucleares y núcleos libres. En este mismo grupo se observaron diferencias significativas en la capacidad amortiguadora, niveles de IgAs, volumen minuto, calcio y relación Ca/P ( $p < 0,05$ ). Y a nivel de los perfiles de proteínas se observó la desaparición de bandas de bajo, medio y alto peso molecular en los niños celíacos. Estos hallazgos permiten elaborar un patrón de alteraciones a nivel del ecosistema bucal de los niños con EC. Del conjunto de variables con mayor relevancia en los pacientes con EC fueron las relacionadas a características de las alteraciones del esmalte dentario morfología de la mucosa oral y modificaciones de algunos parámetros salivales que permitiría orientar al profesional odontólogo a derivar a pacientes con este patrón al profesional médico competente <sup>(36)</sup>.

Otro estudio, realizado por los mismos autores <sup>(37)</sup> valoró el uso de algunas variables salivales en la predicción de la EC mediante la aplicación del modelo de regresión logística. La evaluación del desempeño de la regla de predicción obtenida por discriminación logística fue realizada mediante el valor del Área Bajo la Curva ROC (AUC). Las variables salivales incluidas en el modelo correspondieron a la concentración de proteínas totales, concentración de calcio, relación Ca/P, capacidad buffer y flujo salival. Los resultados obtenidos mostraron que las variables proteínas ( $p = 0,0016$ ) y relación molar Ca/P ( $p = 0,0237$ ) estaban asociadas significativamente a la condición celíaca. El valor del AUC estimado a partir de las probabilidades obtenidas por un modelo logístico mostró que los valores de los componentes salivales permiten con un 85% de certeza ( $p < 0,0001$ ) predecir la condición celíaca en un paciente. Por lo cual concluimos que el discriminante logístico construido con las variables

salivales muestra que las mismas son valiosas en la predicción de esta patología, ya que permiten diagnosticarla con un 85% de certeza <sup>(37)</sup>. Posteriormente estos autores <sup>(20)</sup> diseñaron y evaluaron la aplicación de modelos DAG para detectar relaciones causales entre las variables fenotípicas en niños con EC. Estas relaciones fueron estudiadas en un modelo longitudinal de 18 meses en niños con diagnóstico de EC y un grupo control, en donde uno de los principales hallazgos fue la presencia de células leucocitarias en los extendidos de mucosa bucal. Arribaron a conclusiones que permiten presumir el diagnóstico de la patología o evaluar el grado de adhesión a la dieta libre de gluten por parte de los niños, generando estrategias no invasivas y de fácil aplicación (33).

### Conclusión

Dado la complejidad de las patologías crónicas podemos concluir que:

1. El trabajo interdisciplinario, de un equipo de profesionales de la salud pertenecientes a diversas áreas tales como la biología, odontología, bioquímica, psicología, medicina, entre otras, permite un adecuado abordaje de las patologías complejas.
2. La aplicación de modelos como los gráficos de causalidad resultan una herramienta invaluable para lograr un adecuado ajuste del modelo estadístico, permitiendo introducir todos los componentes que intervienen en la dinámica salud-enfermedad.
3. La mejor estrategia metodológica para las enfermedades complejas es el diagnóstico temprano y el monitoreo de grupos de riesgo y seguimiento de terapias de pacientes diagnosticados.

### Bibliografía

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2010. ISBN 978 92 4 068645 8 (PDF).
2. Geneau R, Stuckler D, Stachenko S, McKee M, Ebrahim S, Basu S, Chockalingham A, Mwatsama M, Jamal R, Alwan A, Beaglehole R. Raising the priority of preventing chronic diseases: a political process. *Lancet*. 2010 13; 376(9753):1689-98.
3. Fisher R. The correlation between relatives on

- the supposition of Mendelian inheritance *Trans. Roy. Soc. Edinb.* 1918; 52: 399–433.
4. Yang J, Visscher PM and Wray NR. Sporadic cases are the norm for complex disease *European Journal of Human Genetics.* 2010; 18, 1039–1043
  5. Janssens and van Duijn *Genome Medicine* 2009; 1(2). Disponible en: <http://genomemedicine.com/content/1/2/20>.
  6. Ala Alwan, David R MacLean, Leanne M Riley, Edouard Tursan d'Espaignet, Colin Douglas Mathers, Gretchen Anna Stevens, Douglas Bettcher et al. Monitoring and surveillance of noncommunicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *The Lancet Chronic Diseases Series*, 2010, 376:1861–1868.
  7. Nugent R. Chronic Diseases in Developing Countries Health and Economic Burdens *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1136: 70–79.
  8. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA.* 2004 Jun 2;291(21):2616-22.
  9. Mina S, Azcurra A, Riga C, Cornejo LS, Brunotto M. Evaluation of clinical dental variables to build classifiers to predict celiac disease. *Med Oral.* 2008. Jul 1; 13 (7) E398-402
  10. Thornton-Wells TA, Moore JH, Haines JL. Genetics, statistics and human disease: analytical retooling for complexity. *Trends Genet* 2004; 20: 640–7
  11. 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
  12. Clayton D, McKeigue PM. (2001) Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet.* 358: 1356–60.
  13. Pearl J. Causal diagrams for empirical research. *Biometrika.* 1995; 82(4):669-88.
  14. Pearl J. Statistics and Causal Inference: A Review. *Soc Estad e Investi Operativa. Test* 2003; 12(2): 281–345.
  15. Pearl J. Causal Inference in the Health Sciences: A Conceptual Introduction *Health Services & Outcomes Research Methodology* 2:189–220, 2001
  16. Pearl J. Causal inference in statistics: An overview *Statistics Surveys.* 2009; 96–146
  17. Wright, S. Correlation and causation. *Jour. Agric. Res.* 1921a. 20: 557-585.
  18. Wright, S. Systems of mating. The biometric relations between parent and offspring. *Genetics.* 1921b; 6: 111-123.
  19. Marchetti GM. Independencies induced from a Graphical Markov Model after marginalization and conditioning: the R package ggm. *J Statist Software.* 2006; 15:1–15. Disponible en: <http://www.jstatsoft.org>
  20. Brunotto M, Mina S. Application of Directed Acyclic Graph for analysis of effect-cause of celiac disease. *Biometría Argentina.* 2010, 1 (1): 8 – 11. <http://sites.google.com/site/biometriargentina/articulos-publicados>
  21. Merikangas KR, Low NCP, and Hardy J. Commentary: understanding sources of complexity in chronic diseases – the importance of integration of genetics and epidemiology. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 590–2
  22. Pearl J. Causal Inference in the Health Sciences: A Conceptual Introduction *Health Services & Outcomes Research Methodology* 2:189–220, 2001
  23. Pearl J. Causal inference in statistics: An overview *Statistics Surveys.* 2009; 96–146
  24. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global burden of disease and risk factors.* Washington: The World Bank/Oxford University Press; 2006.
  25. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease control priorities in developing countries.* 2nd ed. Washington: The World Bank/Oxford University Press; 2006.
  26. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *Prevention. (Cancer control: Knowledge into action: WHO guide for effective programmes; modulo 2).* 2007
  27. Epstein J. Monitoreo for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Role of primary care physicians. *Can Fam Physician* 2008; 54:870-5.
  28. Mehrotra R, Gupta A, Singh Mand Ibrahim R. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Molecular Cancer* 2006; 5:11
  29. Mehrotra R, Hullmann M, Smeets R, Reichert T, Driemel O. Oral cytology revisited. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38: 161–166
  30. Böcking A, Sproll C, Stöcklein N, Nau-



- joks C, Depprich R, Kübler N, Handschel. Role of Brush Biopsy and DNA Cytometry for Prevention, Diagnosis, Therapy, and Followup Care of Oral Cancer .Journal of Oncology. 2010; 1-5.
31. Brunotto M, Zarate AM, Malberti A, Barra JL, Reyna Calderón O. Molecular biology: biomarkers in early stages of oral cancer. In "Research advances in oral pathology & medicine" Book Review Global Research Network-India. 2010; 1-14
32. Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations and Associated Autoimmune Conditions. *Adv Pediatr* 2008 ; 55: 349–365
33. Mina S, Riga C, Azcurra IA, Brunotto M. Oral ecosystem alterations in celiac children: A follow-up study. *Arch Oral Biol*. 2011, doi:10.1016/j.archoralbio.2011.08.017. En prensa
34. Cataldo F, Montalvo G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol* 2007;13:2153–9
35. Farrell RJ and Kelly CP. Diagnosis of Celiac Sprue *AJG*. 2001; 96(12): 3237-3246.
36. Mina SS, Azcurra AI, Dorronsoro S, Brunotto MN. Alterations of the oral ecosystem in children with celiac disease. *Acta Odontol Latinoam*. 2008; 21:121-6.
37. Mina S, Azcurra AI, Riga C, Cornejo LS, Brunotto M. Evaluation of clinical dental variables to build classifiers to predict celiac disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Jul 1;13(7):E398-402.