



Porphyromonas gingivalis y *Fusobacterium nucleatum* ASOCIADOS A
NEOPLASIAS MALIGNAS EN CAVIDAD ORAL

Yesenia López

Trabajo de Grado para optar el título de Odontóloga

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA
BUCARAMANGA

2020



Porphyromonas gingivalis y *Fusobacterium nucleatum* ASOCIADOS A
NEPLASIAS MALIGNAS EN CAVIDAD ORAL

Yesenia López

Asesor Temático: Dr. Pedro Alfonso, Esp. Periodoncia

Asesor Metodológico: Dra. Juana Patricia Sánchez Villamil, PhD, MSc

Área de investigación: Ciencias de la Salud – Odontología

Línea de Investigación: Ciencias básicas aplicadas a la clínica

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA
BUCARAMANGA

2020

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SEDE BUCARAMANGA

**FORMATO DE PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE TRABAJO DE
GRADO III**

Título:

***Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* ASOCIADOS A**

NEPLASIAS MALIGNAS EN CAVIDAD ORAL

1. Área de investigación: Periodoncia
2. Tipo de estudio: Revisión sistémica exploratoria
3. Asesor temático del trabajo de grado: Dr. Pedro Alfonso
4. Asesor metodológico trabajo de grado: Dra. Juana Patricia Sánchez Villamil

Estudiante:

Yesenia López

NOTA DE ACEPTACION

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Dedicatoria

*A mi hija Mariángel, quien fue el motivo para
superar cada dificultad en este proceso.*

Agradecimientos

Agradecimiento a Dios, por proporcionarme la fortaleza necesaria para enfrentar cada etapa de mi vida y en especial en este proyecto de grado.

A mis padres, a quienes debo cada instante de aprendizaje.

A los asesores quienes siempre de una u otra forma estuvieron presentes en el desarrollo, del presente proyecto.

CONTENIDO

Pregunta de investigación.....	16
1 Objetivos	16
1.1 Objetivo General	16
1.2 Objetivos Especificos	16
2 Marco teórico	17
2.1 Neoplasias Orales.....	17
2.2 Conceptos generales	18
2.3 Estudios sobre cáncer oral a nivel global	18
2.4 Epidemiología en Colombia	19
2.5 Clasificación	20
2.6 Microbioma Oral y Patógenos periodontales.....	21
2.7 Patógenos periodontales, características y factores de virulencia	22
2.8 Postulados de Socransky	28
2.9 Microbioma y Cáncer	35
2.10 Revisiones y su clasificación.....	40
3 Metodología.....	41
3.1 Tipo o diseño de estudio.....	41
3.2 Fuentes de datos	41
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	41
3.4 Definición de variables de estudio	42
3.5 Selección y/o evaluación de los artículos	42
3.6 Identificación de estudios relevantes.....	43
3.7 Métodos de síntesis de información	44
Consideraciones éticas	45
4 Resultados	45
4.1 Identificar y seleccionar fuentes de información y estudios en el tema	45
4.2 Análisis bibliométrico de Scopus.....	47
4.3 Características de los estudios de <i>P. gingivalis</i> y <i>F. nucleatum</i> asociados a neoplasia en cavidad oral.	50

5	Conclusiones	57
	Referencias	58
ANEXO		
	Anexo 1 Extracción y manejo de la información	74

Lista de tablas

Tabla 1 Clasificación Cancer Oral.....	20
Tabla 2 Complejos postulado Socransky	29
Tabla 3.Estrategia de Busqueda	43
Tabla 4 Estrategia de búsqueda.....	46
Tabla 5 Productividad de los primeros autores	48
Tabla 6 País de origen.....	49
Tabla 7 Características de los estudios	50

Lista de figuras

Figura 1 Flujograma46

Resumen

Introducción. *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*, son dos bacterias anaerobias asociadas a la etiología en la enfermedad periodontal. Se ha sugerido también su posible asociación a neoplasias orodigestivas y cancer colorectal, respectivamente.

Objetivo. Explorar bibliográficamente la evidencia científica acerca de la posible asociación y sus mecanismos entre periodontopatógenos orales y neoplasias en cavidad oral.

Metodología. Se realizó una revisión sistemática exploratoria de artículos y revisiones en PubMed, y análisis bibliométrico en Scopus. Dicha búsqueda fue refinada por los últimos 10 años de enero de 2009 a diciembre de 2019.

Resultados. La evidencia hallada en los artículos muestra que en los últimos 10 años, han realizado estudios tendientes al uso de metodologías desde cultivos tradicionales hasta técnicas de secuenciación metagenómicas 16S ARNr para determinar la relación de los patógenos periodontales en la carcinogénesis oral. Abordando otra esfera de la revisión, los patógenos periodontales, pueden llegar a influir hacia la carcinogénesis oral a través de los mecanismos inhibición de la apoptosis, activación de proliferación celular, promoción celular, invasión, inducción de inflamación crónica y la producción de carcinógenos, analizados en cada autor desde la influencia de los receptores, proteínas, anticuerpos e inmunoglobulinas, las cuales inhiben o exacerbaban actividades tendientes al funcionamiento celular del hospedero.

Conclusiones. La hipótesis de asociación se ha visto acorde a varios estudios en los que comparando pacientes con cáncer, se ha hallado mayor presencia de estas bacterias *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* periodontopatógenas están asociadas a las neoplasias malignas en cavidad oral. La mayoría de los estudios se han realizado en humanos, pero hay estudios a nivel experimental que lo sustentan. Al igual que en otras patologías infecciosas causadas por virus e incluso parásitos, los estudios hasta el momento realizados y acorde a los criterios de búsqueda, fundamentan tanto por mecanismos directos como indirectos los procesos por los cuales se puede inducir un cáncer oral, es a través de la acción inhibitoria de la apoptosis, activación de la proliferación celular, promover la migración e invasión celular e inflamación y producción de cancerígenos. Se encuentra que para *P* gingivales son inhibición de apoptosis, proliferación celular, migración e invasión celular y producción de sustancias cancerígenas, en tanto que para *F. nucleatum* son activación de proliferación celular, promoción de invasión celular e inducción de inflamación crónica y producción de sustancias cancerígenas.

Gran parte de los estudios se han realizado en Europa, Asia, Australia y Norte América.

Palabras Clave: Revisión sistemática exploratoria, neoplasias de cavidad oral, periodontitis y microbioma

Abstract

Introduction. *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* are two anaerobic bacteria associated with etiology in periodontal disease. Its possible

association with orodigestive neoplasms and colorectal cancer, respectively, has also been suggested.

Objective. Bibliographically explore the scientific evidence about the possible association and its mechanisms between oral periodontopathogens and neoplasms in the oral cavity.

Methodology. A systematic exploratory review of articles and reviews was carried out in PubMed, and bibliometric analysis in Scopus. This search was refined for the last 10 years from January 2009 to December 2019.

Results. The evidence found in the articles shows that in the last 10 years, studies have been carried out aimed at using methodologies from traditional cultures to 16S rRNA metagenomic sequencing techniques to determine the relationship of periodontal pathogens in oral carcinogenesis. Addressing another area of the review, periodontal pathogens can influence oral carcinogenesis through the mechanisms of inhibition of apoptosis, activation of cell proliferation, cell promotion, invasion, induction of chronic inflammation and the production of carcinogens, analyzed in each author from the influence of the receptors, proteins, antibodies and immunoglobulins, which inhibit or exacerbate activities tending to the cellular functioning of the host.

Conclusions.

The association hypothesis has been seen in accordance with several studies in which, comparing cancer patients, a greater presence of these bacteria has been found.

Porphyromonas gingivalis and periodontopathogenic *Fusobacterium nucleatum* are associated with malignant neoplasms in the oral cavity.

Most of the studies have been done in humans, but there are experimental studies that support it.

As in other infectious pathologies caused by viruses and even parasites, the studies carried out so far and according to the search criteria, support both by direct and indirect mechanisms the processes by which oral cancer can be induced, is to through the inhibitory action of apoptosis, activation of cell proliferation, promoting migration and cell invasion and inflammation and production of carcinogens.

It is found that for gingival P they are inhibition of apoptosis, cell proliferation, migration and cell invasion and production of carcinogenic substances, while for *F. nucleatum* they are activation of cell proliferation, promotion of cell invasion and induction of chronic inflammation and production of cancerigenic substances.

Much of the studies have been carried out in Europe, Asia, Australia and North America

Key Words: Systematic exploratory review, oral cavity neoplasms, periodontitis and microbiome.

Introducción

El cáncer oral, patología que ocupa el octavo lugar a nivel mundial, de presencia multifactorial, entre los que se encuentra la dieta, estilos de vida, herencia, edad, sustancias carcinogénicas y también las bacterias (Meurman J. , 2010; Bray, Ferlay, & al, 2018) cuya patogenia se halla asociada a los cambios en el microambiente oral (Briceño, Cavagnola, Candia, Somarriva, & Fernandez, 2018) y que como tumor

maligno afecta cualquier tejidos de la cavidad oral, incluidos los labios, maxilar inferior y superior, lengua, encías, mejillas y garganta (American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)); cuya detección precoz, favorece el índice de supervivencia que a la actualidad esta en 5 años siendo aproximadamente del 60 % (Mouthhealthy); hallando a nivel mundial una incidencia de 354,864 y 177,384 muertes, por cáncer en cavidad oral (Bray, Ferlay, & al, 2018), hallándose las tasas más altas en sur de Asia.

En la cavidad oral se desarrolla una microbiota característica que puede llegar a variar en las diferentes comunidades humanas. Muchos de estos microorganismos se encuentran presentes en la aparición y agravamiento de las diversas alteraciones que se presentan en boca (Meurman J. , 2010), así como cada vez más, existen pruebas que apoyan que la microbiota oral contribuye a la aparición y complicación del cáncer oral (Meurman J. , 2010). Es por esto, que es aceptada la afirmación que: “los microorganismos orales, causan enfermedades de forma sinérgica o cooperativa y en la interacción entre especies dentro de la comunidad por vía oral” (Cruz, 2017), siendo los patógenos periodontales, *Fusobacterium nucleatum (Fn)*, *Porphyromonas gingivalis (Pg)*, *Treponema denticola (Td)*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)* y *Tannerella forsythia (Tf)*, los que han estado recibiendo un interés creciente en el contexto de la etiología del cáncer oral (Gallimidi, 2015; Gupta, 2016; Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017; Nieminen MT, 2018), a partir de la inducción de la inflamación crónica, inhibición apoptótica o por el metabolismo de sustancias cancerígenas (acetaldehído), que ocasionan mutacion (Hongsen, 2017).

Considera por lo tanto la autora que el poder divulgar información y datos sobre estudios relacionados con la asociación entre las bacterias patógenas y el cáncer oral,

permite al profesional de la salud oral, afianzarse, en las herramientas que le permitan realizar un diagnóstico oportuno; por tanto realizó la presente revisión sistémica, que le permitiera adquirir información relevante frente a los patógenos periodontales mas frecuentemente relacionados con el cáncer oral, no tan solo *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromona gingivalis*, *treponema denticola* y *bacteroide forsythus*.

Pregunta de investigación

¿En el microbioma oral humano, son la *Pophyromonas gingivalis* y el *Fusobacterium nucleatum* patógenos periodontales asociados a neoplasias malignas en cavidad oral?

1 Objetivos

1.1 Objetivo General

Realizar un análisis exploratorio y síntesis de evidencia científica en torno a la asociación entre patógenos periodontales y la neoplasia oral, con el ánimo de visualizar nuevas hipótesis y futuras investigaciones en la línea de investigación de Ciencias aplicadas a la clínica odontológica.

1.2 Objetivos Específicos

- Identificar fuentes de información y estudios en el tema
- Realizar un análisis bibliométrico en el periodo de los últimos 10 años incluyendo publicaciones de Scopus, PubMed y ScienceDirect.

- Describir los estudios relacionando *P. gingivalis* y *F. nucleatum* con neoplasia en cavidad oral.

2 Marco teórico

La periodontitis crónica, como proceso infeccioso de la encía y aparato de inserción, por microorganismos que colonizan áreas supra y subgingivales (Escudero, Perea, & A, 2008), altamente prevalente en mayores de 40 años sin distinción de género, asociada con las bacterias del grupo rojo en la placa subgingival (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, y *Treponema denticola*), que se caracteriza por su respuesta inflamatoria y la pérdida de tejido conectivo y hueso (Carvajal, 2016); dicha inflamación crónica originada por las infecciones periodontales produce una disbiosis afectando no solo el entorno oral, como etiología del carcinoma escamocelular, al activar la respuesta inmune innata y adaptativa del huésped (Briceño, Cavagnola, Candia, Somarriva, & Fernandez, 2018).

2.1 Neoplasias Orales

Es el instituto nacional del cáncer, quien define las neoplasias como masa anormal del tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se destruyen en el momento apropiado, siendo las malignas las cancerosas (Howlader N, 2019)

2.2 Conceptos generales

Se define como “el cáncer que se forma en los tejidos de la cavidad bucal (la boca). Los tejidos de la cavidad bucal incluyen los labios, el revestimiento interior de las mejillas y los labios, las dos terceras partes anteriores de la lengua, las encías superior e inferior, el piso de la boca debajo de la lengua, la parte ósea del paladar y el área pequeña detrás de las muelas de juicio” (Cancer, 2000); sin embargo la OMS, lo define como un tipo de cáncer de cabeza y cuello que es cualquier crecimiento de tejido canceroso en la cavidad oral (OMS, 2018); ubicado en la parte superior del tracto aerodigestivo. Incluye cáncer de labio, mucosa labial y bucal, dos tercios anteriores de la lengua, almohadilla retromolar, base de la boca, encía y paladar duro. Hace referencia a todos los tumores malignos, inclusive carcinomas que surgen en el epitelio y sarcomas que surgen en las regiones submucosas, como los tejidos no epiteliales. Los carcinomas surgen no solamente de la mucosa oral, sino también de las glándulas salivares y los tumores metastásicos de otros órganos epiteliales. El linfoma maligno, tumores malignos relacionados con los nervios procedentes de regiones submucosas, también se considera cáncer oral (OMS, Cancer, 12 de septiembre de 2018).

2.3 Estudios sobre cáncer oral a nivel global

Según el Instituto Nacional de Cáncer (NIH, 2000), la incidencia y mortalidad en Estados Unidos de 2010 a 2014, fue calculada y ajustada por edad y correspondió a 11,2 casos por 100 000 personas por año, con una tasa de mortalidad calculada, de 2,5 casos por 100 000 personas por año, siendo de alrededor de 2,6 veces más altas en hombres que en mujeres (NIH, 2000). Para el 2019, se calcula que se diagnosticarán

53 000 casos nuevos de cáncer de cavidad oral y orofaringe, y que habrá 10 860 defunciones por esta enfermedad (Howlader N, 2019).

Aunque los cánceres localizados de cavidad oral y orofaringe exhiben una excelente tasa de supervivencia prevista a 5 años de cerca de 84 %, solo se diagnostican 29 % de estos cánceres en este estadio. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con cánceres de la cavidad y orofaringe combinados es de solo 65 % (NIH, 2018).

Según Bray, en el 2018 (Bray, Ferlay, & al, Globocan, 2018), describe, según estadísticas del Globocán del 2018, que el cáncer de labio y cavidad oral, se presenta en mayor incidencia al sur de Asia.

2.4 Epidemiología en Colombia

El carcinoma de paladar corresponde al 34 % en la costa atlántica asociado al hábito del tabaco invertido a diferencia del eje cafetero que era el cáncer de labio, cuyo hábito se practica en un grupo étnico diferente (Quintero, 2001).

El Instituto Nacional de Cancerología, en su estudio de Análisis de situación de cáncer en Colombia publicado en el 2015 (Instituto, 2015), describe que el cáncer bucal ocupa el décimo primer lugar como causa de muerte en Colombia 2000-2002 y para el período 1995-1999 se estimó una incidencia anual de 891 casos en hombres y 628 en mujeres, con base en el registro de mortalidad nacional, cuya cobertura es apenas del 61.2 %. En Antioquia, el cáncer bucal diagnosticado por biopsia ocupó el tercer lugar en frecuencia entre todas las demás patologías en los años 2000-2001

En Antioquia la incidencia de carcinoma escamocelular bucal es de 45,7% (Alvarez, 2010), en Cali concluyeron que la morbilidad y mortalidad por Cáncer en cavidad oral ha disminuido de manera significativa, cuyo tipo de tumor asociado con estos cambios fue el carcinoma de células escamosas (Aragón, 2013).

La Incidencia y mortalidad por cáncer en Bucaramanga son inferiores a las nacionales y la edad promedio de diagnóstico de cáncer en mujeres es de 57,3 y 61,8 en hombres; el índice de cáncer en cavidad oral por localización y sexo, en el periodo 2008 al 2012, fue de 116 en hombres y 69 en mujeres y que la tasa cruda de incidencia estandarizada fue de 3,4 para hombres y 2,4 para mujeres, con una tasa cruda de mortalidad de 2,1 para hombres y 1,2 para mujeres (Uribe C. J.).

2.5 Clasificación

El instituto nacional de cáncer en USA, según su ubicación en: Cáncer en lengua, labio, piso de boca, mucosa vestibular, encía y paladar. El Cáncer de Lengua, definido como el que comienza en los dos tercios anteriores de la lengua; el de Labio, con una alta prevalencia siendo el inferior el más afectado, debido posiblemente a la exposición más directa a los rayos ultravioleta de la luz solar (Cantín LM, 2008), y el hábito de fumar (Carmona FC, 2017)

Tabla 1 Clasificación Cáncer Oral

		Cáncer en lengua
		Cáncer de labio
Instituto nacional de cáncer en USA	Según su ubicación	Cáncer de piso de boca
		Cáncer de mucosa
		Cáncer de encía
		Cáncer de paladar
		(Peña Sisto, Maritza, Calzado da Silva, Milagros, González Peña, Milagros, Cordero García, Sandra, & Azahares Argüello, Hernay., 2017)

2.6 Microbioma Oral y Patógenos periodontales.

El microbioma corresponde a la comunidad bacteriana que coloniza la cavidad oral, considerada la segunda más diversa, la cual cuenta con alrededor 700 especies bacterianas diferentes (Perera, M, 2017; Cruz, 2017); en la mucosa bucal predominando cocos Gram positivos anaerobios facultativos (*Streptococcus viridans*), en los labios *Staphylococcus epidermidis* y especies del genero *Kocuria* y *Micrococcus*; en la saliva predominan los cocos Gram positivos anaerobios en un 44%, cocos, gramnegativos anaerobios en un 15% (*Veillonella*), bacilos anaerobios facultativos Gram positivos en un 15% (*Actinomyces*); en las superficies dentarias, géneros como *Campilobacter*, *Granulicatella*, *Kingella*, *Leptotrichia*, y *Streptococcus*; en el surco gingival se pueden hallar *Proteobacterias*, *Haemophilus* y *Moraxella*; en lengua cocos Gram positivos anaerobios facultativos en un 45 % (*Streptococcus salivarius*), gramnegativos anaerobios estrictos en un 16% (*Veillonella*) , Gram positivos anaerobios facultativos en un 12 % (*Actinomyces*) (Cruz, 2017).

Las bacterias de acuerdo a su potencial de periodontopatogenicidad se clasifican en cuatro (4) grupos (Page & Eke, 2007)

- Grupo A. Dotados de muchos factores (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotellas*, *Bacteroides forsythus*, *Capnocytophaga*, *Actinomyces viscosus* y *Peptoestreptococcus*) (Page & Eke, 2007)
- Grupo B. Las que siendo anaerobias facultativas contribuyen a crear el bajo potencial de oxidorreducción del surco gingival (*Enterococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Campylobacter spp*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus spp*, *Streptococcus pp*) (Page & Eke, 2007)

- Grupo C. Actuando a nivel del periodonto y que excretan factores nutricionales para las bacterias periodontopatógenas propiamente dichas (*Clostridium spp*, *Mitsuokella dentalis spp*, *Selenomonas spp*, *Bifidubacterium spp*, *Veillonella spp* *Peptococcus niger* y *Eubacterium spp*) (Page & Eke, 2007)
- Grupo D. Las que se aíslan del surco gingival y en ciertas periodontitis no se conocen cuales son exactamente los factores de virulencia a este nivel *Micoplasma* (Page & Eke, 2007).

2.7 Patógenos periodontales, características y factores de virulencia

Actinobacillus actinomycetemscomitans. Bacilo, pequeño, inmóvil, Gram (-), de extremos redondeados, no esporulado, sacarolítico, anaerobio facultativo, capnófilo, T° optima de crecimiento 37°C, crece en agar sangre (Papone & Morteo, 2005).

Los factores de virulencia con los cuales cuenta son:

Fimbrias. Compuestas por pilina (Proteína), le permite adherirse a las superficies por nutrientes o falta de defensa (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017).

Pílis o vesículas. Favorecen adhesión y agregación a tejidos del huésped (Papone & Morteo, 2005), Leucotoxina. Blanco de acción monocitos y neutrófilos, (Papone & Morteo, 2005), Factor inmunosupresor termolábil. Inhibe funciones de células linfoides y producción de IgG e IgM (Papone & Morteo, 2005), Lipopolisacaridos muy virulento debido a su actividad macrofágica, agregación de plaquetas activación vía alternativa del complemento y reabsorción ósea. (Papone & Morteo, 2005), Bacteriocinas matan *Streptococcus* y *Actinomices* y otros *Actinobacillus* (Papone & Morteo, 2005), Fe-proteínas y péptidos Inhiben activación del complemento, inducen distintas formas de citoquinas preinflamatorias (Papone & Morteo, 2005),

Colagenasa. Alteran tejido conjuntivo, pueden activar el sistema del complemento o degradar la IgG (Papone & Morteo, 2005).

Porphyromonas gingivalis Bacilo corto, o cocobacilo, de 0,5 a 0,8 um x 1-3,5 um, anaerobio estricto, gran (-), comensal en la cavidad oral (Ramos, cols, 2011); entre sus factores de virulencia cuenta con cápsula, compuesta por polisacáridos que enmascara las bacterias de los fagocitos (factor antifagocitario) (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017); entre los factores de virulencia cuenta con fimbrias, compuestas por pilina (Proteína), que le permite adherirse a las superficies por nutrientes o falta de defensa (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017); endotoxinas, compuesta por lípido A, participando en la interrupción de la homeostasis inmunológica del huésped. Ocasiona inflamación gingival, reabsorción ósea, por activación osteoclastos con liberación de prostaglandinas E, II18, II1B (Ramos, D; Moroni, H; Martinez, E, 2011), también hemaglutininas, que corresponde a proteínas codificadas por genes 5 de A-E que promueven la colonización por unión bacteriana a los receptores oligosacáridos en las células humanas; las proteinasas cisteinproteasas que también se conocen como Gingipainas. Compuestos bacterianos que proveen nutrientes para crecimiento bacteriano con daño colateral al huésped, degradación de colágeno, producen 85% actividad proteolítica y 100 % actividad tipo tripsina, y proteinasas NO cisteinproteasas, las cuales son la colagenasa, proteinasa, hemaglutinina y periodontaina (degrada proteínas desnaturalizadas y polipéptidos)(Ramos, D; Moroni, H; Martinez, E, 2011).

Prevotellas Bacilos, Gram (-), delgados, en pares, no esporulados, no móviles, anaerobios estrictos, productores pigmento marrón o negro, cuyo hábito primario es el surco gingival (Ecured, 2018); y que entre sus factores de virulencia cuenta con cápsula, compuesta por polisacáridos, la cual enmascara las bacterias de los fagocitos (factor antifagocitario), las fimbrias, compuestas por pilina (Proteína), que le permite adherirse a las superficies por nutrientes o falta de defensa (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017)

Bacteroides forsythus. Anaerobios estrictos, que entre sus factores de virulencia cuenta con cápsula, compuesta por polisacáridos, que enmascara las bacterias de los fagocitos (factor antifagocitario); las fimbrias, compuestas por pilina (Proteína), que le permite adherirse a las superficies por nutrientes o falta de defensa (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017)

Capnocytophaga Patógeno oportunista, anaerobio facultativo, de color amarillento, bacilos Gram (-) finos, fusiformes (Fernández, Juliet, & M, 2007), cuenta con fimbrias, como factor de virulencia, compuestas por pilina (Proteína), que le permite adherirse a las superficies por nutrientes o falta de defensa; endotoxinas que son lipopolisacáridos, ubicados en la parte integral de la pared y que al liberarse con la muerte, tiene efectos tóxicos, como la colagenasa, hialuronidasa, lecitinasa, condroitinsulfatasa, que destruyen tejidos y permiten su ingreso en ellos. (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017)

Actinomyces viscosus Bacilos Gram (+), de 1µm de diámetro, con longitud variable, debido a que puede formar filamentos ramificados o no. También se puede presentar como bacilos difteroides cortos, o en forma de maza. (Gil, Lifeder.com)

Polisacáridos extracelulares de alto peso molecular (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017)

Peptoestreptococcus Coco anaerobio Gram (+), de tamaño y figura variable, forma parte como parte de microbiota normal de membranas mucosas (Gil, Lifeder.com)

Endotoxinas. Lipopolisacáridos, parte integral de la pared de Gram (-), y al liberarse con la muerte, tienen efectos tóxicos, como colagenasa, hialuronidasa, lecitinasa, condroitinsulfatasa, que destruyen tejidos y permiten su ingreso en ellos. (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017)

Enterococcus spp Bacterias Gram (+), en saliva, interior del tracto gastrointestinal y genitourinario Patógenos oportunistas (Díaz, Rodríguez, & Zhurbenko, 2010)

Hemolisinas, Sustancias de agregación, Bacteriocinas, Proteasas, Aglutininas, Carbohidratos de la pared celular o los sitios de unión de la fibronectina, que favorecen la adherencia a los tejidos del huésped, pueden incrementar la patogenicidad (Díaz, Rodríguez, & Zhurbenko, 2010)

Corynebacterium spp Morfología típica en forma de maza, porra o bastón.

Bacilos Gram (+), pleomórficos, inmóviles, no esporulados, aerobios, comensales de la cavidad oral (Fernández M., 2010), y cuenta con catalasa y formadoras de gránulos metacromáticos, como factores de virulencia (Fernández M., 2010) (Botero, Úsuga, Cuervo, & Ossa, 2015)

Campylobacter spp Bacilos, anaerobios, forma espiralada, de S o curva. (OMS, Campylobacter, 2018). Gram (-), no formadores de esporas y, al microscopio, se observan como delgados filamentos espirales curvos y con flagelos polares, con un

tamaño que va de 0,2 μm a 0,8 μm de ancho y 0,5 a 5 μm de largo (Achipia, 2017), cuya motilidad está mediada por flagelos, la adherencia bacteriana a la mucosa intestinal, la capacidad invasiva y la de producir toxinas (la enterotoxina y las citotoxinas) (Achipia, 2017)

Eikenella corrodens Bacteria Gram (-), habitante frecuente de la cavidad oral y tracto respiratorio superior, comportamiento patógeno oportunista que cuenta entre sus factores de virulencia con lipopolisacaridos LPS, como endotóxica clásica, hemaglutinina, que produce reacción cruzada con otras especies, heterogeneidad fenotípica, glicocalix, porina(pme), liberación de enzimas lisosomales, que conllevan a depresión de fagocitosis y disminución de la actividad de complemento (Jaramillo, y otros, 2006).

Haemphilus spp Bacterias Gram (-), forma de cocobacilos, pero muy pleomórficas (Bush & Perez, 2018). Su factor de virulencia depende de la toxina distensora citoletal (Cdt), que inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias e induce la secreción de Il-1 β , Il-6, Il-8 e IFN- γ por monocitos. (Bush & Perez, 2018).

Streptococcus spp Cocos Gram (+), los cuales habitan en la placa dental; productores de polisacáridos de alto peso molecular (Peña, Calzado, Peña, Cordero, & Azahares, 2017).

Clostridium spp Bacterias anaerobias, bacilos Gram (+), parásitas y saprofitas, esporuladas, además de ser móviles, en general por intermedio de flagelos peritricos; que entre sus factores de virulencia cuenta con exotoxinas, como la alfa-toxina (fosfolipasa C, lecitinasa), que juega un papel primordial en la patogenia de la gangrena gaseosa, la beta-toxina de *C. perfringens* tipo C que se halla implicada en la enteritis

necrótica y la enterotoxina de *C. perfringens* tipo A en las intoxicaciones alimentarias (Miranda, C & Rojo, MD, 2019).

Mitsuokella dentalis spp. Anaerobio, inmóvil, Gram (-), forma de varilla, no forma esporas, con aproximadamente 0,7 um de ancho por 1 a 2 um de largo. Pili y adhesinas (Microbe Wiki, 2014)

Selenomonas spp. Bacterias como barras anaeróbicas, Gram (-), curvas o en forma de media luna, móviles mediante un mechón de flagelos que se originan en la curvatura interna de la célula, sacarolíticas, aunque algunas fermentan lactato aminoácido; con factor de virulencia, las adhesinas que se encuentran entre la pared celular bacteriana y la membrana externa pueden invadir y localizarse en la mucosa de la cavidad oral; pueden interactuar con múltiples tipos de células objetivo simultáneamente (Kurimoto. Takao; Tachibana, Chikanori; Suzuki, Mikio & Watanabe, Takehiko, 1986)

Bifidobacterium spp. Bacterias Gram (+), anaeróbicas, no móviles, con frecuencia ramificadas, saprófitas, capaces de producir ácidos a partir del metabolismo de la glucosa y capacidad de resistir ambientes ácidos manteniendo su metabolismo fermentador, dependiente de glutamato y adhesina BDP_2059 media la co-agregación de este microorganismo. (Bravo, 2016)

Veillonella spp. Diplococos Gram (-) no móviles, anaerobio estricto, son cocos pequeños, esféricos, aparecen como pares, masas y cadenas cortas; y son citocromo oxidasa y bencidina negativos. Requieren del lactato para su crecimiento, el cual toma de otros microorganismos, pues no puede fermentar carbohidratos (Rogosa, 1964).

Peptococcus niger. Bacterias anaerobias, Gram (+), no formadoras de esporas. es cocoide, en cadenas cortas, en parejas o individualmente, comensales y de crecimiento

lento y cuenta como factor de virulencia con la cápsula demostrable con microscopio electrónico, encargada de la producción de hialuronidasa y también cuenta con el contenido de ácidos grasos en la pared celular (Gil, LIfeder.com, 2018).

Eubacterium spp. Bacilos Gram (+), no esporulantes estrictamente anaerobios, asacarolíticas y sacarolíticas Peptidoglicano (ScienceDirect, 2015).

Mycoplasma Bacterias que carecen de pared celular. Pertenecen a la clase *Mollicutes*, tienen genomas pequeños, parásitos o comensales de vertebrados Citocinas (Rivera & Román, 2003).

2.8 Postulados de Socransky

Socransky, et al, en 1998, identificaron 5 complejos bacterianos con asociación, de los cuales el primero (complejo rojo), estaba estrechamente relacionado: *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*. El segundo complejo consistía en un grupo central estrechamente relacionado que incluía miembros del *Fusobacterium nucleatum / periodonticum subespecie*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* y *Peptostreptococcus micros*. Las especies asociadas con este grupo incluyeron: *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Streptococcus constellatus* y *Campylobacter gracilis*. El tercer conformado por *Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. gordonii* y *S. intermedius*. El 4to complejo por 3 especies de *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo a. El quinto complejo *Veillonella parvula* y *Actinomyces odontolyticus*, *A. actinomycescomitans* serotipo b, *Selenomonas noxia* y *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 (*A. viscosus*). ... tabla 2...

Tabla 2 Complejos postulado Socransky

Complejo	Bacterias	Características
Rojo	<i>Bacteroides forsythus.</i>	Anaerobios más fuertemente asociados con
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	periodontitis
	<i>Treponema denticola</i>	Condiciones clínicas con mayor grado de sangrado y profundidad de bolsa
Naranja	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Colonizadores secundarios
	<i>Periodonticum subespecie</i>	Anaerobios y mayormente gramnegativos,
	<i>Prevotella intermedia</i>	a excepción de <i>Streptococcus constellatus</i> ,
	<i>Prevotella nigrescens</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i> y <i>Eubacterium</i>
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>nodatum</i> , son Gram positivos
	<i>Eubacterium nodatum</i>	
	<i>Campylobacter rectus</i>	Inicia la etapa de remodelación de la placa
	<i>Campylobacter showae</i>	supragingival
	<i>Streptococcus constellatus</i>	
	<i>Campylobacter gracilis</i>	
Verde	<i>Eikenella corrodens</i>	Bacilos gramnegativos anaerobios
	<i>C. gingivalis</i>	facultativos
	<i>C. sputigena</i>	
	<i>C. ochraceae</i>	
	<i>C. concisus</i>	
	<i>A. actino</i>	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	
	<i>S. oralis</i>	
	<i>S. mitis</i>	
	<i>S. gordonii</i>	

	<i>S. intermedius.</i>	
Amarillo	<i>Campylobacter concisus</i>	Capacidad para coagregar entre especies
	<i>Eikenella corrodens</i>	del mismo género
	<i>Actinobacillus</i>	
	<i>actinomycetemcomitans</i>	
Púrpura	<i>Veillonella p�rvara</i>	Unico gramnegativo y anaerobio entre los
	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	colonizadores primarios
Azul	<i>A. actinomycetemcomitans serotipo b</i>	
	<i>Selenomonas noxia</i>	
	<i>Actinomyces naeslundii genospecies</i>	
	2 (<i>A. viscosus</i>).	

(Socransky SS, 1998)

La microbiota bucal se organiza en ecosistemas, encontrando especies que pueden comportarse como patógenos, que junto a sus mecanismos conducen al desarrollo de signos y síntomas de la enfermedad periodontal, cuyo resultado de la interacción entre bacteria y huésped, se determina por las características que favorecen el establecimiento y su habilidad para lesionarlo contrario, a los mecanismos de defensa del huésped; considerando por tanto a los patógenos periodontales como las bacterias anaerobias, entre las cuales se contempla: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotellas*, *Bacteroides forsythus*, *Eikenella*, y *Capnocytophaga*, asociadas con los diferentes tipos de periodontitis, capaz de desafiar los mecanismos de defensa del huésped, causar daño y alterar el equilibrio entre el huésped y la microflora oral (Peña Sisto, Maritza, Calzado da Silva, Milagros,

González Peña, Milagros, Cordero García, Sandra, & Azahares Argüello, Hernay., 2017).

Porphyromonas gingivalis. Asociado a la etiología de las periodontitis; el cual entre sus factores de virulencia cuenta con fimbria, enzimas proteolíticas, hemaglutininas, LPS y cápsula (Diaz, Yañez, Melgar, Alvarez, Rojas, & Vernal, 2012)

Fimbria. Se halla localizada en la superficie, permitiéndola invadir los tejidos periodontales y colonizar la cavidad oral (Diaz, Yañez, Melgar, Alvarez, Rojas, & Vernal, 2012), compuesto de subunidad proteica denominada fimbriolina, codificada por *fimA*, y otra subunidad llamada Mfa, codificada por *mfaI*, describiendo 6 genotipos distintos, denominados I, Ib, II, III, IV y V (Diaz, Yañez, Melgar, Alvarez, Rojas, & Vernal, 2012), así es que en pacientes sanos los de mayor frecuencia son los de tipo I y en pacientes con periodontitis crónica se hallan los de tipo II y IV , implicando una especificidad asociada al gen *fimA* entre salud y enfermedad periodontal (Diaz, Yañez, Melgar, Alvarez, Rojas, & Vernal, 2012).

Enzimas proteolíticas. Que son un tipo de proteasas, entre las cuales las gingipainas *RgpA* y *RgpB* son codificadas por los genes *rgpA* y *rgpB*, respectivamente, específicas para péptidos ricos en arginina (Arg-Xaa). Por otro lado, la gingipaína *Kgp* está codificada por el gen *kgp* y es específica para péptidos ricos en lisina (Lys-Xaa) (34).

Lipopolisacárido. Contiene 3 componentes: Los polisacáridos, hacia el exterior; los oligosacáridos, hacia el centro y los lípidos A, hacia el interior (porción inmunogénica más activa); los cuales liberan vesículas que pueden invadir tejidos periodontales para activar las citoquinas en los macrófagos, fibroblastos , queratinocitos y células endoteliales, pudiendo ser reconocidas por células presentadores de antígenos, APCs

mediante receptores de tipo Toll (Díaz, Yañez, Melgar, Alvarez, Rojas, & Vernal, 2012).

Polisacáridos Capsulares. En la superficie bacteriana se hallan macromoléculas que proporcionan estabilidad estructural con el rol de reconocimiento e interacción con el hospedero, las cuales forman una barrera defensiva para evadir la respuesta inmune; y se halla compuesta de glucosa, glucosamina, galactosa, 2-acetamido-2-deoxy-D-glucosa, galactosamina y los ácidos galactosaminurónico, manurónico, glucorónico y galacturónico, describiéndose 6 serotipos (K1, K2, K3, K4, K5 y K6) (Díaz, Yañez, Melgar, Alvarez, Rojas, & Vernal, 2012).

Fusobacterium nucleatum, comensal oportunista anaerobio de la cavidad oral, asociado a las enfermedades periodontales, infecciones intrauterinas, nacimientos prematuros y sepsis neonatal y hasta a abscesos cerebrales, pericarditis, tromboflebitis y apendicitis, el cual presenta capacidad de adhesión a células epiteliales e invadir al endotelio, siendo considerado ésta un factor importante para su colonización; demostrando ser altamente invasivo, al punto de ser comparable con la del *P. gingivalis* (Zerón, Gutierrez, & Porras, 2016).

Al entrar en contacto con la mucosa dispara la respuesta inmune gracias a la presencia de mediadores o moduladores moleculares, como la IL-8 y la citoquina proinflamatoria para atraer y activar los neutrófilos (Zerón, Gutierrez, & Porras, 2016).

Su adhesividad se da, por la unión de una adhesina llamada FadA (factor de virulencia que se expresa en su superficie), que incrementa las células cancerígenas apuntando a su fuerte potencial carcinogénico (Zerón, Gutierrez, & Porras, 2016).

Treponema denticola, patógeno en infecciones pulpares y periodontales, al inducir la osteoclastogénesis por la vía de las prostaglandinas E2 por regulación del RANKL y la osteoprotegerina (OPG) (Ramos, D; Avila, M; Lévano, V, 2012).

Lipoligosacarios. Corresponde a un glicolípido, ubicado en la membrana externa de la pared celular bacteriana, que reemplaza los Lipopolisacaridos, que inducen la osteoclastogénesis, al aumentar la expresión de RANKL y prostaglandina E2, así como estimular la expresión de MMP-911,

Movilidad. Proporcionada gracias a los flagelos, ubicados entre el espacio periplásmico de la cubierta externa y la membrana citoplásmica; que se entrelazan el citoplasma cilíndrico y se superposicionan en el centro de la célula, permitiendo invadir células como tejidos y responden a cambios o señales en el ambiente que habita (Ramos, D; Avila, M; Lévano, V, 2012).

Proteína de adhesión. Corresponde a la proteína de superficie, que presenta capacidad de unirse a fibronectina, laminina, colágeno tipo I y IV, ácido hialurónico, participando de ésta manera en la coagregación con otros géneros bacterianos como *Porphyromonas gingivales*, llevando a producir un efecto de citotoxicidad, al formar poros en las membranas de células epiteliales, así como actividad hemolítica, sobre glóbulos rojos (Ramos, D; Avila, M; Lévano, V, 2012).

Proteína de adhesión. Es una lipoproteína de 70 KDa, que permite la unión a la fibronectina y plasminógeno de importancia en la colonización y posterior invasión celular (Ramos, D; Avila, M; Lévano, V, 2012).

Tannerella forsythia o *Bacteroides forsythus*. Anaerobio gramnegativo de la familia *Cytophaga-Bacteroides*, que inicialmente fue descrita como *Bacteroides*

forsythus por Tanner *et al.* Y posteriormente reasignado como *Tannerella forsythia* por Sakamoto *et al.*, el cual se basó en el análisis filogenético 16S rRNA. *T. forsythia*, el cual se asocia con mayor frecuencia y en niveles más altos con diversas formas de la enfermedad, incluida la gingivitis, periodontitis crónica y agresiva, progresión de la pérdida de inserción clínica asociada con periodontitis y hasta periodontitis en mujeres con sobrepeso (Sharma, Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*, 2000).

Postulados de Socransky.

- 1.- El microorganismo debe estar en grandes cantidades en los sitios activos de la afección.
- 2.- La eliminación del microorganismo, deberá producir la remisión de la afección.
- 3.- Los microorganismos deben poseer suficientes factores de virulencia.
- 4.- Debe existir respuesta inmune (celular o humoral) en la zona afectada.
- 5.- La implantación experimental de esas bacterias en un surco gingival, debe inducir la enfermedad.

Con relación al punto primer postulado, describe que los microorganismos aislados, son muchos, Socransky aclara que “para implicar al microorganismo como periodontopatógeno, deben aislarse en gran número y de manera constante en relación con una patología específica.”.

El postulado 2 a 4 se correlacionan desde el punto en que la bacteria que está involucrada “debe ser capaz de alterar de manera notable al organismo para que éste reaccione, estimulando la respuesta inmune específica, es decir, la zona afectada debe ser infiltrada con múltiples células defensivas tipo macrófagos, con la generación de

anticuerpos, así como también la producción de interleuquinas y además se deben encontrar allí bacterias fagocitadas” (Socransky 2008).

2.9 Microbioma y Cáncer

La interacción entre los microbios, el cáncer y el sistema inmunitario no está del todo definida. Sin embargo, los microbios llegan a ejercer un sinnúmero de funciones sobre la oncogénesis del huésped, la progresión tumoral y la respuesta a la inmunoterapia, siendo la probabilidad para considerar en la batalla de los cánceres establecidos, frente a la manipulación del microbioma intestinal, desde su potencial metabólico. La disbiosis puede suceder por varias vías: 1) Una ocupación directa de microbios extraños no deseados superando la flora intestinal amigable, 2) Una posible respuesta a la inmunosenescencia con el envejecimiento, 3) O puede llegar a suceder por los llamados insultos ambientales directos como antibióticos y tabaquismo (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017).

Las células epiteliales intestinales (IEC), hacen uso de cascadas de señalización, ubicadas aguas abajo de los receptores de tipo toll (TLR) para detectar microbios a través de PRR. Posteriormente la estimulación de los TLR por lipopolisacárido (LPS), se recluta la proteína MYD88, activando la vía NF- κ B, lo que conlleva a la producción de proteínas antimicrobianas y citocinas proinflamatorias. En un intestino simbiótico, los IEC se desensibilizan por exposición repetida a LPS o se atenúan por la regulación negativa mediada por LPS de la quinasa 1 asociada a receptor de Il-1 (IRAK1), un activador de la cascada NF- κ B. Pero es quizá, la exposición a LPS lo que induce a las células epiteliales a secretar TGF- β , factor de activación de células B de la familia TNF

(BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL), lo que promueve el desarrollo de respuestas tolerogénicas al microbiota. Las células dendríticas (DC) CD103 + apoyan el desarrollo de células reguladoras T (T reg) para secretar IL-10 y TGF- β , y juntas estimulan la producción de IgA específica comensal. La translocación de bacterias y componentes bacterianos desencadena el sistema inmune intestinal a través de la activación de TLR, lo que resulta en respuestas de células T efectoras potencialmente dañinas establecidas para eliminar las bacterias invasoras. En última instancia, la secreción de IL-1 e IL-6 de los IEC alimenta una respuesta T H 1 y T H 17 por parte de DC y macrófagos y conduce a niveles más altos de IgG específica comensal por parte de las células B (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017).

Un modelo bien estudiado de la conexión disbiosis / cáncer es el de las infecciones intraabdominales repetidas, el uso de antibióticos o ambos, lo que lleva a una mayor incidencia de cáncer colorrectal (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017). En varios estudios preclínicos, las intervenciones que anulan o alteran directamente la composición del microbioma intestinal aumentan la incidencia y la progresión del carcinoma colorrectal en modelos de tumorigénesis tanto genéticos como carcinógenos. Además, varios subproductos del microbiota intestinal se dirigen directamente a las células epiteliales intestinales y facilitan la oncogénesis (como se informó para el sulfuro de hidrógeno y la toxina *Bacteroides fragilis*) o suprimen la tumorigénesis (en el caso de los SCFA). Los microbios intestinales se han caracterizado por participar en algo más que la carcinogénesis colorrectal (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017). Los modelos experimentales de flora intestinal también aclaran el desarrollo de otros cánceres extraintestinales como el carcinoma hepatocelular, presumiblemente a través

de redes metabólicas diseminadas sistémicamente (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017). *Helicobacter pylori* es un patógeno bacteriano Gram negativo que coloniza selectivamente el epitelio gástrico. Se postula que la mitad de la población mundial está infectada con *H. pylori*, aunque la colonización de las bacterias patógenas no causa ningún síntoma en la mayoría de la población. Sin embargo, el transporte a largo plazo de *H. pylori* aumenta significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades. Entre las personas infectadas, aproximadamente el 10% desarrolla enfermedad de úlcera péptica, 1% a 3% desarrolla adenocarcinoma gástrico y <0.1% desarrolla linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017). Sin embargo, en las etapas iniciales, el linfoma MALT gástrico puede curarse completamente mediante la erradicación de *H. pylori* con antibióticos. Además de los antibióticos, los probióticos también pueden inhibir la tumorigénesis y la progresión del cáncer. Konishi y col., informaron que el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus casei* tiene un efecto supresor de tumores en las células de cáncer de colon. Los autores informaron que el ferricromo producido por *L. casei* es la molécula que proporciona protección tumoral y se ejerce a través de la vía de señalización JNK.

La etiología del cáncer de seno aún no se comprende, aunque se cree que la enfermedad se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales. Se postula que los factores ambientales influyen en el cáncer de seno ya que hay una mayor incidencia de cáncer de seno entre los migrantes y sus descendientes después de que se mudan de una región de bajo riesgo de cáncer de seno a una región de alto riesgo. Las comunidades bacterianas dentro del huésped podrían ser uno de esos factores ambientales que pueden influir en el desarrollo del cáncer de seno (Thomas, Izard,

Walsh, & cols, 2017). Existen diferentes perfiles bacterianos en el tejido mamario entre mujeres sanas y aquellas con cáncer de mama. Las pacientes con cáncer de mama tenían niveles más altos de *Bacillus*, *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus*. *E. coli* y *Staphylococcus epidermidis* aislados de pacientes con cáncer de mama indujeron roturas de doble cadena de ADN en las células HeLa (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017). También hubo una disminución en algunas bacterias del ácido láctico, conocidas por sus efectos beneficiosos para la salud, incluidas las propiedades anticancerígenas. Se ha demostrado que las mujeres que beben productos lácteos fermentados tienen un riesgo reducido de desarrollar cáncer de seno. La administración oral de especies de *Lactobacillus* ha demostrado ser protectora en modelos animales de cáncer de mama (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017).

Los estudios de caso que datan de la década de 1700 han relatado el desarrollo de infecciones bacterianas en pacientes con cáncer que condujeron a la remisión de su enfermedad maligna. Uno de los pioneros en este campo, el cirujano estadounidense William B. Coley, realizó un estudio de por vida de este fenómeno después de la pérdida de su primer paciente a fines del siglo XIX por un sarcoma rápidamente invasivo. Al buscar en la literatura disponible, Coley descubrió registros de otro paciente con sarcoma con recidivas sarcomatosas implacables después de la resección quirúrgica y una infección definitiva de la herida (erisipela) con *Streptococcus pyogenes* y fiebre alta. Para su sorpresa, después de cada ataque de fiebre, la úlcera mejoró, el sarcoma se encogió y la lesión finalmente retrocedió por completo. Coley sospechaba que de alguna manera la infección había inducido la regresión del tumor y comenzó una serie de ensayos para "curar" a sus pacientes con cáncer con la inoculación de patógenos. Infectó

a sus siguientes 10 pacientes, pero observó una variabilidad intrínseca en la eficacia utilizando este método. Debido a esta imprevisibilidad, decidió crear una formulación que contiene dos bacterias muertas: *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens*. Bajo la forma de una vacuna inactivada, podría simular una infección (inflamación, escalofríos, fiebre) sin los riesgos reales de una enfermedad potencialmente mortal. Esta vacuna se hizo conocida como "toxinas de Coley". El relativo éxito con la vacuna de Coley no se limitó de ninguna manera a los sarcomas. Durante décadas, esta forma de vacuna había sido utilizada por otros contemporáneos para carcinomas, linfomas, melanomas y mielomas (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017).

Sin embargo, con el advenimiento de la radioterapia y la quimioterapia, y el empoderamiento de la FDA de EE. UU. En 1964 que restringió el uso clínico de las "toxinas de Coley", el uso de toxinas microbianas en oncología dejó de usarse. Sin embargo, hubo casos raros en los que esta línea de pensamiento perduró y finalmente recibió la aprobación de la FDA. Quizás el ejemplo más destacado es el uso de *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial. BCG es actualmente la única vacuna bacteriana convencional en uso para matar tumores directamente. A diferencia de las toxinas de Coley, BCG no se administra con el objetivo final de la fiebre inducida. Pero similar a los métodos de Coley, la vacuna se aplica directamente al sitio del tumor con cursos repetidos después de la resección inicial para prevenir la recurrencia. Después de la administración intravesicular de esta vacuna, se puede detectar una amplia gama de citocinas en la orina, incluidas las interleucinas- (II) -1, II-2, II-6, II-8, II-10, II-12, II-18, interferón- γ , proteína-10 inducible por interferón- γ , factor estimulante de colonias de macrófagos y TNF- α . Esta respuesta

inflamatoria del huésped ilustra el punto de que las citocinas inmunomoduladoras individuales son componentes parciales de una respuesta inmunológica mucho más compleja a la infección y, en consecuencia, la regresión tumoral. Se obtuvieron algunas ideas de las toxinas de Coley y otros informes históricos sobre inoculaciones bacterianas vivas o atenuadas. Una fue que una inoculación local produce solo una respuesta local. Por lo tanto, el uso de BCG se limita al cáncer de vejiga superficial. El calor y la activación inmune asociados con la inflamación local se perciben como una respuesta febril minimizada, y en consecuencia esta respuesta local solo es efectiva en la región inmediata donde ocurre. Desde la muerte de Coley, el campo de la inmunología tumoral se ha convertido en una especialidad mejor fundada y más sofisticada, con investigadores que no solo emplean una variedad de principios inmunológicos básicos (por ejemplo, citocinas antitumorales, células T citotóxicas, anticuerpos inmunoestimuladores, vacunas basadas en células) pero ideas fundamentales sobre el dominio de la supresión inmune tumoral para mitigar la efectividad de cualquier inmunoterapia. La superación de esta fuente histórica de fracaso en la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer está potenciando este campo nuevamente hoy (Thomas, Izard, Walsh, & cols, 2017).

2.10 Revisiones y su clasificación

Las revisiones, como herramientas académicas exploratorias favorecen la síntesis de la evidencia existente de un tema en salud incorporando diferentes diseños de estudio, intervenciones y medidas de impacto que permita desarrollar nuevas hipótesis, líneas de investigación o proponer métodos de trabajo más adecuados para futuras

investigaciones (Manchado, Tamames, López, Mohedano, Agostino, & Veiga, 2009); las cuales se pueden hallar clasificadas la revisión sistemática (cuya evidencia científica sustenta relación en ámbito de salud dando respuesta a una pregunta concreta), meta-análisis (presentación síntesis cuantitativa de investigaciones primarias, para integrar los hallazgos) , sistemática exploratoria (Síntesis que se presenta para describir el conocimiento sobre el tema en salud, permitiendo establecer líneas de investigación) y el informe técnico (Presentación de documento por responder a pregunta sobre salud de estudios con o sin meta-análisis) (Manchado, Tamames, López, Mohedano, Agostino, & Veiga, 2009)

3 Metodología

3.1 Tipo o diseño de estudio

Revisión sistémica exploratoria (Manchado, y otros, 2009)

3.2 Fuentes de datos

Para el análisis exploratorio general se recurrió a fuentes de datos primarias, entre las cuales se sitúan: libros, documentos oficiales de instituciones públicas y tesis doctorales.

Para el análisis bibliométrico se recurrió a consulta en bases científicas de alta calidad como Pubmed, ScienceDirect y Scopus.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1. Criterios de inclusión

Para la consecución de información para el análisis bibliométrico, se aplicó como criterios de inclusión los siguientes: resultados de búsqueda estructurada en Pubmed, Science Direct y Scopus incluyendo sólo dos categorías: artículos (texto completo y/o resúmenes) y revisiones (metanálisis, revisiones sistemáticas cuantitativas y de literatura). Por lo que se filtraron artículos de opinión, cartas al editor, resúmenes en congresos.

3.3.2. Criterios de exclusión

No se tuvo en cuenta ningún criterio de exclusión con el fin de realizar un análisis exploratorio de forma exhaustiva.

3.4 Definición de variables de estudio

Para el análisis bibliométrico temporal para los últimos diez años, se tuvo en cuenta como variables cantidad de publicaciones y diseño de estudio realizado, la productividad por autor y país de origen.

3.5 Selección y/o evaluación de los artículos

Se abordó la pregunta de investigación exploratoria dirigida a mapear conceptos entre los patógenos periodontales y las neoplasias orales, con tipos de evidencia mediante la búsqueda, selección y síntesis sistemáticas.

- Al ingresar a cada base de datos, se obtuvo 390 estudios como resultados de la búsqueda en las tres bases de datos
- Se revisó cada uno (resultado o estudio), especialmente en el resumen o abstract.
- Se revisó la introducción y las conclusiones del estudio, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión
- Se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión.

- Se realizó una segunda revisión ratificando los criterios de inclusión y exclusión que no habían sido totalmente corroborados en la primera selección.
- Se obtuvo los estudios seleccionados, con los que se construyó la contextualización de los estudios que relacionaban posible asociación de los microorganismos periodontopatógenos y el cáncer oral.

3.6 Identificación de estudios relevantes.

Se realizó la búsqueda electrónica de artículos científicos, haciendo el uso de tres bases de datos las cuales fueron PubMed, Science Direct y Scopus, en combinación con búsquedas websites de organizaciones representativas a nivel mundial sobre cáncer; incluida la OMS, por medio de palabras clave con términos Mesh en inglés; el uso de truncamiento de términos con boleanos AND como se ve en la Tabla 2, que permitió obtener el primer listado de documentos.

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda
Pubmed	("Porphyromonas gingivalis"[Mesh] AND "Fusobacterium nucleatum"[Mesh]) AND "Head and Neck Neoplasms"[Mesh]
Scopus	("Porphyromonas gingivalis") OR TITLE-ABS-KEY ("Fusobacterium nucleatum") AND TITLE-ABS-KEY ("Head and Neck Neoplasms"))
ScienceDirect	(tw:("Porphyromonas gingivalis")) OR (tw:("Fusobacterium nucleatum")) AND (tw:(Head and Neck Neoplasms))

Fuente. Autora

3.7 Métodos de síntesis de información

Se realizó un análisis con descripción cualitativa de la información y un análisis bibliométrico teniendo en cuenta variables como la cantidad de publicaciones y el diseño de estudio realizado, la productividad por autor y país de origen

Se realizó la búsqueda electrónica de artículos científicos, haciendo el uso de tres bases de datos las cuales fueron Science Direct, PubMed y Scopus, en combinación con búsquedas websites de organizaciones representativas a nivel mundial sobre cáncer; incluida la OMS, por medio de palabras clave con términos MeSH en inglés; el uso de truncamiento de términos con boleanos AND.

A través de la ley de Lotka, se determina el indicador de productividad personal, definido como el logaritmo decimal del número de artículos realizados (Escorcía, 2008).

$$IP = \log N$$

Donde IP es el indicador de productividad personal y N el número de artículos.

Es por tanto que un $IP \geq 1$ indica la producción de 10 artículos o más, sin embargo, cuando $IP=0$ indica que solo hubo una producción de un solo artículo, desde donde se puede identificar tres tipos de autores así:

Grandes Productores: $IP \geq 1$ (10 ó más trabajos e índice de productividad, igual o mayor que 1).

Productor intermedio: $0 < IP < 1$ (Entre 2 y 9 trabajos e índice de productividad mayor que cero y menor que 1)

Productor Transitorio: $IP=0$ (Con un solo trabajo y un índice de productividad igual a cero) (Escorcía, 2008).

Consideraciones éticas

Con base en la Resolución N° 8430 del 4 de octubre de 1993 (MINSALUD, Resolución 8430 de 1993 , 1994), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente estudio cumple con los parámetros establecidos en el Capítulo I, en su artículo 11 y se considera como “Investigación sin riesgo”. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

4 Resultados

4.1 Identificar y seleccionar fuentes de información y estudios en el tema

Posterior a la búsqueda realizada en tres bases de datos (ScienceDirect, Scopus y PubMed), desde enero de 2010 a Dic de 2019, haciendo uso de la misma búsqueda del estudio de Amado, en el 2019 (Amado, 2019), donde se obtuvo 390 resultados, tabla 5; fueron excluidos 372, por: 204 (criterios de selección (título)) y 150, por hallarse duplicados, quedando 18, para ser filtrados por texto completo donde 10 de ellos excluidos por resumen y 1 por ser un estudios que no hacen referencia a los patógenos periodontales o cáncer en cavidad oral, arrojando un total de 7 estudios pertinentes, siendo 4 de casos y controles, 1 estudio clínico aleatorizado y 2 revisión sistemáticafigura 1...

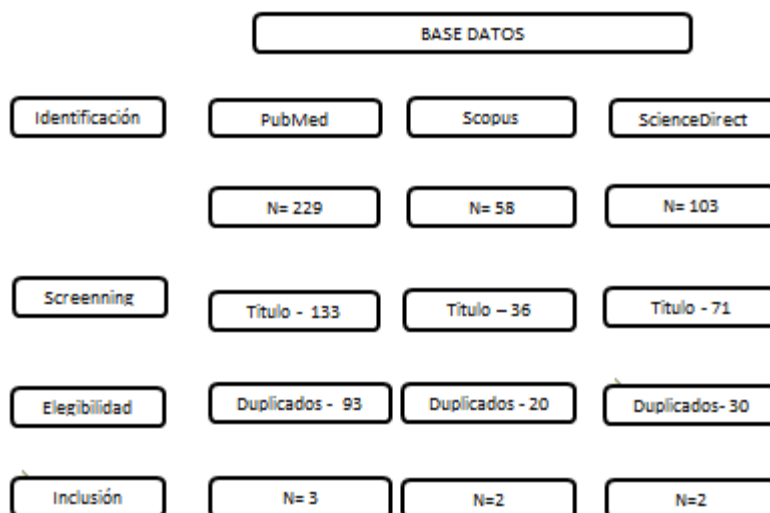


Figura 1 Flujograma

Fuente, Autora

Se incluyeron para esta revisión los estudios observacionales analíticos de tipo corte transversal, casos y controles, cohortes, reporte de casos y ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas; que evalúan cáncer y microbiota periodontal.

Tabla 4 Estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Total	Escogidos
Pubmed	("Porphyromonas gingivalis"[Mesh] AND "Fusobacterium nucleatum"[Mesh]) AND "Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	229	3
Scopus	("Porphyromonas gingivalis") OR TITLE-ABS-KEY ("Fusobacterium nucleatum") AND TITLE-ABS-KEY ("Head and Neck Neoplasms")	58	2
ScienceDirect	(tw:("Porphyromonas gingivalis")) OR (tw:("Fusobacterium nucleatum")) AND (tw:(Head and Neck Neoplasms))	103	2

Fuente. Autora

4.2 Análisis bibliométrico de Scopus

Relativo a la estrategia de búsqueda, es importante recalcar que la búsqueda electrónica se realizó en línea, motivo por el cual su aporte fue del 100%, localizada mediante el uso de PubMed en 43 %, Scopus 29% y ScienceDirect 29%...gráfico 1...

Análisis Bibliométrico Bases datos



Gráfico 1 Bases datos

Fuente. Autora

Relativo a las fuentes documentales, correspondió a un 57% en casos y controles, el 29 % a revisión sistemática y el restante 14 % a estudio clínico aleatorizado... gráfico 2...

Tipo de estudio



Gráfico 2 Tipo de estudio

Fuente. Autora

Relativo a los autores: Los primeros autores/as de los 6 documentos representaron 32 autores diferentes; cuya distribución del número de documentos por primer autor se muestra en la tabla 4, con un indicador de productividad promedio por ser menor a 1, en 5 de los 6 estudios, a excepción de Al-Hebshi y Olsen por ser grandes productores al presentar un indicador mayor a 1 (1,07 y 1,08 respectivamente).

Tabla 5 Productividad de los primeros autores

Autores	Número de autores	# Documentos de primer autor	# Documentos de primer autor, relacionados con tema	Ley Lotka	Indicador Productividad
Pushalkar, 2012.	7	36	7	0,84	Productor intermedio
Perera, Manosha, 2017	1	21	9	0.95	Productor intermedio
Perera, Manosha, 2018	8	21	9	0.95	Productor intermedio
Gun, cols, 2019	9	9	8	0,9	Productor intermedio
Al-Hebshi cols., 2019	7	37	12	1,07	Gran Productor
Karpinsky, Tomasz, 2019,	1	48	4	0,6	Productor intermedio
Olsen Ingar, 2019	2	107	12	1,08	Gran Productor

Fuente. Autora

Respecto al país donde fue realizado el estudio es claro apreciar que fueron estudios de diferentes países, por tanto, correspondiente a un 14% a cada país entre los cuales USA, Corea, Australia, Arabia Saudita, Polonia, Noruega y Sri Lanka...tabla5, gráfico 3...

Tabla 6 País de origen

Autores	País	Frecuencia	%
Pushalkar, 2012. PM	New York, Usa	1	14%
Perera, Manosha, 2017, SC	Sri Lanka	1	14%
Perera, Manosha, 2018 PM	Queensland, Australia	1	14%
Gun, cols, 2019 PM	Busan, Korea del sur	1	14%
Nezar cols., 2019 SP	Jazan, Arabia Saudi,	1	14%
Karpinsky, Tomasz, 2019, SC	Poznari, Polonia	1	14%
Olsen, Ingar, 2019	Oslo, Noruega	1	14%
Total		7	100%

País de origen de los estudios

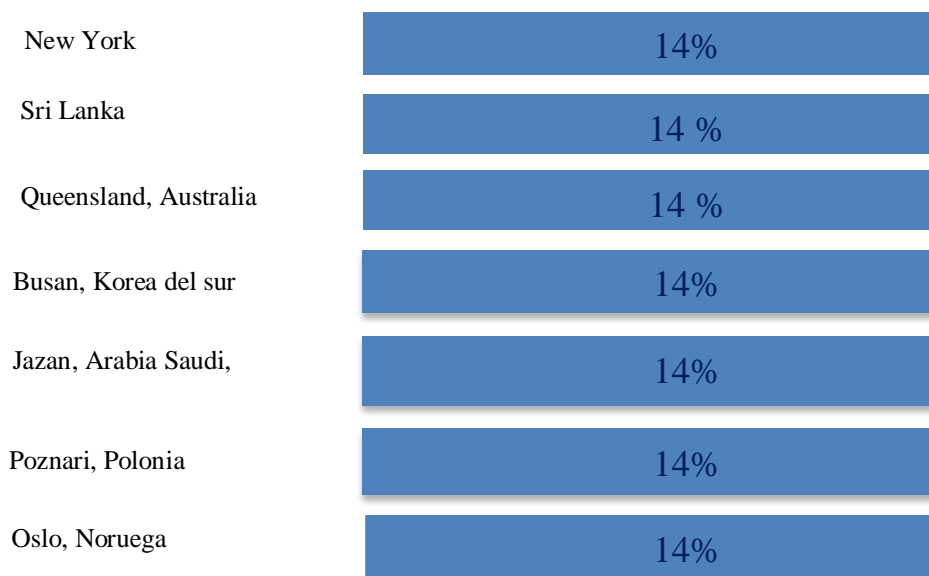


Gráfico 3 País de origen

Fuente. Autora

4.3 Características de los estudios de *P. gingivalis* y *F. nucleatum* asociados a neoplasia en cavidad oral.

Tabla 7 Características de los estudios

Autor, año	País	Tipo de estudio	Tipo de neoplasia	Mecanismos
Pushalkar, 2012.	New York, Usa	Estudio clínico aleatorizado	Carcinoma oral de células escamosas	Inflamación
Perera, Manosha, 2017	Kelaniya, Sri Lanka	Casos y controles	Carcinoma oral de células escamosas	Inhibición de apoptosis, proliferación celular, migración celular, Inflamación, producción carcinógenos
Perera, Manosha, 2018	Queensland, Australia	Casos y controles	Carcinoma oral de células escamosas	Inhibición de apoptosis, proliferación celular, migración celular, Inflamación, producción carcinógenos
Gun, cols, 2019	Busan, Korea del sur	Casos y controles	Carcinoma oral de células escamosas	Inflamación
Al-hebsh cols., 2019	Jazan, Arabia Saudi,	Casos y controles	Carcinoma oral de células escamosas	Inflamación, proliferación celular
Karpinsky, Tomasz, 2019	Poznari, Polonia	Review	Carcinoma oral de células escamosas, adenocarcinoma gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica	Inflamación, actividad antiapoptótica, sustancias cancerogénicas
Olsen, Ingar, 2019	Oslo, Noruega	Revisión sistémica	Cánceres orodigestivos Carcinoma células escamosas	Inhibición apoptosis, invasión celular, Inflamación, Producción de carcinógenos

Fuente. Autora

La evidencia hallada en los artículos muestra que en los últimos 10 años, han realizado estudios tendientes al uso de metodologías desde cultivos tradicionales hasta

técnicas de secuenciación metagenómicas 16S ARNr para determinar la relación de los patógenos periodontales en la carcinogénesis oral.

El estudio de Pushalkar, data en el manejo de una baja resolución taxonómica, al clasificar las secuencias NGS con baja confiabilidad, por No tener gran potencial de exploración, aspecto superado en el estudio de Al-hebshi, 2015, haciendo uso de la base de datos de microbioma oral humano, para la clasificación de NGS (Next Generation Sequencing) individuales, aplicando algoritmo a muestras de ADN de carcinoma escamo celular (Perera, M, 2017).

En un estudio de Al-Hebshi, cols, en el 2017, al explorar la asociación del bacterioma con tejidos de casos con carcinoma escamocelular en Yamen, obtuvo un bacterioma inflamatorio con *F. nucleatum subsp. polymorphum*, *P.aeruginosa* y especies de *Campylobacter*, con el uso de la secuenciación de illumina 2x300 pb, seguido del análisis por algoritmo Blastin, validado con paquetes bioinformáticos QIME, PICRUSt y LEF, donde evidenció la asociación del bacterioma inflamatorio dominado por *Fusobacterium nucleatum* y *Pseudomona aeruginosa* en tejidos de carcinoma escamocelular (Perera, M, 2017; Al-hebsh, Thabet, & Yousef, 2017).

Por otra parte, en Sri Lanka, sur de Asia, uno de los países con mayor incidencia de cáncer oral en el mundo (56%), un estudio -sobre carcinoma escamocelular- por aumento de casos con periodontitis severa, con respecto a edad, ubicación anatómica, perfil sociodemográfico y hábitos de riesgo, demostraron el estado disbiótico desde la diversidad y riqueza en especies significativamente por presentar un $p < 0,05$, en comparación al grupo control, en muestras de saliva, con hallazgos, por primera vez *Campylobacter Concisus*, *Prevotella salivae*, *Prevotella loescheii* y especies de

Fusobacterium, fueron identificados como especies marcadoras en tejidos OSCC (Perera, M, 2017).

La incidencia de *F. nucleatum sub. nucleatum* fue notable en casos de OSCC en el estudio realizado por Al-hebshi al.2017 el cual fue el primer estudio epidemiológico, que soporta la asociación de esta bacteria con OSCC, así como también los resultados fueron altos en los estudios de Nagy, cols., en 1998 y Schmidt, cols., en .2014, haciendo uso de hisopos de superficie de lesiones OSCC frente a la mucosa normal de los mismos pacientes (Perera, M, 2017; Al-hebsh, Thabet, & Yousef, 2017)

En Korea del sur, un estudio sobre, los valores séricos de IgG contra *P. gingivalis* o *F. nucleatum*, y los niveles séricos de IL-6 sustentó que *P. gingivalis* está más estrechamente relacionada con el carcinoma escamocelular (OSCC), al determinar si la periodontitis y/o el estado inflamatorio están vinculados a OSCC, donde los niveles de anticuerpos contra los patógenos periodontales y los niveles de IL-6 en pacientes con OSCC se hicieron comparados en los pacientes controles sanos, así pues los niveles séricos de *P. gingivalis* IgG y de *F nucleatum* IgG, fueron significativamente más altos en pacientes con OSCC que en controles sanos ($p < 0,001$, análisis multivariado) (Gun & Lee, 2019)

4.3.1. Mecanismos

Abordando otra esfera de la revisión, los patógenos periodontales, pueden llegar a influir hacia la carcinogénesis oral a través de los mecanismos inhibición de la apoptosis, activación de proliferación celular, promoción celular, invasión, inducción de inflamación crónica y la producción de carcinógenos, analizados en cada autor desde la influencia de los receptores, proteínas, anticuerpos e inmunoglobulinas, las cuales

inhiben o exacerban actividades tendientes al funcionamiento celular del hospedero; así es que analizando uno a uno es fácilmente entendible la descripción de cada ruta de acción.

Inhibición de apoptosis. *P. gingivalis*, identificada como patógeno que inhibe la apoptosis inducida en cultivos de células epiteliales de encía, de manera química, a través de la estimulación JAK1 (Janus quinasa 1) /STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3) y PI3K (fosfoinositida 3-quinasa) / Akt señalización, que controla la vía intrínseca de la apoptosis mitocondrial, al suprimir la actividad de BAD proapoptótico (promotor de muerte asociado a BCL-2 (B cell Lymphoma)), lo que resulta, en un incremento de BCL2 (antiapoptótico): BAX (Proapoptótico), que a su vez disminuye la liberación del efector de la apoptosis citocromo c (proteína que daña el DNA, inactiva cinasas, activa receptores de superficie y la caspasa 3). El Bcl-2 (B cell Lymphoma), proteína perteneciente a una familia de proteínas subclasificadas en (prosupervivencia, proapoptóticas y las que comparten únicamente el motivo BH3), cuya sobreexpresión o silenciamiento se relacionada con el desarrollo y agresividad de las neoplasias, al ofrecer a la célula cancerígena características de inmortalidad que pueden perpetuar su malignidad al dar poca respuesta terapéutica. Lo anteriormente descrito es lo que lleva a un bloqueo de la caspasa-9 y 3. (Perera, M, 2017; Karpinski, 2019; Olsen & Yilmaz, 2019).

P. gingivalis, también puede actuar al regular la elevación del microRNA-203 en el clasificador de expresión génica (GEC), con la regulación negativa de SOCS3 (supresor de la señalización de citoquinas 3), que aumenta la actividad de la STAT3 para inhibir la apoptosis. También se halla descrito que *P. gingivalis*, libera nucleósido difosfato

quinasa (NDK), que previene la apoptosis dependiente del ATP, mediada por los receptores purinérgicos P2X7 sobre los GEC (Perera, M, 2017), acelera el ciclo celular y suprime la apoptosis en cultivos de células epiteliales orales primarias, mediante la manipulación de la vía P13K / Akt y JAK / Stat que controla las vías intrínsecas de muerte de células mitocondriales. (Olsen & Yilmaz, 2019).

El cancer oral, ya fue inducido químicamente en un modelo murino gracias a la activación del eje IL6/STAT3, con la coinfección crónica con *P .gingivalis* y *F.nucleatum* (Karpinski, 2019).

Activación de la proliferación celular

P gingivalis, también actúa acelerando la progresión del GEC, por las fases S y G2, del ciclo celular a través de la regulación de las ciclinas (A, D y E), la activación (fosforilación) de quinasas dependientes de ciclina (CDK) y disminución del gen supresor tumoral p53, gracias a las fimbrias y lipopolisacáridos. (Perera, M, 2017). *F nucleatum*, también actúa en la activación de la proliferación celular a través de la regulación positiva de 12 quinasas

Promover la migración e invasión celular.

Es en éste mecanismo que pueden actuar tanto *P gingivalis*, como *F nucleatum*, al demostrar que una infección por *P gingivalis*, incrementa la expresión de la matriz prometaloproteinasa-9 (MMP-9), gracias a la activación de ERK1/2-ets1, p38/HSP27 y las vías PAR/NF-Kb. También ante una exposición repetida *P gingivalis*, se puede aumentar la invasividad de las células del carcinoma escamocelular, activando las células del epitelio mesenquimal de transición y la producción mejorada de MMP-1 Y 10. *F. nucleatum*, incrementa la producción de MMP-13 (colagenasa 3), por la proteína

activada por mitógeno, la quinasa p38, así como también lleva a la migración celular a través de la estimulación de ETK/BMX, S6 quinasa p70 y RhoA quinasa. (Perera, M, 2017); confirmado por otro estudio al expresar que la exposición constante a la *P.gingivalis*, lleva a inducir cambios morfológicos celulares amentando la capacidad de proliferación de la fase S promoviendo de tal manera la invasión celular, lo que lleva a considerar que la infección crónica con *P.gingivalis*, puede ser un factor de riesgo para el cáncer oral (Olsen & Yilmaz, 2019).

Inducción de inflamación.

Es en las especies reactivas de oxígeno y las reactivas intermedias de nitrógeno, que se cree que las citoquinas liberadas por las células inflamatorias contribuyen al inicio del cáncer, las cuales llevan a inducir mutaciones, inestabilidad genómica y alteraciones epigenéticas. Dichas citoquinas activan los factores de transcripción (STAT3 y NFkB), en las células premalignas. *F.nucleatum* es el más asociado con los altos niveles de citoquinas en CRC, creando un microambiente inflamatorio con progresión tumoral, con la desregulación de los receptores B7-H1 y B7-DC. Una infección por *P.gingivalis* propicia el aumento en producción de Il1, Il6, Il8, y TNF.α (Pushalkar, Ji, & Li, 2012; Perera, M; Al-hebshi, N; Perera, I; Ipe, D; UlettD, G; J, Speicher; Chen, and N.W. Johnson, 2018; Gun & Lee, 2019; Olsen & Yilmaz, 2019).

Porphyromonas, *Prevotella* y *Fusobacterium*, afectan el crecimiento de las concentraciones locales de varias citocinas, incluidas la interleucina-1β (Il-1β), Il-6, Il-17, Il-23, el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y las metaloproteinasas de matriz MMP-8 y MMP-9. En los tejidos del periodonto, los monocitos / macrófagos,

neutrófilos, fibroblastos y mastocitos son las fuentes principales de IL-1 β . Entre otras, estas células sintetizan IL-1 β en respuesta a la activación por la influencia del lipopolisacárido (LPS), el componente principal de las paredes celulares de bacterias Gram-negativas. La IL-1 β provoca la formación de osteoclastos y la resorción ósea, lo que conduce a cambios inflamatorios locales en el periodonto. El alto contenido de IL-1 β está asociado con la invasividad tumoral, la migración y un fenotipo tumoral más agresivo (Karpinski, 2019; Olsen & Yilmaz, 2019)

Producción de carcinógenos.

Entre los que está el acetaldehído, al propiciar intercambios de cromátidas, mutaciones e hiperproliferación del epitelio. *Cándida* es poseedora que la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), la cual cataliza la producción de mutagénicas cantidades (Perera, M, 2017; Karpinski, 2019; Olsen & Yilmaz, 2019).

Existe evidencia que corrobora la relación de los microbios crónicos con las inflamaciones al iniciar o desencadenar carcinogénesis y contribuir a la promoción tumoral, aunque falta información que afirme sobre eventos al respecto. Sin embargo de los 6 estudios se corrobora la existencia de la naturaleza inflamatoria del bacterioma asociado con OSCC (de lengua y vestíbulo, piso de la boca y encías) (Perera, M; Al-hebshi, N; Perera, I; Ipe, D; UlettD, G; J, Speicher; Chen, and N.W. Johnson, 2018; Perera, M, 2017); donde *Fusobacterium nucleatum* subsp. fue la especie sobrerrepresentada más significativamente en los carcinomas de células escamosas por hallarse en su enriquecido bacterioma, siendo de naturaleza proinflamatoria, por los flagelos bacterianos y lipopolisacáridos (LPS), como potentes estructuras inflamatorias,

lo que da reacciones inflamatorias promotoras de cáncer (Al-hebsh, Thabet, & Yousef, 2017); originándose en la alteración de la superficie de la mucosa oral que permite la invasión bacteriana y quizás sirva como punto de entrada a los ganglios linfáticos regionales (Pushalkar, Ji, & Li, 2012).

Para dar respuesta a los lineamientos planteados inicialmente, se encontró que, de los mecanismos de acción bacteriana, el principal para *F nucleatum*, es el mecanismo de inflamación, por ser el más asociado con los altos niveles de citoquinas (Perera, M, 2017) y el principal para *P. Gingivalis* también es el mecanismo de antiapoptosis, seguido de la inflamación crónica al contribuir con la promoción hacia la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) y acelera la invasión de las células al activar IL-8 / MMP (Gun & Lee, 2019).

5 Conclusiones

La hipótesis de asociación se ha visto acorde a varios estudios en los que comparando pacientes con cáncer, se ha hallado mayor presencia de estas bacterias *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* periodontopatógenas están asociadas a las neoplasias malignas en cavidad oral.

La mayoría de los estudios se han realizado en humanos, pero hay estudios a nivel experimental que lo sustentan.

Al igual que en otras patologías infecciosas causadas por virus e incluso parásitos, los estudios hasta el momento realizados y acorde a los criterios de búsqueda, fundamentan tanto por mecanismos directos como indirectos los procesos por los cuales se puede inducir un cáncer oral, es a través de la acción inhibitoria de la apoptosis,

activación de la proliferación celular, promover la migración e invasión celular e inflamación y producción de cancerígenos.

Se encuentra que para *P gingivales* son inhibición de apoptosis, proliferación celular, migración e invasión celular y producción de sustancias cancerígenas, en tanto que para *F nucleatum* son activación de proliferación celular, promoción de invasión celular e inducción de inflamación crónica y producción de sustancias cancerígenas.

Gran parte de los estudios se han realizado en Europa, Asia, Australia y Norte América

Referencias

- Achipia. (2017). *Campylobacter spp.* Recuperado el 6 de marzo de 2020, de <https://www.achipia.gob.cl/wp-content/uploads/2018/03/Ficha-Peligro-01-Campylobacter-spp-v01.pdf>
- ADA. (s.f.). *5 Factores de Riesgo del Cáncer Oral*. Recuperado el 29 de enero de 2019, de Mouth Healthy, 5 Factores de Riesgo del Cáncer Oral: <https://www.mouthhealthy.org/es-MX/oral-cancer-slideshow>
- Al-hebsh, N. N., Thabet, A., & Yousef. (12 de 5 de 2017). Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Scientific Reports* / 7: 1834 |, 7, 10.

Álvarez, C. (s.f.). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de Biocodex:

<https://www.elprobiotico.com/los-conceptos-de-eubiosis-y-disbiosis-y-su-implicacion-sobre-el-binomio-saludenfermedad/>

Álvarez, E. . (2004-2005). Comportamiento clínico-epidemiológico del carcinoma escamocelular bucal de pacientes tratados en el Hospital Universitario San Vicente de Paul (HUSVP), Medellín, entre enero de 1990 y diciembre de 1996. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*, 16(1 y 2).

Alvarez, E. (enero-marzo de 2010). características clínico-histopatológicas del carcinoma escamocelular bucal, Colombia. *Rev Cubana Estomatol*, 47(1), 81-95.

Amado, A. Revisión exploratoria y descriptiva de la literatura actual sobre la relación de los periodontopatógenos y el cáncer en cavidad oral. *Trabajo de grado para optar el título de Odontólogo*. Universidad Antonio Nariño, Bucaramanga.

American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) . (s.f.). Recuperado el 5 de noviembre de 2019, de <https://www.asha.org/public/speech/disorders/El-Cancer-Oral/>

Ammajan, R. (octubre-diciembre de 2013). Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: A hospital-based study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 9(Issue 4), 630-637.

Aragón, N. (2013). Recuperado el 28 de octubre de 2018, de Bibliotecadigital.UniValle. Comportamiento del cáncer oral en Santiago de Cali-Colombia de 1962 a 2007. Trabajo de grado como requisito parcial para optar al título de:
<http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/10893/7978/1/CB-0516247.pdf>

- Arksey H, O. L. (2005). Estudios de alcance: hacia un marco metodológico. *International Journal of Social Research Methodology*, 8, 19-32.
- Bernal, B. Á. (2016). Estudio epidemiológico del cáncer bucal en Colombia 1989-2008. *Rev. Fac. Med.*, 64(1), 75-8.
- Biocodex. (15 de marzo de 2018). Recuperado el 14 de octubre de 2018, de <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com>
- Botero, A., Úsuga, X., Cuervo, C., & Ossa, A. (julio-septiembre de 2015). Prevalencia de *Corynebacterium* spp. y factores asociados en mujeres del Valle de Aburrá. *Acta Medica Colombiana*, 40(3), 234-240.
- Bravo, M. (2016). *Universidad de Chile. Facultad de Odontología*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de Presencia de factores de virulencia en miembros de la familia bifidobacteriaceae aislada desde cavidad oral en niños chilenos de 7 a 11 años. Requisito para optar el título de Cirujano-Dentista: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/141599/Presencia-de-factores-de-virulencia-en-miembros-de-la-familia-Bifidobacteriaceae.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Bray, F., Ferlay, J., & al, S. I. (2018). *CA Cancer J Clin*, 0(0), 3-31.
- Bray, F., Ferlay, J., & al, S. I. (2018). Globocan. *CA Cancer J Clin*, 0(0), 3-31.
- Briceño, J., Cavagnola, D., Candia, J., Somarriva, C., & Fernandez, A. (2018). Influencia de la periodontitis en el carcinoma oral de células escamosas: revisión narrativa. *Odontología Vital*, 29, 69-76.
- Bueno, A. (2010). Enfermedad periodontal en oncológicos: ¿Factor indicativo de exodoncias? *Acta odontologia Venezolana*, 48(1), 6.

- Bush, L., & Perez, M. (abril de 2018). *Manual MSD*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de Infecciones por Haemophilus: https://www.msdmanuals.com/es-co/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/infecciones-por-haemophilus?gclid=Cj0KCQjw6_vzBRCIARIsAOs54z4O4kMZu8y-DLcl2RVwkBf8_RZ6BbrqCxCrREj5GnBm7zvKJuBichwaAibjEALw_wcB
- Cancer, I. N. (2000). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/apoptosis>
- Cancer.net. (2017). *Estadísticas, American Society of clinical oncology. Cáncer oral y orofaríngeo*. Recuperado el 6 de octubre de 2018, de Cancer. Net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-oral-y-orofaringeo/estadisticas>
- Cancerologia, I. N. (2017). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de Incidencia Cancer Oral Bucaramanga a 2014: http://www.infocancer.co/portal/#!/filtro_incidencia/
- Cantín LM, S. G. (2008). Carcinoma de Células Escamosas de Labio Inferior: Asociación Entre Grado de Angiogénesis, Graduación Histológica y Frente de Invasión Tumoral. *Int. J. Morphol*, 26(1), 77-82.
- Carmona FC, P. H. (marzo-abril de 2017). Reconstrucción de labio inferior. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 21(2), 277-284.
- Carvajal, P. (2016). Enfermedades periodontales como problema de salud publica: El desafio dle nivel primario de atencion en salud. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2016; 9 (2) : 177 --- 183 www.eRevista Clínica de Periodoncia, Implantol, Rehabil Oral, 9(2), 177-183.

- hang, C., Geng, F., Shi, X., & al, e. (23 de noviembre de 2018). The prevalence rate of periodontal pathogens and its association with oral squamous cell carcinoma. *Appl Microbiol Biotechnol*.
- Colquhoun, H. e. (2014). Revisiones de alcance: Tiempo de claridad en definición, métodos y presentación de informes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 12, 1291-1294.
- Cruz, S. e. (ene-mar de 2017). Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Rev Cubana de estomatología*, 54(1), 84-99.
- Dayama, A. e. (mayo 5 de 2011). *Asian Pacific J Cancer Prev*, 12(5), 1333-1336.
- de Arksey, H. O. (2005). Estudios de alcance: hacia un marco metodológico. *Revista Internacional de Metodología de la Investigación Social*, 8(1), 19-32.
- De camargo, e. a. (2010). Oral cavity cancer in developed and in developing countries: Population-based incidence. *Head Neck*. 32, 357-67.
- Deshpande, A. E. (abr 18 de 2005). Cyclins y cdks en desarrollo y cáncer: una perspectiva. *Oncogene*, 24, 2909-2915.
- Díaz, J., Yañez, J., Melgar, S., Alvarez, G., Rojas, C., & Vernal, R. (abr de 2012). Virulencia y variabilidad de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y su asociación a la periodontitis. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* , 5(1), 40-5.
- Díaz, M., Rodríguez, C., & Zhurbenko, R. (Mayo-ago. de 2010). Aspectos fundamentales sobre el género *Enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad. *Rev Cubana Hig Epidemiol*, 48(2), 147-161.

- Ecosferaclub. (2017). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de <http://www.ecosferaclub.es/actividades-productos-cancerigenos-segun-iarc/>
- Ecured. (7 de diciembre de 2018). *Prevotella*. (Arnold.santana, Editor) Recuperado el 6 de junio de 2019
- Escorcía, T. (2008). *Pontificia Universidad Javeriana*. Recuperado el 27 de abril de 2020, de El análisis bibliométrico como herramienta para el seguimiento de publicaciones científicas, tesis y trabajos de grado. Trabajo de grado para optar el título de microbióloga industrial: <https://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis209.pdf>
- Escudero, N., Perea, M., & A, B. (2008). Revisión de la periodontitis crónica. Evolución y su aplicación clínica. *Avances en periodoncia e implantología oral*, 20(1), 27-37.
- Faddel, B. y. (2005). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *Journal of Internal Medicine*(258), 479-517.
- Fernández, M. (2010). *Universidad Complutense de Madrid. Facultad de medicina. Departamento de microbiología I*. Recuperado el 9 de marzo de 2020, de Identificación y poder patógeno de microorganismos del género “*Corinebacterium*” aislados de muestras Clínicas. Memoria para optar el grado de Doctor: <https://eprints.ucm.es/11115/1/T31895.pdf>
- Fernández, V., Juliet, L., & M, C. &. (2007). *Capnocytophaga* sp. *Revista chilena de infectología*, 57-58.
- Ferrer, M. D. (abril 7 de 2017). La microbiota Oral. *ResearchGate*.

- Gallimidi, A. (junio de 2015). Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget*, 6(26).
- García, G. G. (noviembre/diciembre de 2005). Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av Odontoestomatol*, 21(6), 287-295.
- García, V. B. (2009). Cáncer oral: Puesta al día. *Avances en Odontoestomatología*, 25(9), 239-248.
- Gil, M. (s.f.). *Lifeder.com*. Recuperado el 3 de febrero de 2020, de Actinomyces: características, taxonomía, morfología, patogenia:
<https://www.lifeder.com/actinomyces/#Morfologia>
- Gil, M. (s.f.). *Lifeder.com*. Recuperado el 3 de febrero de 2020, de Peptostreptococcus: características, morfología, síntomas:
<https://www.lifeder.com/peptoestreptococcus/>
- Gil, M. (s.f.). *Lifeder.com*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de Peptostreptococcus: características, morfología, síntomas:
<https://www.lifeder.com/peptoestreptococcus/>
- Grivennikov, S. G. (march de 2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140(6), 883–899.
- Gun, D. H., & Lee, J. e. (4 de junio de 2019). Serum Levels of Interleukin-6 and Titers of Antibodies against Porphyromonas gingivalis Could Be Potential Biomarkers for the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of molecular sciences*, 20, 2749.

- Gupta, B. K. (junio de 2016). Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncología*, 91(1), 13-23.
- Ha, N. e. (diciembre de 2015). Prolonged and repetitive exposure to *Porphyromonas gingivalis* increases aggressiveness of oral cancer cells by promoting acquisition of cancer stem cell properties. *Tumor Biol*, 36(12), 9947-60.
- Hongsen, M. J. (septiembre de 2017). Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Scientific reports*, 7(11773), 10.
- Hooper SJ, W. M. (september de 2009). Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck*, 31(9), 1228-39.
- Howlader N, N. A. (15 de abril de 2019). Recuperado el 31 de marzo de 2019, de Instituto Nacional de Cancer. SEER Cancer Statistics Review 1975-2014.: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
- Malley, A. y. (s.f.).
- Instituto, n. d. (2015). Recuperado el 6 de octubre de 2018, de Análisis de Situación del cancer en colombia: http://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf
- Jaramillo, R., Suarez, P., Barraza, B., Lara, P., Teheran, L., & Escamilla, J. (Julio-Septiembre de 2006). *Corporacion editora medica del valle*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de *Eikenella corrodens*: Patogénesis y aspectos clínicos: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v37n3/v37n3a09.pdf>
- Jemal A, B. F. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61(2), 69–90.
- Karpinski, T. (2019). Role of oral microbiota in cancer development. *journal microorganisms*, 7(20), 14.

- Kostic, A. e. (aug de 2013). Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*, 14(2), 207-15.
- Kuboniwa, M. (february de 2008). P. gingivalis accelerates gingival epithelial cell progression through the cell cycle. *Microbes Infect*, 10(2), 122–128.
- Landskron G, d. l. (2014). Inflamación crónica y citoquinas en el microentorno del tumor. *J Immunol Res*, 19.
- Macia, J. (1996). Estudio de la apoptosis y proliferacion celular en Linfoma No Hodgkin. Tesis para optar el titulo de doctor en medicina y cirugía. *Facultat de medicina. Univeritat de Lleida*, 138.
- Mager DL, H. A. (2005). The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *Journal of Translational Medicine*, 3(27).
- Manchado, R., Tamames, S., López, M., Mohedano, L., Agostino, M., & Veiga, J. (julio-septiembre de 2009). Revisiones Sistemáticas Exploratorias. *Med. segur. trab.*, 55(216), 12-19.
- Mao, S. e. (Aug de 2007). Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by Porphyromonas gingivalis. *Cell Microbiol*, 9(8), 1997–2007.
- Matey, P. (30 de enero de 2019). Recuperado el 3 de marzo de 2019, de https://www.alimente.elconfidencial.com/amp/bienestar/2019-01-30/microbiota-lengua-cancer-pancreas_1791266/
- Meurman, J. (2010). Oral microbiota and cancer. *Journal of Oral Microbiology*, 2, 5195.

- Meurman, J. U. (2008). Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odontologica Scandinavica*, 66, 321-326.
- Meyer MS, J. K. (nov de 2008). Una revisión de la relación entre la pérdida de dientes, la enfermedad periodontal y el cáncer. *Control de Causas de Cáncer*, 19(9), 895-907.
- Microbe Wiki. (13 de marzo de 2014). *Mitsuokella dentalis*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Mitsuokella_dentalis
- Microbe Wiki. (2 de septiembre de 2017). *Selenomonas noxia*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Selenomonas_noxia
- Miguel, P. N. (2016). Factores de riesgo de cáncer bucal . *Revista Cubana de Estomatol* , 53(3), 128-145.
- Ministerio, d. S. (2012). *Plan Nacional para el control de cancer en Colombia 2012-2020*. Bogotá.
- MINSALUD. (1994). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de Resolución 8430 de 1993 : <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
- MINSALUD. (1999). *ENSAB III*. Bogotá.
- MINSALUD. (28 de Diciembre de 2014). *Ensab IV*. Recuperado el 6 de octubre de 2018, de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>

- Miranda, C. y. (s.f.). *Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de Clostridium perfringens: INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS:
<https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Clostper.pdf>
- Mouthhealthy. (s.f.). Recuperado el 5 de noviembre de 2019, de
<https://www.mouthhealthy.org/es-MX/az-topics/o/oral-cancer>
- Nagy, K., Sonkodi, I., Szoke, I., & Newman, H. (1998). The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncology*, 34, 304-308.
- Nakhjiri, S. (jun de 2001). Inhibition of epithelial cell apoptosis by Porphyromonas gingivalis. *FEMS Microbiol Lett*, 200(2), 145-9.
- Nieminen MT, e. a. (2018). Treponema denticola chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. *British Journal of Cancer*, 118, 428-434.
- NIH. (2000). Recuperado el 3 de octubre de 2018, de Diccionario de cancer:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cancer-de-la-cavidad-oral>
- NIH. (2000). Recuperado el 2 de febrero de 2019, de
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/proliferacion-celular>
- NIH. (2018). Recuperado el 31 de marzo de 2019, de
https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/prevencion-boca-pdq#section_2.1

- Okuda M, G. C. (enero a marzo de 2005). Métodos en investigación cualitativa: triangulación. *rev.colomb.psiqiatr*, 34(1), 118-124.
- OMS. (12 de septiembre de 2018). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de Cancer: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- OMS. (2018). Recuperado el 5 de febrero de 2019, de World Dental federation (FDI). Cancer Oral, Prevencion y gestion de pacientes: https://www.fdiworldddental.org/sites/default/files/media/resources/fdi-oral_cancer-prevention_and_patient_management-a4-es.pdf
- OMS. (23 de enero de 2018). *Campylobacter*. Recuperado el 8 de marzo de 2020, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter>
- Page, R., & Eke, P. (2007). Case definitions for use in population based surveillance of periodontitis. *J. Periodontol*, 78((7 Suppl)), 1387-99.
- Pan C, X. X. (jan de 2014). The effects of Porphyromonas gingivalis on the cell cycle progression of human gingival epithelial cells. *Oral Dis*, 20(1), 100-8.
- Papone, V., & Morteo, G. (enero-junio de 2005). Un patógeno periodontal virulento: Actinobacillus actinomycetemscomitans. *actas odontologicas*, II(1), 43-50.
- Peña, M., Calzado, M., Peña, M., Cordero, S., & Azahares, H. (2017). Patogenos periodontales y sus relaciones con enfermedades sistemicas. *Medisan*, 16(7).
- Pereira, P. E. (2016). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de Metaloproteinasas de la matriz extracelular (mmps) en Odontología: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200004

- Perera, M. (2016). Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogeni bacteria. *Journal of Oral Microbiology*, 8(32762).
- Perera, M. (6 de 2017). The microbiome profile of oral squamous cell carcinoma tissues in a group of Sri Lankan male patients. Tesis Doctorado. *Griffith Research Online*, 542.
- Perera, M., Al-hebshi, N., Perera, I., Ipe, D., UlettD, G., J, S., y otros. (2018). Inflammatory Bacteriome and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Dental Research*, 97(6), 725-732.
- Porrás A, M. I. (mayo de 2010). Apoptosis: una forma controlada de muerte celular. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*, 2.
- Pourya, G., Eslamic, H., & Samadi, H. (2017). Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum* Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 918-925.
- Psicoevidencias. (abril de 2016). Recuperado el 20 de mayo de 2019, de Más allá de las revisiones sistemáticas: <https://www.psicoevidencias.es/contenidos-psicoevidencias/articulos-de-opinion/77-mas-alla-de-las-revisiones-sistematicas/file>
- Pushalkar, S., Ji, X., & Li, Y. (2012). Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiology*, 12(144), 15.
- Quintero, J. (2001). Cancer Oral en Colombia, estudio epidemiológico. *Anfora*, 10(17), 59-64.


- Ramírez CD, R. C. (2016). Cancer epidermoide de lengua. *Revista medica de costa rica y centroamerica, LXXIII*(620), 601-609.
- Ramirez, R., Meneses, J., & Florez, M. (2013). Una propuesta metodológica para la conducción de revisiones sistemáticas de la literatura en la investigación biomédica. *CES Movimiento y Salud, 1*, 61-73.
- Ramos, D., Avila, M., & Lévano, V. (2012). Treponema denticola: patógeno en procesos periodontales y pulpares. *Odontol. Sanmarquina, 15*(2), 38-41.
- Ramos, D., Moroni, H., & Martinez, E. (2011). Porphyromonas gingivalis: Patogeno predominante en la periodontitis cronica. *Odontol Sanmarquina, 14*(1), 34-38.
- Rivera, J., & Román, C. (Julio-agosto de 2003). Posible papel de Mycoplasma salivarium y Mycoplasma fermentans en la periodontitis. *ADM, LX*(4), 142-144.
- Robert B. Hespell, B. P. (s.f.). *Springer Link*. Recuperado el 6 de marzo de 2020, de El género Selenomonas: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/0-387-30744-3_33
- Rogosa, M. (enero de 1964). El genero Veillonella. *J Bacteriol, 87*(1), 162-170.
- ScienceDirect. (2015). *Microbios subgingivales*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/eubacterium>
- Sciubba, R. (2004). *Patología Bucal* (Tercera ed.).
- Sharma, A. (Oct de 2000). Virulence mechanisms of Tannerella forsythia. *Periodontol, 54*(1), 106-116.
- Sharma, A. (Octubre de 2010). Virulence mechanisms of Tannerella forsythia. *Periodontol 2000, 54*(1), 106-116.

- Shuai Xu, e. a. (noviembre de 2018). Associations Between Poor Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Oral Maxillofac Surg*, 1(15).
- Society, A. C. (2018). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
- Socransky SS, H. A. (february de 1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin Periodontol*, 25(2), 134-144.
- Thomas, S., Izard, J., Walsh, E., & cols. (march de 2017). The host microbiome regulates and maintains human health: A primer and perspective for non-microbiologists. *Cancer research*, 77(8), 1783-1812.
- Torre L., B. F. (2015). Global Cancer Statistic, 2012. *CA Cancer J. Clinic*, 65, 87-108.
- Uitto, V. e. (febrero de 2005). Fusobacterium nucleatum aumenta la producción de colagenasa 3 y la migración de las células epiteliales. *Infect Immun*, 73(2), 1171-9.
- Uniovi. (s.f.). Recuperado el 5 de mayo de 2019, de Regulación del crecimiento celular normal: http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo5/tema04_regeneracion/02regulacion.htm
- University of York. (s.f.). *PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) : Checklist and Explanation*. Recuperado el 29 de agosto de 2019, de http://eprints.whiterose.ac.uk/136633/1/PRISMA_ScR_Manuscript_July6th_clean_1_.pdf

- Uribe, C. J. (s.f.). Recuperado el 20 de octubre de 2018, de Unab:
[https://www.unab.edu.co/content/registro-poblacional-de-cancer-en-la-
area-metropolitana-de-bucaramanga](https://www.unab.edu.co/content/registro-poblacional-de-cancer-en-la-area-metropolitana-de-bucaramanga)
- Uribe, P. S. (2018). Incidencia y mortalidad por cancer en Bucaramanga Colombia 2008-2012. *Colombia Médica*, 49(1), 73-8.
- Wen, B. (2014). Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *QJM*, 107(4), 283-90.
- Whitmore, S. L. (mar de 2014). Oral Bacteria and Cancer. *PLoS Pathog*, 10(3), 3.
- Yilmaz, Ö. J. (jul de 2004). Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway Contributes to Survival of Primary Epithelial Cells Infected with the Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis. *Infect Immun*, 72(7), 3743-3751.
- Yu, C., Ming, Y., & Ying, Y. (May de 2018). Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. 9(862).
- Zakhari, S. (2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*, 29(4), 245-54.
- Zeng, X. e. (octubre de 2016). Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Periodontol*, 87(10), 1158-1164.
- Zerón, A., Gutierrez, A., & Porras, D. (2016). Fusobacterium nucleatum ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal? *Revista ADM*, 73(6), 280-285.

ANEXO

Anexo 1 Extracción y manejo de la información

		Universidad Antonio Nariño Facultad de Odontología Bucaramanga		
		Anexo 1. Instrumento recolección de datos		
Elaborado por Yesenia López				
Estudio	Autor	Año	Tipo estudio	Resultados
The microbiome profile of oral squamous cell carcinoma tissues in a group of Sri Lankan male patients	Perera, Manosha	2017	Casos y controles	Se reconocieron 1074 especies bacterianas que representan 274 géneros y 21 filos con <i>Streptococcus</i> y <i>Rothia</i> que comprende aproximadamente el 28% y el 18% de bacterioma promedio respectivamente. La riqueza y diversidad de especies disminuyeron significativamente en OSCC. <i>Capnocytophaga</i> , <i>Pseudomonas</i> y <i>Atopobium</i> fueron los géneros marcadores asociados con OSCC casos con abundancia relativa significativamente diferente en comparación con los controles de FEP. Por el contrario, <i>Streptococcus</i> y <i>Rothia</i> fueron géneros clave significativamente abundantes en los controles. <i>koseri</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>polymorphum</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> fueron dominados en el perfil de bacterioma OSCC. En contraste, <i>Rothia mucilaginoso</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Gemella haemolysans</i> y <i>Streptococcus</i> sp. taxón oral 070 fueron los miembros predominantes del bacterioma FEP. PICRUST pudo predecir importantes rutas metabólicas de comunidades bacterianas recurso bioinformático algoritmos informáticos existentes. Estas vías metabólicas incluyen biosíntesis de lipopolisacáridos (LPS), metabolismo energético, recombinación de replicación, fijación de carbono y degradación de nitrotolueno que fueron significativamente mayores en tejidos OSCC en comparación con los tejidos FEP (p <0,05).
Serum Levels of Interleukin-6 and Titers of Antibodies against <i>Porphyromonas gingivalis</i> Could Be Potential Biomarkers for the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma	Dae-Gun Park, Bok Hee Woo, Byung-Joo Lee, Sanggyeong Yoon, Youngseuk Cho, Yong-Deok Kim, Hae Ryoung Park, Jae Min Song	2019	Casos y controles	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (F. <i>nucleatum</i>), uno de los principales y <i>P. gingivalis</i>
Inflammatory bacteriome featuring <i>Fusobacterium nucleatum</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> identified in association with oral squamous cell carcinoma	Al-hebsh NN, Akram Thabet Nasher, Mohamed Yousef Maryoud, Husham E. Homeida, Tsute Chen, Ali Mohamed Idris, Newell W. Johnson	2017	Casos y controles	<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>Polymorphum</i> fue la especie sobrerrepresentada más significativamente en los tumores seguido de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Campylobacter</i> sp. Taxón oral 44, mientras que <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Rothia mucilaginoso</i> y <i>Haemophilus parainfluenzae</i> fueron las más abundantes en el grupo controles.
Inflammatory Bacteriome and Oral Squamous Cell Carcinoma	M. Perera, N.N. Al-hebshi, I. Perera, D. Ipe, G.C. Ulett, D.J. Speicher, T. Chen, and N.W. Johnson	2018	Casos y controles	Generos <i>Capnocytophaga</i> , <i>Pseudomonas</i> y <i>Atopobium</i> estaban sobrerrepresentados en OSCC, mientras que <i>Lautropia</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Propionibacterium</i> fueron los más abundantes en FEP. A nivel de especie, <i>Campylobacter concisus</i> , <i>Prevotella salivae</i> , <i>Prevotella loeschii</i> y <i>Fusobacterium</i> oral taxon 204 se enriquecieron en OSCC, mientras que <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus</i> oral taxon 070, <i>Lautropia mirabilis</i> y <i>Rothia dentocariosa</i> .entre otros fueron más abundantes en FEP

Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma	Smruti Pushalkar, Xiaojie Ji, Yihong Li, Cherry Estilo, Ramanathan Yegnanarayana, Bhuvanesh Singh, Xin Li, Deepak Saxena	2012	Ensayo clinico aleatorizado	El análisis clonal indicó que de un total de 1200 secuencias caracterizados, se detectaron 80 especies / filotipos bacterianos que representan seis filos, <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacterias</i> , <i>Fusobacterias</i> , <i>Actinobacterias</i> y TM7 no cultivadas en bibliotecas no tumorales y tumorales. En combinado biblioteca, 12 clases, 16 orden, 26 familias y 40 géneros fueron observados. Especies bacterianas, <i>Streptococcus sp. taxón oral 058</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus gordonii</i> , <i>Gemella haemolysans</i> , <i>Gemella morbillorum</i> , <i>Johnsonella ignava</i> y <i>Streptococcus parasanguinis</i> I estuvieron altamente asociados con el sitio del tumor donde como <i>Granulicatella adiacens</i> fue frecuente en el sitio no tumoral. <i>Streptococcus intermedius</i> estuvo presente en el 70% de ambos sitios no tumorales y tumorales.
Role of oral microbiota in cancer development.	Karpinski, T.	2019	Revision Sistemática	Algunas especies identificadas, <i>streptococcus</i> , <i>peptostreptococcus</i> , <i>prevotella</i> , <i>fusobacterium</i> , <i>porphyromona gingivalis</i> y <i>Capnocytophaga gingivalis</i> , y menciona tres mecanismos de acción, siendo inflamación, proliferación y producción de sustancias carcinogénicas

Fuente. Autora