



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MICROBIOTA ORAL EN CÁNCER BUCAL

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SARA REBOLLEDO MENDIETA

TUTOR: Mtra. SANTA RITA ARROYO CRUZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Antes que nada, agradezco primero a Dios por esta gran oportunidad en la vida, por este lugar, este momento, por ponerme siempre en el lugar adecuado y rodearme de personas especiales.

A mis padres María y Enrique por su apoyo siempre incondicional, su comprensión, cuidarnos, inculcando siempre valores, su gran esfuerzo y sacrificio de estar tan lejos, por sacarnos adelante y sobre todo su gran amor y cariño. Gracias por ser ese gran ejemplo.

A mis hermanas Bárbara, Diana, Andrea, Karina por su compañía día a día, por su apoyo, las risas, y cariño siempre incondicional. Las amo.

A mi Camilita por traer tanta alegría y luz a esta casa y a nuestras vidas.

A Ximena, Valeria, Damaris, Angel, Marcela, por su valiosa amistad, por su apoyo, los consejos, las risas, para mí fue un gran placer coincidir con ustedes en esta etapa y que esta amistad dure para siempre. Gracias por todo.

A los profesores del seminario de Microbiología por su toda su paciencia y compartir sus enseñanzas. Sobre todo, a la doctora Rita por su apoyo y su tiempo dedicado a este trabajo muchas gracias.

A la Facultad de Odontología y a la Universidad Nacional Autónoma de México y a sus profesores. Gracias por abrirme sus puertas, regalarme la mejor etapa de mi vida, guiarme y compartirme sus conocimientos, y enseñarme lo bello de esta carrera.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO.....	8
1. ECOLOGÍA Y ECOLOGÍA ORAL.....	9
2. MICROBIOTA Y MICROBIOTA ORAL.....	11
3. AMBIENTE ORAL.....	15
3.1 Dientes.....	15
3.2 Tejidos blandos de la boca (periodonto, mucosa bucal y lengua).....	16
3.3 Parámetros físicos y del huésped que afectan la colonización microbiana oral	18
3.3.1 Temperatura.....	18
3.3.2 pH.....	18
3.3.3 Oxígeno.....	19
3.3.4 Saliva.....	19
4. ESPECIES CARACTERÍSTICAS DE CAVIDAD ORAL.....	22
4.1 Bacterias.....	22
4.1.1 Arquitectura bacteriana.....	23
4.1.2 Membrana.....	24
4.1.3 Lipopolisacáridos.....	26

4.1.4 Peptidoglucano de la pared celular.....	27
4.1.5 Ácido lipoteicoicos.....	29
4.1.6 Cápsula.....	29
4.1.7 Fimbrias.....	30
4.1.8 Capas fibrilares.....	31
4.1.9 Flagelos.....	31
4.1.10 Vesículas.....	31
4.1.11 Organización genética de las bacterias y proliferación.....	31
4.1.12 Adquisición de nutrientes.....	34
4.1.13 Flora bacteriana de la cavidad oral.....	35
4.1.14 Biopelículas.....	39
4.2 Hongos.....	42
4.2.1 Morfología.....	43
4.2.2 Multiplicación.....	45
4.2.3 Virulencia.....	45
4.2.4 <i>Candida</i>	46
4.2.5 Condiciones de los hongos para el oportunismo.....	48
4.2.6 Condiciones de predisposición del huésped	48
4.3 Virus.....	49
4.3.1 Familia <i>Herpesviridae</i>	49

4.3.2	Familia <i>Papovaviridae</i>	51
4.3.3	Familia Picornaviridae.....	52
4.4	Parásitos.....	53
5.	MICROBIOMA ORAL Y SU RELACION CON LAS ENFERMEDADES DE CAVIDAD ORAL.....	55
5.1	Caries.....	55
5.2	Enfermedad periodontal.....	57
6.	CÁNCER.....	59
6.1	Crecimiento celular normal.....	59
6.1.1	Tejidos según su crecimiento	59
6.1.2	Reguladores del crecimiento.....	60
6.2	Neoplasia.....	60
6.2.1	Neoplasia benigna.....	61
6.2.2	Neoplasia maligna o cáncer.....	61
6.3	Metástasis.....	63
6.4	Determinación del grado y el estadio tumoral.....	64
7.	INCIDENCIA.....	67
8.	DEFINICION DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.....	69
8.1	Factores de riesgo.....	72
8.2	Histopatología aspectos anatomo-patológicos.....	74

8.3 Diagnóstico.....	76
8.4 Cuadro clínico.....	77
8.5 Tratamiento.....	78
8.6 Pronóstico.....	79
9. VARIACIONES DEL MICROBIOMA ORAL EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS (REVISIÓN DE LA LITERATURA)	80
9.1 Complicaciones por radioterapia.....	81
9.2 Mucositis.....	83
9.3 <i>Candida albicans</i> en cáncer.....	85
9.4 Virus.....	91
9.5 Bacterioma y cáncer oral.....	92
9.6 Caries.....	95
9.7 Atención y prevención odontológica en pacientes oncológicos....	97
10. CONCLUSIONES.....	101
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	103

INTRODUCCIÓN

La boca alberga la segunda comunidad microbiana más diversa del cuerpo (después del intestino) con diferentes especies bacterianas, hongos, virus y parásitos. Todas ellas en equilibrio. Cuando se rompe el lábil equilibrio del ecosistema oral se produce una disbiosis. Esto permite que los microorganismos que promuevan enfermedad se manifiesten y causen afecciones. Principalmente en paciente con cáncer oral que se encuentra, inmunodeprimidos y afectados por los mismos tratamientos que implica la enfermedad que hace que se rompa este equilibrio, proliferen y afecten algunas especies complicando su tratamiento y calidad de vida.

La quimioterapia y radioterapia pueden producir cambios en los tejidos bucales y en las glándulas salivales, que elaboran la saliva causando xerostomía, alterando el equilibrio y así produciendo infecciones.

El cáncer oral es un tema obligado de salud pública que por ser una enfermedad que amenaza la vida, además, el número de casos en México ha incrementado y seguirá aumentando muy probablemente debido a la alta incidencia de los factores de riesgo presentes en la población mexicana.

Es importante reconocer que proliferaran microorganismos acidófilos causando caries radicular que progresaran más rápido, enfermedad periodontal y candidiasis. Identificarlas y tratarlas a tiempo.

OBJETIVO

Describir los cambios en la microbiota oral en pacientes con cáncer oral, así como conocer si estos cambios están asociados al padecimiento y tratamiento, con base en lo reportado en la literatura.

1. ECOLOGÍA Y ECOLOGÍA ORAL

La ecología es el estudio de las interacciones que los organismos establecen unos con otros y con su ambiente físico. Como ciencia, intenta descubrir de qué manera los organismos afectan y son afectados por el ambiente biótico y abiótico y definir de qué manera estas interacciones determina la clase y número de organismos que se encuentran en un lugar determinado y en un momento dado. ⁽¹⁾

La cavidad bucal se considera un ambiente, y sus propiedades influyen en la composición y la actividad de los microorganismos que en él se encuentran. El sitio donde los microorganismos crecen es el hábitat. Los microorganismos que permanecen y se desarrollan en un hábitat particular constituyen una comunidad microbiana formada por especies individuales. La comunidad en su hábitat específico, junto con los elementos abióticos con los cuales los microorganismos están asociados, constituyen un ecosistema. El termino nicho ecológico describe la función de los microorganismos en un hábitat particular y marca su papel en la comunidad. Este papel está dado por las propiedades biológicas de cada población microbiana. ⁽²⁾

Las distintas interacciones ecológicas que se producen en la cavidad bucal son las que determinan las características cualitativas y cuantitativas de la totalidad de su microbiota (conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en un entorno específico), en todos los distintos nichos ecológicos y en las distintas situaciones de salud y enfermedad. Los microorganismos que componen la microbiota bucal coexisten en

ecosistemas que están regulados por una serie de factores conocidos como determinantes ecológicos internos y externos. ⁽²⁾ Figura 1



Figura 1 Interrelaciones que influyen en la ecología microbiana de la cavidad bucal saludable y enferma. ⁽⁶⁾

2. MICROBIOTA ORAL

Microbiota es el conjunto de diferentes microorganismos que se localizan de manera normal en un entorno específico. Antiguamente se la denominaba flora microbiana.

La cavidad oral de un adulto presenta un área aproximada de 215cm² con diversas superficies que pueden ser colonizadas por microorganismos. Los primeros estudios describieron la colonización bacteriana en la cavidad oral y mostraron evidencia científica, de la marcada selectividad que tienen los microorganismos por diferentes tejidos y superficies. Estos tejidos, ya sean duros como los dientes o blandos como la mucosa yugal, son bañados constantemente por un fluido muy importante en la cavidad oral, que es la saliva. ⁽³⁾

La complejidad de la composición de las biopelículas que pueden formarse en la cavidad oral es debida, en parte, a la gran diversidad de microorganismos capaces de colonizarla. ⁽³⁾

Al menos 700 diferentes especies de microorganismos se pueden encontrar en la boca, tanto en la superficie de los dientes como como en la mucosa bucal, de las cuales 200 de ellas representan la población dominante. ⁽²³⁾ Aunque la microbiota oral contiene una inmensa variedad de microorganismos. Deben poseer determinados atributos que permitan sobrevivir y prosperar en este ambiente único. La capacidad de las bacterias de adherirse a las superficies bucales posee especial importancia en el sistema oral. El flujo continuo de saliva junto con las fuerzas mecánicas cortantes de la lengua y los labios desalojan y expulsan microorganismos de modo que la adhesión es esencial para la retención. Además, la boca puede experimentar cambios rápidos en parámetros físicos como: temperatura, presión parcial de oxígeno, pH y disponibilidad de nutrientes. Las bacterias capaces de detectar estos factores de estrés y reaccionar a ellos tienen una

ventaja selectiva sobre aquellas menos adaptables; y tienen mayor probabilidad de incrementar su número. Los microorganismos que carecen de una cantidad importante de estos atributos es probable que solo se encuentren en la boca de manera temporal. ⁽⁴⁾

La microbiota oral residente es diversa y consiste en una amplia gama de bacterias, hongos, virus e incluso, ocasionalmente protozoarios. Esta diversidad se debe al hecho de que la boca está compuesta de diversos hábitats variados abastecidos con diversos nutrientes. Suministrando condiciones convenientes para el crecimiento y la supervivencia de microorganismos con una amplia gama de requisitos. Bajo tales condiciones, ninguna población bacteriana única tiene una ventaja particular y numerosas especies pueden coexistir. La biopelícula también funciona como una comunidad microbiana verdadera y numerosos ejemplos de interacciones metabólicas sinérgicas se han descrito. La importancia de la presencia de las biopelículas en un ecosistema oral, reside su papel para mantener el equilibrio de la salud oral (homeostasis).

La base de datos Microbioma Oral Humano, llamada HOMD (por sus siglas en inglés, *Human Oral Microbiome Database*) fue abierto al público en el 2010. El objetivo de esta base de datos es proveer toda la información fenotípica, filogenética y bibliográfica disponible de las cerca de 700 especies procariotas que se han identificado colonizado la cavidad oral. De estas 700 especies, alrededor del 54% tiene asignado un nombre oficial y son cultivables, el 14% de ellas no tiene nombre oficial, pero actualmente ya han podido ser cultivadas y el 32% son conocidas solo como filotipos no cultivables (www.homd.org).⁽³⁾

La colonización bacteriana se inicia en el nacimiento. La forma de adquisición de la microbiota (parto natural o cesárea) y la alimentación (lactancia natural o artificial) influyen en la diversidad posterior del

microbioma oral y sistémico. La lactancia materna, a los 3 meses de edad, ofrece una mayor colonización de lactobacilos orales que las leches artificiales. La erupción de los dientes proporciona nuevas superficies para la colonización microbiana y constituye un episodio ecológico importante en la boca infantil. El reemplazo de los dientes primarios por la dentición definitiva nuevamente modifica significativamente el hábitat microbiano oral.

La colonización del medio oral esta favorecida por la presencia de una fina capa mucilaginosa, denominada biopelícula. Dicha capa está constituida por proteínas, lípidos y otros componentes (hidratos de carbono, ácidos nucleicos), procedentes principalmente de la saliva, pero también del líquido crevicular (del surco gingival), de la mucosa oral y de las bacterias. Dicha película modula la unión de las bacterias a las superficies dentarias y epiteliales que protegen la mucosa. La composición individual de la película adquirida favorece la adherencia bacteriana, con la que interactúa. La biopelícula conforma una superficie con actividad biológica. La saliva contribuye al mantenimiento y control de la biopelícula y modula las capas de placa bacteriana, con la participación de numerosas proteínas como inmunoglobulina A secretora, lactoferina, lactoperoxidasa, lisozima, estaterina e histatinas y minerales como sodio, cloro, bicarbonato, potasio, calcio magnesio, potasio y fosfato. La saliva y el líquido crevicular proporcionan nutrientes para el crecimiento microbiano y contienen componentes con actividades antimicrobianas.⁽⁴⁾

Colaboración y antagonismo entre especies de la biopelícula contribuye a la estabilidad ecológica, repercuten en la virulencia y potencial patogénico de las bacterias e interviene en la tolerancia a las defensas del hospedador y a los agentes antimicrobianos. En boca se reconoce varios hábitats distintos de colonización microbiana, tales como dientes, surco gingival, encía, lengua, mejilla, labios y paladar. Constituyen un sistema ecológico muy heterogéneo y favorecen el crecimiento de comunidades microbianas diferentes, sobre la

película adquirida previa. Las bacterias residentes tienen actividades pro y antiinflamatorias, cruciales para mantener la homeostasis en la cavidad oral (3)

Para apreciar en su totalidad el modo en que los microorganismos orales persisten y, en determinadas circunstancias, causan enfermedad, es necesario comprender la estructura, funcionamiento, y actividades biológicas de la microbiota oral ¿Por qué? El conocimiento de los componentes estructurales de un microorganismo es importante porque ciertos determinantes en la superficie celular dictan cuales tejidos pueden ser colonizados por el microorganismo. De modo similar, muchos componentes que contribuyen a la capacidad de los microorganismos de causar enfermedad y dañar tejidos del huésped se localizan en la superficie celular. Asimismo, es importante apreciar la amplia variedad de actividades biológicas y bioquímicas de los microorganismos orales.

3. AMBIENTE ORAL

3.1 Dientes

En las superficies duras como el esmalte dental estén expuestas al ambiente externo. Los dientes emergen de los tejidos de soporte que cubren la raíz en sentido apical (hacia el vértice) de la unión cemento- esmalte; así, solo el esmalte está expuesto en la cavidad oral. Los dientes mismos están formados por cuatro tejidos: esmalte, dentina, cemento y pulpa. La corona del diente consta de esmalte, que es el tejido más mineralizado del organismo (pues contiene 96% de material inorgánico). Como resultado de los procesos del desarrollo, el esmalte exhibe una variedad de características estructurales sobresalientes en la superficie de las coronas dentales. Cada tipo de diente (anteriores, premolares y molares) tienen patrones únicos de fisuras y surcos específicos. Estos surcos pueden ser superficiales o profundos, según el individuo.

La superficie del esmalte está cubierta por la película, una capa de saliva y otras proteínas. Esta película juega un papel importante en la interacción de las bacterias con la superficie dental y en la prevención de la pérdida de minerales del diente.⁽⁴⁾

La dentina, que es un 70% mineral y 30% agua y matriz orgánica, comprende la mayor parte del volumen del diente subyace al esmalte y rodea a la pulpa dental. La dentina no está expuesta en la cavidad oral de un individuo sano.

El espacio pulpar está lleno de tejidos blandos rodeado por dentina. La pulpa es el único tejido no mineralizado del diente. Contiene varios tipos de células, incluidos fibroblastos, macrófagos, monocitos y otras células inmunocompetentes, células mesenquimatosas, endoteliales y

odontoblastos. En circunstancias normales es estéril, pero pueden ser invadidas por bacterias durante el proceso de la caries dental. ⁽⁴⁾

3.2 Tejidos blandos de la boca (periodonto, mucosa bucal, y lengua)

Las encías rodean los dientes formando un sello que impide la invasión microbiana de tejidos subyacentes. La superficie de las encías está cubierta por epitelio escamoso queratinizado. Debajo del epitelio existe tejido conectivo fibroso (la lámina propia) unido al hueso alveolar subyacente, por medio de fibras de colágeno. La encía forma un collar alrededor del diente, que define el surco gingival.

El cemento y el ligamento periodontal son tejidos especializados que rodean la superficie radicular de cada diente y la soportan. El cemento es un tejido mineralizado que cubre la dentina radicular y está unido a ella. El ligamento periodontal es una capa de tejido conectivo que rodea la raíz dental entre el cemento y el hueso alveolar.

Los tejidos que recubren mucosa bucal, vestíbulo, piso de boca, paladar duro y blando y lengua guardan semejanza histológica con la piel. La superficie de la mucosa bucal está recubierta por epitelio soportado por tejido conectivo (lamina propia). En la mucosa bucal hay numerosas glándulas salivales menores de tipo mucoso. La mucosa oral difiere de la piel en que el epitelio no es queratinizado (excepto en lengua, encías y paladar), y es mantenida húmeda por la saliva. Por la mucosa bucal pasan conductos de las glándulas salivales mayores (parótida, submandibulares y sublinguales) y de las menores.

La superficie de la lengua difiere de otros epitelios de la boca en que tiene una superficie compleja, con diversas estructuras como papilas filiformes, fungiformes y caliciformes, así como amígdalas linguales que constituyen

refugios para la colonización bacteriana. Todas las superficies bucales están cubiertas por una capa de componentes derivados en mayor medida de las glándulas salivales. Estas películas orales lubrican e hidratan los tejidos y modulan la flora microbiana o microbiota.⁽⁴⁾ Figura 2

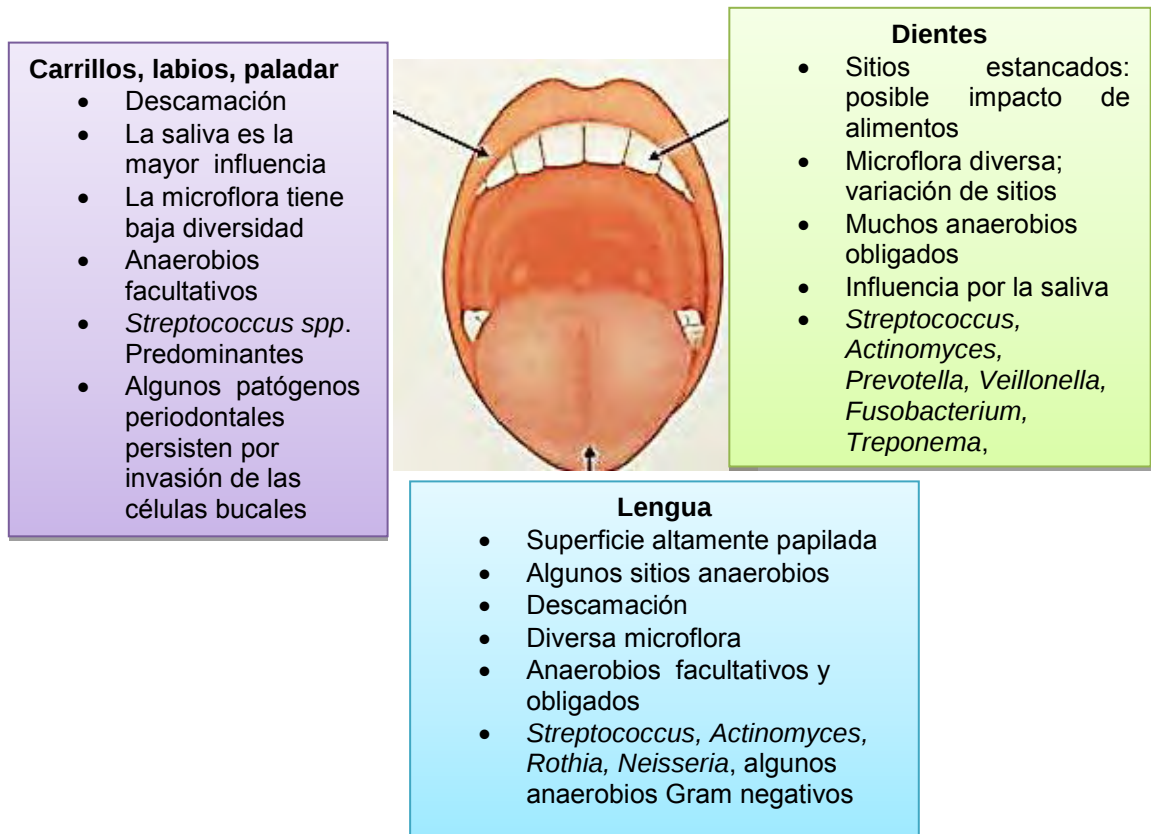


Figura 2 Distribución de la Microflora en los distintos sitios de la boca.⁽⁶⁾

3.3 Parámetros físicos y del huésped que afectan la colonización microbiana oral

3.3.1 Temperatura

La boca se mantiene en una temperatura relativamente constante (35°-36°C), la cual proporciona las condiciones estables convenientes para el crecimiento de una amplia gama de microorganismos. Las bolsas periodontal con enfermedad activa (inflamación) tienen una temperatura más alta (más de 39°C) comparado con los sitios sanos. ⁽⁶⁾

3.3.2 pH

Muchos microorganismos requieren un pH cercano a la neutralidad para el crecimiento, y son sensibles a los extremos ácidos o alcalinos. El pH de la mayoría de las superficies de la boca está regulado por la saliva (el pH medio para la saliva completa sin estimular está entre 6.75 y 7.25) de modo que, en general, los valores óptimos del pH para el crecimiento microbiano son proporcionados por en los sitios bañados por este líquido. El paladar tiene un pH medio de 7.34, mientras que el pH medio de la lengua, del piso de boca y de la mucosa bucal es de 6.8, 6.5 y 6.3 respectivamente. Después del consumo de azúcar, el pH en la placa puede bajar rápidamente por debajo de 5.0 por la producción de ácidos (principalmente ácido láctico) por el metabolismo bacteriano; el pH se recupera lentamente a los valores de reposo.

El pH del surco gingival puede llegar a ser alcalino durante la respuesta inflamatoria del huésped en la enfermedad periodontal. El pH del surco gingival sano es de aproximadamente pH 6.90 y aumenta entre pH 7.2 y 7.4 durante la enfermedad algunas ocasiones 7.8 favoreciendo el crecimiento de *Porphyromonas gingivalis* que tiene un pH óptimo para el crecimiento. ⁽⁶⁾

3.3.3 Oxígeno

La concentración de oxígeno varía enormemente en la boca, según el sitio en el que se mida. Es claro que los gases inspirados contienen la misma concentración de O_2 que el aire ambiental. Sin embargo, su concentración disminuye con rapidez cerca de las superficies bucales. La placa dental incipiente es relativamente rica en oxígeno, pero la placa madura es anaeróbica. Esta condición es importante para la colonización de la boca por bacterias, las cuales, el oxígeno del aire inhalado por el huésped, favorecen la condición para producir metabolitos altos en oxígeno reactivo liberado por estas bacterias y el huésped. Entre esas especies se encuentran el radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^-), altamente tóxicas para las bacterias pues les causan daños irreversibles de membranas y proteínas. Sin embargo, la biopelícula de la placa ajusta las condiciones ambientales para permitir a las bacterias anaeróbicas prosperar. Estos anaerobios también poseen mecanismos para eliminar oxígeno, que les resulta tóxico, por ejemplo, enzimas como superóxido dismutasa, catalasa y NAD oxidasa. ⁽⁴⁾

3.3.4 Saliva

La saliva es un fluido biológico viscoso. Compuesto más del 95% de su composición es agua, también tiene elementos orgánicos e inorgánicos como proteínas, péptidos, lípidos, minerales, que le otorgan la capacidad de mantener la homeostasis del ecosistema oral al cumplir funciones de agente lubricante, amortiguador, participar en la colonización bacteriana mediante la formación de biopelícula y aportar propiedades antimicrobianas contra los microorganismos presentes en la cavidad oral. La saliva es un fluido estéril cuando emerge de las glándulas salivales, pero deja de serlo inmediatamente al mezclarse con el fluido crevicular, restos de alimentos, microorganismos, células descamadas de la mucosa oral, entre otros para

conformar la saliva total. En los seres humanos sanos, la producción normal de saliva oscila entre 0.5 y 1.5 litros diarios. La producción de saliva puede ser estimulada y no estimulada. La saliva no estimulada se produce en ausencia de estímulos exógenos o endógenos. En contraparte, la saliva estimulada responde a estímulos como la masticación, percepción de olores, estímulos visuales, entre otros. El recambio salival tiene una función importante en el mantenimiento de la homeostasis en la cavidad oral. A pesar de que no se ha establecido una clara relación entre el valor cuantitativo de flujo salival y la presencia de enfermedades orales, es cierto que entre mayor sea el flujo de saliva, más óptimos serán los fenómenos de autoclisis, capacidad amortiguadora, remineralización, entre otros. Inversamente al disminuir el flujo, se incrementa la susceptibilidad a padecer caries, inflamación de las mucosas e infecciones oportunistas, como candidiasis. ⁽³⁾

La saliva fluye para formar una película delgada (aproximadamente 0.1 mm de profundidad) sobre todas las superficies internas de la cavidad bucal. La saliva entra a la cavidad bucal mediante los conductos desde las principales glándulas pares de la parótida, glándula submaxilar y sublingual, así como de la glándula menor de la mucosa oral (labial, lingual, bucal y palatina) donde se produce. Hay diferencias en la composición química de las secreciones de cada glándula, pero la mezcla total se llama saliva total. La saliva desempeña un papel importante en mantener la integridad de los dientes amortiguando potencialmente los ácidos dañinos producidos por la placa dental después del metabolismo de los carbohidratos dietéticos. El bicarbonato es el sistema principal de amortiguación en la saliva, pero los fosfatos, los péptidos y las proteínas también están implicados. El pH medio de la saliva está entre pH 6.75 y 7.25, aunque el pH y la capacidad amortiguadora varían con índice de flujo. Dentro de una boca, el índice de flujo y la concentración de componentes tales como las proteínas, calcio y

fosforo tiene ritmos circadianos, con el flujo más lento de saliva ocurriendo durante el sueño. Los componentes orgánicos principales de la saliva son las proteínas (amilasa salival como la más abundante, están presentes más de tres mil cuatrocientas proteínas y péptidos) y las glicoproteínas, tales como mucina, influyen en la microflora mediante: adhesión a la superficie del diente para formar una película de condicionamiento (la película adquirida), que determina que microorganismos pueden adherirse, actuando como fuente primaria de nutrientes (carbohidratos y proteínas) para la microflora residente, agregación de microorganismos exógenos, de tal modo facilitando su separación de la boca al tragar, e inhibiendo el crecimiento de algunos microorganismos exógenos.⁽⁶⁾

4. ESPECIES CARACTERÍSTICAS DE CAVIDAD ORAL

4.1 Bacterias

La palabra bacteria viene del griego bakterion, lo cual significa pequeños bastones. Estas son un grupo abundante y heterogéneo de microorganismos unicelulares procariontes (carecen de membrana nuclear, que separa el DNA cromosómico del citoplasma de la célula, además de una gran variedad de organelos como mitocondrias aparato de Golgi y retículo endoplásmico); con un tamaño que oscila entre 0.5 y 5 μm .

Las bacterias son las más simples y abundantes de los organismos y pueden vivir en tierra, agua, materia orgánica, o en plantas y animales. ⁽²⁾

La mayoría de las bacterias corresponden a una categoría llamada Gram, Gram positivas o Gram negativas, que tienen sus bases en una técnica de tinción diferencial desarrollada por el bacteriólogo danés Christian Gram. La tinción de Gram revela una diferencia estructural importante entre los dos principales grupos de bacterias con base en el espesor y grado de formación de enlaces cruzados en la pared celular. En este dominio existen, además, microorganismos que no pueden clasificarse de manera apropiada con base en la tinción de Gram, como el causante de la tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, que tiene una envoltura celular formada por ácidos micólicos y ceras. En lugar de la tinción de Gram, las micobacterias pueden teñirse con la técnica de Ziehl-Neelsen, también llamada tinción para bacilos acidorresistentes. Las especies de *Mycoplasma* y microorganismos relacionados son negativas para la reacción de Gram, aunque genéticamente se relacionen más con las bacterias Gram positivas. La tinción de Gram y técnicas similares siguen siendo útiles para identificación de bacterias, aunque en la actualidad el establecimiento de las relaciones filogenéticas entre ellas se basa en la comparación de secuencias de nucleótidos y proteínas de los microorganismos.

Existen bacterias que se multiplican de manera óptima a valores de pH de alrededor de 2 (acidófilas), mientras que otras solo se reproducen a valores de pH cercanos a 10 (alcalófilas). Las bacterias presentes en la superficie y el interior del cuerpo humano exceden en número a las células corporales, en una proporción de 10 a la 1.

4.1.1 Arquitectura bacteriana

La mayoría de las bacterias miden 0.5 y 5 μm . en su eje mayor. Una colonia bacteriana de alrededor de 3 mm de diámetro que se forma en una placa de agar puede contener más de 100 millones de microorganismos. Las bacterias también tienen una amplia variedad de formas: cocoide o esférica; bacilar o de bastón; fusiforme o de bastón largo y delgado que se aguza en los extremos; helicoidal o de sacacorchos; curva; irregular; o mixta. Además, muchas bacterias pueden formar estructuras multicelulares complejas, o pueden diferenciarse en formas alternadas con actividades y potencial metabólico, distintos. ⁽⁴⁾ Figura 3

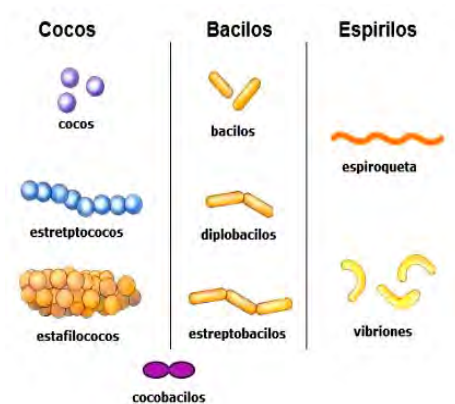


Figura 3 Formas bacterianas ⁽²¹⁾

4.1.2 Membrana

Como en todas las células vivas, el contenido celular está separado de los alrededores por membranas biológicas. La membrana citoplasmática de las bacterias, las separa del ambiente externo, está compuesta por proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y otros elementos de su entorno. Las bacterias Gram positivas poseen una sola membrana plasmática (o citoplasmática), mientras que las bacterias Gram negativas se caracterizan por la presencia de dos membranas, una membrana citoplasmática interna y una membrana externa. La región entre las membranas interna y externa se conoce como periplasma o espacio periplásmico, el cual contiene la estructura de la pared celular, proteínas y lípidos. ⁽⁴⁾ Figura 4

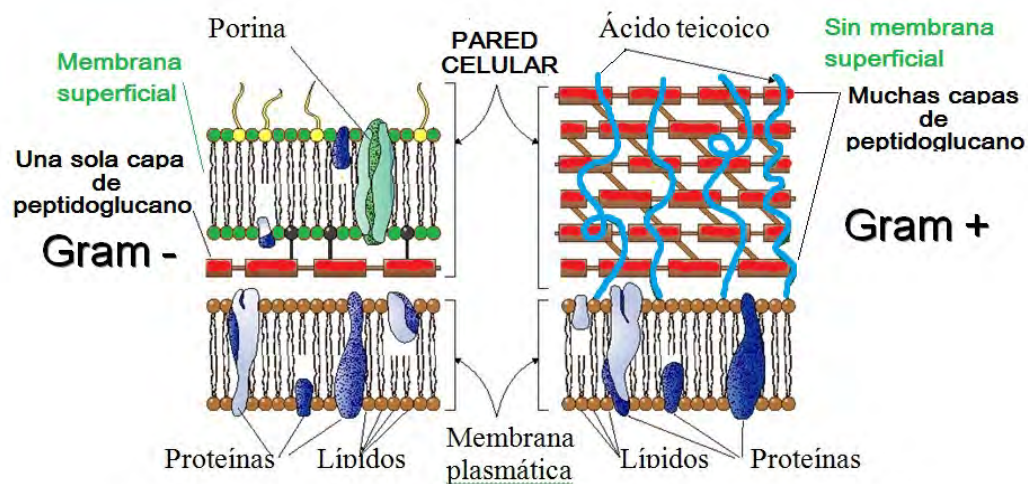


Figura 4 Membrana bacteriana de Gram negativo y Gram positivo. ⁽²²⁾

Las membranas citoplasmáticas de las bacterias no difieren radicalmente de las propias de las células de los mamíferos o vegetales, ya que constan de una bicapa lipídica. Sin embargo, a diferencia de las membranas celulares eucariotas, las bacterianas carecen de esteroides, como el colesterol, y consta principalmente de ácidos grasos saturados o monoinsaturados en vez de ácidos grasos poliinsaturados. La membrana citoplasmática bacteriana aloja

la maquinaria para respiración, detección de señales ambientales y transporte de compuestos y macromoléculas hacia dentro y fuera de la célula. Muchas proteínas integrales de la membrana o unidas a ella contribuyen a la virulencia de los microorganismos. Por ejemplo, determinadas proteínas de membrana pueden mediar la adhesión al huésped o tener una actividad bioquímica perjudicial para los tejidos del huésped, como la degradación de proteínas de éste. La asociación de proteínas con membranas ocurre por tres mecanismos principales. Primero por una proteína donde puede contener múltiples dominios hidrófobos, capaces de encontrar su camino hacia dentro y fuera de la membrana, de modo que los subdominios hidrófilos de la proteína quedan expuestos de manera alternada al citoplasma y al ambiente externo (estructura A). Con frecuencia tales proteínas son capaces de formar poros y pueden participar en la entrada y salida de solutos de la bacteria o en la percepción de estímulos externos y la transmisión de señales al citoplasma. De manera alterna, las proteínas de membrana que están en contacto con los alrededores, éstas pueden anclarse a la membrana citoplasmática por medio de un solo dominio de la proteína rico en aminoácidos hidrófobos (estructura B). Por último las proteínas de membrana pueden unirse a ésta por acoplamiento covalente a un dominio lipídico (estructura C). Estas lipoproteínas unidas de modo covalente tienen muchas funciones distintas, como la de ayudar a las bacterias de adherirse a tejidos diana.⁽⁴⁾ Figura 5

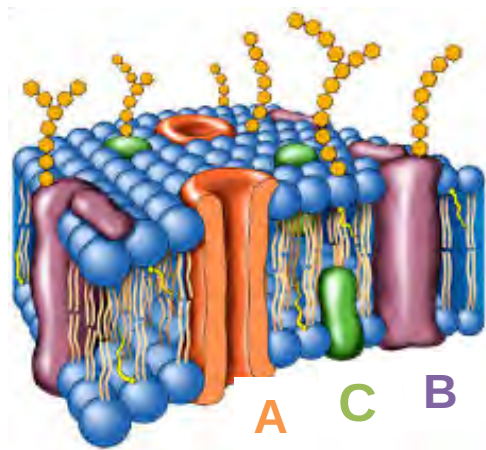


Figura 5. Membrana citoplasmática con proteínas que pueden participar en el transporte de solutos, detección ambiental, adhesión, entre otros. ⁽²³⁾

Las porinas son una clase general de proteínas que forman poros en la membrana externa, los cuales permiten la difusión de nutrientes y otras moléculas pequeñas al periplasma, desde donde pueden ser llevados por transporte activo a través de la membrana citoplasmática. Las porinas también permiten la difusión de productos finales metabólicos hacia fuera del periplasma, de modo que no se acumulen hasta concentraciones tóxicas o interfieran con los procesos de transporte activo. La membrana externa también contiene muchos tipos de proteínas individuales y estructuras proteínicas complejas, algunas de las cuales son mediadores de la adhesión a tejidos del huésped.

4.1.3 Lipopolisacáridos

Solo las bacterias Gram negativas producen lipopolisacáridos (LPS), una molécula híbrida de lípido y carbohidrato que abunda en la membrana externa de los microorganismos y contribuye a su integridad estructural. El LPS consta de tres dominios principales: una porción lipídica A, anclada a la membrana externa, el polisacárido central, y la cadena lateral O, que se extiende a los alrededores. El LPS es importante para la capacidad de los microorganismos de inducir enfermedades. Entre los efectos más del LPS

están la capacidad de causar choque, fiebre y apoptosis (muerte celular programada) y la capacidad de estimular potentes inmunoreacciones inflamatorias por diversas vías que en última instancia causan daño tisular. La mayoría de las actividades biológicas nocivas del LPS residen en la porción lipídica A de la molécula. Resulta notable el hecho de que no todas las moléculas de LPS bacteriano son muy tóxicas, ni todas inducen a actividades biológicas nocivas en concentraciones significativas. Existe un amplio espectro de actividad de LPS según el microorganismo del cual se aísla. Por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis*, que se ha indicado en enfermedades periodontales humanas, produce un LPS que estimula internamente la resorción ósea, un problema importante en periodoncia. ⁽⁴⁾

Figura 6

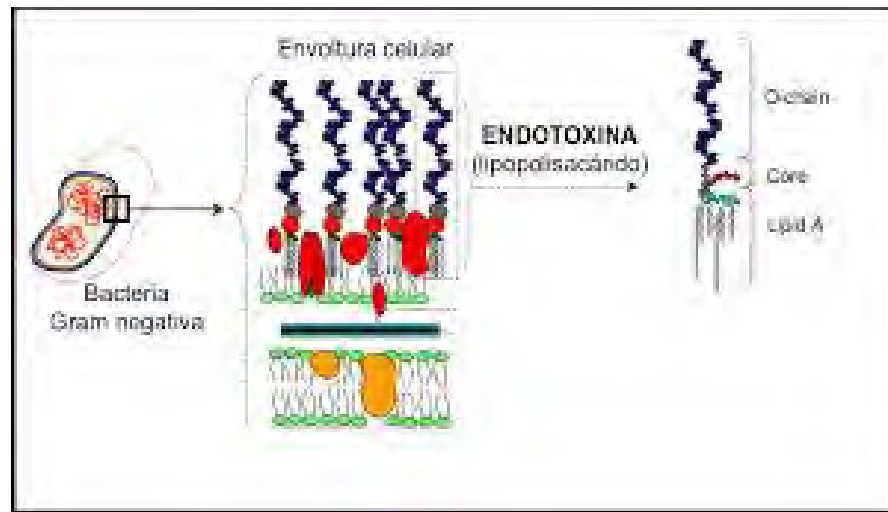


Figura 6 Lipopolisacáridos (LPS) típica de bacteria Gram negativa. ⁽²³⁾

4.1.4 Peptidoglucano de la pared celular

Los peptidoglucanos consisten en un esqueleto de carbohidrato con unidades repetitivas de N-galactosamina y ácido N-acetilmurámico unidas a un tetrapéptido que por lo general contiene D-aminoácidos. Los péptidos forman enlaces cruzados en mayor o menor medida, según el organismo y

las condiciones ambientales, y estos enlaces cruzados dan al peptidoglucano una estructura en forma de malla que es flexible, pero es muy fuerte. En bacterias Gram negativas la pared celular se halla entre las membranas internas y externas y es mantenida en su lugar por lipoproteínas unidas de modo covalente que fijan la pared a la membrana externa. La pared celular es una estructura pequeña en las bacterias Gram negativas. En las bacterias Gram positivas la pared celular es mucho más gruesa y forma más enlaces cruzados que en las Gram negativas, y presenta características estructurales muy notables. En contraste con la pared celular de las bacterias Gram negativas, en las Gram positivas a menudo es la estructura más externa de la célula, de modo que está en contacto directo con el entorno. Unidos de modo covalente a la pared celular o anclados estéricamente en ella, se encuentra un grupo diverso de proteínas, enzimas y polisacáridos, muchos de los cuales son cruciales para la colonización persistente de la cavidad oral. ⁽⁴⁾ Figura 7

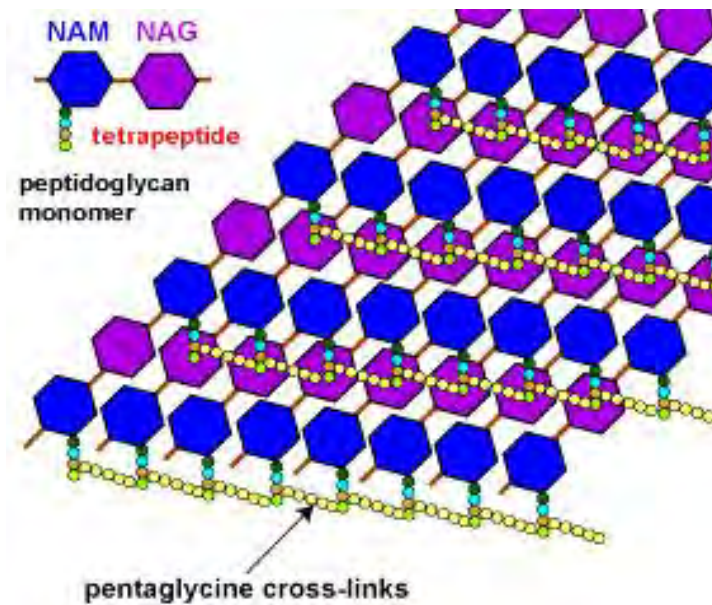


Figura 7 Estructura del peptidoglucano bacteriano. ⁽²⁴⁾

4.1.5 Ácidos lipoteicoicos

Un constituyente importante de la envoltura externa de las bacterias Gram negativas es el ácido lipopoteicoico (LTAs). Los LTAs son anfipáticos o moléculas que poseen extremos hidrofóbicos e hidrofílicos. Tiene un componente lípido que está embebido en la membrana citoplasmática y un componente de ácido teicoico, formado por unidades repetitivas de glicerol o ribitol fosforilados, lo que da a la porción una fuerte carga negativa. Las bacterias también contienen ácidos teicoicos (TAs) desacetilados, es decir, carecen de la porción lipídica de los LTAs. Al parecer, los LTA y TA parecen contribuir en la estructura de las bacterias Gram positivas, pero también son importantes en la patogénesis y se han relacionado con procesos como la adhesión al huésped y evasión de la vigilancia inmunitarias.

4.1.6 Cápsulas

Las cápsulas producidas por una amplia variedad de bacterias, son polímeros extracelulares laxamente unidos a la superficie de los microorganismos. Muchas bacterias orales producen polisacáridos estructurales que no suelen considerarse cápsulas, aunque estos polímeros tienen muchas propiedades en común con las cápsulas verdaderas. En particular, varios estreptococos orales cariogénicos, incluidos *Streptococcus mutans* y especies orales de *Actinomyces*, producen enzimas secretoras que convierten la sacarosa en homopolímeros de glucosa o fructuosa de alto peso molecular (10^5 a 10^8 Da) conocidos como glucanos (o mútanos) y fructanos, respectivamente. Glucanos y fructanos a menudo son responsables de la textura “aterciopelada o peluda” de la superficie de los dientes después de consumir alimentos con altas concentraciones de sacarosa. Los fructanos y los polisacáridos de glucano producidos por las bacterias orales representan una gran proporción del peso seco de la placa dental que se forma en personas con alimentación rica en sacarosa en

homopolímeros de glucosa. Los glucanos sirven principalmente como un andamiaje adhesivo que sostiene la fijación irreversible a los dientes de un grupo de microorganismos cariogénicos, conocidos como *Streptococcus*. Las cepas de *S. mutans* que carecen de la capacidad de producir glucanos son en esencia incapaces de causar caries en las superficies lisas de los dientes. Es notablemente que los glucanos producidos por *S. mutans* no pueden ser digeridos por las enzimas de ningún microorganismo oral conocido ni por la amilasa salival, así que una vez que se producen glucanos en la boca, deben ser eliminados por fuerzas mecánicas. Los fructanos también son sintetizados con rapidez en la boca por *Streptococcus* orales y determinadas cepas de *Actinomyces* orales, estos no son tan importantes para la adhesión de las bacterias a los dientes. Los fructanos actúan como compuestos de almacenamiento extracelular que permiten al microorganismo acumular carbohidratos en una forma que no se difunde con facilidad desde la placa. Entonces las bacterias pueden degradar estos polisacáridos cuando las fuentes alimentarias de azúcar se agotan. ⁽⁴⁾

4.1.7 Fimbrias

Estructura filamentosa (en forma de pelo) en la superficie de la bacteria. Diversas bacterias orales producen fimbrias, que median la adhesión a proteínas salivales; llamadas proteínas de la matriz extracelular (p. ej., colágeno y fibronectina). Las fimbrias median muchas acciones que son perjudiciales para el huésped, como estimulación de la resorción ósea y otras que facilitan el ingreso de bacterias en células del huésped (invasión). También puede mediar la transferencia de DNA de una bacteria donadora a bacterias receptoras

4.1.8Capas fibrilares

Varias bacterias Gram positivas poseen una capa fibrilar o “cubierta peluda” así llamada porque da un aspecto peludo a la superficie celular al microscopio electrónico. Las fibrillas, distintas y más cortas que las fimbrias, a menudo son compuestos de proteínas que actúan como adhesinas específicas y median de manera directa la unión de bacterias a proteínas o células del huésped. Se ha demostrado que la capa fibrilar ayuda a conferir hidrofobicidad a las células.

4.1.9Flagelos

Los flagelos son organelos de locomoción presentes en muchas especies distintas de bacterias, pero solo un subgrupo relativamente pequeño de especies orales los posee.

4.1.10Vesículas

La producción de vesículas es una característica de muchas bacterias Gram negativas. Las pequeñas vesículas ricas en lípidos que se desprenden pueden contener muchos de los componentes de la membrana o todos ellos, incluidos LPS, enzimas que atacan tejidos y otros factores de virulencia.

4.1.11Organización genética de las bacterias y proliferación

Las bacterias tienen un solo cromosoma circular cerrado de manera covalente, aunque hay algunas raras excepciones en que el DNA cromosómico es lineal. El cromosoma es una doble cadena y contiene las mismas bases que el DNA humano: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). La composición nucleotídica real y el tamaño del cromosoma varían ampliamente entre las especies de las bacterias.

Las bacterias se dividen por fisión binaria. Dado que una bacteria se convierte en dos, los cultivos bacterianos exhiben crecimiento exponencial: 2,

se hace 4, luego 8, 16, 32 etcétera. Cuando un medio de cultivo líquido se inoculan bacterias que aún no estén dividiéndose, los microorganismos deben modificar su metabolismo y sus patrones de expresión génica, a fin de producir suficientes cantidades de los constituyentes necesarios para multiplicarse lo más rápido posible al nuevo ambiente. Durante este periodo de ajuste, conocido como fase de rezago o lag, el microorganismo comienza a duplicar sus cromosomas y a sintetizar la maquinaria para transcribir y traducir el material genético en los bloques de construcción de la célula. Los microorganismos comienzan a crecer y dividirse durante la fase exponencial de proliferación, a veces llamada fase logarítmica, aunque fase exponencial es el nombre más apropiado. Las células continúan dividiéndose de manera exponencial hasta que los nutrientes comienzan a agotarse o hasta que comienzan a acumularse metabolitos inhibidores. Cuando el número de células deja de aumentar se dice que los microorganismos han entrado a fase estacionaria. Durante este periodo, la duplicación de DNA está en su mayor parte detenida, el número de ribosomas disminuye, y la bacteria desacelera su producción de las enzimas necesarias para catalizar la síntesis de los bloques de construcción de la célula. Las células también comienzan a sintetizar un nuevo subgrupo de proteínas que favorecen la supervivencia en situaciones de escasez de nutrientes. Las células en fase estacionaria son más resistentes a los antibióticos, dado que la mayoría de estos se dirigen contra la bacteria en multiplicación exponencial al actuar sobre la síntesis de la pared celular (penicilinas y cefalosporinas), duplicación de DNA (ácido nalidixico), transcripción (rifampicina) o traducción (tetraciclina y macrólidos). En lo que se refiere a las fases de proliferación de las bacterias en la placa dental, es fácil imaginar que, en periodos de ayuno, las bacterias de la placa dental a menudo cuentan con nutrientes limitados, en especial carbohidratos. Después de algún tiempo, las células entran en una fase de muerte o también conocida como letal. Esto es muy variable, según el microorganismo.

Otro factor ambiental que tiene impacto considerable en la proliferación microbiana es el oxígeno, que en cavidad oral se encuentra en concentraciones cercanas a las atmosféricas, de alrededor de 20%. El oxígeno en sí no es tóxico, pero las reducciones de un solo electrón del oxígeno catalizadas por enzimas bacterianas, pueden generar radicales de oxígeno tóxicos, como superóxidos, peróxidos y radicales hidroxilos capaces de dañar membranas (lípidos), proteínas y DNA. Las bacterias varían de manera impresionante en su capacidad de utilizar oxígeno y enfrentar los radicales de oxígeno. Algunas bacterias en realidad requieren oxígeno para reproducirse por que respiran para generar energía y usan el oxígeno como un aceptor terminal de electrones. Los microorganismos aeróbicos consumen oxígeno, y tiene altas concentraciones de las enzimas necesarias para desintoxicar radicales de oxígeno. Existen pocas bacterias aeróbicas estrictas en la placa dental (o al menos poco reportadas y estudiadas). Los anaerobios no pueden proliferar en presencia de oxígeno, porque crean radicales de oxígeno tóxico en su metabolismo, aunque carecen de cantidades de enzimas suficientes necesarias para manejar y enfrentar los radicales de oxígeno. Muchos de los microorganismos relacionados con enfermedades periodontales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y espiroquetas orales, son anaerobios estrictos. Estos microorganismos pueden ser abundantes en la placa dental, en particular la subgingival, y pueden existir ahí porque están protegidos de los metabolitos del oxígeno por otros microorganismos de la placa que desintoxican o que consumen oxígeno. Las bacterias facultativas (también llamadas anaerobias facultativas o aerobias facultativas) pueden proliferar en presencia de oxígeno, pero también lo hacen bien en su ausencia. La mayoría de las especies abundantes en la boca son microorganismos facultativos. Algunas bacterias que requieren oxígeno, pero solo toleran en pequeñas cantidades se denominan microaerófilas. Los microorganismos cuya proliferación mejora con dióxido de carbono se conocen como

capnófilos. Algunas bacterias capnófilas orales importantes son *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Capnocytophaga gingivalis*, ambas relacionadas con enfermedades periodontales en humanos.

4.1.13 Adquisición de nutrimentos

Para que una bacteria se convierta en dos, debe ser capaz de adquirir de sus alrededores todos los nutrimentos necesarios. En muchos casos, el primer paso en este proceso para las bacterias orales implica la degradación de macromoléculas complejas presentes en la saliva y líquidos crevicales (o en alimentos) a compuestos con tamaño molecular en cantidades pequeñas para difundirse o ser transportadas a través de las membranas de los microorganismos. Algunos de los tipos de enzimas extracelulares, producidas por las bacterias orales y que ayudan a procesar los nutrimentos, son proteinasas o proteasas, que degradan proteínas a péptidos o aminoácidos individuales; glucohidrolasa como la amilasa, que desdoblan cadenas laterales polisacáridos u oligosacáridos de las proteínas; neuroaminidasas, que eliminan ácido siálico de las glucoproteínas; y lipasas que degradan lípidos. Una vez que las secreciones bucales o que los alimentos se procesan a constituyentes que pueden ser asimilados por las bacterias, éstas usan muchos tipos distintos de proteínas de transporte, que se encuentran en la membrana citoplasmática para interiorizar los nutrimentos

4.1.13 Flora bacteriana de la cavidad bucal

Gram positivos	Gram negativos
Cocos Género <i>Streptococcus</i> Grupo <i>mutans</i> • <i>Streptococcus mutans</i> serotipos c, e, f • <i>Streptococcus sobrinus</i> serotipo d,g • <i>Streptococcus cricetus</i> serotipo a • <i>Streptococcus rattus</i> serotipo b • <i>Streptococcus ferus</i> • <i>Streptococcus macacae</i> • <i>Streptococcus downei</i> Grupo <i>salivarius</i> • <i>Streptococcus salivarius</i> • <i>Streptococcus vestibularis</i> Grupo <i>anginosus</i> • <i>Streptococcus constellatus</i>	Cocos Género <i>Neisseria</i> • <i>Neisseria subflava</i> • <i>Neisseria mucosa</i> • <i>Neisseria sicca</i> Género <i>Veillonella</i> • <i>Veillonella parvula</i> • <i>Veillonella dispar</i> • <i>Veillonella atypica</i> Género <i>Haemophilus</i> • <i>Haemophilus parainfluenzae</i> • <i>Haemophilus segnis</i> • <i>Haemophilus aphrophilus</i> • <i>Haemophilus haemolyticus</i> • <i>Haemophilus parahaemolyticus</i> Continúa

• <i>Streptococcus intermedius</i> • <i>Streptococcus anginosus</i> Grupo mitis • <i>Streptococcus mitis</i> • <i>Streptococcus sanguis</i> • <i>Streptococcus gordonii</i> • <i>Streptococcus oralis</i> • <i>Streptococcus cristae</i> Género Peptostreptococcus • <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> • <i>Peptostreptococcus micros</i> • <i>Peptostreptococcus magnus</i> Género Stomatococcus • <i>Stomatococcus mucilaginosus</i> Bacilos y filamentosos Género Actinomyces • <i>Actinomyces israelii</i> • <i>Actinomyces gerencseriae</i>	Coco bacilos Género Actinobacilos • <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> Género Eikenella • <i>Eikenella corrodens</i> Género Capnocytophaga • <i>Capnocytophaga gingivalis</i> • <i>Capnocytophaga sputigena</i> • <i>Capnocytophaga ochracea</i> • <i>Capnocytophaga granulosa</i> • <i>Capnocytophaga haemolytica</i> Bacilos Género Porphyromonas • <i>Porphyromonas gingivalis</i> • <i>Porphyromonas endodontalis</i> • <i>Porphyromonas catoniae</i> Continúa
---	---

• <i>Actinomyces odontolyticus</i> • <i>Actinomyces naeslundii</i> • <i>Actinomyces myeri</i> • <i>Actinomyces oris</i> • <i>Actinomyces georgiae</i> Género <i>Lactobacillus</i> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Lactobacillus fermentum</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Lactobacillus salivarius</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Género <i>Eubacterium</i> • <i>Eubacterium brachy</i> • <i>Eubacterium timidum</i> • <i>Eubacterium nodatum</i> • <i>Eubacterium saphenum</i> Género <i>Propionibacterium</i>	Género <i>Prevotella</i> • <i>Prevotella intermedia</i> • <i>Prevotella nigrescens</i> • <i>Prevotella loeschii</i> • <i>Prevotella corporis</i> • <i>Prevotella melaninogenica</i> • <i>Prevotella buccae</i> • <i>Prevotella oralis</i> • <i>Prevotella oris</i> • <i>Prevotella oulora</i> • <i>Prevotella veroralis</i> • <i>Prevotella dentales</i> • <i>Bacteroides capillosus</i> • <i>Bacteroides forsythus</i> Género <i>Fusobacterium</i> • <i>Fusobacterium nucleatum</i> • <i>Fusobacterium alocis</i> • <i>Fusobacterium sulci</i> Continúa
--	---

• <i>Propionibacterium acnes</i> Otros organismos Grampositivos • <i>Rothia Dentocariosa</i> • <i>Germella morbillorum</i> • <i>Filifactor alocis</i> • <i>Parvimonas micra</i>	• <i>Fusobacterium periodonticum</i> Género Leptotrichia • <i>Leptotrichia buccalis</i> Género Wolinella • <i>Wolinella succinogenes</i> Género Selenomonas • <i>Selenomonas sputigena</i> • <i>Selenomonas noxia</i> • <i>Selenomonas flueggei</i> • <i>Selenomonas inflexi</i> • <i>Selenomonas diane</i> Género Treponema • <i>Treponema denticola</i> • <i>Treponema macrodentium</i> • <i>Treponema skolidontium</i> • <i>Treponema socranskii</i> • <i>Treponema maltophilum</i> • <i>Treponema amylovarum</i> • <i>Treponema vincentii</i>
--	---

Tabla 1 Flora bacteriana (3, 4,24)

4.1.14 Biopelículas microbianas

Las biopelículas son estructuras microbianas complejas. Una biopelícula es un ensamblaje constituido por células microbianas que están envueltas en una matriz compuesta de polisacáridos principalmente. Este ensamblaje provee protección a la comunidad microbiana de la perturbación física y de la presencia de sustancias tóxicas como los antibióticos.

Las Biopelículas son estructuras homogéneas que contienen microcolonias de bacterias encapsuladas en una matriz de sustancia polimérica extracelular. Las microcolonias de las biopelículas están separadas unas de otras por espacios intersticiales o canales de agua, los cuales son capaces de transportar nutrientes y desechos. La biopelícula contiene entre el 50% y 90% del carbono orgánico total de la estructura y es el componente principal, puede variar en sus propiedades químicas y físicas, pero están compuestos principalmente por polisacáridos.

Hoy en día es reconocido que existen poblaciones de bacterias Gram positivas como Gram negativas, que cooperan y se comunican para realizar diversos comportamientos sociales incluyendo la formación de biopelícula, facilitando el crecimiento de otras especies benéficas y reduciendo la presencia de especies que podrían competir por el espacio de otras, también se puede regular la expresión de un panel de genes que permite a las bacterias adaptarse a las condiciones de un medio ambiente modificado por la alta densidad de la población bacteriana. Otra propiedad muy importante de las biopelículas bien establecidas, es que las células que se encuentran en esta estructura se vuelven altamente resistentes a los antibióticos y a los mecanismos de defensa del huésped, ya que los microorganismos dentro de una biopelícula están protegidos dentro de la matriz de exopolisacáridos, causando que los anticuerpos, las células del sistema inmune y los antimicrobianos, no tengan acceso a ellas.

La colonización secuencial y la formación de biopelículas son procesos altamente organizados. La adhesión es el primer paso esencial para el desarrollo de una biopelícula comprende las interacciones físico-químicas que incluyen las fuerzas de vander Waals, el segundo evento comprende interacciones moleculares y celulares, esto implica la adhesión firme del microorganismo a la superficie mediante adhesinas bacterianas. La segunda fase de la formación de la biopelícula comienza una vez que las bacterias están firmemente unidas a la superficie y empiezan a producir la matriz polimérica extracelular, la cual dará arquitectura heterogénea. Esta fase también llamada de colonización y crecimiento se caracteriza por la agregación y coagregación de otras células bacteriana a las adheridas. La tercera fase comprende la maduración de la biopelícula y el establecimiento de la morfología particular de las microcolonias, la unidad básica y estructural de todas las biopelículas. (3,25,)

Al inicio de la década de 1990 se dio un avance significativo en el conocimiento de la composición y organización de la biopelícula dental, a partir de los estudios realizados por Socransky y cols. Desarrollo una técnica molecular llamada “checkerboard” para hibridaciones de DNA la cual permite la identificación simultánea de múltiples especies bacterianas en un gran número de muestras con muestras complejas de microorganismos, como la biopelícula dental. A través de esta técnica y analizando más de 13,000 muestras de placa dentobacteriana subgingival, pudo determinar que existen asociaciones específicas entre las bacterias, las cuales domino complejos bacterianosEl diagrama de los complejos bacterianos subgingivales descritos por Socransky representa la secuencia de colonización, como la composición de la Biopelícula subgingival. A continuación, se mencionarán los nombres de las especies pertenecientes a los cinco complejos bacterianos presentes en la Biopelícula. (3,26)

Complejo amarillo: lo forman especies del género *Streptotococcus* como *Streptotococcus sanguinis*, *Streptotococcus mitis*, *Streptotococcus oralis*, *Streptotococcus gordonii* y *Streptotococcus intermedius*

Complejo verde: se encuentran presentes especies como *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga concisus*, *Eikenella corrodens* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Complejo morado: formado por especies como *Veillonella p  rula*, *Actinomyces odontolyticus*,

Complejo naranja: considerado el complejo que comprende colonizadores llamados puente o secundarios como *Fusobacterium* sp. Y subespecies *Parvimonas micra*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter showae*, *Eubacterium nodatum*, *Streptotococcus constellatus*

Complejo rojo: que comprende a los llamados periodontopatogenos como *Tannerella forsythia*, *Phorphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*,

Existen otras especies no agrupadas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b (A.a.b) *Selenomonas noxia* y *Actinomices viscosus*. que no fueron asociadas a ninguno de los complejos antes mencionados. Las bacterias que conforman cada complejo se encuentran fuertemente asociadas entre sí. ^(3,26) Figura 8

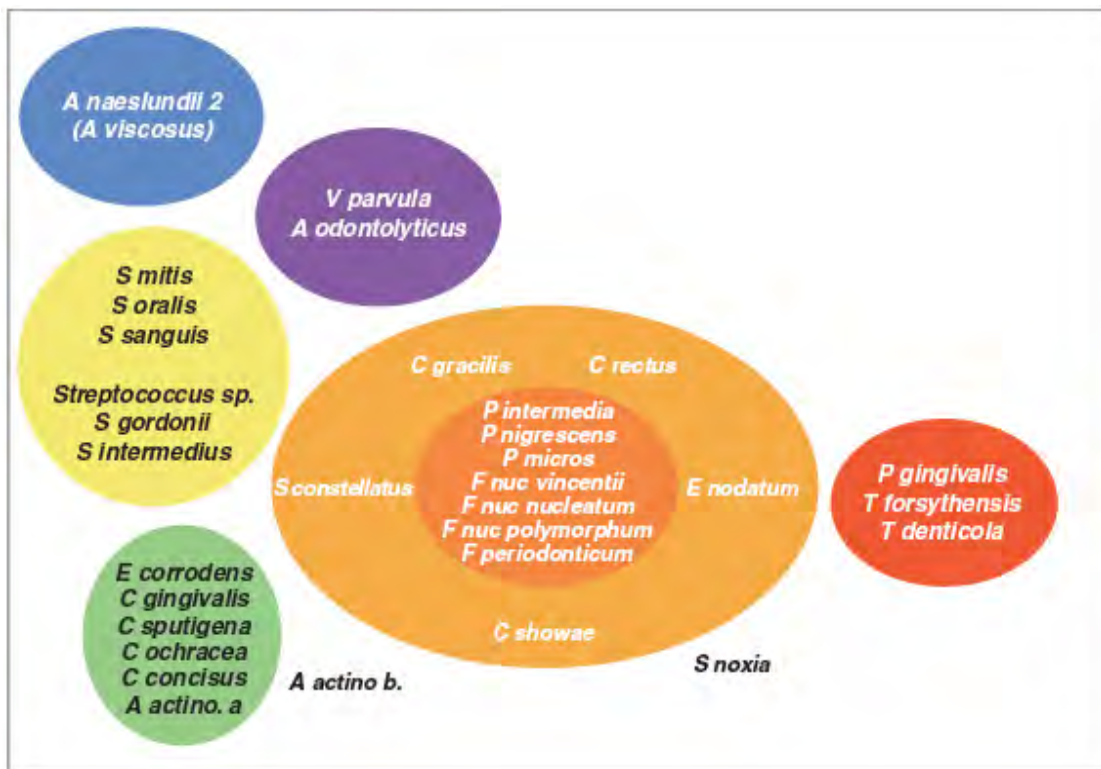


Figura 8 Diagrama de los complejos bacterianos de la biopelícula subgingival. Representa la secuencia de colonización, la composición y las asociaciones específicas de las bacterias que ocurren dentro de la biopelícula dental ⁽³⁾

4.2 Hongos

Los hongos son organismos eucariotas, heterótrofos, que tienen paredes celulares con diferente composición que las paredes celulares bacterianas. Tienen una pared celular rica en quitina, β -glucanos y una membrana plasmática que contiene esterol, específicamente de tipo ergosterol. Son organismos vegetativos que no sintetizan clorofila, no son móviles. Su reproducción es asexual en la mayoría de los casos, aunque algunos también tienen la capacidad de llevar a cabo reproducción sexual. Tienen una estructura básica que consiste en células individuales o cadenas de células cilíndricas (hifas). ⁽⁴⁾

Son un grupo de organismos, comensales que tienen la capacidad de degradar materia orgánica y que a su vez pueden establecer relaciones simbióticas con otros organismos vivos.

Estos microorganismos tienen una función muy importante en diversas áreas, como la industria farmacéutica, específicamente en la obtención de antibióticos y también en la industria de alimentos, ya que ellos mismos pueden ser fuente de alimentos como las setas y su manipulación también se puede obtener pan, cerveza y otros productos, comestibles. La mayoría de los hongos microscópicos presentes en el ser humano puede coexistir formando parte de la microbiota residente. En la cavidad oral de individuos sanos se han identificado presentes más de 75 tipos distintos de hongos, siendo los géneros *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Aspergillus* y *Malassezia* los más abundantes, constituyendo el microbioma oral. Sin embargo, también se reconoce que cambios en el ecosistema oral o en el sistema inmune, pueden hacer que un hongo que habitaba de manera normal la cavidad oral, transite hacia un estado de virulencia o disbiosis. ⁽³⁾

4.2.1 Morfología

Los hongos microscópicos tienen un tamaño intermedio entre las células de un mamífero y las bacterias, con un diámetro de alrededor de 3 a 6 μm . Tienen DNA en un núcleo rodeado por membrana, posee organelos como mitocondrias y centriolos, estos poseen ribosomas de 80s. Las paredes celulares micóticas por lo general contienen una capa externa amorfa de glucoproteínas y capas internas (o zonas enriquecidas) de polisacáridos como glucanos (polímeros de glucosa) y quitina (un polímero de N-acetilglucosamina, que confiere rigidez y determina la morfología celular. Una membrana plasmática que contiene esterol específicamente de tipo ergosterol. Las moléculas en la superficie externa de los hongos son importantes, ya que a menudo intervienen en la adhesión y en interacciones

con las defensas del huésped. Las semejanzas y diferencias entre los hongos y otros microorganismos son importantes para el desarrollo de fármacos antimicóticos específicos que no sean tóxicos para el ser humano y carezcan de efectos secundarios.

Varios hongos son dimorficos, es decir, bajo circunstancias pueden presentar una estructura ovoide llamada levadura, que se encuentran de manera predominante por ejemplo: *Candida albicans* y *C.neoformans*. Y otras pueden formar estructuras de forma filamentosa denominada hifas o pseudohifas. El crecimiento de los hongos cuando forman hifas, se suele denominar mohos. Se llama tubo germinal a la estructura emergente inicial que da lugar a la formación de las hifas o pseudohifas y estas consisten de prolongaciones de cadenas de células cilíndricas individuales, divididas por paredes denominadas septum o tabique, en el caso de las hifas. Cuando no existe esta franca separación se denomina a las estructuras pseudohifas. Ambas pueden dar salidas laterales para formar micelios. El dimorfismo fungal se ha estudiado extensamente al nivel de la genética molecular, ya que se piensa que interviene en la patogenia de las enfermedades micóticas. ⁽⁶⁾ Figura 9

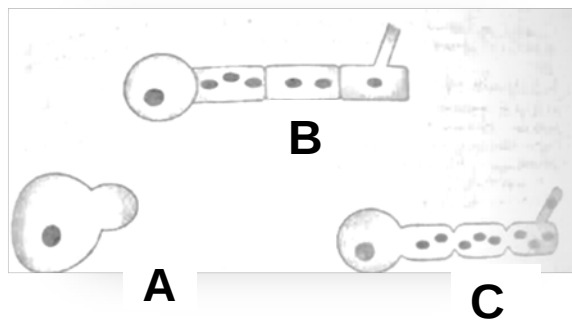


Figura 9 Morfología levadura A, hifas B pseudohifas C. (3)

En las placas de cultivo, las colonias de hongos suelen ser más grandes que las bacterianas; en su forma de levadura las colonias presentan color cremoso o rojo (aunque puede variar tanto color y forma) y son lisas con bordes bien definidos. En su forma de hifa, las colonias suelen crecer dando una apariencia “peluda”.⁽³⁾

4.2.2 Multiplicación

La multiplicación de los hongos puede ser sexual o asexual, y algunos experimentan ambas. En la multiplicación asexual de las levaduras, la célula madre produce una yema, que crece para formar una célula hija. El núcleo se duplica por mitosis y migra al cuello de la yema y uno de los núcleos resultantes migra a la célula hija junto con organelos representativos. Los hongos filamentosos pueden multiplicarse de manera sexual o asexual.⁽⁴⁾

4.2.3 Virulencia

La adhesión del hongo es necesaria para la colonización del huésped, y suele implicar adhesinas de la superficie celular que reconocen moléculas receptoras del huésped específicas y se unen a ellas. Las adhesinas a menudo son glucoproteínas, (manas y manoproteínas las más importantes) y la interacción con receptores del huésped pueden ser proteína-proteína o tipo lectina (proteína-carbohidrato). La penetración es más fácil para los hongos que se desarrollan como hifas que para las levaduras; así, se ha propuesto que la transición dimorfica de levaduras a hifas en *C. albicans* es un factor de virulencia para ese hongo. Los hongos secretan enzimas hidrolíticas como proteinasas y fosfolipasas, que pueden causar daño tisular y facilita la penetración de los tejidos.⁽⁴⁾

4.2.4 *Candida*

Este hongo es habitante natural (comensal) de la cavidad oral, aunque también es la principal especie relacionada con micosis orales en el ser humano.⁽³⁾

El género *Candida* pertenece a la clase *Ascomycetes* incluye un variado número de especies cerca de 200, pero solo 58 son oportunistas en animales y 6 a 8 especies son las que presentan infecciones en humanos, tiene la capacidad de crecer en varios estados morfológicos, incluyendo gemaciones de las células de levaduras, pseudohifas (cadenas alargadas de las células de levadura) con excepción de *C. glabrata* y también hifas filamentosas. Las pseudohifas y las hifas son distinguibles ya que la anterior contiene constricciones en los septos de los filamentos. Una vez unidos al huésped emerge la capacidad de *Candida* y particularmente las *C. albicans* de cambiar su morfología de levadura a una forma filamentosa, pudiendo promover la penetración del epitelio y aumentar la resistencia de las células a la fagocitosis en las células inmunes del huésped.⁽⁵⁾

Candida spp. Se identifica como levaduras alargadas o ligeramente redondas de 2 - 6 x 3 - 9 µm que se reproducen por gemación. A excepción de *C. glabrata*, el resto de las especies asociadas a candidiasis pueden formar seudomicelios; *C. albicans* y *C. dubliniensis* además son formadoras de hifas (tabla 2).⁵

Especies de <i>Candida</i> asociadas patógenas	
Especie	Frecuencia
<i>C. albicans</i>	50%
<i>C. tropicalis</i>	15-30%
<i>C. parapsilosis</i>	15-30%
<i>C. glabrata</i>	15-30%
<i>C. krusei</i>	~1%
<i>C. guilliermondii</i>	~1%
<i>C. lusitaniae</i>	~1%
<i>C. dubliniensis</i>	~1%

Tabla 2 Especies de *Candida* asociadas patógenas.⁽⁶⁾

Cultivos. Aunque puede haber pequeñas diferencias entre morfología colonial de las diversas especies de *Candida*, por lo regular es similar se desarrollan en medio de Sabouraud dextrosa agar y papa dextrosa agar en un tiempo promedio de 48 a 72 horas a 25°C, dando colonias limitadas, planas, cremosas, opacas, por lo general lisas, aunque algunas veces se presentan rugosas, de color blanco amarillento; rara vez pueden dar tonalidad rosa.

Se ha descrito que puede formar parte de las biopelículas orales, interaccionando con bacterias como *Streptococcus oralis*, *Lactobacillus sp.*, *Enterococcus sp.*, y *Staphylococcus sp.*. Estas relaciones pueden ser tanto sinérgicas como antagónicas, ya que puede promover fenómenos como la coadhesión, y por otro lado, bacterias orales pueden liberar moléculas y metabolitos que tienen la capacidad de reducir tanto el crecimiento de

Candida, como la expresión genética de factores relacionados con la virulencia de este hongo.⁽³⁾

4.2.5 Condiciones de los hongos para el oportunismo

- Soportar una temperatura de 37° o más.
- Realizar un cambio bioquímico, debido a que las condiciones del huésped son por lo general más ricas, razón por la cual se requiere la inducción de nuevas enzimas; la adaptación a un medio que sobre todo presenta un menor potencial de reducción, así como la variabilidad de pH.
- Factores de virulencia propios del hongo, como son diversas enzimas (proteasas, hialuronidasas, entre otras), producción de melanina, toxinas y distintas distancias que favorecen la adaptación fúngica, como la adherencia celular o la organización de grandes conglomerados de microorganismos como las biopelículas.

4.2.6 Condiciones de predisposición del hospedero

- Enfermedades o procesos debilitantes.
- Inmunodeficiencias primarias o adquiridas. Son importantes sobre todo las que comprometen o debilitan la inmunidad celular.
- Factores iatrogénicos. Tratamiento con antibióticos de amplio o de corto espectro, pero por largos periodos, debido a que disminuye la flora bacteriana y como consecuencia rompen el equilibrio de los microorganismos. Corticoterapia (esteroidea) y quimioterapia (citotóxicos) por que disminuyen o abaten la respuesta inmunológica.
- Su flora se incrementa con dietas ricas en carbohidratos, sobre todo a partir de frutas.

4.3 Virus

Se podría decir que los virus son la forma de vida más pequeña. No todos los autores los consideran forma de vida. Sin embargo, esto es debatible, ya que los virus carecen de la capacidad de multiplicarse en ausencia de una célula huésped. El término virus, que en latín significa veneno, refleja de manera precisa el comportamiento de muchos virus.⁽⁴⁾

Los virus se encuentran entre los microorganismos más simples y más pequeños que infectan a los seres humanos; su tamaño oscila desde 100 a 300 nm. Los virus poseen información genética convencional en forma de ADN y ARN, rodeados por una capa de proteína (cápside), carecen de la maquinaria sintética para procesar esta información y convertirla en material para virus nuevos, por lo que son metabólicamente inertes, solo se replican tras la infección de una célula huésped

La cavidad oral puede afectarse principalmente por tres familias de virus:

- Familia *Herpesviridae*
- Familia *Papovaviridae*
- Familia *Picornaviridae*

4.3.1 Familia *Herpesviridae*

Tipo de virus.- ADN

Forma.- Icosaédrica

Tamaño.- 180 a 200 nm

Nucleocápside.- Icosaédrica

Miembros de la familia: VHH1 (VHS1), VHH2 (VHS2), VHH3 (VVZ), VHH4 (VEB), VHH5 (CMV), VHH6, VHH7, VHH8

- Virus del herpes simple.

El núcleo está constituido por una sola cadena de ADN. Suele entrar al organismo a través de soluciones de continuidad de la piel, aunque hay numerosas pruebas de que el virus pueda atravesar mucosa sin lesiones visibles. Dado que es neurotrópico, infecta los nervios periféricos y emigra a un ganglio nervioso regional donde permanece inactivo (latente). El virus se activa por estrés emocional, traumatismos, factores que deprimen el sistema inmunitario.

- Gingivoestomatitis herpética primaria.

Infección oral aguda más frecuente en mucosa bucal, alrededor del 1%. Producida por el virus VHS1, pocas veces producida por VHS2.

Virus de la Varicela-Zóster

Miembro de la familia Herpesviridae, difiere estructuralmente de otros miembros de esta familia. Es neurotrópico residente de los ganglios nerviosos regionales. El contacto inicial consiste en la inhalación de gotitas que penetran el organismo a través del aparato respiratorio. Si el sistema inmunitario está deprimido, el virus surge para producir la enfermedad recidivante.

- Herpes Zóster

Producido por la reactivación del virus latente de la varicela. Afecta del 10 al 20% de la población, puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en ancianos y pacientes inmunocomprometidos. La diseminación a través de torrente sanguíneo puede conducir a la aparición de las lesiones en cualquier región del organismo.

- Virus de Epstein- Barr

Idéntico a otros herpesvirus desde el punto de vista morfológico y estructural, es el causante de la Mononucleosis, enfermedad infecciosa que puede ser grave y debilitante. Transmitida por saliva, estornudos, usualmente por besos. Casi un 70% de la población adulta alberga el virus. Si la infección inicial se adquiere en la niñez es leve y subclínica.

4.3.2 Familia *Papovaviridae*

Tipo de virus.- virus ADN

Forma.- Icosaédrica

Tamaño.- 45-55 nm

Nucleocápside.- Icosaédrica

Miembro de la familia.- Se han identificado más de 50 subtipos, que se han agrupado según las enfermedades específicas a las que se asocia cada subtipo.

- Virus del papiloma humano (VPH)

El VPH presenta tropismo por las células epiteliales y se encuentra en la mucosa bucal normal. Los subtipos de virus que son importantes en la cavidad bucal son VPH2, VPH6, VPH11 y VPH45. Ciertos subtipos han sido asociados algunas lesiones epiteliales hiperplásicas, displásicas y neoplásicas

- Papiloma plano

Neoplasia benigna más frecuente en epitelio bucal. Causada por los subtipos 6 y 11 del VPH. Puede presentarse en pacientes de todas las edades, se

localiza en cualquier sitio de la boca, pero afecta con mayor frecuencia el paladar blando, pilares del istmo de las fauces y úvula

- Verruga vulgar

Conocida como verruga común cuando se presenta sobre la piel. Es una lesión benigna contagiosa ya que el virus puede propagarse por autoinoculación, causada por los subtipos 2,6 del VPH

- Condiloma acuminado

Es una enfermedad de transmisión sexual. Causada por el VPH6, VPH11, se ha detectado también VPH16 y VPH18

4.3.3 Familia *Picornaviridae*

Tipo de virus.- ARN

Forma.- Icosaédrica

Tamaño.- 24-30 nm

Nucleocápside.- Icosaédrica

De esta familia los virus de interés oral son los Enterovirus, en particular la especie *Coxsackievirus*. Actualmente existen dos tipos de *Coxsackie*, el *Coxsackie A* con 23 serotipos (A1 a A23) y *Coxsackie B* con 6 serotipos (B1 a B6). Las infecciones que afectan la cavidad bucal son del grupo *Coxsackie A*. También llamada Enfermedad de Boca Mano Pie, se manifiesta con salpullido en manos y pies y llagas dolorosas en la boca (exterior, encías, lengua, paladar); es causada principalmente por el virus *Coxsackie A 16* y algunos otros virus pertenecientes a la misma familia. El virus está presente en secreciones de la nariz, saliva, mucosidad, y en el líquido de las ampollas. Se propaga por la tos, estornudos, contacto directo con la persona enferma,

a través de las heces, contacto con objetos contaminados, como juguetes, cubiertos, etc.

Síntomas: Salpullido rojo en las manos y pies que puede convertirse en ampollas, e incluso aparecer en otras zonas como el área genital. Así como llagas en la boca. Fiebre. Dolor de garganta. Malestar general. Falta de apetito

- Otros virus encontrados en la cavidad oral son sarampión y paperas, pero generalmente asociados con lesiones orales.⁽²⁾

4.4 Parásitos

En el sentido estricto de la palabra, parásito significa organismo vivo que se nutre y vive a expensas de otro, en general de organización superior. El termino proviene de latín y este a su vez del griego “para” al lado, y “sitos”, comida.

Protozoos

Los protozoos (proto: primitivo, zoo: animal) son microorganismos unicelulares con una gran variedad de formas que son quimioheterótrofos, eucariotas, con uno o varios núcleos, móviles o inmóviles la movilidad es conferida por pseudópodos, cilios o flagelos y poseen un diámetro que oscila entre 5µm y 100µm o más. Pueden tener reproducción sexual o no. Son eucariotas con un alto contenido de hidratos de carbono. Tienen una gruesa membrana citoplasmática que en ocasiones está rodeada por otras estructuras producto de la respuesta del hospedero.

Presentan una forma vegetativa llamada trofozoito; esta etapa del parásito es más vulnerable a las condiciones ambientales. Cientos protozoos pueden transformarse en forma quística como mecanismo de defensivo.

Protozoarios orales

- Género *Entamoeba*

. *Entamoeba gingivalis*. Características de cultivo: anaerobios estrictos; medios complejos; no es fácilmente cultivado.

Se ha identificado en materiales obtenidos de boca en mal estado periodontal y escasa higiene. En tejido periodontal especialmente en pacientes que han recibido radioterapia y metronidazol. También se ha detectado en criptas amigdalinas. Su incidencia en estos casos es alrededor del 75%, mientras que en bocas sanas desciende menos del 50%. Por falta de la forma quística se transmite en forma directa, de boca a boca.

- Género *Trichomonas*

Trichomona tenax es un flagelado, cerca de 7.5 μm en diámetro. Anaerobio estricto; cultivo complejo; crecimiento difícil en cultivos puros. que ha sido identificado como comensal en encía, surco gingival, caries, en bocas con mala higiene.

Ambas especies son estrictamente anaerobias, y mientras usualmente se consideran como comensales inofensivos, hay reportes que asocian su presencia a la enfermedad periodontal. *Trichomona tenax* exhibe una actividad proteolítica mediante la producción de proteasas de cisteína y de metaloproteasas y estas enzimas podrían posiblemente inducir daño al tejido conectivo del huésped. Sin embargo, todavía sigue siendo confuso si estos organismos desempeñan un papel activo en la enfermedad periodontal, aunque sea evidente que su incidencia aumenta en individuos con higiene oral pobre. ⁽⁶⁾

5. MICROBIOMA ORAL Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES DE CAVIDAD ORAL

En la boca, las infecciones de origen exógeno (causado por microorganismos que no forman parte de la flora comensal,) son raras. Cerca del 90% de las infecciones que afectan la cavidad oral son causadas por microorganismos comensales. La microbiota propia de un individuo se adquiere desde su nacimiento por la exposición a diferentes microorganismos a través del contacto, en primera instancia, con la madre, y después con los otros individuos y el medio ambiente en general. La colonización inicial de microorganismos comensales ocurre en etapas y tiempos específicos de la vida, que están determinados por “ventanas de infectividad” para cada especie en particular.⁽³⁾

5.1 Caries

La caries es una enfermedad infecciosa en la cual se acumulan bacterias específicas sobre la superficie del esmalte, donde elaboran productos ácidos que desmineralizan la superficie y disgregan el diente. Una vez que se ha producido el daño en el esmalte, el proceso evoluciona a partes más internas del diente, a través de la dentina hacia la pulpa. Si el proceso no se detiene, el diente puede quedar totalmente destruido.

La etiología microbiana de los procesos cariogénicos se conoce desde finales del siglo XIX. Sin embargo, fue hasta casi un siglo más tarde cuando se demostró por primera vez, que los ácidos producidos por ciertas especies bacterianas de la cavidad oral eran responsables de causar los defectos en las estructuras del diente dan origen a la caries. Desde la última parte del siglo XX, ya se consideraba a *Streptococcus mutans* como agente etiológico principal de la caries; no obstante, otras especies bacterianas pleomorfas y bacilares como *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii* y *Lactobacillus*

acidophilus, también han sido asociadas, con la iniciación y progreso de la misma.

La caries presenta una flora específica, conforme se establece y progresa a la lesión inicial, a moderada y después severa. Las evidencias científicas acumuladas sobre la etiología de la caries han demostrado que el proceso cariogénico no es iniciado por un solo microorganismo, sino por un grupo de especies bacterianas específicas que guardan una estrecha relación con una dieta alta en azúcares. Dentro de dichas especies se incluyen *Streptococcus* del grupo *mutans*, las cuales secretan sustancias ácidas capaces de destruir las estructuras dentales, como el esmalte, la dentina y el cemento radicular.

A pesar de que se conoce la relación que existe entre la presencia de ciertas cepas de *S. mutans* y el desarrollo de caries, diferentes estudios, han demostrado que los procesos cariogénicos pueden iniciarse en ausencia de dicha especie. Lo anterior indica que, la detección de *S. mutans* representa un factor de riesgo para presentar caries, su presencia no es indispensable para que ocurra la enfermedad. A la fecha, se reconoce que otras especies principalmente de los géneros *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Propionibacterium* y *Atopobium* pueden también jugar un papel importante en los procesos cariogénicos, incluso en la ausencia de *S. mutans*.⁽³⁾

- Caries radicular

En términos bacteriológicos, el desarrollo de caries radicular es muy similar al de caries coronal en que la etiología implica predominancia de bacterias acidúricas. Datos recientes indican que los estreptococos, así como las bifidobacterias, son más abundantes en las lesiones cariosas radiculares como *Rothia dentocariosa*, *Actinomyces naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. israelii*, *A. georgiae*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *Olsenella profusa*, *Propionibacterium*, *Prevotella*.

5.2 Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal comprende un grupo de enfermedades con diferentes manifestaciones clínicas. Estas enfermedades son principalmente la naturaleza infecciosa y causadas por grupos específicos de microorganismos que colonizan la superficie dental y el espacio subgingival. La enfermedad periodontal, se caracteriza por la pérdida progresiva de los tejidos de soporte del diente (encía, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar).

A la fecha, se reconoce que las infecciones periodontales son de origen endógeno y que ciertas especies bacterianas consideradas patógenas periodontales se encuentran también colonizando la biopelícula subgingival de sujetos sanos.

Sin embargo, el grado de patogenicidad de esta biopelícula dental se ve influenciado por el medio ambiente local, factores de virulencia de ciertos microorganismos y la cantidad e identidad de las bacterias presentes; ya que se estima que en un surco subgingival sano las cuentas bacterianas son de 10^3 , mientras que en un surco enfermo puede haber cuentas mayores o iguales a 10^8 .

En la enfermedad periodontal se ha clasificado a lo largo del tiempo de diversas maneras. En la actualidad, en la práctica clínica se sigue utilizando la clasificación propuesta en 1999 en el International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions de la AAP (por sus siglas en inglés, American Academy of Periodontology) y que fue reportada por Armitage, ese mismo año. Los dos cuadros patológicos principales que la caracterizan son la gingivitis y la periodontitis.

La gingivitis es el resultado de la acumulación de microorganismos y sus productos, ante los cuales se inicia una respuesta inflamatoria sustancial que

puede persistir durante años sin destrucción del ligamento periodontal o evidencia de pérdida ósea. En muchos casos, la gingivitis puede progresar a periodontitis si el proceso inflamatorio persiste.

Por otro lado la periodontitis se caracteriza por la destrucción tisular y pérdida ósea en grados variables, dependiendo del progreso de la enfermedad. Por su grado de severidad se puede clasificar como leve, moderada o severa, mientras que dependiendo del número de sitios afectados (extensión) se clasifica como generalizada o localizada.

En la investigación de la etiología microbiana de la enfermedad periodontal, tuvo sus inicios con las investigaciones realizadas por Socransky et al, a finales del siglo pasado. Cuando utilizando su técnica de “checkerboard” pudo analizar miles de muestras de las biopelículas dentales de sujetos con diferentes tipos de enfermedad periodontal y describir lo que hoy se conoce como complejos bacterianos de la placa subgingival. Sus estudios, junto con los de otros investigadores de campo, dejaron claro que existe una relación real entre la presencia de algún tipo de enfermedad periodontal, con el aumento en la proporción de las especies bacterianas patógenas como *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola*, y a su vez con la disminución en la proporción de ciertas especies relacionados a los estados de salud periodontal como de *Actinomyces* y *Streptococcus*. Lo cual se refleja en una alteración de la ecología microbiana oral. ^(3,25)

6. CÁNCER

6.1 Crecimiento celular normal

La célula es la unidad básica de la vida. Las células constituyen tejidos que forman órganos, que se combinan para establecer sistemas y por ultimo conforman un organismo viviente. El crecimiento del organismo se evidencia a partir de la multiplicación y el crecimiento de cada célula en un organismo. Si bien todas las células del cuerpo tienen capacidad genética para reproducirse, no a todas se les permite hacerlo. De hecho cada tipo de célula tiene un potencial de crecimiento, que alcanza una vez que madura. ⁽⁹⁾

6.1.1 Tejidos según su crecimiento

Los tejidos del organismo pueden catalogarse en tres grupos principales: lábiles, estables y permanentes, lo que depende del potencial de crecimiento de las células que lo componen

- Células lábiles se identifican en tejidos que experimentan multiplicación rápida y controlada constante para restituir las que se pierden por desgaste normal y lesiones menores. Los tejidos que forman la piel, las membranas cutáneas, las células hemáticas y los tejidos linfoides son ejemplos de tejidos compuestos por células lábiles. En la piel y las membranas mucosas, las células epiteliales se reproducen con rapidez para remplazar las que se pierden de forma continua a lo largo del día.
- Células estables o silentes se ubican en los tejidos que de ordinario no se reproducen, pero que pueden hacerlo en circunstancias apropiadas, como después de una lesión. En este caso, las células que reciben estímulo de factores de crecimiento producidos por las células lesionadas y otras que las circundan. Hígado, riñones,

páncreas, musculo liso, y endotelio vascular están constituidos por células estables.

- Células permanentes alcanzaron su forma diferenciada definitiva y son incapaces de reproducirse. Estas células no se regeneran después de una lesión. Los tejidos del corazón, musculo esquelético y el sistema nervioso son ejemplos de tejidos constituidos por células permanentes. ⁽⁹⁾

6.1.2 Reguladores del crecimiento

El potencial de crecimiento de las células lábiles, estables y permanentes se encuentra bajo control genético. Los genes compuestos por ácido desoxirribonucleico (ADN), son unidades independientes de herencia que integran el cromosoma. Genes específicos denominados protooncogenes actúan para promover el crecimiento de la célula que los contiene. Cada célula también tiene genes supresores tumorales que producen sustancias para inhibir el crecimiento descontrolado. Otros genes regulan la muerte programada de la célula, o apoptosis. Además los genes de reparación del ADN vigilan los componentes estructurales de la cadena de ADN en cada célula. Si se identifican errores, estos genes tratan de repararlos o marcan la célula para que se destruya por apoptosis. Si algo interfiere con cualquiera de estos controles genéticos, entonces puede presentarse un crecimiento neoplásico o de células nuevas. ⁽⁹⁾

6.2 Neoplasia

La neoplasia es una neoformación constituida por una acumulación anormal de células, cuyo crecimiento excede el de los tejidos normales y es incoordinado a estos. La palabra neoplasia a menudo es sinónimo de tumor, pero en realidad el término tumor denota sólo tumefacción, la cual es consistente con uno de los signos clásicos de la inflamación. ⁽¹⁰⁾ Las

neoplasias expresan características diversas que pueden dividirse en dos grupos básicos: benignas y malignas ⁽⁹⁾

6.2.1 Neoplasias benignas

Las neoplasias benignas no se diseminan a los tejidos adyacentes no generan metástasis a distancia⁽¹⁰⁾son bien diferenciadas, no desorganizan el tejido local circundante y distorsionan menos la arquitectura de la zona, crecen con lentitud por expansión y generan presión sobre las estructuras y los tejidos circundantes. Suelen ser encapsuladas (contenidas en una cápsula fibrosa) y no se fijan a los tejidos circundantes. La superficie de estas lesiones, si es visible, puede parecer tensa, pero casi siempre es de color normal. Las neoplasias benignas no tienen algún efecto sobre el hospedero, a menos que compriman un nervio u órgano vital, o crezcan demasiado, momento en el que pueden inducir dolor. ⁽⁹⁾

Las neoplasias benignas se identifican con el sufijo oma, precedido del prefijo alusivo a la célula o tejido de origen, por ejemplo, condroma, de condro cartílago, y oma tumor benigno. Adenoma, de aden, glándula, y oma tumor benigno.

6.2.2 Neoplasia maligna o cáncer

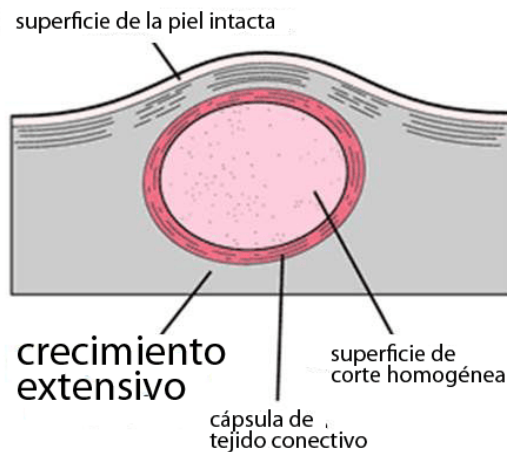
Las neoplasias malignas o cáncer producen destrucción tanto local como en sitios alejados, las neoplasias malignas suelen crecer con más rapidez y cuando invaden el tejido circundante es difícil determinar el punto en que comienza el tejido tumoral y en el que termina el tejido normal.

Pueden provocar la muerte si no son tratadas adecuadamente y en el momento oportuno.⁽⁹⁾ Asimismo constituyen la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares y la mayoría de ellas son mal diferenciadas, debido a la atipia (alteraciones que afectan la forma de las células, a su tamaño y al proceso de división de las mismas) celular, la

distorsión del tejido por el crecimiento infiltrativo (se entremezclan con el tejido normal y desorganizan sus partes) y ocasionalmente destrucción progresiva, que no permite relacionarlas con tejidos o células normales ⁽¹⁰⁾

Existen dos tipos generales de neoplasias malignas, carcinoma o sarcoma. En la nomenclatura relativa al cáncer, el termino carcinoma se aplica a los cánceres que derivan de células epiteliales, por ejemplo, carcinoma epidermoide (CE) y carcinoma basocelular (CBC). De igual manera, el termino sarcoma denota un tumor que deriva de tejidos conectivos y esta palabra se agrega al nombre del tejido de origen específico, como osteosarcoma o fibrosarcoma. La nomenclatura para el cáncer no es consistente, y existen excepciones a las reglas. Por ejemplo, el melanoma es un tumor maligno de los melanocitos y un linfoma es un crecimiento maligno de las células linfoides. ⁽¹⁰⁾Figura 10

A) Neoplasia Benigna



B) Neoplasia Maligna

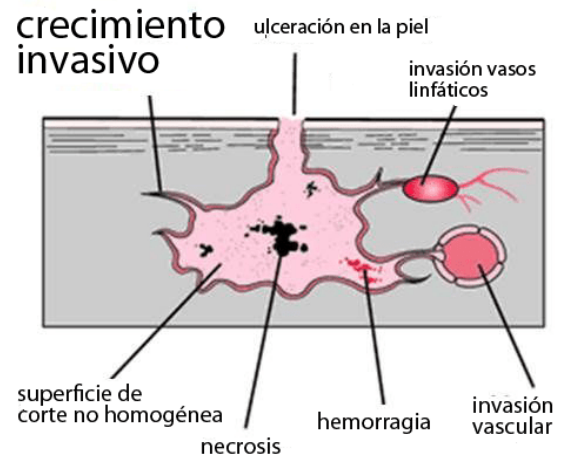


Figura 10 Neoplasia benigna y maligna ⁽⁹⁾

6.3 Metástasis

Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo en donde se formó originalmente a otra parte del cuerpo. Cuando ocurre una metástasis, las células cancerosas se separan del tumor original (primario), viajan a través del sistema sanguíneo o linfático y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos del cuerpo. El nuevo tumor metastásico es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. Por ejemplo, si el cáncer de mama se disemina al pulmón, las células cancerosas del pulmón son células del cáncer de mama, no son células de cáncer de pulmón. Las formas plural y singular de la palabra metástasis son iguales y se pronuncian de la misma forma.⁹

Figura 11

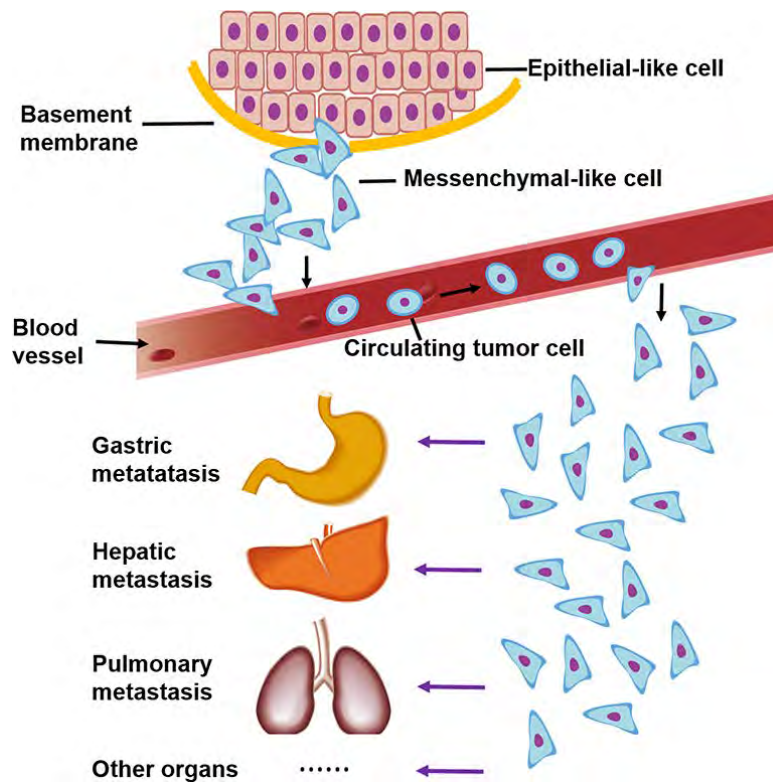


Figura 11 Esquema de metástasis.⁽²⁶⁾

6.4 Determinación del grado y el estadio tumoral

El estadiaje clínico de los pacientes con carcinoma se emplea para hacer referencia a la extensión de la enfermedad en los pacientes y hacerla coincidir con el tratamiento que se ha determinado como el más adecuado para los pacientes con estadios comparables. TNM (T, tamaño del tumor primario; N, afectación de ganglios linfáticos; M, metástasis) desarrollado por la International Union Against Cancer, y el sistema AJC, desarrollado por el American Joint Committee on Cancer^(9,10) Tabla 3 y 4

Definiciones TNM de los tumores malignos

T:	Tamaño tumoral
Tx:	No puede evaluarse el tumor primario
T0:	No hay evidencia de tumor primario
Tis:	Carcinoma in situ
T1:	Tumor de 2cm o menos
T2:	Tumor de más de 2cm pero menos de 4cm
T3:	Tumor mayor de 4cm
T4:	Tumor que invade estructuras adyacentes
N:	Ganglios linfáticos regionales a la palpación
Nx:	No puede evaluarse los ganglios regionales
N0:	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
	Continúa

N1:	Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral igual o menor a 3cm
N2a:	Metástasis en n solo ganglio linfático homolateral mayor de 3cm pero menor de 6cm.
N2b:	Metástasis en múltiples ganglios homolaterales ninguno mayor de 6cm.
N2c:	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6cm
N3:	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm
M:	Metástasis a distancia
Mx:	No se puede evaluar metástasis a distancia
M0:	No hay metástasis a distancia
M1:	Hay metástasis a distancia

Tabla 3 TNM de los tumores malignos ⁽¹⁰⁾

Según estos parámetros se divide en 4 estadios clínicos:

Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0 T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0
Estadio IV	T1 N2 M0; T1 N3 M0 Continúa

	T2 N2 M0; T2 N3 M0
	T3 N2 M0; T3 N3 M0
	Cualquier categoría T o N con M1

Tabla 4 Estadios clínicos ⁽¹⁰⁾

Los estadios I y II se consideran iniciales, ya que en ellos no hay metástasis ganglionares y el tamaño es menor de 4 cm en general, se ha observado que tiene un buen pronóstico con una tasa de supervivencia elevada, mientras que los estadios III y IV son avanzados, disminuyendo en gran medida al porcentaje de supervivencia global ⁽¹⁵⁾

Conforme el estadio se incrementa, el pronóstico se vuelve más grave, el tratamiento más difícil y las opciones terapéuticas son menos numerosos.

7. Incidencia

En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud reporto más de ocho millones de personas fallecidas por cáncer, de estos 390,000 casos localizados en cabeza y cuello (4.8%).⁽¹¹⁾

En México la proporción de muertes por cáncer en el año 1922 era de 0.6% reportando 2,058 casos y para 1940 el cáncer todavía no figuraba entre las primeras diez causas de muerte. El Instituto Nacional de Cancerología para el año 1960 reporto al cáncer como sexta causa de muerte.⁽¹¹⁾

En 1997 informo de 749 casos de casos de cáncer oral 2.9%; 415 en hombre, ocupando el 5° lugar en frecuencia, entre los veinte tumores más frecuentes y 334 en mujeres ocupando el 13° lugar.

El Registro Nacional de Cáncer se inicia en el año 1990 ubicando al cáncer como la segunda causa de muerte. ⁽¹¹⁾

. El IMSS en 10 años por cáncer oral tuvo 8,800 hospitalarios, el 64% en hombres y 337 defunciones, con una tasa de letalidad de 3.8 por cada 100 egresos y una mortalidad proporcional de 50.4 por cada 100.000 egresos. El año de 1980, las defunciones causadas por cáncer oral fueron 395 y para el año 2008 fueron 930; 70% en hombres entre 67,048 decesos causados por tumores malignos para ocupar el 14° lugar. Estas cifras aumentaran probablemente por el incremento de los factores de riesgo presentes para el desarrollo del cáncer.

Desafortunadamente el cáncer bucal tiene una alta letalidad, en México se estima que uno de cada dos pacientes con cáncer bucal muere por la enfermedad. Ya que cuanto mayor es el tamaño del tumor menor es la supervivencia de vida y sobrevida, lo que representa un problema clínico importante pues, cuando se establezca un tratamiento genera importantes

secuelas; tanto funcionales como estéticos, con un grado de incapacidad y mala calidad de vida del paciente. ⁽¹¹⁾

El cáncer bucal, un padecimiento que generalmente se presentaba a partir de los 40 o 50 años, actualmente afecta a personas más jóvenes.

Actualmente no existe una base de datos sobre cáncer bucal, se estima que al año en México se registran más de cuatro mil casos, por lo que es muy importante saber identificar los síntomas. ⁽²⁷⁾

Desafortunadamente en el país sólo hay estudios aislados sobre neoplasias malignas bucales, la mayor parte realizadas en la ciudad de México ⁽²⁸⁾

La campaña organizada por la Federación Nacional de Colegios de Cirujanos Dentistas, la Facultad de Odontología de la UNAM y el Instituto Nacional de Cancerología, parte de la evidencia que es imprescindible la capacitación de odontólogos y médicos de primer nivel para detectar este problema. Si es detectado a tiempo, el cáncer bucal es curable, pero de los casos que reciben, 80% llega en etapas muy avanzadas por lo que aún con tratamiento, sólo 20 de cada 100 sobreviven más de dos años.

Entre los factores de riesgo detectados en un estudio del INCAN , 80 de cada 100 pacientes tienen antecedentes de fumadores y bebedores , además de practicar el sexo oral, por lo que están más expuestos a que se les transmita el virus del papiloma humano. ⁽²²⁾

8. CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es una neoplasia maligna del epitelio plano estratificado que puede producir proliferación destructiva local y metástasis a distancia ⁽¹³⁾.

El COCE, denominado a veces carcinoma epidermoide o carcinoma epidermoide de células planas, se define como una neoplasia maligna derivada del epitelio plano. Suele ser la etapa final de la alteración del epitelio plano estratificado, iniciándose como una displasia (alteración de un tejido debido a un crecimiento celular desordenado) epitelial y evolucionando hasta que las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal e invaden el tejido conjuntivo.

Los procesos malignos orales representan cerca del 3% de los cánceres diagnosticados en hombres y el 2% en mujeres. La tasa de supervivencia global de los pacientes con procesos malignos orales es del 50%. Estos son responsables del 2% de los fallecimientos anuales en hombres y del 1% en mujeres. La incidencia de cáncer oral difiere ampliamente según los hábitos de consumo de tabaco prevalentes en los diversos países del mundo. La incidencia de cáncer oral aumenta considerablemente en las sociedades donde el consumo importante de tabaco comienza a una edad temprana.

El COCE es, con diferencia, la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral, representando alrededor del 90% del total de cánceres orales. Aunque se presenta en diversas localizaciones orales, es más frecuente en el labio inferior, en los bordes laterales de la lengua y en piso de boca. La incidencia de COCE aumenta con la edad; la mayoría de los casos se presentan después de los 40 años.

Una serie de factores etiológicos parecen implicados en el desarrollo del COCE: consumo de tabaco y alcohol, virus, radiación actínica,

inmunosupresión, deficiencias nutricionales, enfermedades preexistentes e irritación crónica.

El COCE se produce cuando un número suficiente de alteraciones genéticas alteran de forma irreversible la regulación normal de la división celular y apoptosis, lo que da como resultado un nuevo tejido con crecimiento rápido, que requiere un aporte sanguíneo adicional para subsistir. La identificación de los genes y proteínas que regulan la división celular, apoptosis y angiogénesis es clave para el desarrollo de herramientas de diagnóstico que puedan predecir la transición a un estado de malignidad antes de que ocurra, así como el desarrollo de tratamientos que se dirijan de forma específica al tejido lesionado y para la determinación del resultado a largo plazo (pronóstico).

Aún se está dilucidando (explicando) la base molecular de la carcinogénesis oral. Según los hallazgos más recientes, se han preconizado (defendido o apoyado) varios mecanismos que pueden actuar por si solos o combinados. Las células basales del epitelio oral presentan normalmente una tasa relativamente alta de actividad mitótica. La aceleración normal de sus ciclos celulares es uno de los pilares de la carcinogénesis. Las células pueden ser estimuladas con el fin de que se dividan cuando son secretados factores de crecimiento por parte de las células adyacentes (paracrina) o, incluso por la propia célula (autocrina). Estos factores pueden originar una alteración en la calidad o cantidad de las proteínas reguladoras del ciclo, e inducir de forma ocasional un crecimiento sin control. Los factores de crecimiento se unen a receptores de la superficie celular, lo que induce la actividad de cinasa (enzima que modifica otras moléculas, mediante fosforilación) dentro del citoplasma adyacente a la región de unión. Empleando vías bioquímicas de transducción de señales, los factores de crecimiento progresan con el fin de activar a los factores de transcripción. Estos genes diana dan lugar a proteínas (ciclinas), que activan el ciclo celular de forma descontrolada, en

ocasiones. Los loci (lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN) génicos específicos responsables de producir proteínas que pueden alterar el ciclo de replicación de células se denominan oncogenes y sus productos proteicos se llaman oncoproteínas. Cuando los oncogenes son estimulados para producir exceso de proteínas que estimulan la mitosis (<<activación>>), el resultado es un crecimiento neoplásico. La alteración de la actividad del oncogén ha sido asociada con uno o más de los factores de riesgo. Las ciclinas activadas y las cinasas dependientes de las ciclinas (CDC) fosforilan a proteínas como pRB, y liberan el factor de transcripción E2F de su lugar de unión, todo lo cual da como resultado la síntesis de proteínas promotoras de la mitosis, que lleva a la célula a la fase G1/S y G2/M.

Normalmente el ciclo de replicación celular se encuentra monitorizado y regulado por las proteínas supresoras de tumores (PST), que son capaces de frenar el ciclo celular y conducir a la célula hacia su muerte de forma programada (apoptosis). Se sabe que las PST p16, p53 y p21 detiene la progresión anormal del ciclo celular. Los cánceres orales muestran una alta propensión a tener mutaciones en los genes supresores, con el consiguiente funcionamiento alterado de las PST y la hiperactivación del ciclo celular. ⁽¹³⁾



Figura 13 Casos de COCE (23)

La incidencia del COCE en diversas localizaciones anatómicas es manifiestamente distinta; algunas áreas parecen ser relativamente resistentes, mientras que otras parecen ser especialmente proclives al mismo. Cuando se tiene en cuenta todas las localizaciones anatómicas, el labio inferior es el sitio más propenso. En el interior de la cavidad oral, las caras laterales y ventral de la lengua y el piso de boca son los sitios más susceptibles, seguidos por la parte posterior del paladar duro y blando, especialmente adyacente a los pilares amigdalinos. Con menor frecuencia es la zona de la encía y revordecimiento alveolar. La mucosa yugal, especialmente por la línea oclusal, es afectada raras veces, en comparación con otras localizaciones intraorales. ⁽¹³⁾

8.1 Factores de riesgo

Aunque se desconoce el modo exacto en el que interactúan los siguientes factores o cofactores ambientales, e interfieren con los mecanismos de señalización y el ciclo celular, todos ellos se asocian con una mayor incidencia de COCE. ⁽¹³⁾ Se basa en estudios de grupos de riesgo, diferencias en la frecuencia de la enfermedad, estudios de laboratorio de tejidos malignos y estudios en animales. ⁽¹⁴⁾

- Tabaco. Se ha descrito que el consumo habitual de tabaco en sus diversas formas, principalmente cigarrillos, puros, tabaco en pipa, es el factor más importante en la transformación de las células epiteliales normales de la mucosa en COCE. Los datos de investigación señalan que 8 de cada 10 pacientes con cáncer oral habían sido grandes fumadores durante mucho tiempo. ⁽¹³⁾ El tabaco contiene carcinógenos potentes, que incluyen nitrosaminas, nicotina, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosodietanolamina, nitrosopolina, polonio, benzopirenos y benzantracenos. ⁽¹⁴⁾

- Alcohol. Se ha observado una mayor incidencia en personas que son grandes bebedoras, un 90% de los pacientes con COCE son grandes bebedores. El riesgo aumenta a medida que la cantidad consumida es mayor, independientemente del tipo de bebida alcohólica. Todas las formas de alcohol, que incluyen licores fuertes, vino y cerveza, se han relacionado con el origen del cáncer bucal. Los efectos combinados del tabaco y el alcohol tiene acción sinérgica en su desarrollo. No se comprende el mecanismo por el cual actúan sinérgicamente estos elementos; es posible que incluya los efectos deshidratantes del alcohol en la mucosa, que aumenta su permeabilidad, y las acciones de los carcinógenos. ⁽¹⁴⁾
- Radiación actínica. Las personas de piel clara que no suelen broncearse y que están sometidas a una exposición ocupacional o por ocio prolongado a la luz solar directa corren mayor riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide del labio inferior. Habitualmente, el labio pasa por una serie de cambios preneoplásicos que se hacen progresivamente más intensos cuando la dosis de radiación actínica se acumula y el paciente envejece. Cuando el tiempo pasa y continúa la exposición, aparecen muchas veces úlceras crónicas recidivantes del labio, laterales a la línea media. Finalmente las úlceras dejan de cicatrizar, momento en el cual la biopsia suele descubrir que se ha formado un carcinoma bien diferenciado. ⁽¹³⁾
- Virus. Cada vez hay más evidencias que relaciona el virus del papiloma humano (VPH) como posible factor etiológico, mediante técnicas de PCR, (técnica de amplificación de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa es una técnica que consiste en la amplificación in vitro de un fragmento de ADN específico) y se han observado que los tipos más frecuentemente hallados son el 16 y 18. ⁽¹⁴⁾ Aunque el mecanismo no está totalmente claro. ⁽¹³⁾

- Deficiencias nutricionales. Los pacientes con anemia crónica por deficiencia de hierro (síndrome de Plummer-Vinson) desarrollan una atrofia de la mucosa gastrointestinal, incluida la cavidad oral, y tienen una susceptibilidad más alta a carcinomas de esófago y de la boca. No se ha establecido una relación causal directa entre los bajos niveles séricos de hierro u otras deficiencias de minerales y la aparición de cáncer.⁽¹³⁾
- Otros factores. Algunos estudios implican a la irritación crónica de prótesis mal ajustadas, higiene oral y el estado de los dientes, ya que se ha observado en los pacientes con cáncer oral muy mala higiene bucal, dientes en muy mal estado, y una importante periodontitis, sin embargo como estas variables viene asociadas con el consumo de alcohol y tabaco, no se ha podido controlar el análisis multivalente, por lo que el papel del mismo es incierto.¹⁴

8.2 Histopatología aspectos anatomo-patológicos

El COCE se diagnostica mediante exploración histopatológica de una biopsia representativa del tejido neoplásico. Es común a todas las lesiones la presencia de invasión hacia tejido conjuntivo subyacente y la posibilidad de que las células malignas erosionen los vasos linfáticos y sanguíneos, haciendo posible su transporte a distancia (metástasis).

Aunque todos los carcinomas tienen alguna capacidad de metastatizar, hay una gran diversidad en el potencial metastásico de los diversos carcinomas de células planas. Este potencial esta correlacionado en cierta medida con la variedad histológica que se encuentra en el COCE. La variedad histológica se relaciona con la magnitud (grado) de la diferenciación que presentan las células tumorales y la similitud entre la arquitectura del tejido y el epitelio plano estratificado normal.

- Los tumores que producen cantidades importantes de queratina en forma de perlas córneas y presentan algunos rasgos de maduración desde células basales a queratina se consideran **bien diferenciados**,⁽¹³⁾ presentan una gran semejanza con las células epiteliales. La atipia celular es mínima, así como el número de mitosis. Se observa un infiltrado inflamatorio crónico peritumoral bastante marcado, formado por linfocitos y células plasmáticas⁽¹⁴⁾
- Los tumores que producen escasa o nula queratina, pero en los cuales el epitelio todavía es reconocible como plano estratificado, a pesar de su importante desviación de la normalidad, se considera **moderadamente diferenciado**.⁽¹³⁾ El número de mitosis es mayor. Por otra parte disminuye la formación de perlas corneas y la queratinización individual.⁽¹⁴⁾
- Los tumores que no producen queratina tienen poco parecido con el epitelio plano estratificado, muestran una significativa falta de patrón estructural normal y de cohesión de las células, y presentan anomalías celulares extensas se designa como **poco diferenciadas**.⁽¹³⁾ Existe un gran pleomorfismo nuclear y un elevado número de mitosis⁽¹⁴⁾

Los tumores se clasifican según el área más indiferenciada.⁽¹⁴⁾ Por regla general, el COCE del labio inferior tiende a ser bien diferenciado; los que se presentan en los bordes laterales de la lengua suelen ser moderadamente diferenciados y los que afectan la región amigdalina tienden a ser poco diferenciados. Aunque sobre el comportamiento biológico de un tumor influyen diversos factores, como estructuras anatómicas y las vías de drenaje linfático, el grado de diferenciación parece ser muy importante en la determinación de su velocidad de crecimiento y, en último término, de su tendencia a metastatizar.⁽¹³⁾

8.3 Diagnóstico

- Para el diagnóstico se va confirmar con la toma de una biopsia. Esta se realizara tomando generalmente un fragmento de la lesión, en los casos iniciales de aquella zona que observemos clínicamente más alterada y en los casos avanzados bien de los bordes de la úlcera o aquella zona que palpemos induración o infiltración, puesto que si es muy superficial puede darnos un falso negativo.
- Las imágenes que incluyen radiografías usuales, tomografía computarizada (TC), imágenes de resonancia magnética (IRM) y ultrasonido pueden proporcionar pruebas de invasión ósea y de la extensión de algunas lesiones del tejido blando.
- Marcadores biomoleculares. El estudio de proteínas anormales, incluyendo genes supresores de tumores, así como otras alteraciones genéticas. Los factores con mayor valor predictivo son: expresión de la proteína p53. Otros marcadores como los que miden la proliferación celular (Ki-67 antígeno) y apoptosis (Bax, Bcl-2). La expresión de Bcl-2 disminuye sustancialmente en las lesiones displásicas y en los estudios iniciales del cáncer. La expresión de Ki-67 aumenta notablemente en los estadios iniciales del cáncer y disminuye en los estadios avanzados. ⁽¹³⁾

8.4 Cuadro clínico

El COCE tiene una serie de presentaciones clínicas diferentes.

Las lesiones iniciales pueden pasar inadvertidas, ya que en muchas ocasiones son asintomáticas. Se ha observado que el 69% de las lesiones asintomáticas tienen un tamaño de 2cm o menos y el 23% de 1cm o menos.⁽¹⁴⁾ Las presentaciones tempranas más comunes son las leucoplasias y las eritoplasias.⁽¹³⁾

Las lesiones avanzadas pueden presentarse bajo tres formas clínicas.

- Exofíticas: tumoración de crecimiento hacia fuera. Aparecen como masas sobreelevadas de amplia base y superficie nodular. A la palpación se percibe la infiltración en los bordes y en la base.⁽¹⁴⁾ Figura 13



Figura 13 Forma de Tumoración exofítica ⁽²¹⁾

- Ulcerada: Es la forma más frecuente de presentación, es la típica úlcera neoplásica de forma irregular, profunda, de borde revertidos, fondo sucio, consistencia dura e infiltración en profundidad. ⁽¹⁴⁾ Figura 14



Figura 14 Forma de tumoración ulcerada

- Mixta: Se asocian las formas anteriores. ⁽¹⁴⁾

El COCE que se ha infiltrado profundamente en el tejido conjuntivo puede tener pocos cambios superficiales, pero aparece como una zona firme, con pérdida de la movilidad del tejido. En el piso de boca, esta lesión produce habitualmente fijación de la lengua e imposibilidad de abrir la boca totalmente. El carcinoma que invade la encía hasta el maxilar o la mandíbula subyacente puede llevar a movilidad o pérdida de dientes, mientras que los que penetran profundamente en la mandíbula con afectación del nervio dentario inferior puede causar parestesias de los dientes y del labio inferior. (13)

La sintomatología en las lesiones de mayor tamaño suele variar desde una molestia hasta verdadero dolor, sobre todo en las localizadas en la lengua. También pueden referir dolor de oído, hemorragias, halitosis. (14)

8.5 Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico y clasificado el tumor, se propone un tratamiento. La elección del tratamiento depende de factores como tipo celular y grado de diferenciación, tamaño, localización de la lesión, estado de ganglios linfáticos; presencia de invasión ósea; capacidad para lograr márgenes quirúrgicos adecuados; habilidad para preservar el habla; capacidad para conservar la deglución, estado físico y mental del paciente; valoración amplia de las complicaciones potenciales de cada tratamiento. (13)

El carcinoma suele tratarse mediante extirpación quirúrgica, radioterapia o ambos tratamientos combinados. (13) La quimioterapia tiene pocas indicaciones pero resulta eficaz como tratamiento de inducción, adyuvante o paliativo. Los principales agentes que se utilizan solo o combinados son metotrexato, bleomicina, cisplatino y 5-fluracilo. (14)

8.6 Pronóstico

Por el sitio de origen, el cáncer oral es una enfermedad devastadora, tiene enormes repercusiones no solo en la pérdida de personas en edad productiva si no en calidad de vida de los supervivientes. Por tal motivo, la búsqueda de terapéuticas que ofrezcan un control oncológico adecuado y calidad de vida satisfactoria ha sido constante. Históricamente, esta neoplasia se ha tratado, ya sea con una sola modalidad terapéutica (cirugía o radiación) en etapas iniciales, o en forma combinada (generalmente cirugía seguida por radiación) en etapas avanzadas. Sin embargo, la incorporación de tratamientos sistémicos (quimioterapia y terapias dirigidas) ha ofrecido una nueva perspectiva en cuanto al tratamiento de esta enfermedad. Dichos tratamientos y el conocimiento de factores pronósticos han permitido que en la actualidad puedan seleccionarse pacientes en quienes es factible la preservación orgánica con un control oncológico similar al que se obtenía anteriormente con tratamientos radicales.

A pesar de los progresos multidisciplinarios que se han producido en los últimos años, la supervivencia global del cáncer sigue siendo desfavorable debido a que la gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas. Si tomamos en cuenta que el pronóstico del cáncer de la cavidad oral es malo a partir de los 4 milímetros de espesor tumoral, podemos deducir que el tiempo perdido es enorme. ⁽¹²⁾

9. VARIACIONES DE LA MICROBIOTA ORAL EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Como se ha mencionado anteriormente la microbiota del cuerpo humano, puede encontrarse alterado en diferentes enfermedades, se ha sugerido que puede influir o modificar el riesgo en el desarrollo de algún tipo de cáncer. La susceptibilidad a padecer algún tipo de cáncer se ve influenciada por diversos mecanismos los cuales incluyen; la nutrición en el individuo, su metabolismo la homeostasis hormonal y especialmente a través de los mecanismos de la inflamación.

La disbiosis, que habla sobre la microbiota alterada relacionada a una enfermedad, parece estar relacionado a un “microorganismo alfa” la cual aprovecha un nicho ecológico para inducir tanto inflamación como una respuesta compensatoria en la microbiota comensal nativa. Se ha propuesto que esta inflamación relacionada con disbiosis, así como la generación químicos carcinogénicos como el acetaldehído y compuestos N-nitrosos, son algunos mecanismos por los cuales la microbiota parece tener un papel en el proceso de carcinogénesis.

En el caso de cánceres de cabeza y cuello, estos parecen estar relacionados con la pérdida dental y enfermedad periodontal. Igualmente, el tabaco y consumo de alcohol, se consideran factores de riesgo para el cáncer de cabeza y cuello, y sugiriendo que la microbiota puede mediar esta relación en este tipo de cánceres. Por ejemplo, se ha observado que *Neisseria* sp. Presentan una alta actividad enzimática de alcohol deshidrogenasa la cual convierte etanol a acetaldehído, un carcinógeno reconocido. ⁽³⁾

Se ha demostrado la importancia de la atención odontológica preventiva centrada en la educación al paciente sobre sus hábitos de higiene oral para

controlar las alteraciones en los tejidos blandos bucales y el daño dental tras el tratamiento oncológico. ⁽¹⁵⁾

9.1 Complicaciones por radioterapia

La radioterapia puede administrarse como tratamiento primario tras la cirugía, en combinación con la quimioterapia o como tratamiento paliativo. Las dosis necesarias variaran en función de la localización y tipo de tumor aunque la dosis total en tumores de cabeza y cuello oscilará entre los 50 a 70 Gy en un periodo de 5 a 7 semanas. Las dosis se fraccionan para dar tiempo a la oxigenación de las células tumorales entre sesiones y hacerlas más radiosensibles, así como la diferencia de respuesta de reparación entre el tejido tumoral y los tejidos normales. Estas dosis totales se fraccionan en dosis de unos 2 Gy al día en 5 días a la semana.

La xerostomía en los pacientes irradiados por cáncer en cabeza y cuello se produce por la pérdida de tasas de flujo salival (hiposialia) tras la inflamación producida en las glándulas salivales incluidas en el campo irradiado. Las glándulas salivales son sensibles a la radioterapia y responden a dosis bajas de radiación aunque sus efectos a esas dosis son reversibles. Su origen es por compromiso vascular con afectación de los pequeños vasos que rodean las unidades funcionales salivales. Se produce una atrofia y necrosis de las células acinares y ductales con cambios en el tejido conectivo. La proporción de pérdida de flujo estará en relación a la cantidad de tejido salival incluido en el campo afectado y de la cantidad de dosis suministrada. Se suelen afectar más las glándulas serosas que las mucosas volviéndose la saliva viscosa. Hay como cuatro fases en la pérdida de la función glandular, en los primeros 10 días hay una pérdida de flujo con secreción de amilasa, hasta los 60 días va disminuyendo la secreción de amilasa con progresiva pérdida de células acinares luego se entra en una fase que no cambian los parámetros anteriores. Finalmente hay un deterioro del funcionalismo salival

pero comienza la recuperación del tejido acinar entre los 120 a 240 días. Cuando disminuye el flujo salival se produce una reducción en el pH y la capacidad tampón, una reducción en los niveles de electrolitos, cambios en los sistemas antibacterianos y una reducción en la secreción de bicarbonato. Así mismo, se producen cambios en la flora bucal sobre todo a los tres meses postradioterapia con aumentos en las colonias de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* y *Candida*. Clínicamente hay cierta dificultad para desarrollar las funciones bucales pues disminuye la humedad y lubricación. Los labios están secos y con cierto grado de descamación y la lengua tiene un aspecto de la mucosa seca y de aspecto fisurada o cuarteada. Puede haber una mayor vulnerabilidad a la aparición de infecciones orales como candidiasis. La prevención de estas alteraciones se debe de conseguir mediante un plan de tratamiento radioterápico meticuloso, evitando la radiación de las glándulas salivales y valorando el parénquima salival residual. Si existe posibilidad de estimular las glándulas salivales haremos uso de los sialogogos como anetol tritona, cevimilina o pilocarpina. Una parte de los efectos beneficiosos de la estimulación de la secreción es que actúan sobre las glándulas salivales menores palatinas y de alguna manera el aumento de lubricación evita la irritación sobre esta zona de la mucosa. Por otro lado, están los sustitutos de la saliva o saliva artificial que suele estar compuesta de una solución acuosa con sales minerales y otro tipo de sustancias protectoras o lubricantes como la glicerina, la mucina o la carboximetilcelulosa. Dependiendo del grado de hiposialia se pueden utilizar unos productos u otros. En la hiposialia de baja intensidad se darán estimulantes gustativos o farmacológicos. En la de tipo moderado se darán estimulantes salivales farmacológicos y sustitutivos salivales por la noche. En los casos más graves se prescribirán sustitutivos salivales por el día y la noche.⁽¹⁵⁾

9.2 Mucositis

La mucositis es una reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea por efecto directo de la radiación sobre la mucosa. Se produce por una destrucción de queratinocitos basales no pudiendo realizar estos su recambio. Es en realidad una atrofia del tejido escamoso epitelial en ausencia de daño vascular y con un infiltrado inflamatorio en el área basal.

⁽¹⁵⁾ Clínicamente se producen molestias locales iniciales, puede ser extensa y causar considerable dolor con dificultad para comer, beber, o hablar. Los síntomas pueden ser bastante severos, influyendo el abandono de la radioterapia por parte del paciente. Al principio se pensó que la mucositis era debido a la infección de *Candida* spp. Sin embargo un muestreo más extenso de la mucosa ha mostrado que la microflora asociada a la mucositis está compuesto principalmente de aerobios Gram negativos y bacterias facultativamente anaerobio tales como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* spp. Y *Acinetobacter* spp. ⁽⁶⁾

El tratamiento será preventivo y paliativo de las complicaciones. Se basará en evitar los factores irritativos sobre la mucosa, mantener una buena higiene y mantener la humedad sobre la mucosa, aliviando el dolor y la inflamación, así como prevenir y tratar las infecciones. Se evitarán alcohol, tabaco, especias, comidas muy calientes. Las prótesis removibles se deben haber quitado durante la radioterapia. Para la protección de la mucosa se puede utilizar geles protectores como sucralfato. Los enjuagues o geles con lidocaína al 2% en solución acuosa pueden beneficiar aliviando el dolor, así como los enjuagues con antisépticos tipo clorhexidina al 0.12%. se ha evidenciado cierta mejoría en la evolución de la mucositis con el uso de ciertos antibióticos para combatir la sobreinfección por Gram negativos o las micosis como la polimixina, tobramicina o anfotericina B. ⁽¹⁵⁾

Clasificación de la mucositis por la Organización Mundial de la Salud y de NCI (Nacional Cáncer Insitute) ⁽²⁹⁾ Tabla 6

Grado	Escala de la OMS	Escala de NCI-USA	Tratamiento
Grado 1	Eritema generalizado, mucosa enrojecida , no dolor, voz normal	Asintomático o síntomas leves	Cepillado correcto, con cepillo suave, pasta sin irritantes como laurilsulfato sódico, colutorios de clorhexidina, sin alcohol, ingesta de líquidos y geles hidratantes
Grado 2	Eritema, úlceras poco extensas, se mantiene deglución de sólidos, dolor ligero	Dolor moderado, sin interferir con ingesta por vía oral, modificación de la dieta	Medidas anteriores, enjuagues: Nistatina 5cc cada 6 horas, corticoides (Acetónido de triamcinolona-fluocinolona 0'1%, propianato de clobetasol 0'05%, anestesia tópica, protectores de mucosa carbenoxolona, sucralfato
Grado 3	Úlceras extensas, encía edematosas, saliva espesa, se mantiene la deglución de líquidos	Dolor severo, interfiere con la ingesta	Para grado 3 y 4 Las medidas anteriores, se complementan con tratamientos etiológicos, infección micóticas
Grado 4	Úlceras muy extensas, encías sangrantes, no saliva, imposible deglutir, soporte enteral o parenteral, dolor muy extenso	Consecuencias para la vida, intervención urgente indicada	Fluconazol 200mg/día + antifúngico tópico, tratamiento de dolor con intensidad que se requiera, incluyendo morfínicos para garantizar la nutrición durante el periodo de mucositis.

Tabla 6 Clasificación de la mucositis por la OMS, NCI-USA y tratamiento ⁽²⁹⁾

9.3 *Candida albicans* en cáncer

La cavidad oral es un nicho perfecto para el crecimiento de *Candida albicans*, en especial en personas inmunocomprometidas o inmunosuprimidas. Una primera línea de defensa que previene la candidiasis es la microbiota oral residente, la cual compite con *C. albicans* por espacio y nutrientes, y libera moléculas que previenen la inflamación local. Sin embargo, *C. albicans* es capaz de activar a las células del sistema inmunológico y la producción de citosinas.

La saliva es un medio para transportar proteínas capaces de interactuar con *C. albicans*. La disminución en la función de las glándulas salivales puede ser consecuencia de tratamientos médicos, como lo es la radioterapia o de una respuesta autoinmune que afecta a las glándulas salivales. La deficiencia en la producción de saliva conlleva a infecciones fúngicas en cavidad oral como la candidiasis, ya que al disminuir la producción de saliva se favorece la disbiosis, misma que promueve la proliferación de *C. albicans*.

Los cambios en la producción y composición de la saliva, modifican la película protectora de saliva que cubre los tejidos orales, reduciendo así la barrera funcional epitelial. Como consecuencia de todos estos cambios en la saliva, la homeostasis del sistema inmunológico oral se rompe y *C. albicans* causa candidiasis orofaríngea.

Las mucinas, las estaterinas y las s-IgA presentes en la saliva, son capaces de aglutinar *C. albicans* y una vez formados estos agregados, se pueden eliminar al deglutir. No obstante, si esta aglutinación se encuentra en la película adquirida presente en las superficies de la cavidad oral, entonces se promueve la adhesión de *C. albicans* al epitelio oral.

C. albicans expresa Hwp1, una proteína de la pared de sus hifas que tiene homología a las proteínas ricas en prolina de la saliva. La proteína Hwp1

puede funcionar como sustrato de la glutaminasa permitiendo la unión de *C. albicans* a las células epiteliales, ya que en condiciones normales, la glutaminasa unida a la membrana de células epiteliales de la mucosa oral une proteínas ricas en prolina.

Clínicamente las infecciones micóticas en la cavidad oral pueden manifestarse de diversas formas, siendo la candidiasis eritematosa y pseudomembranosa las más comunes. La candidiasis eritematosa se presenta con zonas difusas de eritema con pudiendo en ocasiones afectar el paladar. Las lesiones pseudomembranosa aparecen como placas blancas que pueden desprenderse al raspado y que suelen presentar sangrado o zonas eritematosas subyacentes. Otra forma de presentación incluye la candidiasis atrófica crónica, que en ocasiones se acompaña de quelitis angular y de estomatitis protética.

- **Candidiasis pseudomembranosa**

La candidiasis pseudomembranosa (también conocida coloquialmente como algodoncillo) tiene como característica clínica el estar constituida por placas o parches de color blanco-cremoso, no adherentes, que son removidos con facilidad por medio de abatelenguas o espejo bucal. Los sitios afectados por esta infección son la mucosa bucal y labial, paladar blando, borde de la lengua y orofaringe y encía. Cuando se remueve las placas, se revela una zona mucosa eritematosa y erosiva por lo regular la sintomatología es ardor y dolor.

El análisis microscópico de dichas placas revela que consiste en una mezcla de hifas y levaduras entramadas con las células epiteliales descamadas, contenido de fibrina, queratina. ⁽³¹⁾ Figura 15



Figura 15 candidiasis pseudomembranosa ⁽³¹⁾

- **Candidiasis eritematosa**

La candidiasis eritematosa se trata de una lesión fúngica que tiene como característica clínica el ser un parches rojizos o zonas eritematosas, erosionadas en ocasiones con un velo blanquecino ubicados en la parte posterior del dorso de la lengua, el paladar o de la mucosa bucal. La mayoría de los pacientes se quejan de intenso dolor. Se subdivide en candidiasis eritematosa aguda o crónica. ⁽³¹⁾ Figura 16



Figura 16 Candidiasis eritematosa ⁽³¹⁾

- **Candidiasis hiperplasia crónica**

También denominada candidiasis leucoplásica. Esta infección fúngica presenta lesiones interrumpidas, elevadas, que varían desde ser pequeñas áreas blanquecinas palpables translucidas hasta constituir placas grandes, densas y opacas con áreas duras y ásperas a la palpación. Asimismo estas lesiones no se remueven al manipularse y ocurre en el área de las comisuras, lengua, en la superficie del carrillo de manera uni o bilateral. En el análisis histopatológico se observan hifas acompañadas de epitelio hiperplásico infiltrado inflamatorio.

- **Quelitis angular**

La candidiasis oral se puede extender afectando los labios a nivel de las comisuras, a lo que se denomina quelitis angular, boqueras , casi siempre

constituido por placas eritemato-escamosas y erosionadas, en pacientes aprensivos con escasa dentadura, que tiene la costumbre de chuparse los labios (figura 17)



Figura 17 Quelitis angular (31)

- **Tratamiento**

Antihongos tipo polienos

Estas moléculas se caracterizan por tener dobles enlaces conjugados e intercalados en su estructura de macrólido y por qué interactúan con el componente del ergosterol dentro de la membrana celular del hongo para generar poros dentro de la membrana que causan la salida de la célula y la pérdida del contenido citoplasmático. Se recomienda para candidiasis eritematosa crónica.

Nistatina.- Tiene una amplia actividad antimicótica con baja toxicidad, aunque por lo general se usa para las infecciones por *Candida*. Tiene actividad tanto fungicida como fungistática y está disponible en cremas, tabletas, suspensiones, enjuagues orales y geles.

Anfotericina B.- Este antimicótico tiene vía sistémica es el pilar para el tratamiento de infecciones que amenazan la vida. También se encuentra disponible en presentación tópica para infecciones menos severas, aunque esta presentación no suele ser tan popular. El efecto adverso más grave de este medicamento es la nefrotoxicidad

Natamicina.- Este polieno suele ser usado para infecciones por *Candida*. En específico para cavidad oral se encuentran presentaciones en pastillas de

lenta disolución y que no se absorben gastrointestinalmente, por lo que suele ser empleado como medicamento para la candidiasis oral. Se ha demostrado que tiene actividad contra las formas de levadura como de hifas.

Antihongos Azoles

Estos antifúngicos están compuestos por anillos orgánicos que contiene dos o tres nitrógenos imidazoles y triazoles, respectivamente, y que actúan mediante la inhibición de enzimas dependientes del citocromo del citocromo P450 que están involucradas en la síntesis de esteroides de membrana. Se ha reportado toxicidad hepática. Los más usados son fluconazol e itraconazol. Se recomienda en candidiasis pseudomembranosa, candidiasis eritematosa aguda y candidiasis hiperplásica crónica ^(3,6)

Para pacientes que no responde al tratamiento local o en pacientes con inmunosupresión (cáncer, quimioterapia, SIDA, etc.) se recomienda fluconazol 200mg dosis inicial y 100mg a 200mg cada 24 horas por 15 días.

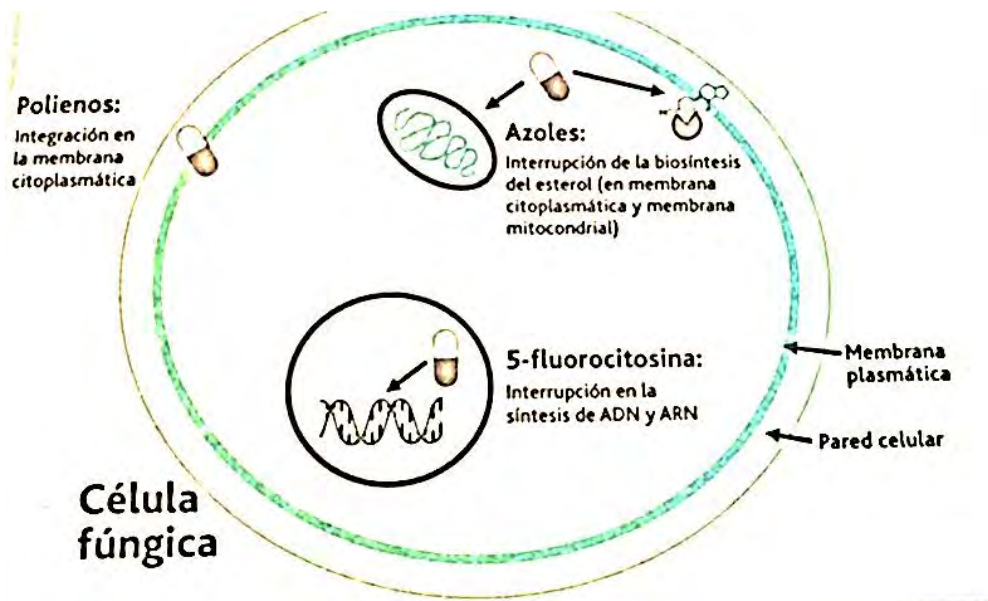


Figura 18 Efecto celular/molecular que inducen los fármacos antimicótico. ⁽³⁾

Desde hace muchos años se discute si *C. albicans* podría causar daños displásicos de la mucosa. Las cepas aisladas de lesiones bucales precancerosas tienen un alto potencial de nitrosación. En experimentación animal se ha visto que las nitrosaminas producidas por *Candida* son capaces de inducir carcinomas bucales.⁽³⁾

Se ha comprobado la acción de *C. albicans* como promotor de la carcinogénesis bucal en modelos experimentales en animales y se ha informado también la expresión aberrante de la p53 en leucoplasias candidáticas de la mucosa bucal.

La carcinogenicidad de una sustancia en los seres humanos solo puede sustentarse por datos epidemiológicos. La infección candidiástica participa como cofactor en las transformaciones neoplásicas de la mucosa bucal. La especie *Candida* estaría involucrada en la carcinogénesis bucal, por su capacidad de catalizar la formación de nitrosaminas, de precursores de la saliva, productos metabólicos que podrían actuar directamente sobre las mucosas o interactuar con otros carcinógenos químicos, principalmente el tabaco, favorecido por factores traumáticos crónicos, activando oncogenes y desactivando genes supresores de tumores.⁽¹⁶⁾

9.4 Virus

El mayor número de evidencias que reportan aspectos microbiológicos de las enfermedades orales, tradicionalmente se enfocan en las bacterias y los hongos, pero los virus probablemente están más involucrados en enfermedades asociadas con la cavidad oral de lo que ha sido previamente pensado. El papel de varios virus en la ulceración es bien conocido, pero los virus de la familia herpes puede jugar un papel en la periodontitis, y los virus del papiloma probablemente están involucrados como parte de los mecanismos asociados a cáncer oral. ⁽³⁵⁾

No son infrecuentes las infecciones por el grupo del herpes virus, bien como resultado de una reactivación de un virus latente o como una nueva infección. Al igual que con otras infecciones, el riesgo de diseminación sistémica, morbilidad y mortalidad aumenta con el grado de inmunosupresión.

Las lesiones orales por VHS pueden variar desde herpes labial a estomatitis grave. Éstas surgen simultáneamente al tratamiento quimioterápico, siendo la terapia tópica insuficiente, motivo por el cual se opta por Aciclovir 400mg, 3 veces al día de 7 a 10 días , Valciclovir vía oral 1g/8h, 7 días. ⁽¹⁵⁾



Figura 19 Lesiones orales por VHS ⁽⁶⁾

9.5 Bacterioma y cáncer bucal

Muestras tomadas en pacientes con COCE y pacientes sanos han demostrado que el COCE puede estar asociado con cambios en la microbiota salival, mostrando un aumento de bacilos en estos pacientes comparados con las personas sanas. La evaluación del microbiota oral puede ser una técnica de diagnóstico prometedora para COCE y una nueva monitorización de lesiones precancerosas.⁽¹⁷⁾

Es importante comprender la microbiota en estados de salud y enfermedad. Muchos estudios se han dedicado a descifrar la composición de la microbiota oral en individuos sanos. Estos estudios revelan que una gama limitada de phylum bacterianos, el más abundante de los cuales son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Actinobacteria* habitan en el microbioma oral sano. El género bacteriano más predominante es *Streptococcus* seguido de *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria* y *Haemophilus*. La variación también existe dentro de los sitios de la cavidad oral, es decir, la lengua, la superficie del esmalte, y así sucesivamente (31)

La cavidad oral es inhibida por muchas especies bacterianas. Algunas de ellas tienen un papel clave en el desarrollo de enfermedades orales y las condiciones sistémicas. Existe evidencia entre el cáncer oral y la enfermedad periodontal. La inflamación de ambas enfermedades podría ser un factor importante en ambas enfermedades. El desarrollo y la progresión de la enfermedad periodontal es un proceso complejo iniciado por un desbalance poli microbiano.⁽¹⁹⁾

Estudios con lesiones de COCE y mucosa sana de los mismos pacientes. En 1997, Nagy y sus colegas investigó las biopelículas presentes en las superficies de COCE obtenida de 21 pacientes utilizando cultivos. Los taxones bacterianos aislados en aumento de los números en los sitios del tumor fueron *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*,

Actinomyces, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae*, y *Streptococcus* spp. Se concluyó que la superficie del carcinoma oral en las biopelículas alberga un número significativamente mayor de aerobios y anaerobios en comparación con la superficie de la mucosa sana del mismo paciente. (31)

Las muestras fueron procesadas para incluir todas las bacterias de la superficie además de las bacterias dentro del tejido. *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus gordonii*, *Gemella hemolisans*, *Gemella morbillorum*, *Johnsonella ignava* y *Streptococcus parasanguinis* estaban muy asociados con el sitio del tumor, mientras que *Granulicatella adiacens* prevaleció en el sitio sin tumor. *Streptococcus intermedius* estuvo presente en el 70% de los sitios no tumorales y tumorales

Al comparar la composición de la microbiota de la lesión y la mucosa de control contralateral, se observó que en pacientes con OSCC y precáncer la microbiota tuvo una reducción significativa en la abundancia de Firmicutes representados por *Actinobacteria* representados por *Rothia*, y un aumento en abundancia de *Fusobacteria* representada por *Fusobacterium* en comparación con la muestra contralateral normal. (32)

En otro estudio se presentan variaciones de la microbiota en pacientes con COCE en lengua/piso de boca, se han comparado con tejido normal en los mismo pacientes usando la secuenciación rRNA16s (Técnica útil y ampliamente utilizada para la identificación de variaciones de especies microbianas). *Streptococcus intermedius* estuvo presente en el 70% en cáncer y en tejidos normales *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus gordonii*, *Gemella haemolisans*, *Gemella morbillorum*, *Granulicatella adiacens*, *Johnsonella ignava* y *Streptococcus parasanguinis*,

Estudios han reportado que en las superficies de COCE albergan considerablemente niveles más altos de *Fusobacterium* y *Porphyromonas* en

comparación con una mucosa sana contigua. Por otra parte en ensayos de inmunohistoquímica con anticuerpos de *P. Gingivalis* reveló más altos niveles de detección e intensidad de la tinción en carcinomas en comparación con los tejidos gingivales sanos, aunque solo un pequeño rango de los casos fueran examinados.

Existen evidencias de que tanto *F. nucleatum* y *P. gingivalis* promueven el establecimiento de inflamaciones crónicas que involucran la persistencia intracelular dentro de las células epiteliales, que se diseminan sistemáticamente y causan infecciones. McCall et. Al. demostró una correlación positiva entre *Fusobacterium sp* y niveles de ARNm para varias citocinas en casos de cáncer colon-rectal. Las implicaciones de la participación de las bacterias orales en el cáncer son muchos. La detección de *F. nucleatum* y *P. gingivalis* en las lesiones precancerosas se pueden utilizar como indicadores de un mal pronóstico.⁽¹⁹⁾

La patogénesis de COCE se atribuye principalmente a los efectos de fumar y consumo de alcohol. Sin embargo, otros factores de riesgo modificantes, incluida la infección se han identificado especies de *Candida*, virus, y mala higiene de la cavidad oral. Los el vínculo epidemiológico y etiológico más fuerte entre la infección microbiana oral y oral el cáncer es quizás a través de la conversión bacteriana de etanol en acetaldehído (ALD), un carcinógeno reconocido. Otros posibles enlaces entre bacterias orales y cáncer la promoción incluye la generación de otras sustancias cancerígenas, como la nitrosamina, a través de la inflamación crónica, y los efectos directos de las toxinas bacterianas en señalización celular.

El alcohol en sí no es carcinógeno. Sin embargo, ALD, su primer metabolito, puede producir aberraciones genéticas. Los *Streptococcus* del grupo *viridans* se incubaron con etanol y se midieron para el nivel de Producción de ALD En particular, se produjeron cepas de *S. salivarius*, *S.intermedius* y *S.mitis* altas

cantidades de ALD con la correspondiente alcohol deshidrogenasa significativa (ADH). En un estudio de más de 400 pacientes con cáncer de cabeza y cuello y 500 controles, Tsai y colegas investigó la interacción entre el consumo de alcohol, la higiene oral y la genética polimorfismos de los genes que metabolizan el alcohol ADH1b y ALDH2. Este estudio es el primero en mostrar que la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de HNC puede ser modificado por higiene oral basada en polimorfismos genéticos. Los investigadores llegaron a la conclusión de que, además de promover la abstinencia o la reducción del consumo de alcohol para disminuir la incidencia de cáncer de cabeza y cuello, la mejora de las prácticas de higiene oral también puede proporcionar beneficio. ^(31,32)

En base a estos datos, no se puede distinguir si los cambios observados en la microbiota reflejan que ciertas bacterias son más adecuadas para adherirse y crecer en el microambiente del cáncer o si promueven el cáncer. ⁽³¹⁾

Se necesita más investigación para explorar las implicaciones funcionales de la microbiota oral en términos de diagnóstico y evaluación de riesgo de enfermedad (es decir cáncer) o posiblemente estrategias terapéuticas para restaurar el ecosistema oral.

9.6 Caries

La caries dental que aparece en pacientes tras la radioterapia son agresivas y persistentes y se muestran en individuos que nunca habían mostrado predisposición a estas lesiones. Su aparición está relacionada con varios factores, aunque sin duda es la hiposialia la que mayor influencia. La saliva tiende a disminuir en cantidad, su pH, los electrolitos y las inmunoproteínas originando la pérdida del potencial de remineralización y la capacidad amortiguadora. Así mismo, puede influir en su aparición la falta o disminución de los hábitos higiénicos por las molestias que padecen, la sustitución de la

dieta habitual por otra más blanda, no detergente y rica en hidratos de carbono y por la aparición de una microbiota oral con características más acidogénicas y cariogénicas. Las lesiones suelen aparecer hacia los tres meses

Finalizadas las dosis de radioterapia, son lesiones irreversibles y extensas que afectan a las áreas cervicales dentales, tanto vestibulares como palatinas o linguales, pero también pueden darse en zonas poco habituales como los bordes incisales. Los pacientes presentarán hipersensibilidad a la temperatura y a los alimentos dulces, raramente producen pulpitis aunque pueden llegar a destruir la base de la corona con fracturas a ese nivel. La prevención de estas lesiones debe comenzar con la motivación del paciente y los consejos dietéticos antes de comenzar la radioterapia. Se debe seguir una dieta suave y equilibrada con suplementos vitamínicos y proteicos. Evitar los alimentos cariogénicos. Se deben restaurar los dientes afectados mediante obturaciones estéticas y siguiendo una higiene correcta con cepillado dental después de las comidas y aplicaciones tópicas de fluoruro en forma de gel en cubetas y usando pasta dentífrica de alto contenido en flúor y enjuagues de clorhexidina al 2%.⁽¹⁵⁾Figura 9



Figura 20 Caries por radiación. Generado por bacterias acidogénicas y xerostomía inducida por radioterapia (9).

9.7 Atención y prevención de las complicaciones orales derivadas de la terapia oncológica

Como aspecto fundamental, debe existir una buena cooperación entre el equipo de oncología y el odontólogo. Es necesaria una evaluación de la cavidad oral antes del tratamiento oncológico, para que sea posible llevar a cabo previamente las intervenciones dentales que estén indicadas, y así reducir las complicaciones durante el tratamiento antineoplásico y posteriormente al mismo. El protocolo debe incluir un examen minucioso de los dientes y tejidos blandos, además de una serie completa de radiografías. El objetivo será eliminar cualquier condición patológica, ya sea aguda o crónica. Se deberán valorar todas las imágenes radiográficas sospechosas de patología y actuar en consecuencia, así como hacer extracciones de todos aquellos dientes de pronóstico dudoso, ya sea por razones periodontales, endodónticas, etc. Deberán retirarse todas aquellas prótesis mal adaptadas y renovarlas si es posible, interrumpir tratamientos de ortodoncia.

La higiene oral deficiente está relacionada siempre con un aumento de la incidencia y gravedad de las complicaciones orales en los pacientes con cáncer, por lo que es imprescindible instaurar un protocolo de control de placa a nivel doméstico y en la consulta dental, insistiendo en su importancia y monitorizando su cumplimiento. Como complemento de lo anterior debe pautarse el uso de colutorios de clorhexidina sin alcohol, y de fluoruros.

A nivel dietético se debe recomendar una ingesta rica en frutas y verduras, con una reducción razonable de azúcares. Es conveniente no tomar alimentos muy duros, siendo aconsejable que estén a temperatura moderada, poco especiado entre otras.

Atención odontológica en pacientes oncológicos

Antes de la irradiación:

- Historia clínica minuciosa
- Exploración oral
- Radiografías periapicales/ ortopantomografía : buscar focos infecciosos
- Extracciones 15-21 días antes del tratamiento
- Restauraciones y tratamientos de conductos
- Detartraje y/o alisado radicular. Extracción de dientes con mal pronóstico
- Cirugía periodontal: mínimo 6 semanas antes de la radiación
- Normas de higiene oral exhaustivas. Colutorios con clorhexidina. Fluoruros con pH neutro
- Control dietético
- Toma de registro para cubetas individuales
- Eliminar prótesis traumáticas o mal ajustadas
- Sialometría cuantitativa

Durante la irradiación:

- No procedimientos invasivos. No extracciones dentales. En caso de ser imprescindible, se recomienda que se realice a nivel hospitalario con cobertura antibiótica 48h antes/ 7-15 días después, oxígeno hiperbárico antes y después de la intervención. Amoxicilina-Clavulanico 875 mg/12hrs IV durante 7-días. O Ciprofloxacino 400mg/12horas IV durante 7-14 días

- Higiene cuidadosa
- Dieta no cariogénicas
- No uso de prótesis removibles ni ortodoncia
- No irritantes (alcohol, tabaco, calor, picante, ácido)
- Tratamiento de la mucositis
- Soluciones antisépticas: clorhexidina sin alcohol
- Cubetas de flúor (fluoruro sódico 0.5 %)

Después de la irradiación

- Revisión cada mes en el primer semestre, cada tres meses en el primer año y cada seis meses hasta cumplir los tres años.

Mucosa oral

- Tratamiento para Mucositis
- Alteraciones del gusto, tratamiento con sulfato de zinc 220mg 2-3 veces al día

Glándulas salivales: xerostomía

- Pilocarpina 5mg 2-3 veces al día
- Medidas habituales de protección y estimulación: productos de higiene e hidratación para boca seca, chicles y caramelos sin azúcar (con xilitol)

Dientes

- Caries secundarias a xerostomía
- Higiene cuidadosa, aplicación de flúor y enjuagues con clorhexidina al

0.12%

- No extracciones en un año. Si son necesarias con cobertura antibiótica (48 horas antes y 7-15 días después) y oxígeno hiperbárico.
- Se evitaban las endodoncias, pero se prefiere las extracciones.
- Evitar prótesis completas y removibles durante un año

Musculatura

- Trismo: 3-6 meses después, por fibrosis u osteorradionecrosis. Tratamiento: mecanoterapia y relajantes musculares

Osteorradionecrosis

- Prevención: no maniobras, no traumas, no extracciones, no portar prótesis removibles. Tratamiento, Irrigar con suero, antibiótico tetraciclina, oxígeno hiperbárico máscara al 100% presión 2.4 atm 90 min al día, 5 días/semana.

Tabla 5 atención odontológica a pacientes oncológicos ^(29,30)

Tratamiento de las complicaciones de la quimioterapia

- Consultar al oncólogo antes de cualquier intervención invasiva.
- Administrar profilaxis antibiótica si el recuento de granulocitos es inferior a $2.000/\text{mm}^3$
- Valorar la reposición de plaquetas si el recuento es inferior a $40.000/\text{mm}^3$ ⁽³⁰⁾

10. CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer oral como la radioterapia y quimioterapia afectan a los tejidos bucales y glándulas salivales disminuyendo la producción de saliva en boca y pH rompiendo el equilibrio proliferando microorganismos oportunistas.

La disminución del flujo salival promueve el número de colonias de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* y *Candida*.

Estudios reportaron un aumento significativo en los taxones bacterianos en el sitio del tumor *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae*, y *Streptococcus* spp.

Estudios también reportan que en superficies de COCE se encuentran considerablemente niveles más altos de *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*

Existe predominio de bacterias acidófilas causando caries y enfermedad periodontal e infecciones fúngicas como candidiasis.

Antes del tratamiento del cáncer, la meta es la preparación para el tratamiento consiste en tratar problemas orales que ya existen.

Durante el tratamiento del cáncer, las metas son prevenir las complicaciones orales y manejar los problemas que se presentan

Después del tratamiento del cáncer, las metas son mantener saludables los dientes y las encías y manejar los efectos secundarios a largo plazo del cáncer y su tratamiento

Es importante considerar la participación del odontólogo en la atención de estos pacientes podría ayudar a disminuir la severidad de los efectos secundarios, llama la atención que no exista un proceso claro para que dicha

atención odontológica se efectiva y se pueda realizar un monitoreo o seguimiento a las condiciones y cambios en la salud bucal que pueden presentar los pacientes en el transcurso del tratamiento. De esta manera, es posible obtener información acerca de enfermedades preexistentes que pueden verse agravadas con el tratamiento como por ejemplo la enfermedad periodontal. Y por ende, el riesgo a una infección. Se ha observado en los pacientes con cáncer oral muy mala higiene bucal, dientes en mal estado y periodontitis, sin embargo estas variables viene asociadas al consumo de tabaco y alcohol, no se ha podido controlar en el análisis multivariante, por lo que el papel de las mismas es incierto

No todos los odontólogos tendrán la oportunidad o la elección de formar parte de un equipo de atención al paciente oncológico, sin embargo como profesional de la salud, puede y debe ser una pieza clave en la prevención de estas enfermedades catastróficas, en una sociedad en donde las cifras estadísticas sobre el cáncer bucal van en aumento un diagnóstico temprano mejorara la supervivencia y limitara las complicaciones de la terapéutica.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Curtis Helena. Biología. 6ª ed. España: Médica Panamericana; 2000 p. 1383
2. Negroni Marta. Microbiología Estomatológica Fundamentos y práctica. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009 p 225,226
3. Almaguer/ Villagómez. . Ecología oral. México,D.F. Manual moderno. 2018 p55-68,105-115,180-182
4. Lamont/ Hajisshengallis/Jenkinson. Microbiología e Inmunología oral. México, D.F. Editorial El Manual Moderno1ºed.2015 p8-15, 170,174
5. Chimenos-Kustner E. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma.(2017)MEDCLI-4139 No Pages 5
6. Marsh D. Philip./ Martin V. Michael. Microbiología Oral. Amolca 5ºed.2011 p147
7. Especies de Candida disponible en internet: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/candidosis.html>
8. <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
9. DeLong L/ W.Burkhart. Patología Oral y General en Odontología. Wholters Kluwer 2º ed.2015 p.135
- 10.Leyva H Elba Rosa/ Gaitán C. Luis Alberto. Patologia General e Inmunología. México: Trillas 2008
- 11.Moctezuma-Bravo G, Díaz de León-Medina R, Rodriguez-Quintalan F, DCancer oral en un hospital general del Instituto Mexicano del Seguro

Social en México, (1988-2005). Gaceta Mexicana de Oncología(2015): 323-328

12. Gallegos-Hernández J .Cáncer de cabeza y cuello. Gaceta Mexicana de Oncología.2015p1-2
13. Sapp E Wysocki. Patología Oral Y Maxilofacial Contemporánea. Madrid, España; An Elsevier Imprint 2° ed.2008 p.188-194
14. Malcolm A. Lynch; Vernon J. Brightman; Martin S. Greenberg,.Medicina Bucal De Burket.; Mcgraw-Hill / Interamericana De Mexico.9° ed. 1996
15. Silvestre-Donat FJ/ Puente Sandoval A. Efectos Adversos del Tratamiento de Cáncer Oral. Avances en odontoestomatologia.2008;24: 111-121
16. Escovich Livia. Influencia de Candida en la carcinogénesis bucal. Gaceta Medica de Bilbao- Vol98 –N°4 .2001
17. Hu Xiaasheng/ Zhang Qian/ Hua HONG. Changes in the salivary microbiota of oral leukoplakia and oral cancer.Letter to the editor/ Oral Oncology 56 (2016) e6-e8
18. Ross Kerr DDS, MSD. The Oral Microbiome and Cancer.; the Journal of Dental Hygiene: Vol.89 February 2015
19. P. Gholizadeh. Role of Oral Microbiome on Oral Cancer, a review; BIOMedicine & Pharmacotherapy (2016) 552-558
20. L.V Galvao-Moreira/ Fontoura Nogueira da Cruz Maria Carmen. Oral Microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer: Oral Oncology (2016) 17-19

21. Principales formas bacterianas (internet) Disponible en :
<http://profesamaniego.blogspot.mx/2016/08/principales-formas-de-las-bacterias.html>
22. Incidencia de cáncer oral en México (internet) disponible en:
<http://noticias.universia.net.mx/ciencia-tt/noticia/2011/07/05/843257/mexico-registran-4-mil-casos-cancer-bucal-ano.html>
23. <https://int.search.myway.com/search/AJimage.jhtml?&n=78486c96>
24. <http://www.ehu.eus/biomoleculas/hc/jpg/peptidoglicano3.jpg>
25. Socransky, S.S., Haffajee, A. D. Cugini, M. A., Smith C& Kent, R.L (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol 25,134-144
26. Esquema de metástasis (internet) disponible en:
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1493§ionid=102868801>
27. Incidencia de cáncer oral en México (internet) disponible en:
<http://www.excelsior.com.mx/nacional/2017/06/11/1169071>
28. Incidencia de cáncer oral en México (internet) disponible en:
<http://www.eluniversal.com.mx/articulo/ciencia-y-salud/salud/2017/02/3/cancer-bucal-cada-vez-mas-frecuente-en-jovenes>
29. Garcia Chias, B., Cebrian Carretero J.L., Roman Garcia J., Cerrero Lapiedra, R. Cuidados orales en el paciente oncológico. Cient. Dent. 2014;11;2: 105-116

30. Caribe-Gomes F, Chimenos-Kustner E, López-López J, Guix-Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med oral* 2003;8: 178-87
31. Wang L, Ganly I. *The Oral Microbiome And Oral Cancer* .Elsevier Inc. 2014; 711-719
32. Hongsen Zhao, Min Chu, Zhengwei Huang, Xi Yang, Shujun Ran, Bin Hu. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Scientificreports*. 2017
33. Brett L. Barber Scott. ImaniH, Chalmers R. role of oral microbial infections in oral cancer. Elsevier Inc. 2016; 425-433
34. Nezar Noor A, Akram Thabet N, Mohamed Yousef M, Hussham E. Tsute Chen. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Scientificreports*. 2017
35. Bjørn Grinde, Ingar Olsen. The role of viruses in oral disease. *Journal of Oral Microbiology* 2010