



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MICROBIOTA BUCAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL
CÁNCER ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

OLIVER OYIM ÁLVAREZ BALLONA

TUTORA: Dra. ADRIANA PÉREZ SORIA



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.



Haber concluido este trabajo, representa una satisfacción de haber llegado a uno de los momentos más importantes de mi vida, significa haber terminado un paso más de mi formación académica, llegar hasta aquí representan años de perseverancia, esfuerzo, dedicación y sacrificio, que me han forjado el carácter para cumplir una meta más.

Le agradezco a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme abierto las puertas de la mejor universidad de México, y darme la oportunidad de aprender todo lo necesario para ser alguien en la vida, por enseñarme valores y que todo se puede lograr si uno se lo propone.

Esta tesina va dedicada especialmente a mis padres Melquiades y Guadalupe, quienes han estado a mi lado apoyándome, motivándome y dándome el aliento necesario para superar mis miedos. A ustedes papás les debo todo lo que yo he logrado, ustedes me enseñaron que los obstáculos que te pone la vida los vamos a superar juntos, como familia y aunque estemos lejos, siempre nos llevaremos en nuestros pensamientos y corazón. Son mi mayor ejemplo de superación y ejemplo de vida, por eso nunca olviden que los amo.

También está dedicada a mi hermano Ozmar, que para mí es un ejemplo de sacrificio y dedicación, de ti he aprendido que hay que saber levantarse en los momentos más difíciles y que lo más importante para cumplir tus sueños es proponerse ser el mejor cada día. Que la vida se disfruta más con una sonrisa y que no existen imposibles.

A mis amigos Eduardo, Mariela, Fernando, Tania, Ara, Jonathan, Mauricio, Yamily, Erick, Diego, Xchel, Lúa, Trini, David, Sharon y Ale por estar en los momentos felices de la carrera, pero también gracias por estar en los momentos complicados, gracias por los momentos de felicidad y diversión que me han hecho pasar, y también por enseñarme que todo es



*mejor con amigos. Es una fortuna haberlos conocido y espero seguir
teniendo su amistad por muchos años más.*

*A todos y cada uno de mis profesores por haberme otorgado sus
conocimientos para poder superarme en la carrera, sin ustedes no habría
cumplido esta meta tan importante, son un ejemplo de admiración y
profesionalismo.*

*A mis doctores del seminario de microbiología, por haberme impartido
clases, orientarme y aconsejarme en mi trabajo, agradezco el tiempo y
paciencia que me otorgaron.*

*Especialmente a la Dra. Adriana Pérez Soria, mi tutora, quien me ha
brindado su tiempo, paciencia, consejos y sus conocimientos para poder
realizar este trabajo. Gracias por asesorarme y por siempre recibirme con
una sonrisa, muchas gracias doctora.*

*A la Dra. Isabel Martínez Sanabria, coordinadora del seminario de
microbiología, le agradezco su tiempo y consejos, también le agradezco por su
amabilidad y por haberme orientado en el proceso de realización de mi
trabajo.*

Agradecimiento al programa UNAM-DGAPA-PAPIIT_IA209217.



ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	6
II. OBJETIVOS	8

CAPÍTULO 1 CÁNCER

1.1. Definición	9
1.2. Clasificación del cáncer	9
1.3. Neoplasias	11
1.3.1. Neoplasia benigna	11
1.3.2. Neoplasia maligna	11
1.4. Carcinogénesis	12
1.5. Desarrollo tumoral	12
1.6. Fallas en la regulación del ciclo celular	14
1.7. Genes supresores del cáncer	15
1.7.1. Gen Rb	15
1.7.2. Gen p53	16
1.8. Prevalencia de cáncer en general	17
5.8.1 Prevalencia a nivel mundial	17
5.8.2 Prevalencia en México	17
1.9. Prevalencia del cáncer oral	19

CAPÍTULO 2 CÁNCER ORAL

2.1. Factores de riesgo	20
2.2. Tipos de cáncer oral	20
2.2.1. Neoplasias de trastornos ulcerativo	22
2.2.2. Neoplasias de pigmentación en tejidos bucales	25
2.2.3. Neoplasias de glándulas salivales	26
2.2.4. Neoplasias linfoides	31



2.2.5. Neoplasias malignas no odontógenas

35

CAPÍTULO 3 MICROBIOTA BUCAL

3.1. Ecosistemas de la cavidad oral	40
3.1.1. Saliva	41
3.1.2. Mucosa bucal	42
3.1.3. Superficies dentarias	42
3.1.4. Surco gingival	43
3.1.5. Lengua	43
3.2. Variaciones del microbiota oral y el cáncer oral	44
3.3. Importancia de la flora bacteriana oral en el ser humano	46
3.4. <i>Fusobacterium nucleatum</i>	48
3.4.1. Enfermedades de la cavidad bucal asociadas a <i>F.n.</i>	49
3.4.2. <i>F. nucleatum</i> ¿amigo o enemigo?	50
3.4.3. Patogenicidad	51
3.4.4. Virulencia	51
3.4.5. <i>F. nucleatum</i> y el Carcinoma Oral de Células Escamosas	53
 III. HIPOTESIS	 56
IV. PLANTEAMIENTO	56
V. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	57
VI. CONCLUSIONES	58
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades con mayor tasa de mortalidad y de mayor prevalencia a nivel mundial. En el 2012, se registraron 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de defunciones por esta causa. Así como; se han identificado 32.6 millones de personas que sobrevivieron a esta enfermedad.

Se caracteriza por un crecimiento descontrolado de las células, evadiendo los procesos naturales como la apoptosis y alterando los mecanismos de división celular, lo que genera un cumulo de masas o tumores anormales, que dependiendo la zona donde se encuentre o de las células de donde se originen, se le nombrará al tipo de cáncer, ya que existen más de 100 tipos, entre ellos el cáncer oral.

El cáncer oral ocupa el sexto lugar entre los cánceres más comunes en todo el mundo. Aun cuando no existe cura, se han logrado avances en el tratamiento multidisciplinario. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con enfermedad localmente avanzada y la tasa de recaída de los pacientes libres de dicha enfermedad, sigue siendo insatisfactoria.

El cáncer oral, predominantemente Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE), es una neoplasia maligna muy común en todo el mundo. El COCE tiene una serie de factores de riesgo establecidos que incluyen el uso de tabaco en sus diversas presentaciones, consumo de alcohol, infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), deficiencia de nutrientes, radiación solar y predisposición genética.

Aunque la etiología del cáncer oral es desconocida, estudios previos relacionan a las infecciones sistémicas o a la presencia de microorganismos, sin excluir los de la flora comensal. En la cavidad bucal dentro de los microorganismos identificados como un factor de riesgo para el desarrollo



de COCE, se encuentra *Fusobacterium nucleatum*. Dicho microorganismo ha sido descrito en diversas ocasiones como un causal de la enfermedad periodontal, esta enfermedad desencadena una inflamación crónica, provocando alteraciones a nivel celular, que posteriormente puede provocar el desarrollo del cáncer oral.

Los esfuerzos para identificar los factores de riesgo son clave para, su prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer; ya que un diagnóstico tardío puede provocar consecuencias graves como amputaciones o incluso la muerte.



II. OBJETIVOS

General:

Realizar una revisión bibliográfica de artículos indexados provenientes de la base de datos PUBMED, que actualicen al cirujano dentista respecto a la asociación de los microorganismos de la cavidad bucal con el desarrollo de cáncer oral.

Específicos:

Mediante la revisión bibliográfica se pretende lo siguiente:

- Reportar la prevalencia del cáncer oral a nivel nacional e internacional.
- Describir e ilustrar, los distintos tipos de cáncer oral.
- Determinar cuál es el cáncer con mayor prevalencia en la cavidad oral.
- Informar sobre los microorganismos asociados al cáncer oral.
- Mediante la revisión bibliográfica determinar la relación de microorganismo de mayor prevalencia en la cavidad bucal con el cáncer oral.
- Informar al cirujano dentista sobre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de cáncer oral.



CAPÍTULO 1 CÁNCER

1.1. Definición

El cáncer es una de las enfermedades de mayor incidencia en la población mundial ¹. La OMS define al cáncer como un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. El cáncer supone un problema de salud mundial y es una de las causas más importantes de mortalidad.²

Este padecimiento se presenta a raíz del crecimiento descontrolado de las células, consecuencia de una alteración de los mecanismos de división y/o muerte celular ^{1 2}, lo que genera el desarrollo de tumores o masas anormales, dando lugar a más de 100 tipos de cánceres que se denominan según la zona de desarrollo, por ejemplo: cáncer de mama, cáncer de colon, tumor cerebral, etc.¹

Además de este tipo de clasificaciones, también se puede diferenciar a los tumores en dos categorías esto debido a su malignidad y por otros factores como la capacidad de producir metástasis o su tiempo de desarrollo, dicha clasificación es para tumores malignos y benignos.

1.2. Clasificación de lesiones de cáncer

Existen más de 100 tipos de cánceres, su clasificación dependerá, en general, de la localización en donde se encuentre ya sea en órganos o tejidos. Los cánceres también se pueden clasificar según el tipo de células que los forman, como células epiteliales o escamosas.³

Estas son algunas categorías de cánceres que se clasifican según el tipo específico de célula.

- Carcinomas

Es el tipo de Cáncer más común. Su formación es a partir de células epiteliales que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Existen varios tipos de células epiteliales, las cuales darán a diferentes tipos de carcinomas como, por ejemplo, el adenocarcinoma (cáncer que se forma en células epiteliales que producen secreciones mucosas) o el carcinoma de células basales.³

- Sarcoma

Es un tipo de cáncer que se forma en huesos y tejidos blandos normalmente, pero se puede presentar incluso en músculo, tejido adiposo, vasos sanguíneos, linfáticos y en tendones o ligamentos. El osteosarcoma es el cáncer de hueso más común, mientras que en tejidos blandos los más comunes son el sarcoma de Kaposi y el liposarcoma.³

- Leucemia

Este tipo de cáncer empieza en los tejidos que forman la sangre (médula ósea), no forma tumores sólidos sino alteraciones en un gran número de glóbulos blancos, desplazando a los glóbulos rojos normales de la sangre, provocando una disminución en la concentración de glóbulos rojos, generando una dificultad en el transporte de oxígeno a los tejidos.³

- Linfoma

El linfoma es un cáncer relacionado con los linfocitos. Estos son glóbulos blancos que ayudan a combatir enfermedades y son vitales para el sistema inmunitario. Este tipo de Cáncer se caracteriza por encontrarse en ganglios y vasos linfáticos.³

- Melanoma

Es un cáncer que comienza en las células que se convierten en melanocitos, es decir en las células que se especializan en producir melanina (pigmento de la piel). Éste tipo de cáncer se presenta normalmente en la piel, pero también se pueden formar en otros tejidos pigmentados, como, por ejemplo, los ojos.³

1.3. Neoplasias

1.3.1. Neoplasias benignas

Su principal característica es que no se diseminan a los tejidos adyacentes ni generan metástasis a distancia, estas neoplasias crecen con lentitud y ejercen una presión sobre los tejidos circundantes. Una característica en particular es que suelen estar encapsuladas.

No tienen ningún efecto sobre el hospedero, a menos que estén comprimiendo algún nervio u órgano vital, o crezcan demasiado, cuando este tipo de neoplasias tienen un tamaño considerado, puede ocasionar dolor, parálisis, pérdida de la función o incluso la muerte.

1.3.2. Neoplasia maligna

Difieren de su contraparte, la neoplasia maligna, tienen la capacidad de generar metástasis a sitios lejanos, crecen con mayor rapidez y cuando llegan a invadir zonas circundantes, es difícil de diferenciar el punto de inicio del tumor y el final donde existe tejido normal. El tumor a la palpación puede parecer fijo, ya que se extiende a los tejidos subyacentes.

Estos tumores son asintomáticos en sus fases muy tempranas, y suelen ser letales, ya que normalmente se llegan a identificar hasta que han generado metástasis a todo el organismo y no pueden ser tratadas.

1.4. Carcinogénesis

El desarrollo del cáncer es un proceso tardío y muy complicado de llevar a cabo, la carcinogénesis es el proceso por el cual, se lleva a cabo el desarrollo de una neoplasia maligna.⁴

Las células están en inevitable amenaza constante de factores que pueden crear citotoxicidad y que llegan afectar el ADN, estos factores pueden ser tanto endógenos como exógenos.²

Las mutaciones celulares generan células que no siguen el proceso normal de división y muerte celular, provocando así un crecimiento sobre poblacional de células mutadas.

Las células normales y las células neoplásicas tienen características que las diferencian una de la otra, una de las más importantes es el cómo generan la estimulación mitogénica, mientras que las células normales dependen de factores externos a su alrededor, las células neoplásicas presentan menos dependencia a estos factores, ya que ellas, debido a la actividad de los oncogenes generan estimulación propia.²

1.5. Desarrollo tumoral

La génesis y el desarrollo tumoral son consecuencias de alteraciones moleculares que ocurren en el ADN y en donde hay oncogenes implicados.

Por otro lado, existen los protooncogenes que son secuencias génicas en donde su función es codificar las proteínas encargadas del crecimiento y diferenciación celular, estos protooncogenes si llegan a sufrir una alteración en su secuencia génica, ya sea por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico darán como resultado un oncogén (gen inductor a la formación de cáncer en la célula).⁴

El proceso tumoral presenta tres etapas:

- **iniciación o activación**

Etapa donde el ADN de una célula sufre un daño por factores carcinogénicos, ya sea endógeno o exógeno, a esta célula se le conocerá como célula mutada, la cual va a alterarse e iniciar un crecimiento más rápido que una célula no mutada.

- **promoción tumoral**

Se caracteriza por una expansión clonal selectiva de células mutadas que fueron las primeras en ser afectadas, dando como resultado una expresión alterada de los genes, produciendo así, una hiperproliferación, inflamación y remodelación tisular.

- **progresión del tumor**

Etapa en la que coinciden factores de la iniciación y de promoción, en el cual el cáncer se desarrollará de forma gradual, a partir de células aberrantes, caracterizado por un acúmulo de genes que alteran la regulación de homeostasis celular como son los oncogenes.

Los oncogenes codifican proteínas llamadas oncoproteínas, que son similares a las proteínas que producen los protooncogenes, la diferencia radica, en que las oncoproteínas carecen de elementos reguladores y su producción no depende de factores externos, sino que son reguladas por la misma célula.⁴

1.6. Fallas en la regulación del ciclo celular

Los factores de crecimiento son fundamentales para la estimulación de las células normales, y se cree que muchos de ellos intervienen en la tumorigénesis. Para que la proliferación celular se lleve a cabo se llevan diferentes pasos que se verán a continuación:

- Iniciando con la unión del factor de crecimiento a un receptor específico que se encuentra localizado en la membrana celular.
- Al unirse el factor de crecimiento al receptor, este se activa, dando a su vez la activación de varias proteínas transductoras de señales ubicadas en la capa interna de la membrana plasmática.
- Las señales transducidas son llevadas por el citosol hasta el núcleo. En donde se da la inducción y activación de los factores reguladores de núcleos que inician la transcripción del ADN.
- Por último, la célula da paso al ciclo celular, por el que progresa hasta llevar a cabo su división.

Mientras en la célula normal se lleva a cabo este proceso para la división celular, en donde hay una activación transitoria al captar el factor de crecimiento específico, en la versión oncogénica estos receptores sufren activaciones persistentes sin necesidad de unirse a un factor de crecimiento. De esta forma la señalización del receptor dará señales continuas para la estimulación de la mitosis.

Todas las rutas estimuladoras e inhibitoras del crecimiento y proliferación celular convergen en un complejo aparato molecular presente en el núcleo llamado reloj del ciclo celular, dicho reloj se descontrola en prácticamente todos los tipos de cáncer en humanos.

Para que se lleve a cabo el ciclo celular de manera ordenada a través de las distintas fases, dependerá de las ciclinas, de las quinasas dependientes

de ciclinas (CDK) y sus inhibidores. Si estas ciclinas se vieran afectadas por cambios mutacionales, favorecerán a la proliferación celular.⁴

1.7. Genes supresores del cáncer

Los genes supresores están implicados en diversos procesos de división celular, como son:

- Regulación de la expresión genética
- Control del ciclo celular
- Programación de muerte celular
- Estabilidad del genoma

Las mutaciones celulares provocan una alteración en estos genes, lo que a su vez provocan la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular, esto quiere decir que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula, lo cual se traduce a que en ocasiones se desarrollen neoplasias y la evolución de la misma hacia procesos tumorales más agresivos.⁴

1.7.1. Gen Rb

Conocido como retinoblastoma, es el gen que produce la pRB el cual tiene la función de detener el progreso de la célula desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Este Gen actúa cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, este estímulo provoca que el freno que produce el gen pRB se inactive y la célula atraviese el punto de control G1-S.

Por el contrario, si existe una falta de este gen o si existe una mutación que altere su función, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula podrá pasar hacia la fase S sin un freno que la detenga.⁴



1.7.2. Gen p53

En condiciones de normalidad, este gen actúa como un regulador negativo de la proliferación celular, codificando una fosfoproteína nuclear, al mismo tiempo también actúa como un factor de transcripción, interruptor del ciclo celular e inductor de apoptosis.

La regulación negativa del p53 sobre la replicación ocurre durante diferentes tipos de daños en el ADN, cuando existe un daño en el ADN, se incrementará la cantidad de proteína nuclear p53, lo que provocará un bloqueo en el ciclo celular mientras que el ADN está siendo reparado, pero si los daños del ADN son muy extensos y el daño no puede ser reparado, la proteína p53 tiene la capacidad de inducir la apoptosis.

Si la reparación del ADN es satisfactoria, p53 activará a un gen denominado mdm2, cuya función es que se une e inhibe al gen p53, provocando que el bloqueo sea retirado.⁴

1.8. Prevalencia de cáncer en general

1.8.1. Prevalencia a nivel mundial

A nivel mundial los últimos datos provenientes del Informe Mundial sobre el cáncer 2014 de la International Agency for Researchon Cancer (IARC), señalan que en el 2012 hubo aproximadamente 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de defunciones por esta causa, así como 32.6 millones de personas sobrevivientes a la enfermedad (es decir, que han pasado cinco años después del diagnóstico sin presentar recurrencias). Por regiones, África, Asia, América Central y Sudamérica concentran más del 60% de los casos nuevos y 70% de las defunciones por cáncer.¹

1.8.2. Prevalencia en México

Con información de estadísticas vitales, provenientes del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), hay evidencia de que en México durante el periodo de 2011 a 2016, aproximadamente 50% de las muertes observadas por tumores malignos en la población de 0 a 17 años se deben a cáncer de órganos hematopoyéticos (conformado entre otros por la leucemia); aunque por sexo, se observan diferencias entre mujeres y hombres, siendo ellas quienes tienen porcentajes ligeramente más altos, con excepción de los años 2013 y 2016, cuando los fallecimientos de los niños y los adolescentes por esta causa superan las defunciones de las mujeres en 0.6 y 1.6 puntos porcentuales, respectivamente.¹

En México durante 2014 se observa que dos de cada diez casos de cáncer en varones de 20 años y más, se deben a tumores malignos en órganos digestivos, mientras que, en las mujeres de este gran grupo de edad, tres de cada diez mujeres con cáncer padecen de tumor maligno de mama, siendo las principales neoplasias malignas para cada sexo para la población adulta del

país, seguido del cáncer en órganos genitales (11.4% en varones y 17.6% en mujeres).¹

En los siguientes cuadros se pueden observar la tasa de morbilidad hospitalaria de los principales tumores malignos en una población de 20 años en adelante, clasificados según el grupo de edad y el tipo de cáncer, tomadas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (tabla 1 y 2).¹

Tumores malignos	Rango de edad							
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-64	65-74	75-79	80-mas
Células germinales (testículo)	28.47	18.12	6.22	3.18	2.76	3.21	2.75	2.87
Órganos hematopoyéticos	16.80	12.99	17.45	21.87	26.22	40..48	48.81	37.05
Sistema linfático	10.77	11.70	16.13	28.03	44.28	52.04	56.89	47.75
Órganos digestivos	3.89	13.41	35.65	80.36	140.78	195.07	198.74	149.37
Órganos reparatorios	1.87	2.59	7.27	20.62	45.84	81.94	104.78	76.18
Órganos genitales	0.63	1.29	4.24	23.04	65.45	147.68	205.91	154.85
Mama	0.41	0.57	2.08	3.34	4.37	7.59	8.69	5.87

Tabla 1 Tasa de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población de 20 años y más, según grupo de edad y tipo de cáncer en hombres.

Tumores malignos	Rango de edad							
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-64	65-74	75-79	80-mas
Órganos genitales	12.92	38.61	67.28	90.59	104.99	100.34	85.45	80.70
Órganos hematopoyéticos	11.16	9.71	16.05	21.78	25.90	31.30	26.94	24.55
Mama	7.43	40.21	124.90	203.19	218.24	209.06	155.89	94.78
Sistema linfático	7.04	8.45	11.26	22.16	31.83	43.27	47.73	35.22
Células germinales (ovarios)	5.49	8.77	25.18	40.00	41.43	40.88	28.10	18.01
Órganos digestivos	3.65	10.19	32.36	69.10	105.72	134.65	149.86	118.43
Órganos respiratorios	0.76	2.49	4.37	12.48	17.28	28.44	42.21	23.85

Tabla 2 Tasa de morbilidad hospitalaria por principales tumores malignos de la población de 20 años y más, según grupo de edad y tipo de cáncer en mujeres.

1.9. Prevalencia de cáncer oral

El cáncer oral ocupa el sexto lugar entre los cánceres más comunes en todo el mundo diagnosticando de 350,000 a 400,000 casos nuevos, con tasas de prevalencia específicamente altas en Europa y Asia.

Anualmente, aproximadamente 22000 estadounidenses son diagnosticados con cáncer oral, de los cuales el 90% son carcinomas orales de células escamosas, en los cuales la supervivencia a 5 años para pacientes con cáncer oral fue solo del 40%.⁵

El cáncer oral en México ha ido en aumento en las últimas décadas, representando entre el 1 y 5% del total de las neoplasias malignas, siendo el carcinoma oral de células escamosa (COCE) el más común entre todas ellas.⁶



CAPÍTULO 2 CÁNCER ORAL

El cáncer oral es un serio problema que está aumentando en prácticamente todo el mundo.

Es más común en pacientes de 50 años en adelante y en muchos países es más común en hombres que en mujeres, esto se debe a hábitos de riesgo o exposición al sol como parte de algunas profesiones.²

2.1. Factores de riesgo

El consumo de nuez de betel o de areca, hábitos tales como mascar tabaco, son también factores muy importantes en la etiología del cáncer oral en países asiáticos o Suramérica.

Algunos virus, como hepatitis B y C, Epstein-Barr o VPH (genotipos 16 y 18), se engloban también dentro de la etiología.

El aumento de edad, químicos en dieta, prótesis mal ajustadas, mala higiene oral, fármacos como el dietilestilbestrol o exposiciones a energías que producen daño directo a los genes como los rayos X, son también factores para tener en cuenta.^{2 7 8 9}

2.2. Tipos de cáncer oral

El cáncer puede afectar a cualquier parte de la cavidad oral pero su localización más frecuente suele ser en el borde lateral de la lengua y suelo de boca, aunque también puede afectar a otras estructuras como orofaringe, paladar blando, mucosa yugal o labio inferior. Se ha observado que cuando el paciente es fumador o ingiere alcohol, las lesiones se ven sobre todo en la zona anterior de lengua, suelo de boca, mucosa oral y alvéolos.²

En el siguiente cuadro sinóptico se observa los tipos de cáncer oral más comunes, clasificados por su origen (Tabla 3).¹⁰

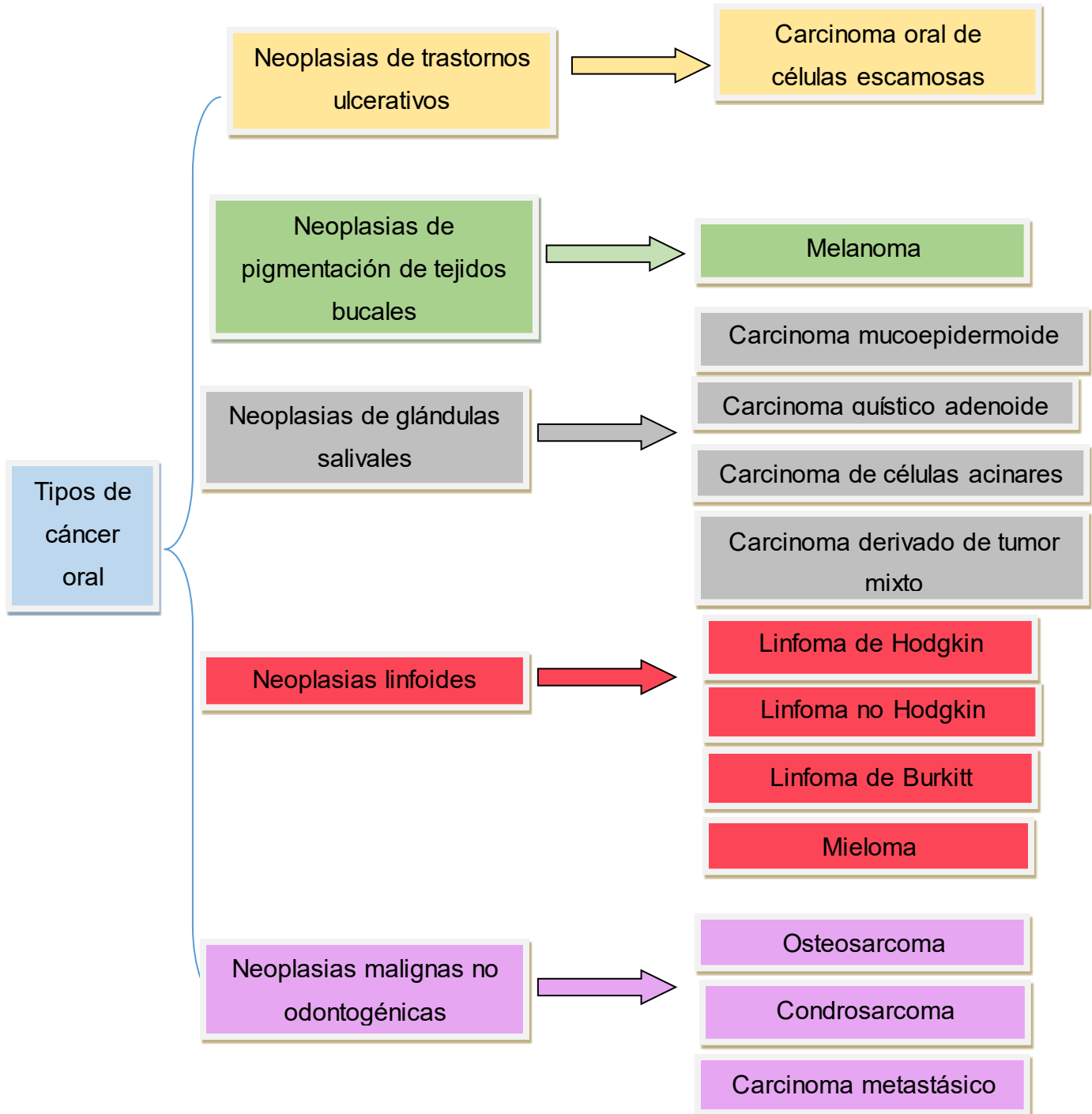


Tabla 3 Clasificación de los tipos de cáncer oral, agrupados por su origen.

2.2.1. Neoplasias de trastornos ulcerativos

- Carcinoma de células escamosas

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa más del 90% de los cánceres en cavidad oral, se presenta en personas mayores de 40 años y alcanza sus mayores índices en el grupo de 60 años y más. Los factores de riesgo más importantes son el consumo de tabaco y de alcohol, los cuales sinérgicamente aumentan el riesgo hasta un 50%.^{11 12 13}

La cavidad bucal es un sitio fácil de examinar y accesible a la biopsia, por lo que el diagnóstico temprano es un objetivo real y factible en el control de la enfermedad.¹⁰

Por lo general los tratamientos para el carcinoma de células escamosas es la cirugía, radioterapia o ambas. Las lesiones pequeñas serán tratadas con cirugía y radioterapia en caso de recurrencia. Para lesiones extensas se tratará con cirugía y radioterapia obligatoriamente, también se recomendará disección de la zona con un margen amplio con el fin de eliminar metástasis o recurrencia de estas.¹⁴

- Carcinoma labial

Desde el punto de vista biológico deben separarse los carcinomas labiales en carcinoma de labio inferior y superior, ya que el cáncer del labio inferior es más frecuente que el del labio superior.

El carcinoma de labio representa 25 a 30% de los cánceres bucales, ocurre con mayor frecuencia entre los 50 y 70 años y es más frecuente en hombres que en mujeres.

Las lesiones se originan en la parte exterior y pueden parecer úlceras crónicas no cicatrizadas o lesiones exofíticas en ocasiones de naturaleza verrugosa.¹⁰ (Fig. 1)



Fig. 1 Se observa una lesión ulcerativa en mucosa interna del labio.¹⁴

- Carcinoma de lengua

El carcinoma lingual de células escamosas representa el carcinoma más frecuente entre los carcinomas de la boca, si se excluye las lesiones de labio. Corresponde del 25 a 40% de los carcinomas bucales y afecta en mayor proporción a los hombres en la sexta o séptima década de vida.

El carcinoma lingual es casi siempre asintomático, en las etapas tardías, al producirse la lesión profunda, la queja principal del paciente es el dolor o disfagia. El aspecto clínico característico es de una úlcera inmadura, que no cicatriza con márgenes elevados (Fig. 2).

La localización más frecuente del cáncer de lengua es en el borde lateral posterior, que se encuentra en más del 45% de lesiones de lengua. La metástasis de cáncer lingual es frecuente al momento del tratamiento primario. En general los depósitos metastásicos del carcinoma de células escamosas de la lengua se encuentran en los nódulos linfáticos del cuello.¹⁰



Fig. 2: Se observa una lesión ulcerativa con bordes elevados en el borde lateral de la lengua.¹⁴

- Carcinoma de piso de boca

El piso de boca es el segundo sitio más frecuente de carcinoma de células escamosas, se encuentra en un 15 a 20% de los casos. Este carcinoma predomina en hombres mayores, en especial aquellos que son fumadores y alcohólicos crónicos.

El aspecto usual que presenta es de una úlcera dolorosa, no cicatrizada, indurada. También puede presentarse como un parche blanco o rojo y en ocasiones, la lesión puede tener infiltración amplia en los tejidos blandos del piso de boca, lo que produce disminución del movimiento de la lengua (Fig. 3).¹⁰

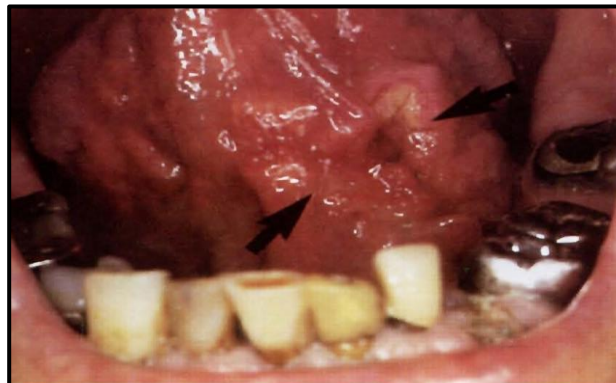


Fig. 3 Se muestra una úlcera inmadura en el piso de boca.

- Carcinoma de la mucosa bucal y encía:

Estas lesiones corresponden al 10% de los cánceres de células escamosas. El grupo más afectado son varones en la séptima década de la vida. El tabaco masticable es una de las causas más importantes. La presentación clínica varía y pueden encontrarse placas blancas, úlceras que no cicatrizan o lesiones exofíticas.¹⁰

2.2.2. Neoplasias de pigmentaciones en tejidos bucales

- Melanoma:

Los melanomas derivan de la transformación maligna de melanocitos o de células nevosas, en donde los factores predisponentes de esta lesión en la piel es la exposición prolongada al sol y lesiones precursoras como nevos congénitos y displásicos.

Los melanomas bucales ocurren de manera predominante en paladar duro y encía y con menor frecuencia en los labios y mucosa bucal. Los patrones de pigmentación que sugieren la presencia de melanomas incluyen diferentes mezclas de color, como café, negro, azul y rojo con asimetría y bordes irregulares (Fig. 4).¹⁰

Factores de riesgos relacionados con el melanoma son los nevos o lunares ya que puede generar un nevo displásico, radiación ultravioleta, antecedentes familiares de melanomas e inmunosupresión.¹⁴

El tratamiento para el melanoma es la extirpación, si el melanoma es de una dimensión menor, se extirpa en su totalidad junto con un margen amplio de tejido normal; pero si existe una diseminación incluso en un solo ganglio

regional, todos los ganglios linfáticos tienen que extirparse. Se recurre a la radioterapia a la radioterapia para incrementar la calidad de vida y prolongar la sobrevivencia en pacientes con enfermedad metastásica avanzada.¹⁴

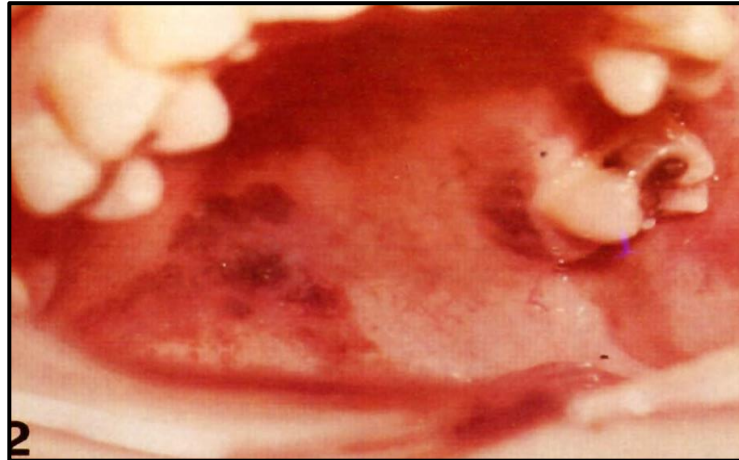


Fig. 4 Se observa una pigmentación en el paladar duro, la lesión se muestra asimétrica y con bordes irregulares.

2.2.3. Neoplasia de las glándulas salivales

- Carcinoma mucoepidermoide

Son tumores epiteliales productores de mucina. Se piensa que se derivan de los segmentos intralobulares e interlobulares del sistema de conductos salivales y que poseen una estructura bifásica en la mezcla de células epiteliales y productoras de mucina.

Afecta con mayor frecuencia a la glándula parótida, donde se localizan en un 60 a 90% de las lesiones. Estas lesiones representan el tumor maligno más frecuente de origen de glándulas salivales. La prevalencia es más alta entre los 30 y 50 años, no presentando distinción por sexo.¹⁰

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de malignidad del tumor. Dentro de la cavidad bucal con frecuencia simula un mucocelo por extravasación o por retención, cuando se localiza en el paladar se puede mostrar como un quiste periapical o absceso periodontal.¹⁰ (Fig. 5)

Actualmente se desconoce la causa del carcinoma mucoepidermoide. El tratamiento indicado para este carcinoma es la extirpación quirúrgica, el tamaño de la cirugía, dependerá de la extensión y el grado del tumor. Si el tumor es de bajo grado y se encuentra ubicado en la glándula parótida, requerirá una extirpación parcial de la glándula y el tumor. Pero si el tumor es de alto grado, será una extirpación total de la glándula. El pronóstico si es de bajo grado es de 90% de supervivencia a 5 años, pero si es de alto grado es de 40%.¹⁴



Fig. 5 Lesión localizada en el paladar, se observa una tumoración de color azulado.¹⁴

- Carcinoma quístico adenoide

Este tipo de carcinoma se presentan en cabeza y cuello. Este carcinoma corresponde al 23% de los carcinomas de las glándulas salivales. Alrededor del 50 a 70% de los casos de este carcinoma se encuentran en las glándulas salivales accesorias, entre los que se incluyen las glándulas del aparato seno-nasal; de las glándulas salivales principales la que más se afecta es la parótida.

Este trastorno afecta con mayor frecuencia los individuos de entre 50 y 70 años y no presenta predilección por ningún sexo. En las glándulas principales se manifiestan como una masa unilobular, de consistencia firme a la palpación que puede relacionarse con dolor o con sensibilidad a la presión o por el contacto (Fig. 6). En general, se caracteriza con un crecimiento lento, por lo que evoluciona varios años antes de que los pacientes empiecen con el tratamiento. La debilidad del nervio facial o parálisis puede ser en ocasiones el síntoma inicial.¹⁰

La etiología de este carcinoma se desconoce. El tratamiento es la escisión quirúrgica, pero si el carcinoma se ubica en la glándula parótida, la extirpación requerirá en ocasiones el sacrificio del nervio facial. Tiene un buen pronóstico a 5 años y un mal pronóstico a 20 años.¹⁴

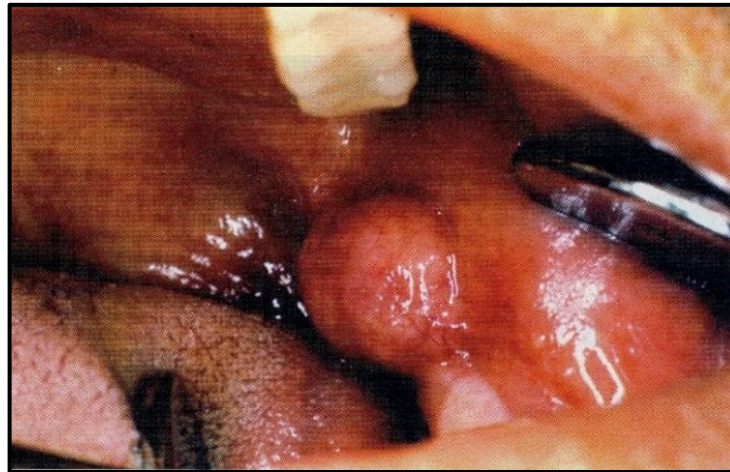


Fig. 6 Se puede observar una lesión unilobular, de consistencia firme, de color rojizo, ubicada en la mucosa del cuerpo mandibular.¹⁴

- Carcinoma de células acinares

Es un tumor característico de las glándulas salivales que afectan sobre todo las principales glándulas salivales, en especial la parótida. Se presentan en cualquier edad, incluso en la infancia, pero afecta sobre todo en individuos entre los 50 y 60 años; no presenta diferencias por ningún sexo.

En la cavidad bucal se presenta con mayor frecuencia en el paladar y la mucosa. Se manifiesta como una lesión de lento crecimiento, de menos de 3 cm de diámetro que por lo regular causa dolor, aunque este síntoma no es indicador del pronóstico (Fig. 7). El intervalo entre la aparición del tumor y el tratamiento varía de seis meses a 5 años. En el cual la mitad de los casos la impresión clínica es la de una lesión benigna.¹⁰

La etiología actualmente de este carcinoma se desconoce. El tratamiento dependerá de la localización, si el tumor se encuentra en la parótida, esta se extirpará de manera parcial o total, si se ubica en la glándula submandibular, se extirpará por completo, y si se ubica en glándulas menores se trata con una escisión del tumor incluido con un margen adecuado de tejido circundante normal.

La tasa de supervivencia es de casi el 90% a cinco años y de un 55% de supervivencia a los veinte años.¹⁴

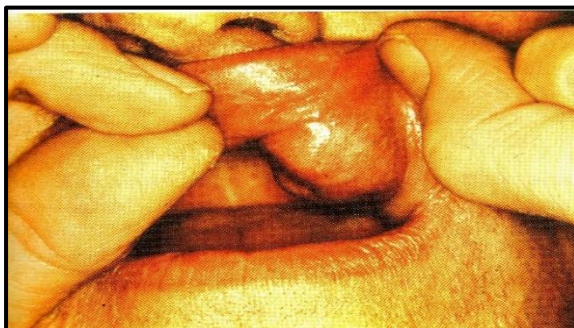


Fig. 7 En la imagen se puede observar una tumoración en la mucosa interna del labio superior.¹⁴

- Carcinoma derivado de tumor mixto

El tumor mixto maligno representa tres entidades separadas que tienen características histológicas diferentes. Por lo general el tumor mixto se origina a partir de un tumor mixto benigno presente de hace varios años. El crecimiento rápido de un tumor, cuyo aumento de tamaño fue imperceptible durante mucho tiempo, indica la aparición de un carcinoma (Fig. 8).

Alrededor del 60% de los carcinomas derivados de tumor mixto y de tumores mixtos malignos se localizan en la glándula parótida y el 18% en las glándulas salivales accesorias.¹⁰

Para el tratamiento se recomienda la extirpación completa de la glándula, con suficiente tejido circundante con el tumor, para asegurarse haya redes circundantes que provoquen la reincidencia del tumor. El pronóstico es muy bueno cuando se extirpa de manera completa, pero si hay una falta de un tratamiento adecuado, provocará una morbilidad importante debido al extenso crecimiento de este.¹⁴

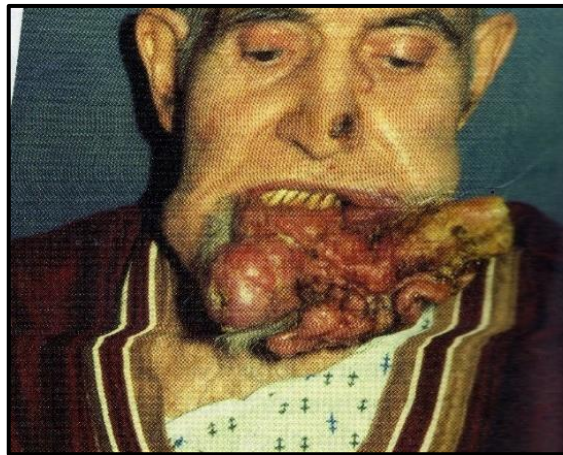


Fig. 8 Se observa un tumor de gran tamaño, que se ubica en la mandíbula, debido a un diagnóstico inadecuado.¹⁴

2.2.4. Neoplasias linfoides.

- Linfoma

En cabeza y cuello, los linfomas se observan dentro de los nódulos linfáticos regionales y dentro de los sitios linfoides extranodulares. Dentro de la cavidad bucal, el tejido linfoides lo representa de manera principal el anillo de Waldeyer., y en otras partes de la cavidad bucal se presenta como tejido linfoides no encapsulado, dentro de la base de la lengua y paladar blando, así como en las glándulas salivales mayores y menores.¹⁰

- Linfoma de Hodgkin

Es poco frecuente que la enfermedad afecte la cavidad bucal, pero existe un gran número de casos en los que se presenta en los tejidos blandos de la cavidad bucal e incluso en la mandíbula y el maxilar. En ocasiones, las manifestaciones bucales corresponden a un sitio en específico, pero en otros casos pueden apreciarse de manera concomitante linfadenopatía cervical o enfermedad de Hodgkin diseminada.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por aumento de tamaño indoloro de los ganglios linfáticos o del tejido linfoides extraganglionar. En una fase inicial se puede observar crecimiento concomitante de las amígdalas, por lo general unilateral (Fig. 9).¹⁰

La etiología del linfoma se desconoce, pero existen varios factores de riesgo, como, por ejemplo, el virus de Epstein-Barr, VIH y factores genéticos, así como infecciones que inducen a la inmunosupresión.

El tratamiento más común es una combinación de quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia suele consistir en un régimen de medicación a lo largo de cierto periodo, mientras que la radiación en ganglios afectados se utilizara después de la quimioterapia.

La tasa de sobrevivencia es pacientes es de más de 92% al año, del 85% en cinco años y del 81% a los 10 años.¹⁴

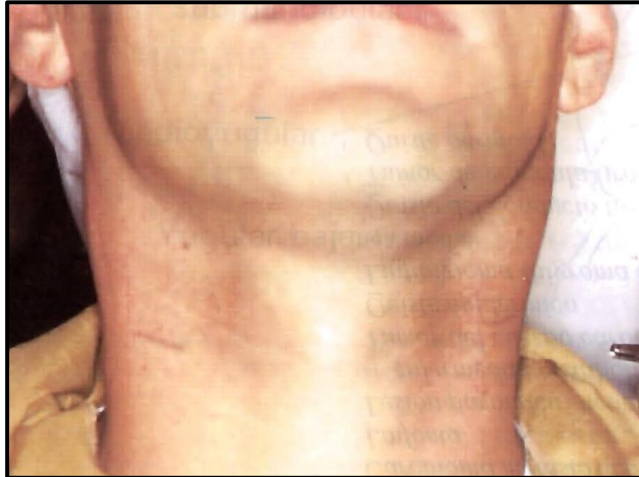


Fig. 9 Lesión unilateral encontrada en el cuello, se observa un aumento de tamaño debido a que se ubica en los ganglios linfáticos.

- Linfoma no Hodgkin

Es un grupo representativo de neoplasias linfoides, en donde la expresión de la enfermedad se puede presentar en los tejidos blandos bucales y en los maxilares.

La presentación extraganglionar es la región de la cabeza y cuello tiene frecuencia relativa cuando se compara con otras zonas del cuerpo. En general, las manifestaciones bucales del linfoma no Hodgkin son secundarias a una diseminación amplia del organismo.

Se caracteriza por un aumento de tamaño ganglionar local gradual y asintomático, que previo al diagnóstico puede permanecer estático por un periodo considerable. Cuando se localiza en lesiones bucales primarias, esta se caracteriza por ausencia de síntomas y por su consistencia blanda, a menudo con ulceración en la mucosa que lo cubre, mientras que la pérdida de hueso alveolar, dolor y movilidad dental son signos de presentación cuando se ubica en el hueso.¹⁰ (Fig. 10)

Los factores de riesgo para este linfoma son, personas mayores de 60 años, infección por virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C, exposición a radiación ionizante, quimioterapia y radioterapia.

El tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad. Los linfomas en estadio temprano serán tratados con radioterapia agresiva, junto con quimioterapia. Los linfomas recurrentes serán tratados con trasplante de células de medula ósea, después de altas dosis de quimioterapia y radiación

La American Cancer Society calculaba que 18 940 varones y mujeres morían por este linfoma en el 2012. La tasa de sobrevivencia a cinco años es del 67% y del 55% a 10 años.¹⁴



Fig. 10 Lesión caracterizada por el aumento de tamaño, ubicada en la mucosa de la encía, se observa una lesión sin márgenes definidos de color rojiza.¹⁴

- Linfoma de Burkitt

Esta forma de linfoma no Hodgkin se diferencia de las otras porque es una enfermedad característica de los niños. Se describió de forma original en África tropical, pero en la actualidad se sabe que puede aparecer en cualquier parte del mundo, esta enfermedad se localiza en mayor frecuencia en la mandíbula y el maxilar superior.

Las manifestaciones orales consisten en lesiones óseas con expansión rápida que deforman con rapidez la cara y aflojan los dientes afectados. El

tratamiento para este linfoma consiste en quimioterapia intensa con varios medicamentos.¹⁰ (Fig. 11)

La American Cancer Society calcula que del 70 al 90% de los afectados sobrevive durante 5 años, siendo considerado curado ya que es raro que reincida después de este lapso.¹⁴



Fig. 11 Lesión ósea ubicada en la mandíbula, se observa una expansión ósea que ha afectado los órganos dentarios y provoca una deformidad facial.¹⁴

- Mieloma

Los mielomas son un grupo de linfocitos compuestos por linfocitos B terminales, o células plasmáticas diferenciadas que, por lo general, se presentan como lesiones óseas múltiples.

Se localizan en los tejidos blandos de las vías respiratorias superiores y, raras veces, en la cavidad bucal. Se presentan como masas lobuladas y afectan individuos de una amplia variedad de edades entre las que se incluyen niños y adultos jóvenes.¹⁰ (Fig. 12)

Entre los factores de riesgo podemos observar la obesidad y antecedentes familiares, lo mismo que el empleo de ciertas industrias relacionadas con petróleo. No existe cura para el mieloma, en general se controla con quimioterapia. Las personas con este trastorno pueden

mantenerse en remisión durante muchos años y por otra parte el control de la enfermedad podría no ser posible desde el diagnóstico. La tasa de supervivencia relativa a cinco años es del 40%.¹⁴

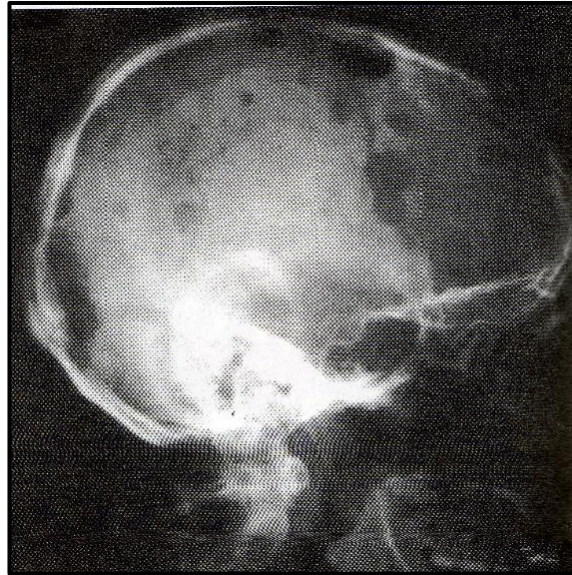


Fig. 12 Lesión ósea, ubicada en el cráneo, se observan lesiones múltiples y lobuladas.¹⁴

2.2.5. Neoplasias malignas no odontógenas

- Osteosarcoma

Los osteosarcomas pueden originarse en anomalías óseas preexistentes como la enfermedad de Paget, displasia fibrosa, tumor de células gigantes, osteocondromas múltiples, osteomielitis crónica y osteogénesis imperfecta. Otros se presentan en hueso que fue sometido a radioterapia por enfermedades previas. Alrededor del 5 % de los osteosarcomas se localizan en maxilares y su incidencia es de manera aproximada un caso en 1.5 millones de personas por año.

Los osteosarcomas convencionales de maxilar y mandíbula predominan en hombres, afecta casi por igual en mandíbula y maxilar. En la

mandíbula se encuentra con mayor frecuencia en el cuerpo y con menos frecuencia en la sínfisis, ángulo y la rama. En maxilar se encuentra con mayor frecuencia en el proceso alveolar y el seno maxilar.¹⁰

En la mandíbula suelen causar tumoración y dolor localizado, en algunos casos puede provocar pérdida o desplazamiento de los dientes, así como parestesia por afección del nervio alveolar inferior. En el maxilar presentan la misma sintomatología, pero ocasionan parestesia del nervio infraorbitario, epistaxis, obstrucción nasal y alteraciones oculares.

Este osteosarcoma es muy poco frecuente en el maxilar, las manifestaciones radiográficas son diferentes que el osteosarcoma paraóseo, la corteza del hueso que se afecta se encuentra inactiva, a veces más gruesa y la neoplasia no afecta la cavidad medular. La lesión es a menudo radiolúcida, lo que refleja su componente cartilaginoso, la periferia está mal definida, en ocasiones hay una reacción perióstica en forma de triángulo de Codman y se observan espículas óseas (Fig. 13).¹⁰

El tratamiento es la quimioterapia y la extirpación quirúrgica del hueso afectado, el pronóstico para esta enfermedad se correlaciona con la incapacidad de obtener márgenes claros o negativos durante la cirugía. La supervivencia es aproximadamente en 20% en los próximos cinco años dependiendo de la extensión de la lesión al momento del tratamiento.¹⁴

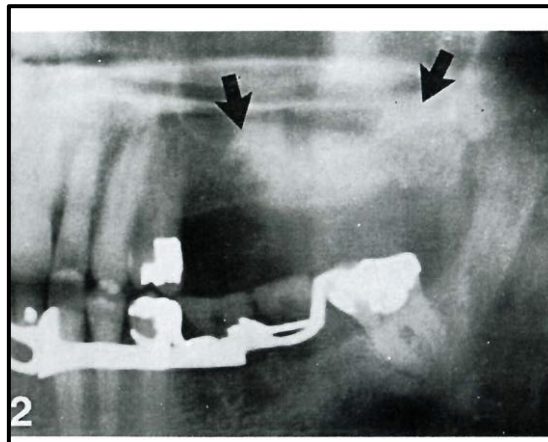


Fig. 13 Lesión radiolúcida con periferia mal definida con espículas óseas.

- Condrosarcoma

Los condrosarcomas en los maxilares son poco frecuentes y corresponden al 1% de las neoplasias malignas del cartílago en todo el cuerpo. Los condrosarcomas afectan con más frecuencia la zona maxilofacial que la mandibular.

Las lesiones maxilares por lo general dañan la región anterior y el paladar. Los condrosarcomas mandibulares ocurren con mayor frecuencia en la región de los premolares y molares, sínfisis, apófisis coronoides y en ocasiones el cóndilo.

Los signos frecuentes incluyen tumoración indolora y expansión en los huesos que afecta, lo que causa pérdida dental o desajuste protésica. Cuando la neoplasia invade estructuras vecinas puede producir dolor, alteraciones visuales, obstrucciones nasales y cefalea. El aspecto radiográfico varía desde lesiones radiolúcidas moteadas, solitarias o multiloculares hasta lesiones radiopacas difusas.¹⁰

El tratamiento ideal es la escisión quirúrgica, en donde la extensión dependerá del tamaño de la lesión. La tasa de supervivencia a cinco años para pacientes con tumores de alto grado es del 15%, pero para el panorama para tumores de bajo grado es más favorables.¹⁴

- Carcinoma metastásico

La neoplasia maligna que afecta con mayor frecuencia los huesos, sin embargo, este tumor rara vez se encuentra en los maxilares y, por lo general, estas se originan en carcinomas primarios de mama y riñón, pulmón, colon y glándula tiroides.

Por lo general la diseminación del tumor primario visceral o pulmonar, es hemática. Los tumores metastásicos de los maxilares afectan, con mayor frecuencia, el ángulo y el cuerpo de la mandíbula causando dolor óseo, pérdida dental, parestesia labial, tumoración ósea, masa gingival y fractura patológica (Fig. 14).

Radiográficamente aparece como una lesión radiolúcida mal definida, irregular, apolillada y expansible.¹⁰

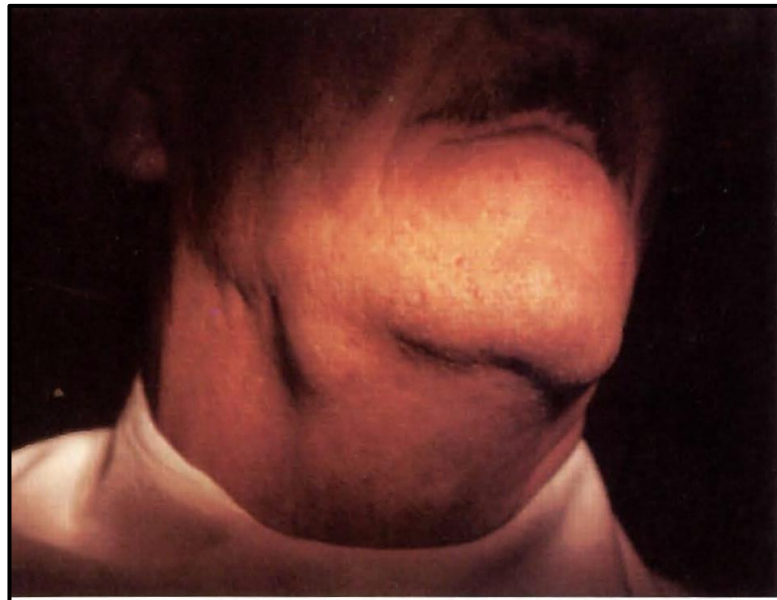


Fig. 14 Se observa una tumoración ubicada en el cuerpo de la mandíbula.¹⁰

CAPÍTULO 3 MICROBIOTA BUCAL

Los microorganismos que se encuentran en la cavidad oral se conocen como microflora oral, microbiota oral o, más recientemente se le ha conocido como microbioma. Este término fue acuñado en el 2001 por el biólogo molecular estadounidense Joshua Lederberg, utilizándolo para mencionar “a la comunidad ecológica comensal, simbiótica y a los microorganismos patógenos que comparten nuestro espacio, cuerpo y han sido ignoradas como determinantes de la salud y la enfermedad”.

La cavidad oral incluye varios hábitats microbianos distintos, como lo son, los dientes, el surco gingival, la encía adherida, lengua, mejillas, labios, el paladar duro y el paladar blando (Fig. 15). Contiguo a la cavidad oral se encuentran las amígdalas, la faringe, el esófago, la tráquea, los pulmones, los conductos nasales y los senos paranasales. Definiendo así al microbioma oral como todos los microorganismos que se encuentran en la cavidad oral humana y sus extensiones contiguas.¹⁵

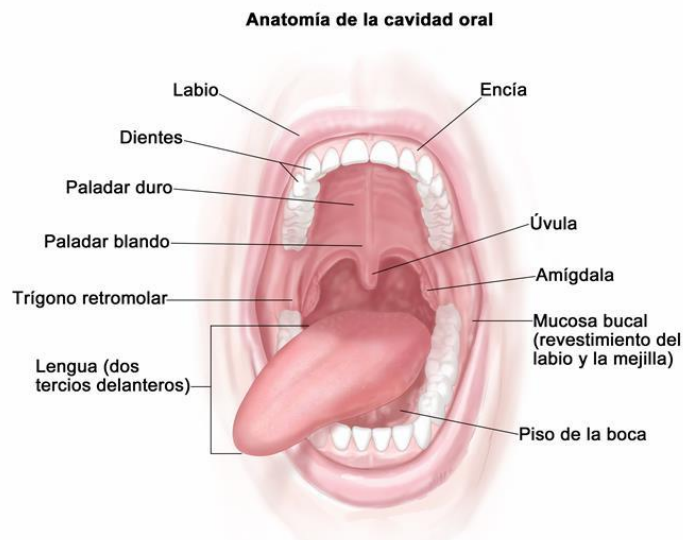


Fig. 15 La anatomía de la cavidad oral sirve como hábitat para una gran numero de microorganismos.¹⁶

Se han detectado aproximadamente 700 especies de procariotas en la cavidad oral humana. Estas especies pertenecen a 185 géneros y 12 phyla, de los cuales aproximadamente el 54% son oficialmente nombrados, el 14% sin nombre, pero ya cultivados y el 32% conocidos solo como filotipos (grupo taxonómico definido por el grado de similitud en su secuencia de ADN) incultivados.⁷

Estas especies se han identificado gracias a las técnicas de cultivo como son la inmunofluorescencia, tinciones gram y por su capacidad hemolítica, pero de igual manera se han identificado gracias técnicas de identificación de ADN, en donde se utiliza principalmente estudios de clonación basados en el gen 16S rRNA, el cual ha validado estas estimaciones del número de especies encontradas en la cavidad oral humana, además de otras técnicas como son la técnica PCR y la hibridación de ADN-ADN.¹⁵

3.1. Ecosistemas de la cavidad oral

Los microorganismos colonizan en cuestión de horas la cavidad oral después del nacimiento. Los cambios fisiológicos, como la erupción de los dientes primarios y la sustitución de estos por la dentición permanente, alteran en gran medida los hábitats microbianos, los cuales, a su vez, dan lugar a los cambios en la composición de la comunidad microbiana en las diferentes etapas de la vida.

El microbiota oral juega un papel importante en la inducción, formación y la función del sistema inmunitario del huésped. Cuando funciona de manera óptima la relación sistema inmune-microbiota, permite la inducción de respuestas protectoras contra patógenos.¹⁷

Los parámetros ambientales, como el pH, el oxígeno, los ligandos para las adhesinas bacterianas y la disponibilidad de nutrientes varían en diferentes lugares en la cavidad oral.

Por lo tanto, se establecen muchos nichos diferentes que pueden ser ocupados por organismos particulares con diferentes características funcionales.¹⁸

Al existir diversos ecosistemas en la cavidad oral como lo son la saliva, la lengua, las mucosas bucales ya sean de transición de mucosa a piel o exclusivamente mucosa, superficies dentarias y surcos gingivales, se podrán identificar microorganismos específicos, que solo se encuentran en dichos ecosistemas, aunque de igual manera, se podrán encontrar microorganismos que se encuentran en toda la cavidad bucal. Estos ecosistemas podrán ser afectados por diversos factores como los que ya se habían mencionado anteriormente como el pH, oxígeno y mala higiene oral, este último afectando en la coagregación de microorganismos que no son los comensales, es decir los microorganismos patógenos.¹⁷

A continuación, se describen los ecosistemas que se encuentran en la cavidad bucal, al igual que los microorganismos que se encuentran en ellas.

3.1.1. Saliva

Una de las funciones más importantes de las proteínas salivales es interactuar con los microorganismos que entran a la cavidad oral. Estos interactúan selectivamente con una variedad de proteínas salivales para influir en importantes funciones tales como la adhesión bacteriana a las superficies, la evasión de defensas del huésped, la nutrición y el metabolismo bacteriano, así como la expresión genética.

El microbiota salival está compuesto por bacterias indígenas que son específicas para cada persona, pero cambios estructurales en la cavidad oral

como pérdida de los dientes, gingivitis, alveolitis y periodontitis, puedes producir cambios ecológicos que afecten el microbiota salival.¹⁷

Estudios realizados sobre la composición bacteriana de la saliva, en una comunidad japonesa, mayor de 40 años con diversas condiciones de salud, en donde se analizó el gen 16S rRNA como método de identificación, demuestran que las secuencias encontradas corresponden a bacterias como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Neisseria flavescens*, *Rothia mucilaginosa* y *Prevotella melaninogenica*, en personas sanas; *Fusobacterium nucleatum* en placa dental; periodonto-patógenos como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* y *Filifactor alocis*.¹⁷

3.1.2. Mucosa bucal

El microbiota de la mucosa bucal está constituido, salvo en la encía y los labios, casi exclusivamente por cocos gram+, anaerobios facultativos y en especial por *Streptococcus viridans*. Los labios, al representar una transición de piel y mucosa, están mayormente colonizados por un microbiota cutáneo como *Staphylococcus epidermis* y por especies de los géneros *Kocuria* y *Micrococcus*.

Según estudios realizados por Yasui y colaboradores, en la mucosa bucal predominan los phyllos, como son los *Firmicutes*, en especial los géneros de *Streptococcus* y *Veillonellas*, proteobacterias que en su mayoría son *Neisseria*, bacteroides como *Prevotella* y *Actinobacteria*, también se ha demostrado que la mala higiene bucal de las superficies de las mucosas afecta a la colonización por *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum*.¹⁷

3.1.3. Superficies dentarias

A diferencias de las superficies que presentan mucosas, las superficies dentales son las únicas superficies que no presentan descamación, lo que

facilitan un lugar de anclaje estable para el desarrollo de biopelículas a largo plazo.

Los cambios en la constitución de la biopelícula se asocian a enfermedades bucales, tales como la periodontitis y como principal factor la caries.

La caries se desarrolla como resultado de un desequilibrio ecológico en el microbiota oral estable. Los microorganismos orales forman la placa dental sobre las superficies de los dientes, que es la causa del proceso de la caries, en donde podemos observar microorganismos como *Streptococcus mutans* y otros tipos de *Streptococcus* de los llamados estreptococos no mutans, como *Actinomyces* y *Lactobacillus* juegan un papel importante en el desarrollo de este proceso carioso.¹⁷

3.1.4. Surco gingival

En los surcos gingivales sanos que presentan una profundidad menor a 4 mm, predominan las *Proteobacterias*, en particular los *Acinetobacter*, *Haemophilus* y *Moxarella*. Dentro de los Filo *Firmicutes*, la clase de bacilos que comprenden el género *Streptococcus*, *Granulicatella* y *Gemella* son asociados a estados de salud.

Estos géneros se pueden considerar simbioses, que también regresan a las bolsas periodontales aun y después de tratamientos. Se ha demostrado en estudios *in vitro* la gran abundancia de *Treponema denticola* junto con *Porphyromona gingivalis* y *Tannerella forsythia*.¹⁷

3.1.5. Lengua

La biopelícula que se forma en la superficie de la lengua es una estructura dinámica compuesta por bacterias, células epiteliales de la mucosa bucal, los leucocitos de las bolsas periodontales, metabolitos de la sangre y

diferentes nutrientes. Por sus características anatómicas, por ejemplo, sus criptas y papilas, ofrece amplias posibilidades para la colonización de bacterias.

El microbiota de la lengua está compuesto aproximadamente en un 45% por cocos gram+, anaerobios facultativos, destacando sobre el resto al *Streptococcus salivarius*, seguido del *Streptococcus mitis*, *Streptococcus del grupo milleri* y es frecuente la localización de *Streptococcus mucilaginosus*.

Otros microorganismos importantes son los cocos Gram-, anaerobios estrictos, de los cuales el 16% pertenecen a diversas especies de *Veillonella* y bacilos Gram+ anaerobios facultativos, en especial *Actinomyces*. y en menor proporción, pueden detectarse diversas especies pertenecientes a los géneros *Lactobacillus*, *Neisseria*, *Fusobacterium* y *Haemophilus*.¹⁷

Tradicionalmente, se ha pensado que la mucosa de la boca, albergan patógenos bacterianos característicos que causan inflamación crónica e infecciones focales. El microbiota oral también puede asociarse con el desarrollo de cáncer. Es un hecho clínico bien conocido que los pacientes con cáncer oral a menudo presentan una higiene oral deficiente, los estudios recientes han demostrado que la asociación entre los microorganismos orales y el cáncer, incluso que los microorganismos orales podrían ser causal de esta enfermedad.¹⁹

3.2. Variaciones del microbiota en relación al cáncer oral

La mayoría de los cánceres orales son carcinomas de células escamosas, siendo la neoplasia más frecuente de la cavidad oral y sitios adyacentes, que representan el 90% de todos los cánceres orales^{11 12 20}. En todo el mundo, se ha diagnosticado 200,000 casos nuevos de cáncer de la cavidad oral cada año, con alrededor de 98,000 muertes.²⁰

La patogenia molecular del cáncer en la cavidad oral es el resultado de la desregulación de las vías de señalización que conducen a la activación de la oncogénesis, en un proceso de inactivación del supresor tumoral. Junto con alteraciones transcriptómicas y epigenéticas, así como la inactivación de los supresores tumorales P53 y las ciclinas.²⁰

Estudios recientes que utilizan la secuencia del gen 16S rRNA, en entornos libres de cultivo, han comparado las comunidades microbianas presentes en cáncer oral en contra de tejidos normales, en las cuales se puede observar aumentos en cantidad de microorganismos que son comensales en la cavidad bucal.

Un estudio en el cual se tomaron 39 pacientes con COCE, con una edad promedio de 53 años, en donde reporto un historial de consumo de tabaco, alcohol y nuez de betel, y se tomaron varias zonas de la cavidad oral, incluyendo mucosa bucal, lengua, labio y encía; muestran una gran variedad de microorganismos presentes en este tipo de cáncer, de los cuales podemos observar a los *Bacteroidetes* (20.3%), *Proteobacteria* (16.5%), *Actinobacteria* (10.4%) y en menor frecuencia al *Fusobacteria* (6.8%).²⁰

La disbiosis del microbiota oral subvierte mecanismos de defensa del huésped, dando como resultado la enfermedad periodontal crónica^{5 20 21}. Es razonable preguntarse, si existe una relación por el cambio de la composición microbiana de la cavidad oral, compuesto por cerca de 700 especies y la infección bacteriana crónica que pueden ser promotores o causas del cáncer oral.²⁰

Se han identificado que algunas especies específicas se correlacionan fuertemente con el COCE, como *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*, las cuales también están relacionadas con la enfermedad periodontal.²⁰

Aunque es poco estudiado, la microbiota oral podría ser importante en el desarrollo del cáncer y otras enfermedades crónicas, a través del metabolismo directo de carcinógenos químicos y efectos inflamatorios generales.²⁰

3.3. Importancia de la flora bacteriana oral en el ser humano.

Se ha demostrado que los microorganismos de la cavidad oral causan enfermedades infecciosas orales, se incluye la caries, periodontitis, infecciones endodónticas, osteítis alveolar y amigdalitis. Se han acumulado pruebas en las que el microbiota oral se han asociado de igual manera a enfermedades sistémicas tales como, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, nacimiento prematuro, diabetes y neumonía.¹⁵ (Fig. 16)

De igual manera se han demostrado los efectos beneficiosos del equilibrio del microbioma oral humano. Aunque está determinado que presentar un desequilibrio o la disbiosis, se asociará con una variedad de trastornos sistémicos como: asma y enfermedades atópicas, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades autoinmunes, obesidad y síndromes metabólicos.¹⁸

La cavidad oral humana ofrece el portal perfecto de entrada a virus y bacterias del medio ambiente, por lo tanto, es uno de los hábitats más densamente poblados del cuerpo humano¹⁷. Esta flora bacteriana oral desempeña un papel importante en el mantenimiento de un entorno fisiológico oral normal y se asocia con la salud del huésped.⁷

La evidencia sugiere un vínculo entre la enfermedad periodontal y el cáncer oral, la explicación es la inflamación crónica, un factor importante en su

desarrollo.²⁰ Recientes investigaciones señalan que la enfermedad periodontal crónica es un factor de riesgo para lesiones premalignas y el cáncer.

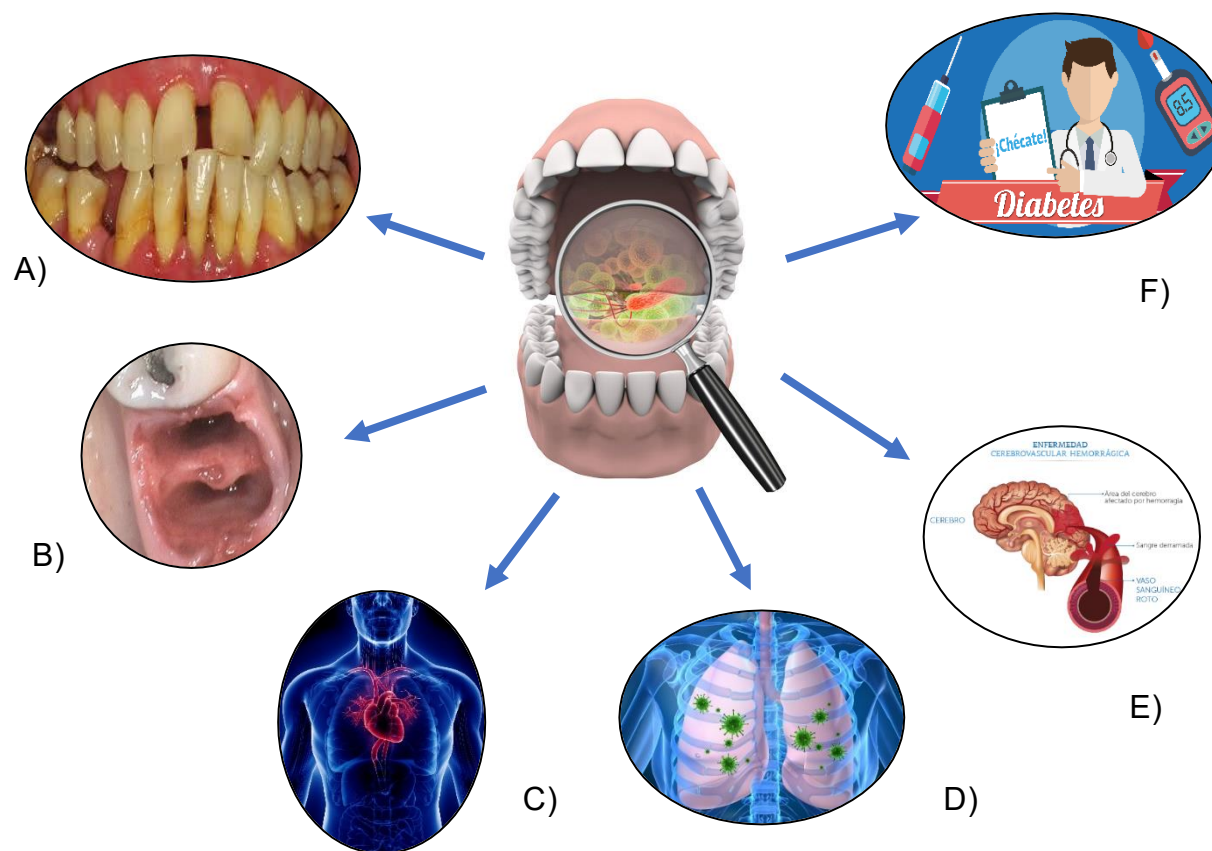


Fig. 16 Enfermedades infecciosas relacionadas a los microorganismos de la cavidad oral: A) Periodontitis. B) Osteítis alveolar. C) Accidentes cardiovasculares. D) Neumonía. E) Accidentes cerebrovasculares. F) Diabetes.^{22 23 24 25 26 27 28}

3.4. *Fusobacterium nucleatum*

El microorganismo *Fusobacterium nucleatum*, un anaerobio gram-, es un patógeno emergente que se localiza en prácticamente toda la cavidad oral y que se encuentra ausente o poco frecuente en otras partes del cuerpo en condiciones normales. Sin embargo, en condiciones de enfermedad, este microorganismo es una de las especies más prevalentes encontradas en sitios extraorales.^{29 30 31}

F. nucleatum es residente común del microbiota orofaríngeo en humanos, de los anaerobios orales, es también el que más probabilidades tiende a causar infecciones extraorales. Sus infecciones metastásicas pueden implicar al cerebro, hígado, articulaciones, y válvulas del corazón. Y recientemente se ha estudiado el papel de *F. nucleatum* en las infecciones intrauterinas y parto prematuro.^{32 33}

En la siguiente tabla se observarán las infecciones relacionadas con *F. nucleatum*, tanto en infecciones orales, complicaciones del embarazo, infecciones gastrointestinales y otras enfermedades de nivel sistémico (Tabla 4).³²

3.4.1. Enfermedades de la cavidad bucal asociadas a *F. nucleatum*

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON <i>F. NUCLEATUM</i>	
Infecciones orales	Periodontitis crónica
	Periodontitis agresiva
	Gingivitis
	Infecciones endodónticas
	Carcinoma Oral de Células Escamosas
Complicaciones en el embarazo	Parto prematuro
	Nacimiento de un niño muerto
	Sepsis neonatal
	Preeclampsia
Trastornos gastrointestinales	Cáncer colorrectal
	Apendicitis
	Enfermedad inflamatoria intestinal
Otras infecciones	Ateroesclerosis
	Síndrome de Lemierre
	Artritis Reumatoide

Tabla 4 Se muestra una tabla con las enfermedades relacionadas con el microorganismo *F. nucleatum*.

Es una de las especies más abundantes en la cavidad oral, tanto en individuos enfermos como sanos. Está relacionado en varias formas de enfermedades periodontales, incluida la forma reversible de la gingivitis y las formas avanzadas de periodontitis, en las cuales se incluyen, periodontitis crónica, agresiva localizada y agresiva generalizada. También relacionado con infecciones endodónticas como la necrosis pulpar y la periodontitis apical.²⁹

3.4.2. *F. nucleatum* ¿amigo o enemigo?

Entre todas las subespecies del *Fusobacterium* la *ss nucleatum* es la que tiene mayor relación con la enfermedad.

Además de los sitios periodontales, este microorganismo se detecta en la saliva, con cantidades aumentadas en pacientes con gingivitis y periodontitis, en comparación con controles sanos.²⁹

La periodontitis es iniciada por la proliferación de bacterias en biopelículas subgingivales, que están compuestos en su mayoría de microorganismos anaerobios gram-. el *F. nucleatum* es el principal patógeno responsable de la congregación microbiana en la biopelícula oral, y es un puente que enlaza a otros colonizadores tempranos y tardíos en la estructura de la biopelícula, a través de la adición de patógenos selectivos.³² (Fig. 17)

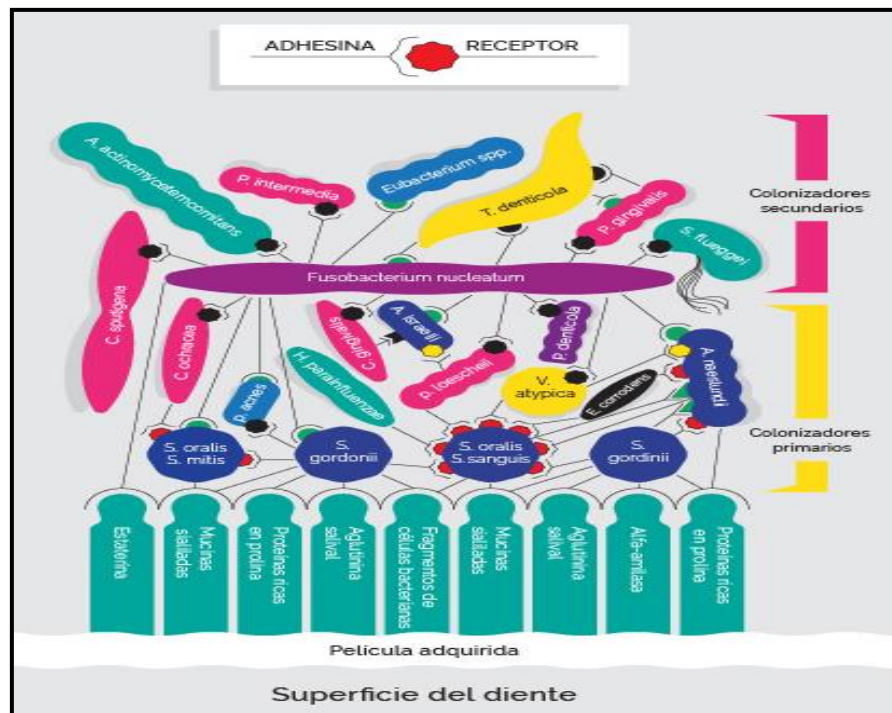


Fig. 17 Se puede observar la estructura que forma la biopelícula, se muestra en color morado al *F. nucleatum* como un colonizador puente, que une a los colonizadores primarios y a los tardíos, para completar la estructura ubicada en las superficies dentarias.³⁴

3.4.3. Patogenicidad

Es un microorganismo oportunista anaerobio de la cavidad oral y está ampliamente relacionado como ya se había mencionado, con la enfermedad periodontal.³²

Es una bacteria adhesiva, se coagula con varias especies microbianas en la cavidad oral, desempeñando un papel importante en la formación de la placa dentobacteriana.²⁹

El grupo de bacterias gram- son los protagonistas en el desarrollo de las enfermedades periodontales. Dependiendo en la severidad del caso se pueden dividir en dos estados principales:

- Gingivitis: que se caracteriza por la inflamación de la encía, y que en una gingivitis crónica puede permitir el desarrollo de la periodontitis.
- Periodontitis: asociada a la pérdida progresiva de inserción de colágena, la resorción de hueso alveolar y eventualmente la pérdida de los dientes.³²

3.4.4. Virulencia

Como parte de su ciclo de virulencia *F. nucleatum* tiene la capacidad de adherirse e invadir diferentes tipos de células del huésped, incluidas las células epiteliales y endoteliales.³²

Se ha demostrado que la adhesina de superficie FadA expresada por *F. nucleatum* desempeña un papel importante en el proceso de unión celular, hasta ahora solo se ha identificado esta adhesina para el *F. nucleatum*, siendo el factor de virulencia mejor caracterizado para este microorganismo.²⁹

FadA existe en dos formas, la pre-FadA no secretada y la FadA madura secretada (mFadA). La m-FadA secretada se expone en la superficie bacteriana, mientras que la pre-FadA se ancla a la membrana interna. Juntos

la pre-FadA y la m-FadA forman un complejo de alto peso molecular (FadAc), que se requiere para la unión e invasión de las células huésped.²⁹

FadA no solo es una adhesina, sino también una invasina, la cual se requiere para la unión de células hospedadoras normales y cancerosas. Se une a las moléculas de unión celular, las cadherinas, de la misma forma se une a VE-cadherina en las células endoteliales y a E-cadherina en células de cáncer epitelial y colorrectal.²⁹

Debido a que la cadherina se encuentra localizada en varios tejidos y células, la unión de FadA a estas probablemente la que puede localizar numerosos tejidos y sitios del cuerpo.

Por lo tanto, FadA es un gen único del *F. nucleatum*, siendo un marcador ideal para identificar individuos en riesgo a desarrollar carcinomas.

F. nucleatum es un potente estimulador de citocinas inflamatorias, IL-6, IL-8 y TNF α . Durante la salud periodontal, los factores pro y antiinflamatorios se mantienen bajo homeostasis. Pero una vez diseminada fuera de la cavidad oral y bajo disbiosis, *F. nucleatum* induce la estimulación exacerbada convirtiéndose así en un patógeno.²⁹

Los posibles mecanismos de virulencia bacteriana implicados en las enfermedades infecciosas hacen énfasis en la colonización microbiana, la diseminación sistémica, y la inducción de respuestas inflamatorias del huésped, que pueden convertirse en factores oncogénicos.³²

3.4.5. *F. nucleatum* y el Carcinoma Oral de Células Escamosas

Los microorganismos que se encuentran en la cavidad bucal son cada vez más reconocidos como un determinante en el desarrollo del cáncer³⁵, un ejemplo claro es el *F. nucleatum*, que en estudios recientes se ha relacionado como factor importante en la progresión y desarrollo del cáncer oral, principalmente del COCE.

La cavidad oral está habituada naturalmente por comunidades microbianas que existen en un estado inmunoinflamatorio equilibrado con el huésped. Sin embargo, existen microorganismos como el *F. nucleatum* que puede convertirse en un patógeno oportunista, en donde combinando el efecto de una comunidad microbiana disbiótica junto con una respuesta inmune desregulada causa enfermedad periodontal, una enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica, que conduce a daños de tejidos blandos y eventualmente a la resorción ósea, y que en recientes estudios se ha demostrado un vínculo mecanicista entre este proceso y el COCE.³⁵

Un estudio reciente³⁵ en el cual se ha establecido un nuevo modelo de tumorigénesis asociada a una infección crónica, combinando periodontitis en ratones, inducida por *F. nucleatum*, junto con la administración de un carcinógeno oral específico que es el 4-nitroquinolina-1óxido (4NQO)³⁵ que se utiliza como un potente mutágeno y carcinógeno, que produce tumores en animales de laboratorio³⁶, se ha encontrado que el *F. nucleatum* afecta profundamente la progresión del COCE.³⁵

La hipótesis que refleja el estudio es que los patógenos periodontales que son administrados en los ratones, pueden ser los principales responsables de la alza de la ciclina D1 (proteína que se encuentra en cantidades mayores de lo normal en células cancerosas).³⁷

La ciclina D1 va a depender de un mecanismo conocido como STAT3, que es el responsable de la inducción de la ciclina D1, además de que tiene la

capacidad de sostener la proliferación celular, bloquear la apoptosis y el comportamiento agresivo del tumor.^{35 38}

Mientras que el mecanismo STAT3 va a ser inducida por las citocinas³⁵, (grupo de proteínas que actúan fundamentalmente como reguladores de la respuesta inflamatoria)³⁹ tales como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α), IL-1 β y IL-6.²⁰

Estas citocinas van a ser activadas por los lipopolisacáridos (LPS) que es un componente mayoritario de la membrana externa de las bacterias gram-, es un activador del sistema inmune y cumple la función de adhesión de las bacterias a las células epiteliales.²⁰

Los LPS juegan un papel importante de igual manera en la activación de NF- κ B, que se activa por las vías de señalización como lo son los TNF, las IL-1 y Toll, que como ya se había mencionado son activadas por los LPS.⁴⁰

NFK- κ B su función se relaciona desde el proceso inflamatorio, la inmunidad y en casi todos los aspectos de las actividades celulares principalmente en la transcripción. Los factores de transcripción de NFK- κ B activados de forma consecutiva, es decir por un proceso inflamatorio cíclico consecuencia de una cronicidad debido a enfermedades como la periodontitis crónica, se asocia con la generación de tumorigénesis, así como la proliferación de las células cancerosas, la prevención de la apoptosis y el aumento del potencial angiogénico y metastásico del tumor.⁴¹

A la lista de actividades biológicas de NF κ B se puede agregar un papel para contrarrestar la inducción de la apoptosis (o muerte celular programada) por el factor de necrosis tumoral citocina α (TNF- α).

La forma de muerte celular activa conocida como apoptosis es un proceso importante en la embriogénesis y el desarrollo de células linfoides que resulta en la eliminación selectiva de las células del cuerpo. Una vez que se ha tomado la decisión de someterse a un suicidio celular, se desencadena la



señalización en la célula, que finalmente resulta en la activación de nucleasas que degradan el ADN cromosómico.

Recientemente han demostrado que la activación de NFkB por estos agentes es parte de un circuito regulador que opera para prevenir la muerte celular, muy probablemente al inducir la expresión de genes antiapoptóticos.

III. HIPÓTESIS

Exponer lo que informa la literatura sobre la relación de los microorganismos de la cavidad oral y con el desarrollo de cáncer oral.

IV. PLANTEAMIENTO

El cáncer es una de las enfermedades con mayor tasa de mortalidad y prevalencia a nivel mundial. Existen más de 100 tipos de cáncer. En particular, el cáncer oral ocupa el sexto lugar entre los cánceres más comunes en todo el mundo. Específicamente los carcinomas en la lengua representan aproximadamente el 25% de los cánceres de boca. Suelen aparecer entre los 60 y los 70 años y afectan con más frecuencia a los hombres que a las mujeres.

Anualmente, el cáncer oral aumenta su tasa de prevalencia y mortalidad, debido a la detección tardía y al fracaso terapéutico. Por una parte, la detección tardía se relaciona con la desinformación general sobre los factores de riesgo implicados en el desarrollo del cáncer oral, y por otra parte con la restringida experiencia del personal de salud para la detección de lesiones premalignas. Resolver ambas situaciones, pudiera impactar en la prevención, el diagnóstico temprano y definitivamente, en el tratamiento oportuno de dicha enfermedad.

Referente al ámbito odontológico, recientes estudios indican que el microbiota bucal representa un factor de riesgo de gran relevancia. En la actualidad, se plantea a los microorganismos de la cavidad oral, como agentes causales del cáncer oral.



V. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Habilitar al cirujano dentista con información actualizada, respecto a los diversos factores de riesgo que desencadenan al cáncer oral, así como; la información necesaria para realizar un diagnóstico oportuno será de gran impacto estadístico.

Estudiar los microorganismos de la cavidad oral y su relación con el desarrollo de cáncer oral, representa una novedad en el estudio del cáncer.

VI. CONCLUSIONES

Como resultado de la revisión bibliográfica, se puede concluir que la importancia de conocer los factores de riesgo, que desencadenan la formación de cáncer, puede ayudar a realizar una prevención adecuada y así mismo un mejor diagnóstico y tratamiento para esta enfermedad.

En relación con lo antes expuesto se puede observar que es de gran trascendencia el realizar un buen diagnóstico y tratamiento del cáncer, que es un problema de salud no solo de México, si no a nivel mundial, tanto en hombres como en mujeres de cualquier rango de edad.

Pese a que la cavidad oral ha sido relacionada con muchas enfermedades, aun no se tiene muy claro la relación que tienen los microorganismos presentes en boca con el cáncer, en especial con el COCE, que es el cáncer de mayor incidencia en boca.

Actualmente se han realizado estudios de laboratorios en ratones, donde se ha podido relacionar algunos microorganismos con el COCE. En especial *F. nucleatum*, se encuentra ligado con la enfermedad periodontal, provocando una inflamación crónica; posteriormente las alteraciones a nivel celular permiten la formación de cáncer.

Para finalizar, es importante mencionar que, para la realización de una prevención adecuada de cáncer oral, no solo es necesario tomar en cuenta los factores de riesgo más conocidos, ya sea tabaquismo, radiaciones o la ingesta de alcohol; también las infecciones crónicas presentes en boca que puede ser un desencadenante de mucha importancia.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL... DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO) [Internet]. 2017. p. 1–13. Available from: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf
2. Mateo-Sidrón M, Somacarrera M. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. Av Odontoestomatol. 2015;31(4):247–59.
3. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el Cáncer? [Internet]. 2015. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
4. García V, González-Moles M, Bascones A. Bases moleculares del Cáncer oral. Revisión bibliográfica. Av Odontoestomatol. 2005;21(6):287–95.
5. Schmidt BL, Kuczynski J, Bhattacharya A, Huey B, Corby PM, Queiroz EL, et al. Changes in Abundance of Oral Microbiota Associated with Oral Cancer. PLoS One [Internet]. 2014;9(6):98741. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098741>
6. Carrillo J, Nacif ES, Gil MG, Rodríguez MR. Cáncer oral en México. Revisión bibliográfica y presentación de caso clínico. Rev Mex Cirugía Bucal y Maxilofac. 2011;7(3):104–8. Carrillo J, Nacif ES, Gil MG, Rodríguez MR. Cáncer oral en México. Revisión bibliográfica y presentación de caso clínico. Rev Mex Cirugía Bucal y Maxilofac. 2011;7(3):104–8.
7. Zhao H, Chu M, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B, et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. Sci Rep. 2017;7:11773.
8. Yang S-F, Huang H-D, Fan W-L, Jong Y-J, Chen M-K, Huang C-N, et al. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. Oral Oncol. 2018;77:1–8.
9. Lee W-H, Chen H-M, Yang S-F, Liang C, Peng C-Y, Lin F-M, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. Sci Rep. 2017;7:16540.
10. Regezi J, Sciubba J. Patología Bucal. 3rd ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. 1-641 p.
11. Bosa Y. Oral Carcinoma of Squamous Cell whit Early Diagnosis: Case Report and Literature Review. Odovtos Int J Dent Sci. 2017;19(1):43–53.
12. Boza Y. Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. Odovtos Int J Dent Sci. 2016;18(61–67).
13. Martínez I, Martínez V, Amezcua G, Gonzalez R, Carreon G, Gomez M, et al. Diagnóstico Tardío de Carcinoma Escamo Celular en Boca. Reporte de Caso. Int J Odontostomatol. 2011;5(3):240–4.
14. DeLong L, Burkhart NW. Patología Oral y General en Odontología. 2nd ed. Barcelona (España): Wolters Kluwer Health; 2013. 1-687 p.
15. Derwhirst FE, Chen T, Izard J, Parche BJ, Tanner A, Yu W-H, et al. The human oral microbiome. J Bacteriol. 2010;192(19):5002–17.
16. No Title [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR732817-750.jpg>
17. Cruz SM, Diaz P, Arias S, Mazon GM. microbiota de los ecosistemas de la cavidad oral. Rev Cubana Estomatol. 2017;54(1):84–94.
18. Killian M. The oral microbiome- friend or foe? Eur J Oral Sci. 2018;126(1):5–12.
19. Meurman JH. Oral microbiota and cancer. J Oral Microbiol. 2010;2:10.
20. Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, Asgharzadeh M, Samdi H. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. Biomed Pharmacother. 2016;84:552–8.

21. Escudro A, Perea MA, Bascones A. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2008;20(1):1699–6585.
22. La boca, la 'radiografía' de su salud [Internet]. Available from: <http://www.vanguardia.com/informe-salud/cuerpo/3722-la-boca-la-radiografia-de-su-salud/>
23. Gingivitis and Periodontitis. Available from: <https://smileinsightdental.com/gingivitis-and-periodontitis/>
24. Alveolar Osteitis [Internet]. Available from: <https://www.juniordentist.com/dry-socket-alveolar-osteitis.html>
25. La grasa alrededor del corazón predice el riesgo de enfermedad cardiovascular [Internet]. Available from: <http://www.gacetamedica.com/especializada/la-grasa-alrededor-del-corazon-predice-el-riesgo-de-enfermedad-cardiovascular-GX891585>
26. NEUMONÍA: 5 COSAS QUE DEBES SABER [Internet]. Available from: <https://expansion.mx/estilo/2017/05/05/neumonia-5-cosas-que-debes-saber>
27. Medicasur. Enfermedad cerebrovascular [Internet]. Available from: https://www.medicasur.com.mx/es/ms/ecv_01_enfermedad_cerebrovascular
28. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Diabetes: Enemiga Silenciosa [Internet]. Available from: <https://www.gob.mx/issste/articulos/diabetes-enemiga-silenciosa?idiom=es>
29. Han YW. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol*. 2015;0:141–7.
30. Yu W-H, Wang X. Mobile Microbiome Oral Bacteria in Extra-oral Infections and Inflammation. *J Dent Res*. 2013;92(6):485–91.
31. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Oarfa C, et al. A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLoS One*. 2012;7(6):E36466.
32. Gutiérrez A, Porras D. *Fusobacterium nucleatum* ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal? *Revla Asoc Dent Meicana*. 2016;73(6):280–5.
33. Afra K, Laupland K, Leal J, Tracie L, Gregson D. Incidence, risk factors, and outcomes of *Fusobacterium species* bacteremia. *Baylor Coll Med Infect Dis*. 2013;13:264.
34. Formación del biofilm dental [Internet]. Available from: <https://www.perioexpertise.es/enfermedades-encias/biofilm-dental-formacion>
35. Binder A, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein A, et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget*. 2015;6:22613–23.
36. Brüsehafer K, Manshian B, Doherty A, Zaïr Z, Johnson G, Doak S, et al. The clastogenicity of 4NQO is cell-type dependent and linked to cytotoxicity, length of exposure and p53 proficiency. *Mutagenesis*. 2016;31(2):171–80.
37. Instituto Nacional del Cáncer. Ciclina D1 [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/ciclina-d1>
38. Li N, Grivennikov SI, Karin M. The unholy trinity: inflammation, cytokines and STAT3 shape the cancer microenvironment. *Cancer Cell*. 2011;19(4):429–31.
39. Filella X, Molina R, AM. B. Estructura y función de las citocinas. *ELSEVIER*. 2002;39(2):47–88.
40. Echeverri N, Mockus I. FACTOR NUCLEAR κB (NF- κB): SIGNALOSOMA Y SU IMPORTANCIA EN ENFERMEADES INFLAMATORIAS Y CÁNCER. *Rev la Fac Med*. 2008;52(2).
41. Park MH, Hong J. Roles of NF- κB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;5(2):15.

