



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTORES DE RIESGO EN LA PERIODONTITIS
ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CÁNCER ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MIRANDA GONZÁLEZ CORTÉS

TUTORA: Dra. SILVIA MALDONADO FRÍAS

Vo. B.

MÉXICO, Cd. Mx.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 / DEDICATORIA

Agradezco a mis padres Miriam Alicia Cortés Martínez y Antonio de Jesús González Sánchez, por apoyarme a lo largo de mi formación académica, por enseñarme a ser dedicada y responsable en todo lo que realice y brindarme todas las herramientas necesarias e impulsarme a cumplir mis metas.

A mi hermana Melissa González Cortés, por ser un gran pilar en mi vida, llenándome de alegría día con día y siendo mi compañera a lo largo de estos años.

Agradezco a mis tíos y primos por brindarme su confianza al ser mis pacientes a lo largo de la carrera.

A ti Bitá, te dedico este logro, siempre me hiciste saber lo orgullosa que estabas, te agradezco todo tu apoyo y tu amor. Un beso hasta el cielo.

A los Dres. Malú Heredia, Pastor Ramírez y Sandy Rodea, por ser el primer contacto que tuve con esta profesión y abrirme las puertas de su consultorio, apoyándome y brindándome su conocimiento y experiencia durante mi formación en odontología.

A la Dra. Silvia Maldonado Frías, por guiarme a lo largo de estos últimos años y brindarme su apoyo y conocimientos, así como su empatía y comprensión.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología, por ser la institución que brindo los medios para que pudiera obtener los conocimientos y habilidades de esta profesión, y expresar el orgullo que siento de pertenecer a la máxima casa de estudios de México.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 9 |
| 2. OBJETIVOS | 10 |
| 3. ANTECEDENTES | 10 |
| 3.1 Cáncer en cavidad oral | 10 |
| 3.2 Tipos de cáncer oral | 11 |
| 3.3 Epidemiología cancer | 15 |
| 3.4 Etiología del Cáncer Oral (Factores de riesgo) | 17 |
| 4. PERIODONTO | 18 |
| 4.1 Clasificación de enfermedad periodontal | 19 |
| 4.2 Periodontitis | 20 |
| 4.3 Epidemiología de la periodontitis | 21 |
| 4.4 Etiología de la periodontitis | 23 |
| 4.4.1 Periodontopatógenos | 24 |
| 4.4.2 Inflamación | 26 |
| 5. FACTORES DE LA PERIODONTITIS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CÁNCER ORAL | 27 |
| 5.1 Periodontopatogenos | 27 |
| 5.2. Inflamación | 33 |
| 6. CONCLUSIONES | 39 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 40 |
| 8. ANEXOS | 47 |

ABREVIATURAS

- AAP.** American Academy of Periodontology.
- ARNm.** Ácido ribonucleico mensajero.
- CCE.** Carcinoma de células escamosas.
- CCL2.** Ligando 2 de quimocina (proteína 1 quimioatrayente de monocitos).
- CCL20.** Ligando 20 de quimocina (proteína inflamatoria de macrófagos 3).
- CXCL2.** Ligando 2 de quimocina (proteína inflamatoria de macrófagos 2 alfa).
- CDK.** Quinasas dependientes de ciclinas.
- CME.** Carcinoma mucopidermoide.
- COCE.** Carcinoma oral de células escamosas.
- CTLP.** Proteinasa similar a la quimotripsina.
- CV.** Carcinoma verrucoso.
- ECAM.** Moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales.
- EFP.** European Federation of Periodontology.
- GCO.** Global cancer observatory.
- HIF-1.** Factor inducido por la hipoxia-1.
- H₂O₂.** Peróxido de hidrógeno.
- ICAM.** Molécula de adhesión intercelular.
- IL.** Interleucina.
- IFN- γ .** Interferón- γ .
- JNK.** Cinasa c-Jun N-terminal.
- LPS.** Lipopolisacárido.
- MMP.** Metaloproteinasas de matriz.
- MyD88.** factor 88 de diferenciación mieloide.
- NF- κ B.** Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
- OMS.** Organización mundial de la salud.
- PCR.** Proteína C reactiva.
- PGE2.** Prostaglandina E2.
- PGHS-2.** Prostaglandina H sintasa-2.

RANKL. ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B.

SIDA. Síndrome de inmunodeficiencia humana.

SIVEPAB. Sistema de vigilancia epidemiológico de patologías bucales.

STAT-3. Transductor de señal y activador de la transcripción 3.

TGF- β . Factor de crecimiento transformante β .

Th1. Linfocito T helper1.

TLR. Receptor tipo Toll.

TNF- α . Factor de necrosis tumoral alfa.

VEGF. Factor de crecimiento endotelial vascular.

VPH. Virus del papiloma humano.

ZEB1. Factor transcripcional con homeodominio 1 con dedos de zinc.

ESPECIES BACTERIANAS

A. actinomycetemcomitans. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

C. gingivalis. *Capnocytophaga gingivalis*

F.nucleatum. *Fusobacterium nucleatum*

H.Pilory. *Helicobacter pylori*

P.gingivalis. *Porphyromonas gingivalis*

T. denticola. *Treponema denticola*

T. forsythia. *Tannerella forsythia*

GLOSARIO

Angiogénesis. Neoformación de vasos sanguíneos regulada por diversos factores proteínicos elaborados por células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y que acompañan a menudo a la inflamación crónica.

Apoptosis. Tipo de muerte celular en la que una serie de procesos moleculares en la célula conducen a su muerte. Este es un método que el cuerpo usa para deshacerse de células innecesarias o anormales.

Biofilm. Una comunidad de múltiples especies de microorganismos que se adhieren entre sí y a una superficie, y están encerrados en una matriz extracelular.

Bolsa periodontal. Una fisura patológica entre un diente y el epitelio crevicular, y limitada en su vértice por el epitelio de unión. Es una extensión apical anormal del surco gingival causada por la migración del epitelio de unión a lo largo de la raíz cuando el ligamento periodontal se desprende por un proceso patológico.

Cinasas Janus (JAK). Familia de tirosina cinasas que se asocian a las colas citoplasmáticas de varios receptores para citocinas diferentes, como los receptores para la IL-2, la IL-3, la IL-4, el IFN- γ , la IL-12 y otros.

Citocinas. Proteínas producidas y secretadas por muchos tipos celulares diferentes que median las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Son los principales mediadores de la comunicación entre las células del sistema inmunitario.

Disbiosis. se refiere a un desequilibrio de especies microbianas y una reducción en la diversidad microbiana dentro de ciertos microbiomas corporales.

Eritroplasia. Mancha anormal de tejido rojo que se forma en las membranas mucosas de la boca y que se puede volver cancerosa.

Eritroleucoplasia. Mancha anormal de tejido rojo y blanco que se forma en las membranas mucosas de la boca y que se puede volver cáncer.

Factor nuclear KB (NF-KB). Familia de factores de transcripción compuestos de homodímeros o heterodímeros de proteínas homólogos a

la proteína c-Rel. Son necesarias para la transcripción inducible de muchos genes importantes en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.

Interleucina. Cualquiera de un grupo de citocinas nombradas con un sufijo numérico aproximadamente secuencial respecto al orden de su descubrimiento o caracterización molecular.

Lesión premaligna. Palabra utilizada para describir una afección que puede convertirse en cáncer o que es probable que se convierta en cáncer. También llamado precanceroso.

Leucoplasia. Placa anormal de tejido de color blanco que se forma en las membranas mucosas de la boca y otras partes del cuerpo. A veces se vuelve cancerosa.

Lipopolisacárido. son polímeros complejos con restos de ácidos grasos como parte lipófila y cadenas características de oligosacáridos y polisacáridos, que forman la parte mayoritaria de la capa externa de la pared de bacterias Gram negativas.

Metaloproteinasas de matriz. Miembro de un grupo de enzimas que pueden descomponer las proteínas, como el colágeno, que se encuentran normalmente en los espacios entre las células de los tejidos (es decir, proteínas de la matriz extracelular).

Metástasis. Diseminación de células cancerosas desde el lugar donde se formó el cáncer por primera vez hasta otra parte del cuerpo.

Microbiota oral. Es el conjunto de microorganismos que forman parte del ecosistema bucal, deben estar en equilibrio para garantizar una correcta función fisiológica y para evitar el desarrollo de enfermedades.

Periodontitis. Inflamación de los tejidos periodontales que produce pérdida de inserción clínica, pérdida de hueso alveolar y formación de bolsas periodontales.

Protooncogén. Gen que participa en el crecimiento normal de las células. Las mutaciones (cambios) en un protooncogén pueden hacer que este se convierta en un oncogén, que puede hacer que se formen células cancerosas.

Quid de betel. Es una mezcla de tabaco, nuez de areca triturada (también llamada nuez de betel), especias y otros ingredientes. Se usa como el tabaco de mascar y se coloca en la boca, generalmente entre la encía y la mejilla. Betel quid con tabaco contiene nicotina y muchas sustancias químicas dañinas que causan cáncer. También se llama gutka.

Sinergia. Acción de dos o más causas cuyo efecto es superior a la suma de los efectos individuales.

Tumorigénesis. la producción o el desarrollo inicial de tumores.

1.INTRODUCCIÓN

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación celular incontrolados. Esta enfermedad puede desarrollarse en diversos tejidos del cuerpo. Cuando las células tumorales invaden el tejido circundante y viajan a sitios distantes al tumor primario se da la metástasis.

Existen factores que contribuyen al desarrollo del cáncer, dentro de los cuales se encuentran principalmente el consumo de alcohol y tabaco, estos presentan efecto sinérgico al consumirse juntos. Otro factor que se ha asociado al cáncer es el virus del papiloma humano (VPH) y el incremento de esta enfermedad asociada a este virus se presenta frecuentemente en adultos jóvenes que han modificado sus prácticas sexuales incrementando el número de parejas. Existen también otros factores como el consumo de marihuana, prótesis mal ajustadas, hábitos de mordedura de mucosa y el uso de artefactos que erosionan la mucosa bucal.

En la actualidad diversas investigaciones, han sugerido la existencia de otros factores de riesgo que se deben considerar como componentes importantes en el desarrollo de esta enfermedad; en los últimos años se ha observado un interés creciente en la búsqueda de una asociación de la microbiota oral en relación al desarrollo del cáncer oral.

Una enfermedad de cavidad oral, que presenta una alta incidencia a nivel mundial, es la periodontitis, en la cual existen alteraciones tanto en la microbiota habitual, como de los tejidos que constituyen el periodonto (cemento radicular, ligamento periodontal, hueso alveolar y encía), marcándose importantemente un proceso inflamatorio crónico en el cual se observan citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-(IL) 1, IL-1 β e IL-6 que son putativas de este proceso y las cuales se han observado también en el desarrollo del cáncer.

Se han identificado algunas especies bacterianas periodontopatógenas que se correlacionan fuertemente en el carcinoma oral de células escamosas (COCE) como *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), Así como se han identificado otras especies como

Fusobacterium nucleatum (*F. nucleatum*) que contribuyen en la diseminación del cáncer mediada por la expresión de interleucinas y metaloproteinasas de matriz.

Debido a que se ha encontrado evidencia que correlaciona a la periodontitis con el posible desarrollo y/o la diseminación del cáncer; es importante conocer los factores por los cuales tanto las bacterias como el proceso inflamatorio presente en la enfermedad periodontal, podrían promover la transformación de neoplasias incipientes a carcinomas en la cavidad oral.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

- Identificar los factores de riesgo de la enfermedad periodontal que contribuyen al desarrollo del cáncer oral.

Objetivos específicos

- Describir los tipos de cáncer oral.
- Identificar el último reporte de la incidencia de casos de cáncer oral a nivel mundial y en México.
- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer oral.
- Describir las características de la enfermedad periodontal.
- Describir el papel de las bacterias y la inflamación presentes en la enfermedad periodontal y su participación en el desarrollo de cáncer oral.

3. ANTECEDENTES

3.1 Cáncer en cavidad oral

El cáncer oral es uno de los 10 cánceres más comunes en el mundo, con una detección clínica tardía, mal pronóstico, sin biomarcadores específicos para la enfermedad y costosas alternativas terapéuticas. (1)

Los subsitios anatómicos de la cavidad oral incluyen la mucosa labial, la mucosa bucal, el piso de la boca, la cresta alveolar y la encía, los dos tercios anteriores de la lengua, paladar duro y el triángulo retromolar, y en orden de frecuencia decreciente, los tumores malignos de la cavidad oral afectan los dos tercios anteriores de la lengua, el piso de la boca, la mucosa bucal, el triángulo retromolar, el paladar duro y la encía. Los tumores del labio requieren una consideración aparte ya que su evolución natural difiere de la enfermedad de la cavidad bucal. La gran mayoría de los cánceres de la cavidad oral son carcinomas de células escamosas (CCE). (2)

Algunas lesiones premalignas se han asociado con el desarrollo de CCE, dentro de las más comunes están la leucoplasia, la eritroplasia, el líquen plano oral y la fibrosis de la submucosa oral, estas tienen un potencial variable de transformación maligna. La OMS (2005) clasifica las lesiones premalignas según el grado de displasia en leve, moderada, grave y carcinoma in situ. (3)

El crecimiento maligno se caracteriza por varios cambios clave: autosuficiencia de las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales anticrecimiento, escape de la apoptosis, potencial de proliferación no regulado, angiogénesis mejorada y metástasis. (4)

3.2 Tipos de cáncer oral

Entenderemos por cáncer oral aquellas neoplasias malignas desarrolladas a partir de la mucosa oral, entre los tipos de mucosa oral tenemos la masticatoria que incluye la encía y el paladar duro; la especializada, focalizada en la cara dorsal de la lengua y la mucosa de revestimiento que abarca la cara interna de los labios, carrillos, vestíbulos, suelo de la boca, cara ventral lengua y velo del paladar. (5)

Los CCEs constituyen más del 90% de todos los cánceres orales. Otros tumores malignos pueden surgir del epitelio, tejido conectivo, glándulas salivales menores, tejido linfoide y melanocitos o metástasis de un tumor distante. (3)

A continuación se describirán algunos de los carcinomas que se presentan en cavidad oral.

- Carcinoma oral de células escamosas (COCE): es una neoplasia epitelial invasiva con grados variables de diferenciación escamosa y una propensión a temprana y extensa metástasis en los ganglios linfáticos; se presenta principalmente en adultos entre la 5ª y 6ª décadas de la vida. (6)

Los factores de riesgo dominantes son el tabaquismo y abuso de alcohol, que son fuertemente sinérgicos, así como el tabaco masticable consumido principalmente en zonas de Asia. (6,7)

El carcinoma de células escamosas temprano a menudo se presenta como una mancha blanca (leucoplasia), una mancha roja (eritroplasia) o una lesión mixta roja y blanca (eritroleucoplasia). Con el tiempo, puede desarrollarse una ulceración superficial de la superficie de la mucosa. A medida que la lesión crece, puede convertirse en una masa exofítica con una superficie papilar; otros tumores tienen un patrón de crecimiento endofítico que se caracteriza por una superficie deprimida y ulcerada con un borde elevado y enrollado. El dolor no es un indicador confiable de si una lesión en particular puede ser maligna; los carcinomas más grandes y avanzados suelen ser dolorosos, pero muchos cánceres orales tempranos serán totalmente asintomáticos o pueden estar asociados con molestias menores. El sitio más común para el carcinoma intraoral es la parte lateral posterior y superficies ventrales de la lengua, representa alrededor del 40 por ciento de todos los casos en la cavidad propiamente dicha. El piso de la boca es la segunda ubicación intraoral más común (6,7,8)

Además de la cavidad oral, los carcinomas de células escamosas también se desarrollan a menudo en el bermellón labial principalmente en labio inferior. La lesión generalmente surge de una queilosis actínica, a medida que avanza la condición, pueden aparecer sitios ulcerados que cicatrizan parcialmente, solo para reaparecer evolucionando lentamente en una úlcera o masa con costra, indurada e indolora. (6)

- Carcinoma verrucoso(CV): es una variante exofítica,verrugosa de bajo grado del COCE y Aunque es poco común, el 75% de todos los casos de CV ocurren en la cavidad oral. Este tumor ocurre con mayor frecuencia en hombres mayores, aunque también se han documentado muchos ejemplos en mujeres mayores, siendo el tabaquismo crónico sin humo la causa etiológica primariamás aceptada; un factor para CV oral es el VPH identificando a los subtipos de alto riesgo como el 16 y 18 en hasta un 40% de los casos. El carcinoma verrugoso ocurre con mayor frecuencia en la mucosa bucal, el vestíbulo mandibular o maxilar y la cresta alveolar/encía mandibular o maxilar, que a menudo corresponde al sitio de colocación del tabaco para mascar dentro de la boca. La lesión comienza como una placa queratósica delgada bien delimitada, que rápidamente se engrosa y desarrolla proyecciones superficiales papilares o verruciformes esto dependiendo de la respuesta inflamatoria del huésped al tumor. Este cáncer casi siempre permanece de base amplia o sésil y puede volverse bastante extenso de crecimiento lateral. La mucosa circundante muestra una transición progresiva de hiperplasia a CV. (6,8)

La lesión de CV suele ser asintomática a menos que el tumor se encuentre bajo un proceso infeccioso o invada los sitios anatómicos de los nervios alveolares.Una quinta parte de estos tumores coexisten con CCE que no se puede identificar sin amplio seccionamiento histológico. Dichos tumores híbridos tienen una mayor tendencia a recurrir localmente y una ligera tendencia a hacer metástasis en el cuello. (6,8)

- Melanoma: es una neoplasia maligna de melanocitos o de precursores de melanocitos, se caracteriza por la proliferación atípica de estas células. Las lesiones son principalmente de naturaleza muy agresiva, pero en su mayoría pasan desapercibidas ya que estas lesiones son clínicamente asintomáticas en las primeras etapas y se notan como parches hiperpigmentados. Aunque normalmente se ven en la piel, los melanomas también pueden surgir de los melanocitos en las mucosas.Los melanomas malignos de la cavidad oral son extremadamente raros y representan del 0,2 al 8% de todos los melanomas malignos. (6,9,10)

El paladar duro es el sitio más comúnmente afectado seguido de encía maxilar ,otros sitios incluyen la encía mandibular, la mucosa bucal, el piso de la boca y lengua. Tiende a diseminarse rápidamente a otras partes del cuerpo aumentando el riesgo de mortalidad. (6,9,10)

Las lesiones típicas se componen de áreas múltiples o generalizadas de pigmentación macular con áreas de crecimiento nodular esta pigmentación puede ser cefé-negra o morada rojiza y rara vez amelanóticos.Pueden verse lesiones puramente maculares de bordes irregulares, pero más del 50% de las lesiones se presentan como nódulos o como épulis pigmentado y en algunos casos ulceración.(6,9)

•Carcinoma mucoepidermoide (CME): es la neoplasia maligna primaria de las glándulas salivales más frecuente tanto en adultos como en niños. Los tumores de glándulas salivales menores representan alrededor del 15% de todas las neoplasias de glándulas salivales, de las cuales CME representa alrededor del 35.9%. Además de las glándulas salivales mayores, estos tumores pueden afectar los tejidos de las glándulas salivales menores en la zona posterior del paladar duro. El sitio más común de aparición es la glándula parótida seguida del paladar, el área retromolar y la mucosa bucal.La mayoría de los tumores se presentan como nódulos firmes, fijos e indoloras. Las lesiones de las glándulas sublinguales pueden mostrar dolor a pesar de ser de menor tamaño. Las neoplasias intraorales superficiales pueden exhibir un color rojo azulado y simular un mucocele o una lesión vascular. (6,11,12)

• Linfoma plasmablastico (PBL): es un subtipo raro y agresivo de linfoma de células B grandes poco común y agresivo que se diagnostica comúnmente en cavidad oral de pacientes positivos a VIH. La cavidad oral es el sitio más comúnmente afectado por PBL. Histologicamente esta compuesto por células neoplásicas que se asemejan a los inmunoblastos pero presentan un inmunofenotipo distintivo de la infección latente por células plasmáticas y virus de Epstein-Barr. La mayoría de los PBL orales se presentan como inflamaciones asintomáticas, frecuentemente asociadas con ulceraciones y sangrado. (13,14)

3.3 Epidemiología cancer

La incidencia global de cánceres de labio y cavidad oral se estima en 4 casos por cada 100 000 personas. Sin embargo, existe una amplia variación en todo el mundo, de 0 a alrededor de 22 casos por cada 100 000 personas. El cáncer oral es más común en hombres y en personas mayores, y varía mucho según la condición socioeconómica.(15)

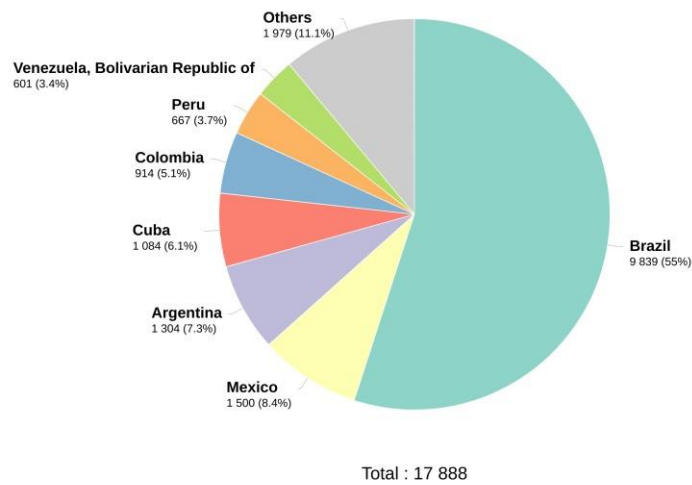
Se encuentra dentro del top 10 del ranking de incidencia de cánceres y a pesar de los avances en investigación y terapia, la supervivencia no ha mejorado significativamente en los últimos 5 años, lo que representa un desafío continuo para la ciencia biomédica. (7)

Más del 90% de las neoplasias malignas de la cavidad oral y la orofaringe son carcinomas de células escamosas del revestimiento de la mucosa con neoplasias relativamente raras que surgen en glándulas salivales menores y tejidos blandos. (3)

Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres debido a la mayor indulgencia tanto en el hábito del tabaco como en el alcohol en la mayoría de los países, sin embargo, debido a que las mujeres han ganado mayor confianza y libertad en el consumo de estas sustancias en algunas regiones geográficas se observa un patrón similar de frecuencia tanto en hombres como mujeres. (6,16)

De acuerdo con los datos registrados en el Global Cancer Observatory (GCO) en 2020 (**Figura 1**), de 17 888 nuevos casos de cáncer de labio y cavidad oral, México se posicionó en segundo lugar por debajo de Brasil con 1,500 nuevos casos; de los cuales 870 de los casos se presentaron en mujeres. (16)

Estimated number of new cases in 2020, lip, oral cavity, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 1. Esquema de incidencia de cáncer de labio y cavidad oral, en latinoamerica y el caribe, 2020. Tomado de GCO

En México, de acuerdo con los datos registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB), durante el año 2020, en personas de 20 años en adelante, se registraron 147 lesiones sospechosas de cáncer bucal (con tres o más semanas de evolución). El tipo de lesión predominante fue el aumento de volumen. **(Tabla.3).** (17)

Tabla 1. Distribución de las lesiones de mucosa bucal en personas de 20 años y más atendidas en los servicios de salud, México 2020. Tomado de SIVEPAB 2022.

| Lesiones de mucosa bucal en personas de 20 años. México, SIVEPAB 2020. | | | | | | |
|--|----------------|-------------|--------------|--------------|----------------------------|------------|
| Tiempo de Evolución | Tipo de lesión | | | | | Total |
| | Úlcera | Leucoplasia | Eritroplasia | Lesión Mixta | Aumento de Volumen (Tumor) | |
| Menos de tres semanas | 94 | 7 | 15 | 211 | 211 | 330 |
| Tres o más semanas | 14 | 4 | 9 | 114 | 114 | 147 |
| Total | 108 | 11 | 24 | 325 | 325 | 477 |

3.4 Etiología del Cáncer Oral (Factores de riesgo)

Los factores de riesgo dominantes son el consumo de tabaco y el abuso de alcohol; representan el 75% de la carga de incidencia y morbilidad de las neoplasias malignas bucales y orofaríngeas. Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar cáncer oral es de cinco a nueve veces mayor para los fumadores que para los no fumadores, y este riesgo puede aumentar hasta 17 veces más para los fumadores de 80 o más cigarrillos por día. Se ha demostrado que los bebedores moderados a empedernidos tienen un riesgo de tres a nueve veces mayor de desarrollar cáncer oral. Aumentando el riesgo de presentar neoplasias con el efecto sinérgico de estos factores que se presenta en gran parte de los pacientes. (6,8)

El consumo de marihuana también se considera un posible factor de riesgo potencial y puede ser en parte responsable del aumento de los cánceres orales observados entre los adultos jóvenes. Sin embargo, falta evidencia para confirmar si existe esta vinculación. (8)

El tabaco oral sin humo es una de las principales causas de carcinoma de células escamosas oral y orofaríngeo en el subcontinente indio, partes del sudeste asiático, China y Taiwán y en las comunidades de emigrantes de allí, especialmente cuando se consume en quids de betel que contienen nuez de areca e hidróxido de calcio (cal). La cal apagada da como resultado la liberación de un alcaloide, lo que produce una sensación de euforia y bienestar en el usuario. La masticación de quid de betel a menudo da como resultado una condición precancerosa progresiva y cicatricial de la boca conocida como fibrosis submucosa oral. En India, un estudio mostró una tasa de transformación maligna del 7,6 por ciento para la fibrosis submucosa oral. (6,8)

Estudios recientes sugieren que el VPH puede ser responsable de una pequeña fracción de los cánceres bucales y hasta del 40% de los cánceres orofaríngeos. Los sitios más comunes de carcinoma de células

escamosas de cabeza y cuello relacionado con el VPH son las amígdalas y la base de la lengua dentro de la orofaringe. (7,18)

Un dato interesante a considerar indica que la inmunosupresión parece predisponer a algunas personas a un mayor riesgo de cáncer. Se han informado carcinomas del labio en varios pacientes con trasplante de riñón que reciben medicamentos inmunosupresores, y se han documentado carcinomas orales en pacientes jóvenes con SIDA. (8)

Si bien se ha documentado de la participación de los factores asociados al cáncer, aún existen incógnitas en aquellos cánceres que no se presentan causa aparente por lo que la constante búsqueda por parte de investigadores apunta a que existen factores como la microbiota oral que pueden contribuir de manera significativa al desarrollo de esta enfermedad así como el papel importante que desempeña en el desarrollo de la periodontitis.

4. PERIODONTO

El periodonto, es una estructura multicelular especializada constituida por los tejidos que soportan y recubren el diente, comprende el cemento radicular, el ligamento periodontal, el hueso alveolar y la encía (**Figura 2**). (19,20,21)

Estas estructuras son formadas durante el desarrollo de los dientes y fisiológicamente pueden modificarse durante la vida de un sujeto. Es importante entender que cada uno de los componentes periodontales tiene su estructura muy especializada y que estas características estructurales definen directamente la función. De hecho, el correcto funcionamiento del periodonto solo se logra a través de la integridad estructural y la interacción entre sus componentes. (20,21)

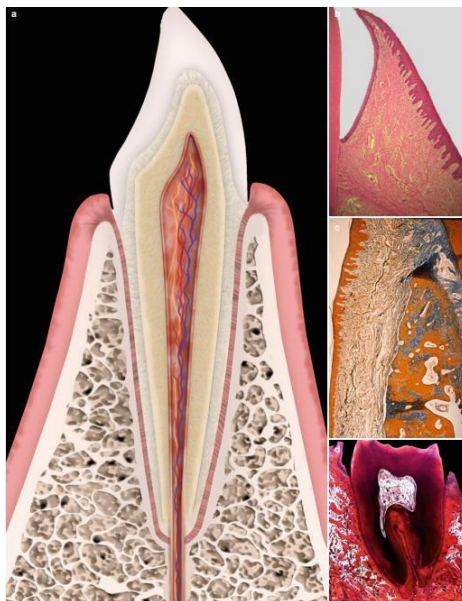


Figura 2. Ilustración esquemática de estructura periodontal. Cemento, hueso alveolar, ligamento periodontal y la encía Tomado de : Periodontal Anatomy and Its Role on the Treatment Planning of Aesthetic Areas. (21)

4.1 Clasificación de enfermedad periodontal

Es necesario un esquema de clasificación para las enfermedades y afecciones periodontales y periimplantarias para que los médicos diagnostiquen y traten adecuadamente a los pacientes, así como para que los científicos investiguen la etiología, la patogenia, la historia natural y el tratamiento de las enfermedades y afecciones. (22)

En Chicago del 9 al 11 de noviembre de 2017; un comité organizador de la American Academy of Periodontology (AAP) y la European Federation of Periodontology (EFP), puso a consideración la revisión de 19 artículos y cuatro informes de consenso que cubrían áreas relevantes en periodoncia e implantología. Los autores se encargaron de actualizar la clasificación de enfermedades y condiciones periodontales de 1999 y de desarrollar un esquema similar para las enfermedades y condiciones periimplantarias (**Tabla 2**). (22)

Tabla 2. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantares.(15)

| CLASIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES Y ENFERMEDADES PERIODONTALES Y PERIIMPLANTARIAS 2017 | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---|----------------|--|--|---|--|--------------------------------|---|
| CONDICIONES Y ENFERMEDADES PERIODONTALES | | | | | | | | | | |
| SALUD PERIODONTAL Y ENFERMEDADES GINGIVALES | | | PERIODONTITIS | | | OTRAS CONDICIONES QUE AFECTAN EL PERIODONTO | | | | |
| Salud gingival y periodontal. | Gingivitis: inducido por biofilm dental. | Enfermedades gingivales: No inducidas por biofilm dental. | Enfermedades periodontales necrosantes. | Periodontitis. | Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. | Condiciones o enfermedades sistémicas afectando los tejidos de soporte periodontal | Abscesos periodontales y lesiones endoperiodontales. | Condiciones y deformidades mucogingivales. | Fuerzas oclusales traumáticas. | Factores relacionados con los dientes y las prótesis. |
| CONDICIONES Y ENFERMEDADES PERIIMPLANTARIAS | | | | | | | | | | |
| Salud periimplantaria | | | Mucositis periimplantaria | | | Periimplantitis | Deficiencias de los tejidos duros y blandos periimplantarios. | | | |

En esta nueva clasificación, la periodontitis se puede subdividir en tres categorías: Periodontitis, enfermedades periodontales necrotizantes y periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas (23)

4.2 Periodontitis

Las enfermedades periodontales son condiciones disbióticas en el margen gingival, que se caracterizan por un desequilibrio entre las comunidades subgingivales y la respuesta inmune del huésped.(2)

Esta enfermedad se caracteriza por una inflamación crónica que puede permanecer estable (en remisión) o entrar en periodos de exacerbación. Un paciente con periodontitis estable sigue teniendo un mayor riesgo de enfermedad recurrente en comparación con un paciente con gingivitis o un paciente sano. Los hallazgos clínicos de la enfermedad crónica incluyen la formación de placa supragingival y subgingival, que suelen ir acompañadas de formación de cálculo e inflamación gingival. Si se elimina la placa, hay resolución con retorno a la homeostasis; si la lesión persiste, se convierte en patología. La periodontitis crónica ocurre cuando la gingivitis no tratada progresa hasta la pérdida de la encía, el hueso y el ligamento, lo que crea las "bolsas" periodontales profundas que son un sello distintivo de la enfermedad y que eventualmente pueden conducir a la pérdida de dientes. Actualmente se puede controlar con éxito y los dientes se pueden conservar de por vida. (24,25,26)

Muy a menudo, las primeras etapas no se reconocen, ya que son respuestas inflamatorias asintomáticas. Algunas características clínicas de la periodontitis crónica incluyen eritema gingival, cambio de textura e inflamación de la encía marginal, sangrado gingival al realizar sondeo de bolsas periodontales así como aumento en la profundidad de la misma, por lo tanto habrá destrucción de las estructuras de soporte de los dientes, la recesión de la encía marginal, el aumento de la movilidad y el desplazamiento de los dientes por lo que puede haber dolor y sensibilidad durante la masticación y finalmente, la pérdida de los mismos. Es común que la enfermedad periodontal haya alcanzado estadios y grados avanzados antes de que se evalúe y se inicie el tratamiento, afectando tanto la estructura como la función del tejido de soporte dental. (23,25)

Una forma de periodontitis que progresa más rápidamente (anteriormente denominada "periodontitis juvenil" y "periodontitis agresiva") se presenta con síntomas similares, pero esta forma de afección tiene predilección por los pacientes más jóvenes. Esta forma de la afección tiende a atacar dientes específicos conocido como patrón incisivo-molar y, a menudo, ocurre en ausencia de la acumulación significativa de placa que se observa en la periodontitis crónica. (23)

Para realizar el diagnóstico de la periodontitis es necesario realizar un buen examen clínico, en el que se integre la inspección visual, sondaje periodontal, acompañado de la evaluación radiográfica de los niveles óseos. (23)

4.3 Epidemiología de la periodontitis

Se estima que las enfermedades periodontales graves afectan a alrededor del 14 % de la población adulta a nivel mundial, lo que representa más de mil millones de casos en todo el mundo. Aproximadamente el 11% de esta población puede tener periodontitis grave, que afecta a 743 millones de personas. (15,27)

Las bolsas profundas (> a 6 mm) son más frecuentes entre los adultos mayores con una proporción entre 10% a 15% en el mundo, sin

embargo, la categoría más frecuente en la población (para todos los grupos de edad) es el sangrado gingival y cálculo, que refleja sustancialmente la falta de higiene oral. (28)

La periodontitis es prevalente en adultos pero también puede ocurrir en niños y adolescentes; la cantidad de tejido destruido es generalmente proporcional a los niveles de placa dental, las defensas del huésped y los factores de riesgo relacionados.(25)

De acuerdo con los datos registrado en el SIVEPAB, entre el año 2018 y 2019 se registro un descenso de la periodontitis del 0.3%, mientras que en 2020 incremento un 2.6% (**Tabla 3**). (17,29,30)

Tabla 3. Recopilación de datos acerca del estado periodontal de población adulta en México (años 2018, 2019 y 2020). SIVEPAB

| Distribución del estado periodontal en población adulta, México | | | | | | | |
|---|--------------------|---------------|-------|-------|-------|----------|-------|
| Año | Estado Periodontal | Grupo de Edad | | | | | Total |
| | | 20-34 | 35-49 | 50-64 | 65-79 | 80 y más | |
| 2018 | Sano | 49.6% | 42% | 35.2% | 34.1% | 35.9% | 43% |
| | Periodontitis | 2% | 4.5% | 8.4% | 10.9% | 12.1% | 4.8% |
| | Gingivitis | 48.4% | 53.5% | 56.4% | 55% | 52% | 52.2% |
| 2019 | Sano | 48.2% | 40.6% | 34.1% | 34.4% | 38.1% | 41.7% |
| | Periodontitis | 1.8% | 4.1% | 7.7% | 9.6% | 9.6% | 4.5% |
| | Gingivitis | 50% | 55.3% | 58.2% | 56% | 52.3% | 53.9% |
| 2020 | Sano | 50% | 44.2% | 36.8% | 37.4% | 34.5% | 44% |
| | Periodontitis | 2.5% | 6% | 12% | 15.5% | 19.8% | 7.1% |
| | Gingivitis | 47.4% | 49.9% | 51.2% | 47.2% | 45.7% | 49% |

El estado periodontal en niños y adolescentes se determinó observando clínicamente la presencia de hemorragia y de cálculo, se realizó medición de la profundidad de bolsas periodontales superficiales y profundas. La identificación de enfermedad periodontal se hace a partir de los 6 años, cuando empiezan a aparecer los dientes permanentes. (17)

En pacientes pediátricos revisados durante estos tres años no hubo diferencia significativa en las patologías (**Tabla 4**). (17,29,30)

Tabla 4. Recopilación de datos índice periodóntico comunitario periodontal de niños y adolescentes (años 2018, 2019 y 2020). SIVEPAB

| Distribución del índice periodóntico comunitario periodontal (IPC) en niños y adolescentes, México | | | | | |
|--|--------------------|---------------|---------|---------|-------|
| Año | Estado Periodontal | Grupo de edad | | | |
| | | 6 a 9 | 10 a 14 | 15 a 19 | Total |
| 2018 | Sano | 93.3% | 5.1% | 61.5% | 75.9% |
| | Sangrado | 5.1% | 8.9% | 19.1% | 12.7% |
| | Cálculo | 1.6% | 6.4% | 18.7% | 11% |
| | Bolsa de 3a 5mm | 0% | 0.1% | 0.6% | 0.3% |
| | Bolsa de 6mm o más | 0% | 0% | 0.1% | 0.0% |
| 2019 | Sano | 91.6% | 82.7% | 60.7% | 73.9% |
| | Sangrado | 6.2% | 10% | 19.2% | 13.7% |
| | Cálculo | 2.2% | 7.3% | 19.3% | 12.1% |
| | Bolsa de 3a 5mm | 0% | 0% | 0.7% | 0.3% |
| | Bolsa de 6mm o más | 0% | 0% | 0.1% | 0% |
| 2020 | Sano | 91.5% | 80.8% | 60.8% | 73.6% |
| | Sangrado | 6.6% | 11.7% | 19% | 14% |
| | Cálculo | 1.8% | 7.2% | 19.6% | 11.9% |
| | Bolsa de 3a 5mm | 0% | 0% | 0.6% | 0.3% |
| | Bolsa de 6mm o más | 0% | 0% | 0.1% | 0.1% |

4.4 Etiología de la periodontitis

Además de la falta de higiene oral, otros factores de riesgo para la enfermedad periodontal, se pueden subdividir en factores de riesgo modificables, como el consumo de tabaco, desnutrición, consumo de alcohol, diabetes mellitus y embarazo; y factores de riesgo no modificables, como la edad y la herencia, incluidas las enfermedades genéticas.(10,28)

El inicio y la persistencia de la enfermedad periodontal se produce a través de una disbiosis de la microbiota oral (placa dental), la cual es la responsable de expresar toxinas que activan el sistema inmunitario del huésped, lo que provoca un proceso inflamatorio activo y continuo con la consecuente remodelación de los tejidos periodontales. (31)

La enfermedad se produce cuando se pierde el equilibrio entre la biopelícula microbiana y el huésped, debido a la disbiosis o a la reacción inmunitaria exagerada del huésped a la presencia microbiana.(25)

4.4.1 Periodontopatógenos

En las enfermedades periodontales, las comunidades polimicrobianas que incluyen anaerobios gramnegativos bacterias, espiroquetas e incluso virus, inducen una respuesta del huésped desregulada y destructiva a través de un mecanismo general denominado sinergia polimicrobiana y disbiosis, que es un desequilibrio del biofilm microbiano.(25,32)

Lindhe (2000), expresa que todos los tipos de enfermedad periodontal están asociados a la presencia de microorganismos patógenos en la placa subgingival, principalmente por especies anaerobias gram negativas, que colonizan y proliferan en el tejido periodontal y por la susceptibilidad del hospedero. El resultado de esta interrelación, en el caso de la periodontitis, es la formación de una bolsa periodontal y una reacción inflamatoria del tejido mediada por células fagocíticas, plasmáticas, linfocitos T y B, las cuales podrían dañar estructuras del tejido conectivo y el hueso alveolar. (33)

Socransky y colaboradores clasificaban las bacterias orales de la placa subgingival en diferentes complejos. *Treponema denticola* (*T.denticola*), *P. gingivalis* y *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) que constituyen el complejo rojo que está altamente correlacionado con la enfermedad periodontal (**Figura 3**). (34)

La gingivitis crónica y la periodontitis crónica son iniciadas y mantenidas por los microorganismos del biofilm dental. La colonización inicial involucra a miembros de los complejos amarillo, verde y morado junto con especies de *Actinomyces*. Esto conduce a una sucesión autógena en la que los miembros de los complejos naranja y luego rojo se vuelven más dominantes. (25,35)

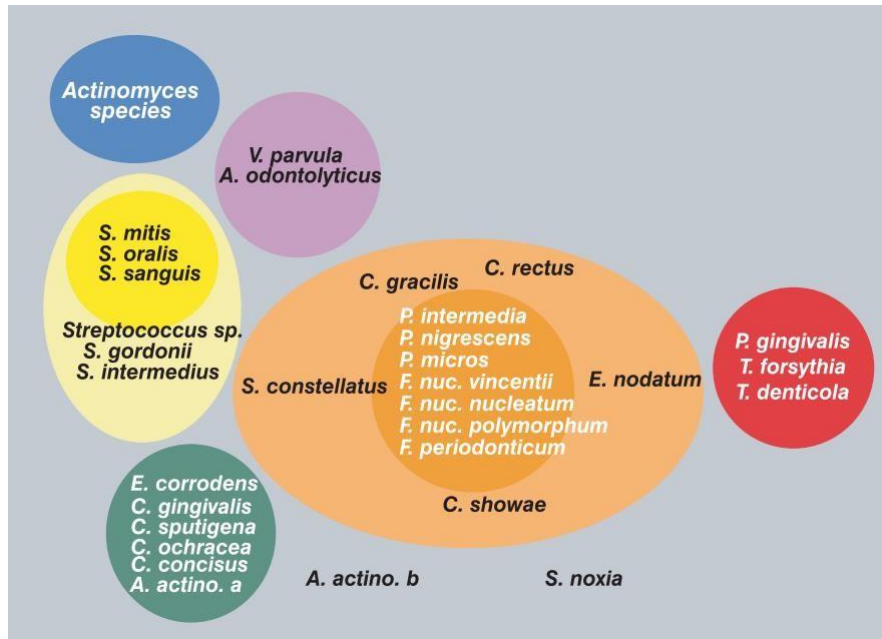


Figura 3. . Ilustración esquemática de Modelo de microbiología periodontal. Tomado de Periodontology 2000. (35)

Las principales bacterias que se encuentran en la periodontitis incluyen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *P. gingivalis*, *T. denticola* y *T. forsythia*. Cuando estos patógenos penetran profundamente en el periodonto, estos organismos están relacionados con el estado inflamatorio local y desencadenar la liberación de mediadores inflamatorios y otros productos defensivos del huésped que pueden conducir a la pérdida de tejido periodontal.(10,35)

Las enfermedades periodontales se asocian con el cambio en el perfil microbiano, relacionado con la presencia y el aumento del número de bolsas periodontales profundas lo que se cree que es la consecuencia de nutrientes adicionales derivados del daño al tejido del hospedero y del aumento del espacio físico a medida que se profundiza el surco gingival; la mayoría de las especies del complejo naranja y todas las especies del complejo rojo incrementan significativamente al aumentar la profundidad de la misma. Los miembros de estos dos complejos están significativamente elevados en los sitios que presentan sangrado al sondaje, esto se debe a que tienen una mayor superficie epitelial a la que pueden adherirse y

pueden verse beneficiados de la respuesta inflamatoria y en parte porque el líquido crevicular puede estar enriquecido con productos de degradación tisular contribuyendo en el crecimiento de muchas de las especies que requieren proteínas o péptidos (por ejemplo, *P. gingivalis* y *T. denticola*), o pueden utilizar los productos metabólicos finales de otras especies bacterianas para su crecimiento. (32, 35).

Riviere et al. demostraron una mayor frecuencia de detección de espiroquetas y *P. gingivalis* en los sitios sanos de sujetos con periodontitis en comparación con los sitios sanos de sujetos periodontalmente sanos, por lo que se puede considerar que hay mayor riesgo de presentar la enfermedad en las zonas “sanas” cuando los pacientes presentan periodontitis. (35)

4.4.2 Inflamación

Ya que existen variaciones notables tanto en la placa dental como en los perfiles genéticos y del sistema inmunitario del huésped, y da como resultado un estado inflamatorio elevado que conduce al daño tisular observado en la enfermedad periodontal. (25)

La inflamación inicial en los tejidos periodontales debe considerarse un mecanismo de defensa fisiológico contra el desafío microbiano, más que una patología. (24)

La microbiota del biofilm de la placa dental impulsa el proceso inflamatorio. En individuos susceptibles, la inflamación en los tejidos gingivales activa proteasas neutras, elastasas, colagenasas y metaloproteinasas que destruyen las uniones epiteliales y de tejido conectivo al diente. Se produce la infiltración de neutrófilos, granulocitos y linfocitos en la lesión periodontal, los neutrófilos intentan engullir y matar las bacterias, pero se ven abrumados por la magnitud y la persistencia crónica de la biopelícula microbiana. (1,25)

Las células T promueven un perfil caracterizado por células CD8+ y CD4+ que generan un medio proinflamatorio rico en citocinas como el TNF-

α , IL-1, IL-4, IL-10, IFN- γ y TGF- β . Además, los linfocitos T CD4+ producen RANK-L, una citoquina que promueve la reabsorción ósea.(2)

Esta respuesta incluye la producción y diseminación de proteína C reactiva (PCR), un biomarcador de inflamación, así como varios compuestos de neutrófilos y macrófagos, como TNF-a, metaloproteinasas de matriz (MMP) e interleucinas , IL-1 e IL-8. Un nivel elevado de PCR en suero sugiere que la inflamación que surge como resultado de la periodontitis puede correlacionarse con patología cardiovascular. Además, el consumo de tabaco crea un entorno cada vez más favorable para el crecimiento de patógenos periodontales, lo que favorece el proceso de la enfermedad.(23)

5. FACTORES DE LA PERIODONTITIS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CÁNCER ORAL

La enfermedad periodontal se ha relacionado positivamente con el cáncer oral y lesiones precancerosas como leucoplasia, en particular en estudios realizados en EE. UU, Europa, América Latina, India, China y Brasil, sin embargo el mecanismo a través del cual se puede desarrollar el cáncer entre las personas que tienen enfermedad periodontal no está del todo claro. (36,37)

5.1 Periodontopatogenos

Se ha encontrado que la microbiota oral unida a otros factores etiológicos tiene un papel crucial en el desarrollo de enfermedades crónicas como caries dental, enfermedad periodontal, lesiones premalignas de mucosa oral y alteraciones celulares degenerativas que llegan a provocar cáncer. (37)

En humanos la microbiota oral siempre estará presente en el surco periodontal de forma natural desde el momento de la erupción dental. Existe evidencia significativa acerca de la asociación de algunas bacterias

presentes en esta, las cuales están asociadas a la presencia cáncer. (37,38)

La génesis del carcinoma oral de células escamosas asociado a la enfermedad periodontal, se puede explicar debido a que la presencia de un ambiente bacteriano e inflamatorio pueden inducir la transformación de lesiones potencialmente malignas a COCE o que las bacterias gram negativas causen inestabilidad genómica siendo el gatillo al desarrollo de la enfermedad. (39)

Los pacientes que padecen periodontitis, tienen un riesgo de 2 a 5 veces mayor de contraer cualquier tipo de cáncer en comparación con las personas sanas. Se han identificado algunas especies específicas que se correlacionan fuertemente en el COCE como *Streptococcus sp*; *Fusobacterium sp*; *P. gingivalis* y *Capnocytophaga gingivalis* (*C. gingivalis*). (37,40)

Las toxinas bacterianas de *P. gingivalis*, *T. denticola* y *T. forsythia*, estimulan el sistema inmune iniciando mecanismos de defensa que en el intento por detener la infección, cambia el metabolismo de los tejidos periodontales dando como consecuencia la pérdida de soporte periodontal. La respuesta inflamatoria activada por estas toxinas es el soporte de la respuesta inmune innata y adaptativa provocando efectos nocivos sobre los fibroblastos, las células epiteliales y endoteliales y los componentes de la matriz extracelular. Los patógenos periodontales afectan el crecimiento de las concentraciones locales de varias citocinas, incluidas la interleucina-1 β , IL-6, IL-17, IL-23, TNF- α y MMP-8 y MMP-9. De acuerdo con estudios realizados en modelo de hueso calvarial murino, esta respuesta afectó la expresión de varios genes relacionados con la proliferación celular, el ciclo celular, la apoptosis, el transporte, la respuesta inmune y la respuesta inflamatoria. (2,38,41)

En los últimos años se ha acumulado una fuerte evidencia de dos bacterias orales potencialmente cancerígenas con modelos in vitro y en animales. Se ha demostrado que *P. gingivalis* y *F. nucleatum* pueden inducir la producción de citoquinas inflamatorias, así como la proliferación

celular y la invasión celular, en COCE con varios mecanismos diferentes. (40,41)

Las bacterias orales pueden promover la carcinogénesis oral mediante la activación constitutiva de los receptores tipo toll (como el receptor tipo toll-5). Los receptores tipo toll que generalmente están presentes en las superficies de las células del sistema inmunitario innato también se han asociado con células epiteliales y cancerosas. y están implicados en la inflamación, proliferación celular, invasión y evasión de respuestas inmunitarias antitumorales. (36)

El lipopolisacárido, un componente de la membrana externa de las bacterias gram negativas, junto con otros factores de virulencia de estos patógenos periodontales desencadena una respuesta inmunitaria innata que implica el reconocimiento por parte del receptor tipo Toll 4 (TLR4), que estimula tanto la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) vías dependientes e independientes de MyD88 que luego activan la vía del factor nuclear κ B y dan como resultado la liberación de citocinas proinflamatorias, estimulan los macrófagos del huésped y otras células inflamatorias, lo que lleva a la producción de una variedad de citocinas proinflamatorias como TNF- α , la interleucina IL-1 β y prostaglandina E2 (PGE2). (42,43)

P. gingivalis, se ha encontrado en tejidos tumorales de pacientes con COCE junto con otros anaerobios orales como especies de los géneros *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Actinomyces* y *Clostridium*, lo que indica que un efecto combinado de múltiples especies bacterianas puede estar involucrado en la carcinogénesis(**Figura 4.**). *P. gingivalis* fue responsable de la inducción de la producción de interleucinas, TNF- α y MMP y de la inhibición de la apoptosis, también actúa antiapoptóticamente mediante la modulación de varias vías como Jak1/Akt/Stat3, que controlan las vías intrínsecas de apoptosis mitocondrial inactiva el Bad proapoptótico a través de Akt y simultáneamente inhibe la caspasa-9 independientemente de Akt y puede inhibir la apoptosis en las células epiteliales gingivales mediante la regulación positiva de la molécula antiapoptótica Bcl-2 Este

patógeno también acelera la progresión a través de la fase S del ciclo celular mediante la manipulación de la actividad de ciclina/CDK (quinasa dependiente de ciclina) y reduce el nivel del supresor de tumores p53. (2,40,44)

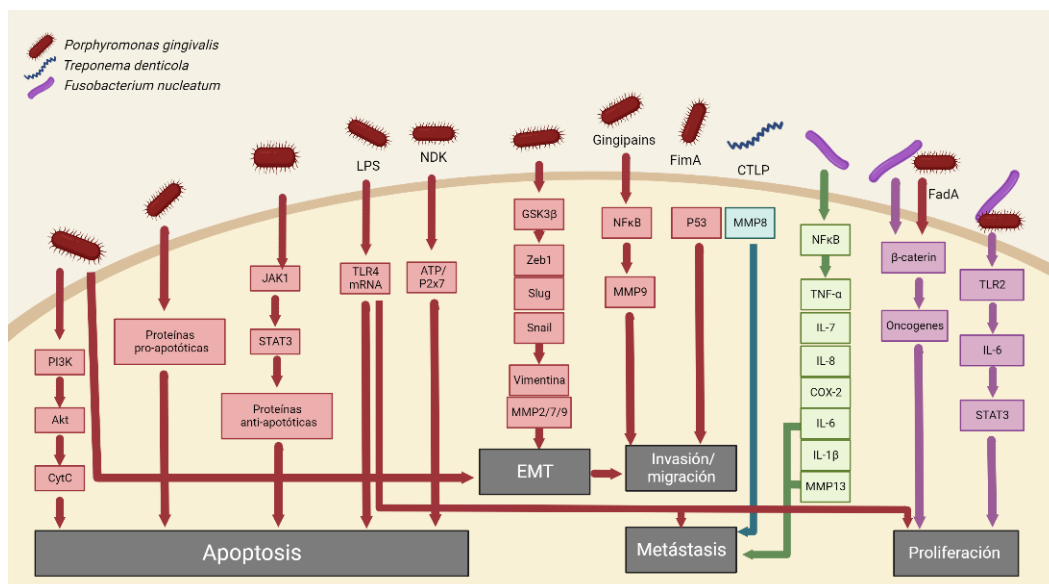


Figura 4. Mecanismos de respuesta del huésped de transformación celular inducida por bacterias periodontales. Tomado y modificado de (2) Creado con BioRender.

P. gingivalis, uno de los patógenos periodontales esenciales, aumenta la invasividad de las células cancerosas orales y la resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Dentro de un estudio se realizó inoculación de *P. gingivalis* en un modelo de ratón de cáncer oral inducido por 4NQO, la cual promovió la progresión del tumor al invadir lesiones precancerosas y reclutar células supresoras derivadas de mieloides al expresar quimiocinas como el C-C motif ligando 2 (CCL2) y la quimiocina (motif C-X-C) ligando 2 (CXCL2), y citocinas como IL-6 e IL-8. *P. gingivalis* también induce la expresión del factor de transcripción ZEB1, que controla la transición epitelial-mesenquimatoso; ZEB1 parece estar controlada por FimA, un importante factor de virulencia implicado en la adhesión y la invasión celular. La infección de *P. gingivalis* aumenta la expresión de marcadores mesenquimales, incluida la vimentina y la metaloproteínasa de matriz MMP-9. (42,45)

F. nucleatum, por otro lado, es responsable de la promoción de la proliferación celular y del aumento en la producción de interleucinas y otras MMPs que impulsan la invasión tumoral y la metástasis. Estos cambios dieron como resultado una actividad transcripcional elevada de oncogenes y citocinas proinflamatorias. (40)

F. nucleatum en tejidos de cáncer de esófago se ha asociado con una supervivencia más corta, lo que sugiere el papel potencial de un biomarcador pronóstico. También podría contribuir al comportamiento tumoral agresivo a través de la activación de quimiocinas, como el ligando 20 de quimiocina (motif C-C) (CCL20). También es posible que la colonización del tumor por *F. nucleatum* refleje su capacidad para explotar y replicarse eficazmente en el microambiente del tumor hipóxico. (42,46)

Yost y colaboradores perfilaron la expresión de ARN en el microbioma oral en COCE e informaron que *Fusobacterium* tenía una mayor cantidad de transcripciones en los sitios del tumor en comparación con los sitios adyacentes no afectados o los controles sanos. (46)

Recientemente se ha informado del papel que tiene *T. denticola* en la carcinogénesis ya que posee una proteinasa similar a la quimotripsina (CTLP) como factor de virulencia principal. Recientemente, se detectó presencia de CTLP en tejidos tumorales orodigestivos, incluidos COCE, lengua, amígdalas y esófago. CTLP convierte pro-MMP-8 y pro-MMP-9 en sus formas activas, que se asocian con metástasis en lengua, esófago, estómago, páncreas y colorrectal. (2)

Algunos tipos de cáncer extraoral han asociado la carcinogénesis con la inflamación crónica generada en la cavidad oral y la movilización concomitante de mediadores inflamatorios a sitios distales del cuerpo humano, mientras que otros estudios lo han asociado con un efecto carcinogénico directo mediado por especies bacterianas asociadas a periodontitis ya sea directamente en las células bucales o migrando desde la cavidad bucal. (2)

De igual forma, se ha observado carcinogénesis asociada con especies periodontales tanto en la cavidad oral como en sitios extraorales.

Aunque en la periodontitis, los procesos inflamatorios ocurren localmente en la cavidad oral, varios estudios han determinado que los mediadores inflamatorios, así como los periodontopatógenos, pueden diseminarse desde la cavidad oral, contribuyendo así a diversas enfermedades extraorales. De acuerdo con Cobe, después de algunas actividades diarias, como cepillarse los dientes, usar hilo dental, masticar y después de realizar procedimientos orales terapéuticos, como el raspado y el alisado radicular, colecciones de bacterias anaerobias gramnegativas pueden desprenderse y ser microaspirados o ingeridos, otro mecanismo por el cuál se presenta esta diseminación es por las paredes ulceradas de las bolsas periodontales que pueden servir como una vía potencial para el escape de metabolitos tóxicos, o de las propias bacterias orales y sus componentes asociados, hacia la circulación sistémica, para alojarse en sitios distantes del cuerpo (**Figura 5**). (2,36,41)

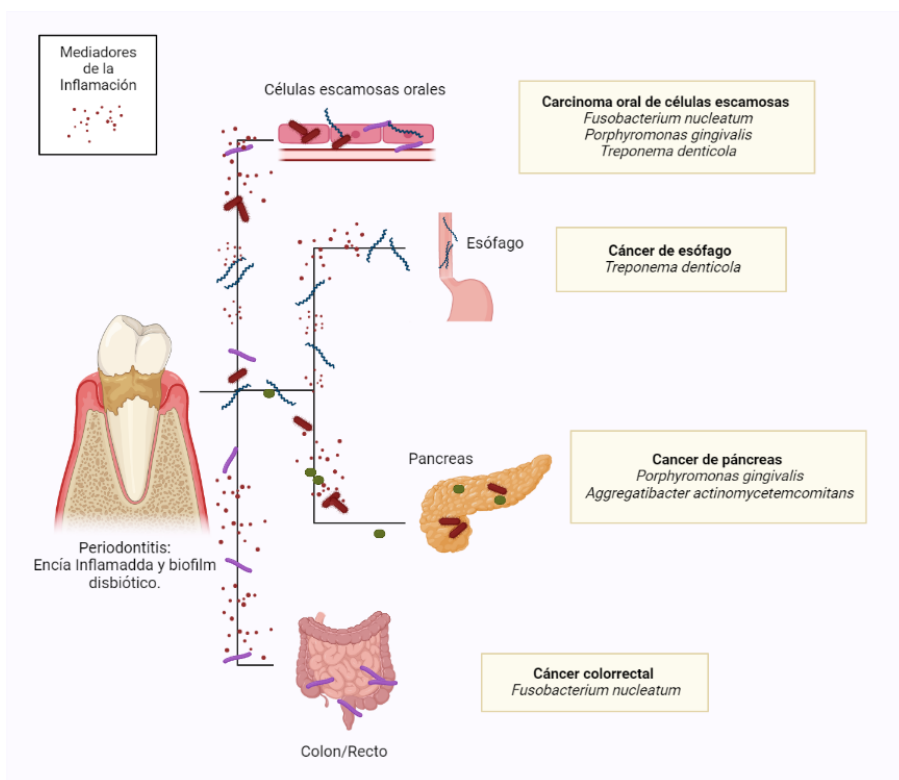


Figura 5. Ilustración esquemática de asociación de periodontopatógenos con carcinomas extraorales. (2) Creado con BioRender

Existe una sólida evidencia epidemiológica de que otras especies bacterianas están asociadas con el desarrollo del cáncer, muy probablemente inducido por la creación de un microambiente proinflamatorio o la supresión de la respuesta inmunitaria. Entre las especies de bacterias que se han relacionado directamente con el desarrollo del cáncer se encuentra *H. Pylori* y el cáncer gástrico, *Salmonella enterica subsp. entérica sv. Typhi* (*S. Typhi*) y cáncer de vesícula biliar, *Streptococcus bovis* con cáncer de colon, y *Chlamydia pneumoniae* con cáncer de pulmón. La evidencia epidemiológica más persuasiva del potencial oncogénico bacteriano, además de *H. pylori*, se refiere a *S. Typhi*. En los casos de cáncer colorrectal, dos especies son especialmente prominentes: *F. nucleatum* y *P. gingivalis*. (2,36,42)

5.2. Inflamación

El vínculo entre la inflamación crónica y el cáncer ahora está bien establecido. La inflamación crónica se ha relacionado con varios pasos involucrados en la tumorigénesis, incluida la transformación celular, la promoción, la supervivencia, la proliferación, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. Esta asociación ha experimentado recientemente un renovado interés con el reconocimiento de que los miembros del microbioma humano pueden ser responsables de la inflamación crónica observada en una amplia variedad de cánceres. (4,42,47)

Los mecanismos indirectos de un vínculo entre la periodontitis y el cáncer se relacionaron principalmente con la asociación conocida entre el proceso inflamatorio en sí y el cáncer. Se demostró que la periodontitis puede inducir un aumento significativo de marcadores inflamatorios y moléculas que mejoran la reacción inflamatoria. (45)

La inflamación en general es un mecanismo de defensa del hospedero en contra de un huésped exógeno o de algún componente endógeno reconocido. Existe evidencia de que la inflamación crónica provocada por agentes químicos, bacterianos o virales persistentes es un factor de riesgo para el cáncer. Rudolf Virchow en 1863, fue el primero en

proponer que eventos inflamatorios eran lesiones que facilitaban el desarrollo de cambios celulares malignos, al observar la presencia de leucocitos dentro de los tumores y sugirió que el "infiltrado linforreticular" reflejaba el origen del cáncer en sitios de inflamación crónica. (4,47,48)

Sin embargo, solo durante la última década con la comprensión del microambiente inflamatorio de los tejidos malignos ha respaldado que la inflamación juega un papel crítico en la tumorigénesis y con esto comienza a tener implicaciones para la prevención y el tratamiento. (4)

Según Mantovani et al., la conexión entre la tumorigénesis y la inflamación está mediada por dos vías; en la vía intrínseca, se activa por alteraciones genéticas que provocan neoplasia, estas alteraciones comprenden activación de protooncogenes impulsada por mutaciones, reordenamiento/amplificación cromosómica e inactivación de genes supresores de tumores. Las células transformadas secretan mediadores inflamatorios que guían la construcción de un microambiente inflamatorio. Mientras que la vía extrínseca, es impulsada por inflamación o infecciones que incrementan el riesgo a desarrollar cáncer. Estas dos vías interfieren en las células tumorales e inducen la activación de factores de transcripción (NF- κ B, STAT-3 y HIF-1) dando como resultado la formación de factores proinflamatorios que incluyen quimiocinas, citocinas y PGHS-2. Tanto las inflamaciones extrínsecas como las intrínsecas pueden dar como resultado inmunosupresión, lo que proporciona un antecedente preferido para el desarrollo de tumores. Los procesos inflamatorios desregulados provocados por ciertas reacciones autoinmunes, o por traumatismos menores, persistentes y repetitivos de los tejidos blandos, también imponen un riesgo de cáncer (**Figura 6**). (4, 46, 47, 49)

La periodontitis es un ejemplo típico de una enfermedad infecciosa que causa inflamación crónica en la cavidad bucal. Por lo tanto, varias revisiones sistemáticas de la literatura mostraron que la enfermedad periodontal aumenta el riesgo de cáncer oral. Si la enfermedad periodontal no se atiende, es probable que persistan los factores desencadenantes y que la inflamación no se elimine; con el tiempo, el estímulo crónico del

periodonto enfermo podría conducir a la generación de inflamación persistente de bajo grado que puede contribuir al proceso carcinogénico. (36,42)

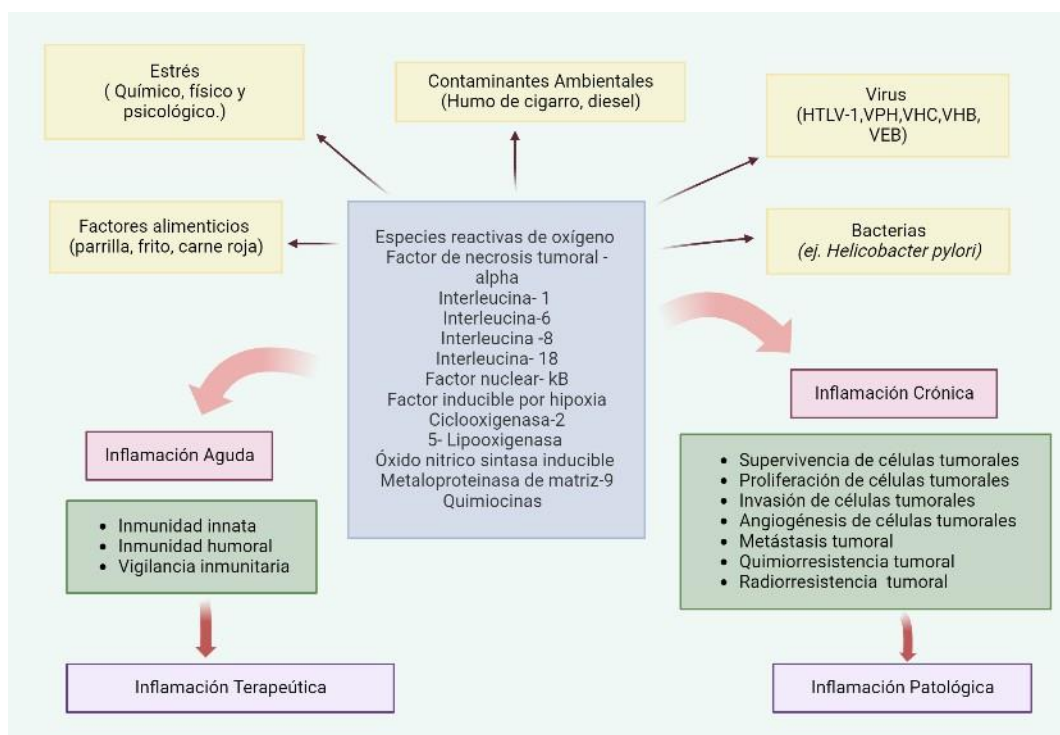


Figura 6 . Esquema diferentes caras de la inflamación y su papel en la tumorigénesis.

Tomado y modificado de (4) Creado con BioRender.

En los tejidos del periodonto, los monocitos/macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y mastocitos se encargan de sintetizar IL-1 β , que se encarga de la formación de osteoclastos y la reabsorción ósea, lo que conduce a cambios inflamatorios locales en el periodonto como respuesta a la activación por la influencia de LPS, de las paredes celulares de las bacterias Gram-negativas. La IL-1 β activa las células endoteliales para producir factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros factores proangiogénicos como TNF los cuáles proporcionan un microambiente inflamatorio para la angiogénesis y la progresión tumoral. El alto contenido de IL-1 β se asocia con la invasividad del tumor, la migración y un fenotipo tumoral más agresivo; Wang et al, lo relacionaron con una menor expresión de E-caderina, lo cual se correlaciona con trastornos de las funciones

celulares, inhibición del crecimiento, apoptosis, migración celular, detención del ciclo celular y diferenciación. Conduciendo a un carcinoma agresivo, mayor invasividad y baja supervivencia del paciente. Simultáneamente, IL-1 β induce MMP-9, que tiene un papel en la degradación de la matriz extracelular local y la invasión tumoral. Por lo que estas dos características producidas por IL-1 β son marcadores importantes de la transición de los tumores epiteliales de un estado benigno a uno invasivo. (2,41,47,50)

En modelos de metástasis en ratones, el tratamiento con un antagonista del receptor de IL-1 (que inhibe la acción de la IL-1) disminuyó significativamente el desarrollo tumoral, lo que sugiere que la producción local de esta citoquina ayuda al desarrollo de metástasis. Además, los ratones deficientes en IL-1 fueron resistentes al desarrollo de metástasis experimentales. La IL-1 es producida por células tumorales, estromales y endoteliales, y por las células inmunitarias infiltrantes del huésped. Debido a su naturaleza pleiotrópica, la IL-1 promueve el crecimiento tumoral y la metástasis de forma autocrina/paracrina. De acuerdo con Angst y colaboradores en el cáncer de páncreas, la IL-1 confiere quimiorresistencia a través de una regulación positiva de PGHS-2 y promueve la angiogénesis durante la progresión del tumor; grandes cantidades de IL-1 contribuyen a la inflamación relacionada con el cáncer y, por lo tanto, promueven el crecimiento y la invasividad del tumor. (4,47)

Otra citocina proinflamatoria importante es la IL-6, es producida por muchas células de los tejidos periodontales en respuesta a la estimulación bajo la influencia de LPS y citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF. La IL-6 induce la resorción ósea y estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, quimiocinas y PGE₂; también induce estrés oxidativo y puede provocar una acumulación transitoria de H₂O₂ en las mitocondrias y, en consecuencia, daño mitocondrial. La IL-6 también juega un papel importante en el proceso de invasión y metástasis al aumentar la expresión de MMPs. Además, esta citocina aumenta la expresión de varias moléculas de adhesión (ICAM) y

moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM), que causan la adhesión de las células tumorales a las células endoteliales y, por lo tanto, tienen un impacto en la propagación de los tumores. La mayoría de los genes a los que se dirige la IL-6 están implicados en la progresión del ciclo celular y la supresión de la apoptosis, IL-6, TNF- α o IFN- γ funcionan a través de la vía JAK/STAT esta activa NF- κ B y estimula la producción de TNF- α . La vía PI3K/Akt, por otro lado, está implicada en el aumento del ARNm de TLR4, en respuesta al LPS. Finalmente, la fosforilación de Akt y su consecuente activación induce NF- κ B, lo que aumenta la transcripción de genes antiapoptóticos. (2,4 41,47)

TNF- α . Es una citocina sintetizada por monocitos/macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, linfocitos y mastocitos, en respuesta a muchos factores, incluido el LPS bacteriano. Esta citocina es un mediador clave en la inflamación de igual manera funge un papel importante en eventos tempranos en tumores, regulando una cascada de citocinas, quimiocinas, adherencias, MMP y actividades proangiogénicas. El TNF- α induce fuertemente la producción de compuestos reactivos de oxígeno, leucotrienos, prostaglandinas y metaloproteinasas. (41)

El TNF- α , en dosis altas, se relacionan con la destrucción tumoral, la exposición a dosis bajas de esta molécula se relaciona con la promoción tumoral. Ejerce sus funciones biológicas mediante la activación de distintas vías de señalización, como el factor nuclear- κ B (NF- κ B) y la quinasa N-terminal c-Jun (JNK). NF- κ B es una importante señal de supervivencia celular que es antiapoptótica, mientras que la activación sostenida de JNK contribuye a la muerte celular; también posee la capacidad de inducir daños en el ADN mediante la producción de especies reactivas de oxígeno e influye en los procesos de motilidad e invasión mediante la inducción de la expresión de MMPs y la simulación de la producción de varios factores angiogénicos, como la interleucina-8, el VEGF y el factor básico de crecimiento de fibroblastos. Por lo tanto, el TNF- α puede ser una de las formas en que la inflamación actúa como promotor tumorgénico. (4,41,47)

Como se mencionó anteriormente la asociación del cáncer con la inflamación crónica está relacionada con vías intrínsecas y extrínsecas, ambas conducen a la activación de NF-κB y STAT-3; los factores de transcripción NF-κB activados constitutivamente se han asociado con varios aspectos de la tumorigénesis, incluida la promoción de la proliferación de células cancerosas, la prevención de la apoptosis y el aumento del potencial angiogénico y metastásico de un tumor. Mientras que la señalización de NF-κB contribuye tanto a la carcinogénesis impulsada por la inflamación como a la inmunidad antitumoral, STAT-3 induce inflamación que promueve el cáncer y restringe las respuestas inmunitarias antitumorales al contrarrestar la expresión inducida por NF-κB de citocinas Th1 antitumorales (IL -12, IFN-γ); además, STAT-3 también induce la expresión de mediadores tumorigénicos (citocinas, proangiogénicos y factores de crecimiento) y sus correspondientes receptores que a su vez activan un circuito inmunorregulador mediado por STAT-3 en el microambiente tumoral. Por lo tanto no solo promueve la inflamación relacionada con el cáncer, sino que también suprime las respuestas inmunitarias antitumorales, lo que da como resultado el mantenimiento y aumento de la inflamación asociada al tumor y promueve el crecimiento y la progresión del tumor. (**Figura 7**) (47,51)

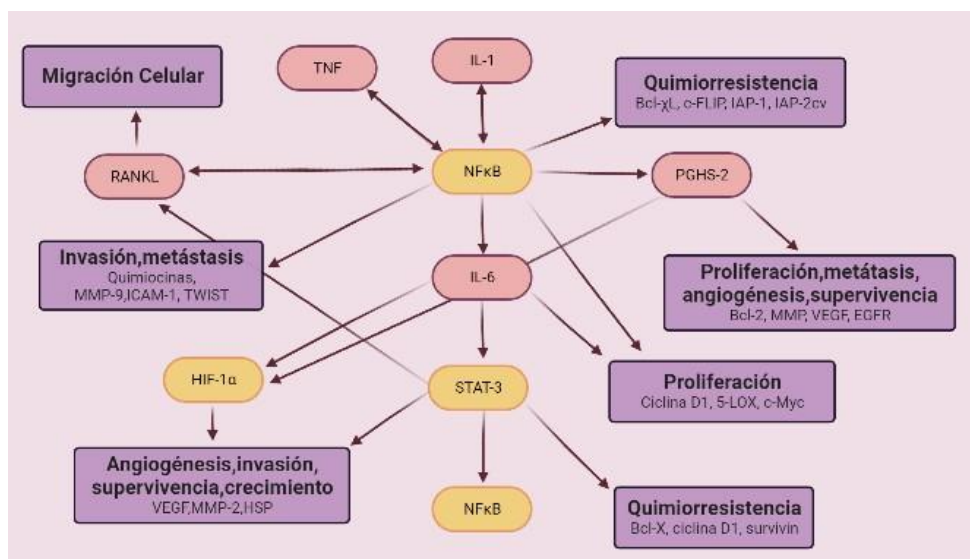


Figura 7 . Interacciones de mediadores inflamatorios en células tumorales. Tomado y modificado de (47) Creado con BioRender

6. CONCLUSIONES

Actualmente se presentan más casos de cáncer oral en pacientes de edades avanzadas y se ha observado también un incremento en el número de casos en pacientes jóvenes, lo cual podemos relacionar con el inicio a edades tempranas de consumo de tabaco, alcohol y actividad sexual y en algunos casos la poca o nula higiene oral, presentando también periodontitis provocando mayor riesgo de presentar cáncer al tener un efecto sinérgico entre los factores mencionados en esta revisión.

Al presentarse disbiosis en el periodonto claramente será acompañada de una respuesta inflamatoria cuya magnitud dependerá del sistema inmune del huésped, como se ha comentado anteriormente dicha respuesta provoca cambios en la estructura y función periodontal; así como también contribuyen a un estado de inflamación general.

Se ha demostrado que diversos periodontopatógenos aunados a los mediadores inflamatorios como TNF- α , NF- κ B, interleucinas, que son secretados en respuesta a la presencia a dichas bacterias, están directamente relacionados con el desarrollo, progresión y diseminación de cáncer oral, esto es importante de considerar ya que muchos de estos microorganismos han sido hallados en otros sitios del cuerpo que pueden estar presentando una neoplasia incipiente y que promuevan que esta se malignice.

Para finalizar, es importante continuar con investigaciones que aporten mayor información sobre la relación de ambas patologías y los mecanismos por los cuales se desarrolla y disemina el cáncer, ya que puede aportar información sobre posibles tratamientos para esta enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Costalonga, M., & Herzberg, M. C. (2014). The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology letters*, 162(2 Pt A), 22–38. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>
2. Hoare, A., Soto, C., Rojas-Celis, V., & Bravo, D. (2019). Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators of inflammation*, 2019, 1029857. <https://doi.org/10.1155/2019/1029857>
3. Montero, P. H., & Patel, S. G. (2015). Cancer of the oral cavity. *Surgical oncology clinics of North America*, 24(3), 491–508. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
4. Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*, 18(3), 121–126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
5. García-García V., Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2009 [citado 2022] ; 25(5): 239-248. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000500002&lng=es.
6. Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidransky. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics Head and Neck Tumours. 2022 Disponible en: <https://screening.iarc.fr/doc/BB9.pdf>
7. Rivera C. (2015). Essentials of oral cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 11884–11894. PMID: 26617944; PMCID: PMC4637760.
8. Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(4), 195–215. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.4.195>

9. Sen S, Sen S, Kumari MG, Khan S, Singh S. Oral Malignant Melanoma: A Case Report. *Prague Med Rep.* 2021;122(3):222-227. doi: 10.14712/23362936.2021.20. PMID: 34606435.
10. Mısır, A. F., Durmuşlar, M. C., Zerener, T., & Gün, B. D. (2016). Primary malignant melanoma. *Saudi medical journal*, 37(4), 446–449. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.4.15017>
11. Devaraju, R., Gantala, R., Aitha, H., & Gotoor, S. G. (2014). Mucoepidermoid carcinoma. *BMJ case reports*, 2014, bcr2013202776. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202776>
12. Gill S, Mohan A, Aggarwal S, Varshney A. Mucoepidermoid carcinoma of hard palate. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018 Jul-Sep;61(3):397-398. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_617_17. PMID: 30004063.
13. Astolfo MF, D'Antonio F, et al. Linfoma plasmablastico oral en un paciente pediátrico con virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso [Oral plasmablastic lymphoma in a human immunodeficiency virus positive child: a case report]. *Arch Argent Pediatr.* 2016 Apr;114(2):e95-9. Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.e95. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27079412.}
14. Zizzo M, Zanelli M, et al.. Oral plasmablastic lymphoma: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 25;99(39):e22335. doi: 10.1097/MD.00000000000022335. PMID: 32991445; PMCID: PMC7523795.
15. World health organization.(2022) Oral health [Internet] 2022 disponible en: Oral health (who.int).
16. Global Cancer Observatory. International agency for research on cancer. Esquema de incidencia de cáncer de labio y cavidad oral, en latinoamerica y el caribe, 2020. [Internet] 2022. Disponible en: Cancer Today (iarc.fr)
17. Sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales. Resultados 2020 del sistema de vigilancia epidemiológica de

patologías bucales [Internet] 2022 Disponible en: Informes SIVEPAB 2020 | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx (www.gob.mx)

18. Anantharaman, D., Marron, M., et al. (2011). Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral oncology*, 47(8), 725–731. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.05.004>
19. Raju, R., Oshima, M., Inoue, M., Morita, T., Huijiao, Y., Waskitho, A., Baba, O., Inoue, M., & Matsuka, Y. (2020). Three-dimensional periodontal tissue regeneration using a bone-ligament complex cell sheet. *Scientific reports*, 10(1), 1656. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58222-0>
20. Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40, 11–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x>
21. Chambrone, L., Ramos, U.D., Ayala Paz, C.A. (2015). Periodontal Anatomy and Its Role on the Treatment Planning of Aesthetic Areas. In: Chambrone, L. (eds) *Evidence-Based Periodontal and Peri-Implant Plastic Surgery*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13975-3_2
22. Caton, J. G., Armitage, G., et al. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
23. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. [Updated 2022 Aug 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>
24. Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of

- periodontal disease. *Periodontology* 2000, 64(1), 57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
25. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 22;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PMID: 28805207.
26. Chapple, I., Mealey, B. L., et.al. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions.0 *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S74–S84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
27. TaeHyun Kwon, Ira B. Lamster, Liran Levin, Current Concepts in the Management of Periodontitis, *International Dental Journal*.2021; 71 (6): 462-476,ISSN 0020-6539,<https://doi.org/10.1111/idj.12630>.
28. Sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales. 10 años vigilando la salud bucal de los mexicanos. 2015 [Internet] 2022 disponible en: SIVEPAB_10moaniv.pdf (salud.gob.mx)
29. Sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales. Resultados 2019 del sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales [Internet] 2022 Disponible en: Informes SIVEPAB 2019 | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx (www.gob.mx)
30. Sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales. Resultados 2018 del sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales [Internet] 2022 Disponible en: Informes SIVEPAB 2018 | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx (www.gob.mx)
31. Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., & Reynolds, E. C. (2020). The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Frontiers in immunology*, 11, 511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00511>
32. Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature*

- reviews. Microbiology, 16(12), 745–759.
<https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
33. Guilarte C, Perrone M. Bacterias Periodontopatógenas: Bacilos Anaerobios gran negativos como agentes Etiológicos de la Enfermedad Periodontal. Acta odontol. venez [Internet]. 2005 Mayo [citado 2022] ; 43(2): 198-204. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652005000200017&lng=es.
34. Sarkar, J., McHardy, I. H., Simanian, E. J., Shi, W., & Lux, R. (2014). Transcriptional responses of *Treponema denticola* to other oral bacterial species. PloS one, 9(2), e88361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088361>
35. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000. 2005;38:135-87. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x. PMID: 15853940.
36. Nwizu, N., Wactawski-Wende, J., & Genco, R. J. (2020). Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. Periodontology 2000, 83(1), 213–233.
37. Blanca R., Ibieta-Zarco, et al. Microbiota oral asociada al cáncer. J Cancerol.2019; 6:13-20 [Internet] 2022 Disponible en : http://www.journalofcancerology.com/pdf/joc_19_6_1_13-20.pdf
38. Botero JE. Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2009; 21(1): 122-128.[Internet] 2022 Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfoua/v21n1/v21n1a12.pdf>
39. Briceño, J., Cavagnola, D., Candia, J., Somarriva, C., Fernández, A. (2018). Influencia de la periodontitis en el carcinoma oral de células escamosas: revisión narrativa. Odontología Vital 29:69-76 [Internet] Disponible en:<https://www.scielo.sa.cr/pdf/odov/n29/1659-0775-odov-29-69.pdf>

40. Tuominen H., Rautava J. Oral Microbiota and Cancer Development. *Pathobiology* 2021;88:116–126 [Internet] 2022 Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000510979>
41. Karpiński T. M. (2019). Role of Oral Microbiota in Cancer Development. *Microorganisms*, 7(1), 20. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010020>
42. Irfan, M., Delgado, R., & Frias-Lopez, J. (2020). The Oral Microbiome and Cancer. *Frontiers in immunology*, 11, 591088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591088>
43. Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International dental journal*, 71(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
44. Karpiński T. M. (2019). Role of Oral Microbiota in Cancer Development. *Microorganisms*, 7(1), 20. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010020>
45. Corbella, S., Veronesi, P., Galimberti, V., Weinstein, R., Del Fabbro, M., & Francetti, L. (2018). Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PloS one*, 13(4), e0195683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195683>
46. McIlvanna, E., Linden, G. J., Craig, S. G., Lundy, F. T., & James, J. A. (2021). *Fusobacterium nucleatum* and oral cancer: a critical review. *BMC cancer*, 21(1), 1212. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08903-4>
47. Multhoff, G., Molls, M., & Radons, J. (2012). Chronic inflammation in cancer development. *Frontiers in immunology*, 2, 98. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00098>
48. Dres. J. Nicolás Fernández. Inflamación crónica, clave de la carcinogénesis. *Rev. Arg. de Urol. · Vol. 71 (4) 2006*. [Internet] 2022 Disponible en: <https://revistasau.org/index.php/revista/article/viewFile/3269/3213>
49. Feller L, Altini M, Lemmer J. Inflammation in the context of oral cancer. *Oral Oncol.* 2013 Sep;49(9):887-892. doi:

10.1016/j.oraloncology.2013.07.003. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23910564.

50. Carmi Y, Dotan S, Rider P, et al. The role of IL-1 β in the early tumor cell-induced angiogenic response. *J Immunol.* 2013 Apr 1;190(7):3500-9. doi: 10.4049/jimmunol.1202769. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23475218.

51. Yu, H., Pardoll, D., & Jove, R. (2009). STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nature reviews. Cancer*, 9(11), 798–809. <https://doi.org/10.1038/nrc2734>

52. <https://biorender.com/>

8. ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| Figura 1. Incidencia de cáncer de labio y cavidad oral, en latinoamerica y el caribe. | 16 |
| Figura 2. Ilustración esquemática de estructura periodontal. | 19 |
| Figura 3. Modelo de microbiología periodontal. | 25 |
| Figura 4. Mecanismos de respuesta del huésped de transformación celular inducida por bacterias periodontales. | 30 |
| Figura 5. Ilustración esquemática de asociación de periodontopatógenos con carcinomas extraorales. | 32 |
| Figura 6. Esquema diferentes caras de la inflamación y su papel en la tumorigénesis. | 35 |
| Figura 7. Interacciones de mediadores inflamatorios en células tumorales. | 38 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----------|
| Tabla 1. Distribución de las lesiones de mucosa bucal, México 2020. | 16 |
| Tabla 2. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantares. | 20 |
| Tabla 3. Recopilación de datos acerca del estado periodontal de población adulta en México (años 2018, 2019 y 2020). | 22 |
| Tabla 4. Recopilación de datos índice periodóntico comunitario periodontal de niños y adolescentes (años 2018, 2019 y 2020). | 23 |