



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**EVIDENCIA DE LA RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA ORAL CON
ENFERMEDADES SISTÉMICAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA.**

***EVIDENCE OF THE RELATION BETWEEN ORAL MICROBIOTA AND SYSTEMIC
DISEASES. SCOPING REVIEW.***

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca
como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título
de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: PAOLA GONZÁLEZ OSORIO
DANITZA OVALLE JIMÉNEZ
PROFESOR GUÍA: DRA. SONIA VÁSQUEZ IBARRA
PROFESOR CO-GUÍA: DR. MARCELO SÁNCHEZ ASTORGA
PROFESOR INFORMANTE: DRA. WENDY DONOSO**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

Nombre
SONIA VÁSQUEZ IBARRA
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=azm7oeMAAAAJ&hl=es
Correo electrónico
svasquez@utalca.cl
Nombre
MARCELO SÁNCHEZ ASTORGA
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=Zc2IECAAAAAAJ&hl=es
Correo electrónico
marsanchez@utalca.cl

DEDICATORIA

Dedicado a todas la personas que hicieron posible este trabajo, en especial a nuestras familias.

Paola González Osorio & Danitza Ovalle Jiménez

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, quien siempre creyó en mis capacidades para poder seguir adelante en la carrera, y quienes siempre tuvieron palabras de ánimo y de aliento, sobre todo en los momentos en que parecía que el desánimo y el cansancio se apoderaban de mí, gracias por su apoyo durante los años de mi formación académica.

Especiales agradecimientos a mi pareja, Rodrigo, quien me motiva todos los días a ser mejor. Gracias por apoyo y cariño.

A mis amigos, con quienes compartí la frustración y alegría del día a día, quienes se convirtieron en mi segunda familia, y con quienes viví infinidad de momentos. Las anécdotas con cada uno de ellos, las atesoro en el corazón

A Danitza, mi compañera en la autoría de esta memoria, y con quién forjé un vínculo cercano gracias a la realización de misma

Un agradecimiento especial a mis abuelos, Ema, Héctor, Margarita y Daniel, quienes siempre me han apoyado en este proceso y me dan fuerzas para no desistir.

Paola González Osorio

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores, Marcelo Sánchez y Sonia Vásquez, quienes estuvieron en todo momento, entregándonos su apoyo y conocimiento, para dar lo mejor de nosotras en este trabajo. En especial a Dr. Sánchez, quien no solo ha estado presente en este proceso, sino, que en la gran mayoría de mis años universitarios, volviéndose una persona muy importante para mí.

A mis padres, que siempre me han acompañado y apoyado en los mejores y peores momentos de mi vida y carrera, dándome las fuerzas para dar lo mejor de mí, lograr el éxito y convertirme en la persona que soy.

El apoyo incondicional de mi pololo Bruno, quién siempre me hace ver lo mejor de mí, y me impulsa a ser aún mejor.

Mi compañera de memoria, Paola, quién fue mi punto de equilibrio durante el desarrollo de este trabajo, con quien nos apoyamos en nuestros momentos de estrés y a la vez disfrutando de nuestros logros colaterales de este trabajo.

Agradecer a mi abuelita Luisa, que siempre ha estado a mi lado, dándome su amor y cariño incondicional.

Por último, agradecer a todas esas personas, que han confiado en mí y me han entregado alguna palabra de aliento, cariño y apoyo. Sobre todo a mis amigas, Victoria, Mónica, Angela y Mariela.

Danitza Ovalle Jiménez

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1. Palabras clave	3
2. ABSTRACT	4
2.1. Keywords	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. MÉTODOS.....	7
4.1. Diseño general	7
4.2. Fuentes de información	7
4.3. Estrategia de búsqueda	7
4.4. Criterios de selección	7
4.4.1. Criterios de inclusión.....	7
4.4.2. Criterios de exclusión	8
4.5. Selección de artículos	8
4.5.1. Análisis de título.....	8
4.5.2. Análisis de resumen	8
4.5.3. Análisis de texto completo.....	9
4.6. Recolección de datos	9
4.6.1. Registro de artículos incluidos	9
4.6.2. Análisis bibliométrico.....	9
4.6.3. Análisis de validez de la calidad de los estudios seleccionados.....	10
4.6.4. Análisis de variables en estudio	11
5. RESULTADOS	12
5.1. Resultados de la búsqueda	12
5.2. Registro de artículos incluidos	13
5.3. Análisis bibliométrico.....	16
5.4. Análisis de validez interna.....	16
5.5. Análisis de variables.....	16
5.5.1. A.- Análisis general, del conjunto de los 75 artículos seleccionados	17
5.5.2. B.- Análisis particular, según su distribución por familias	19

6. DISCUSIÓN.....23

7. REFERENCIAS.....26

1. RESUMEN

La microbiota oral, conjunto de microorganismos que cohabitan en simbiosis en nuestra cavidad oral, es una de las más variadas del cuerpo humano y en procesos de disbiosis expulsan al torrente sanguíneo sustancias nocivas, lo que generaría enfermedades. A pesar de encontrarse en la literatura estudios que relacionan microbiota y enfermedades sistémicas, lo hacen por enfermedad particular. No existe un estudio que recoja la evidencia existente que relacione a la microbiota oral con un conjunto mayor y más amplio las enfermedades sistémicas e indague en su impacto y significancia. **Objetivo:** Analizar la evidencia que existe en la literatura, entre los años 2015 a julio del 2020, que relacione la microbiota oral y el conjunto de enfermedades sistémicas. **Métodos:** Las bases de datos utilizadas fueron SCOPUS y PubMed. Se incluyeron artículos que relacionaron la microbiota oral con enfermedades sistémicas particulares, en estudios observacionales en humanos y cuyo análisis de muestra haya sido la secuenciación del gen 16 rRNA/rDNA. **Resultados:** 75 artículos cumplieron con los criterios de inclusión, 96% de los artículos presentaba una alta calidad de validez interna, pertenecían a revistas de alta calidad y fueron agrupadas en 7 familias, de acuerdo a la naturaleza de la enfermedad estudiada. Un importante número de artículos presentaron un alto porcentaje de evidencia estadísticamente significativa. Las patologías más estudiadas fueron las de origen inmunológico y neoplásico. **Conclusión:** Del total de estudios, el 89.3% tiene un nivel de significancia estadística <0.05 , lo que demuestra una clara diferencia entre la microbiota oral de pacientes sanos y pacientes con enfermedades sistémicas.

1.1. Palabras clave

Microbiota, Microbiota oral, Enfermedades sistémicas, Disbiosis.

2. ABSTRACT

The microbiota is a group of microorganisms that coexist in symbiosis in the oral cavity, is one of the most varied in the human body and in dysbiosis processes they expel harmful substances into the bloodstream, which would generate diseases. Despite finding in the literature studies that relate microbiota and systemic diseases, they do so due to a particular disease. There is no study that collects the existing evidence that relates the oral microbiota with a larger and broader set of systemic diseases and investigates its impact and significance. **Objective:** To analyze the evidence that exists in the literature, between the years 2015 to July 2020, that relates the oral microbiota and the set of systemic diseases. **Methods:** The databases used were SCOPUS and PubMed. Articles were included that related the oral microbiota with particular systemic diseases, in observational studies in humans and whose sample analysis was the 16 rRNA / rDNA gene sequencing. **Results:** 75 articles met the inclusion criteria, belonged to high-quality journals and were grouped into 7 families, according to the nature of the disease studied. A significant number of articles presented a high percentage of statistically significant evidence. The most studied pathologies were those of immunological and neoplastic origin. **Conclusion:** Of the total number of studies, 89.3% have a statistical significance level <0.05 , which shows a clear difference between the oral microbiota of healthy patients and patients with systemic diseases.

2.1. Keywords

Microbiota, Oral microbiota, Systemic diseases, Dysbiosis.

3. INTRODUCCIÓN

La microbiota, es un conjunto de microorganismos presentes en un mismo hábitat y/o nicho ecológico (1). Nuestro cuerpo está colonizado por la microbiota normal, la cual está presente en cada resquicio de la vida humana, afectando cada aspecto de la misma. El estudio de los microorganismos data del año 1675 en que Anton Van Leewenhoek examinó una gota de agua donde pululaba una asombrosa variedad de pequeñas criaturas a las que denominó “animalículos”. En 1683 descubre las bacterias, por lo que se considera el “padre de la Microbiología”. Simultáneamente, el inglés Robert Hooke, describió los hongos (1667), y descubrió la estructura celular de las plantas (1665), acuñando el término célula. Años después Pasteur y Koch consiguen cultivar los primeros microorganismos, perfeccionándose estas técnicas con el tiempo, hasta que hoy en día se cuenta con detallada información respecto a su fisiología, genética y bioquímica (2).

Los seres humanos somos supraorganismos compuestos por células propias y por células microbianas, en una relación de 1:1, muy por debajo de la relación 1:10, que se creyó por muchos años (3). Estos microorganismos habitan en nuestra piel, cavidad oral, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, tracto urinario, tracto reproductor, etc. (4). En situación de normalidad estos contribuyen a mantener la salud del huésped evitando la colonización de agentes patógenos externos, manteniendo la homeostasis y modulando la respuesta del sistema inmune (5), convirtiéndose en un elemento esencial para nuestro organismo.

La cavidad oral ha sido considerada como la segunda microbiota más compleja e importante del cuerpo humano, con más de 700 especies, solo detrás del colon. La microbiota oral es diversa, e incluye bacterias, hongos, virus, y protozoos (5-7), y varía entre individuos sanos según edad, dieta, educación, higiene, entre otros factores (2). Además, cumple diferentes roles como, digestión, inmunidad, síntesis de vitaminas y proveer de resistencia a la colonización de patógenos (4). La cavidad oral presenta diferentes nichos o hábitats ecológicos como son la saliva, la mucosa bucal, encía queratinizada, paladar, tonsilas, tráquea, dorso de la lengua, superficie dental y subgingival. Es, en estos lugares, y dadas sus condiciones peculiares, que proliferan en distinta medida microorganismos simbiotes (6).

La mayoría de los hábitats son dominados por *Streptococos*, y estos son seguidos en abundancia por *Haemophilus* en la mucosa bucal, *Actinomyces* en la placa supragingival y *Prevotella* en la placa subgingival (2). En condiciones de salud u homeostasis, dichas interacciones son beneficiosas, pero cuando se rompe el equilibrio del ecosistema oral, se produce disbiosis, esto permite que las bacterias que promueven enfermedades se manifiesten (8). Esta disbiosis oral, interviene en procesos sistémicos debido a la respuesta inflamatoria que genera, al paso de los propios microorganismos y sus productos metabólicos al torrente sanguíneo. De ahí que su actividad se relacione con enfermedades inmunes, neoplásicas, endocrinas, neurológicas, digestivas, cardiovasculares, entre otras (6).

Para poder estudiar a la microbiota se ha requerido de nuevos métodos de análisis, pues las técnicas convencionales como el cultivo, presenta algunas dificultades, principalmente el tiempo de requerimiento para el crecimiento de las colonias bacterianas y crear el ambiente ideal para la colonización. Esto muchas veces lleva un largo periodo de tiempo e incluso a la imposibilidad de obtener resultados (9). En la actualidad, se utiliza la Reacción en Cadena de la Polimerasa (su sigla en inglés PCR), la cual puede descifrar e identificar genes y por ende especies, parentescos, etc. Una de las secuencias de genes más utilizada para la identificación bacteriana es el gen 16s rRNA/DNA, pudiendo ser utilizada una secuencia parcial o completa de este gen. Luego de obtenida se lleva a una base de datos, en la que se comparan los resultados para analizar con qué cepa y/o especie hay un mayor grado de semejanza (10).

Gracias a estas nuevas tecnologías que permiten un estudio más exhaustivo de los tipos de microbiota y al papel que ha tomado ésta en el desarrollo de enfermedades, es que se ha visto un aumento en la investigación durante los últimos cinco años y se ha llegado a considerar una herramienta de prevención, diagnóstico y control de enfermedades (11, 12).

En la literatura científica, se ha estudiado de manera más exhaustiva, la relación entre la microbiota y algunas patologías sistémicas particulares, no así, una relación más general con un conjunto mayor de enfermedades. En el presente trabajo estudiaremos el nivel de significancia estadística existente, entre microbiota oral y tipos o familias de enfermedades sistémicas, a través, de la revisión de la literatura científica desde el año 2015 a julio del 2020.

4. MÉTODOS

4.1. Diseño general

Se realizó un Scoping Review de acuerdo al protocolo PRISMA-ScR, para la presentación de informes transparentes. Adjuntamos link:

<http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews>

4.2. Fuentes de información

Las bases de datos utilizadas para la obtención de artículos fueron PubMed y Scopus, a las cuales se ingresó a través del buscador metacatálogo PRIMO del sistema de bibliotecas de la página web de la Universidad de Talca. La búsqueda se inició el día 22 de marzo y se actualizó el día 23 de julio del 2020, siendo esta realizada por dos de sus autores (P.G. y D.O.)

4.3. Estrategia de búsqueda

Se probaron dos tipos de búsqueda, eligiendo la combinación “oral microbiota”, la cual, aunque más amplia, nos permitió incluir la mayor cantidad de artículos seleccionables.

Tabla N°1: Estrategia de búsqueda 2. Único término de texto libre

Término de texto libre
Oral Microbiota

4.4. Criterios de selección

4.4.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos con formato texto completo, sin restricción de idioma, fecha de publicación a partir del año 2015. Los tipos de artículos incluidos corresponden a estudios observacionales en humanos con casos y controles, en los cuales se relaciona las características de la microbiota oral con alguna enfermedad sistémica, donde los

microorganismos fueron obtenidos a través de una muestra salival, enjuague bucal o hisopos bucales, ya que representa a toda la cavidad oral, y donde se utilizó como método de análisis, la secuenciación del gen 16s rRNA/DNA.

4.4.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron todas las revisiones, estudios exclusivos de microbiota/patógenos periodontal, artículo en revista con índice de impacto igual a 4 (Q4) y artículos que no indicaran el valor de significancia estadística (valor p).

4.5. Selección de artículos

La selección de artículos se realizó de manera independiente por ambos investigadores. En una primera instancia según el contenido de título y resumen mediante la estrategia de búsqueda descrita (sección 4.3) en las bases de datos mencionadas anteriormente (sección 4.2). En una segunda instancia se realizó un análisis de texto completo. Los dos evaluadores aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. En caso de diferencias, se discutió entre ambos, hasta llegar a consenso.

4.5.1. Análisis de título

En la etapa de análisis de título, el artículo se seleccionaba si contenían alguna de las siguientes características:

1. Relación de microbiota oral con enfermedades sistémicas
2. Relación microbiota oral con alguna familia de enfermedad
3. Relación de microbiota oral con alguna enfermedad específica

4.5.2. Análisis de resumen

En esta parte sólo se aplicaron los criterios de exclusión correspondiente a artículo tipo revisión narrativa y aquellos que se referían a microbiota periodontal o algún

microorganismo específico. Los demás criterios de exclusión no califican para ser aplicados en esta etapa.

Los artículos clasificados se registraron en un documento Word, para posteriormente realizar el análisis de texto completo y tener un registro del número de artículos obtenidos.

4.5.3. Análisis de texto completo

En la etapa de análisis de texto completo, se aplicaron todos los criterios de exclusión. Dando como resultado el número definitivo de artículos seleccionados para esta revisión.

4.6. Recolección de datos

Los datos fueron registrados en las siguientes tablas, para su posterior análisis.

4.6.1. Registro de artículos incluidos

Se registrarán los datos más relevantes de cada artículo, para posteriormente ser analizados.

Tabla N°2: Artículos incluidos.

Título	Autor	Año	País	Quartil	Tamaño muestral (n)	Valor p

4.6.2. Análisis bibliométrico

Se realizará resumen de variables bibliométricas generales. Los datos registrados corresponden, al “año”, para comprobar que los estudios pertenecían a los últimos 5 años, al “país”, para saber en dónde se concentra la mayor cantidad de investigación de este tema, al “cuartil”, lo que nos indica la calidad de las revistas de procedencia de los artículos incluidos, para validar los resultados de nuestro estudio.

Tabla N°3: Análisis bibliométrico

Año	País	Quartil

4.6.3. Análisis de validez de la calidad de los estudios seleccionados

Se realiza tabla de validez interna para verificar la calidad de la metodología desarrollada en los estudios. Para ello se realizó una modificación del protocolo de calidad propuesto en el artículo de “Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología” (13) .

Tabla N°4: Análisis de validez de la calidad de los estudios seleccionados

Dimensión	Preguntas	El ítem se logra					
		MB	B	R	M	NI	NA
A.- Participantes	1. Los criterios de selección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio						
	2. Se hizo una estimación del tamaño, el nivel de confianza o la potencia estadística de la muestra para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio						
B.- Comparación entre grupos	3. Las poblaciones de origen de los participantes de cada grupo son semejantes. Según la selección, ambas poblaciones tienen características similares, de tal manera que sean comparables en todo, excepto en el factor de estudio o de clasificación en uno u otro grupo						
	4. Se utilizaron las mismas estrategias y técnicas de medición en todos los grupos y se midieron las mismas variables en todos los grupos						
C.- Definición y medición de las variables principales	5. Los instrumentos de medición de las variables principales tienen validez y fiabilidad conocidas y adecuadas (se citan estudios que lo analizaron) se han adaptado culturalmente si las versiones originales provienen de lugares con lenguas o culturas diferentes (se citan los estudios que lo hicieron)						
	6. Las técnicas de medición y recolección de las variables principales se describen suficientemente, son adecuadas y –si aplica– son las mismas para los grupos. Considerar la posibilidad de sesgos de memoria (alguno de los grupos puede recordar mejor algo del pasado) o del entrevistador (por conocimiento de la exposición/intervención o del problema de salud). Considerar si quienes recogieron la información fueron entrenados cuando fuera necesario. Contemplar si hubo control de calidad de los datos primarios						
D.- Análisis estadístico y confusión	7. Se especifican las pruebas estadísticas utilizadas y son adecuadas.						
Valoración Sumaria		Alta	Media	Baja			

MB: muy bien. B: bien. R: regular. M: mal. NI: no informa. NA: no aplicable.

4.6.4. Análisis de variables en estudio

Las variables se analizarán primero, en términos generales, y luego por cada familia. Los datos registrados corresponden, al “cuartil”, lo que se nos indica la calidad del artículo, el “tamaño muestral (n)”, ya que a mayor número de la muestra es más probable su extrapolación a otras poblaciones, al “valor p”, nos indica las diferencias estadísticas significativas entre pacientes controles y enfermos. Estos se registrarán en las siguientes tablas:

Tabla N°5: Análisis general de variables, que incluye a la totalidad de los artículos

Familia	N° artículos	Quartil	Tamaño muestral (n)	Valor p

Tabla N°6: Análisis de variables, distribuidos por familia (según corresponda)

Enfermedad	Autor, año	Quartil	Tamaño de muestra (n)	Valor p

5. RESULTADOS

5.1. Resultados de la búsqueda

Se obtuvo un total de 8.179 artículos, incluyendo ambos Metabuscadores, de los cuales 187 cumplieron con los criterios de búsqueda. Luego, al evaluar el contenido de dichos artículos por texto completo, se obtuvo un total de 75, los cuales fueron incluidos en este trabajo.

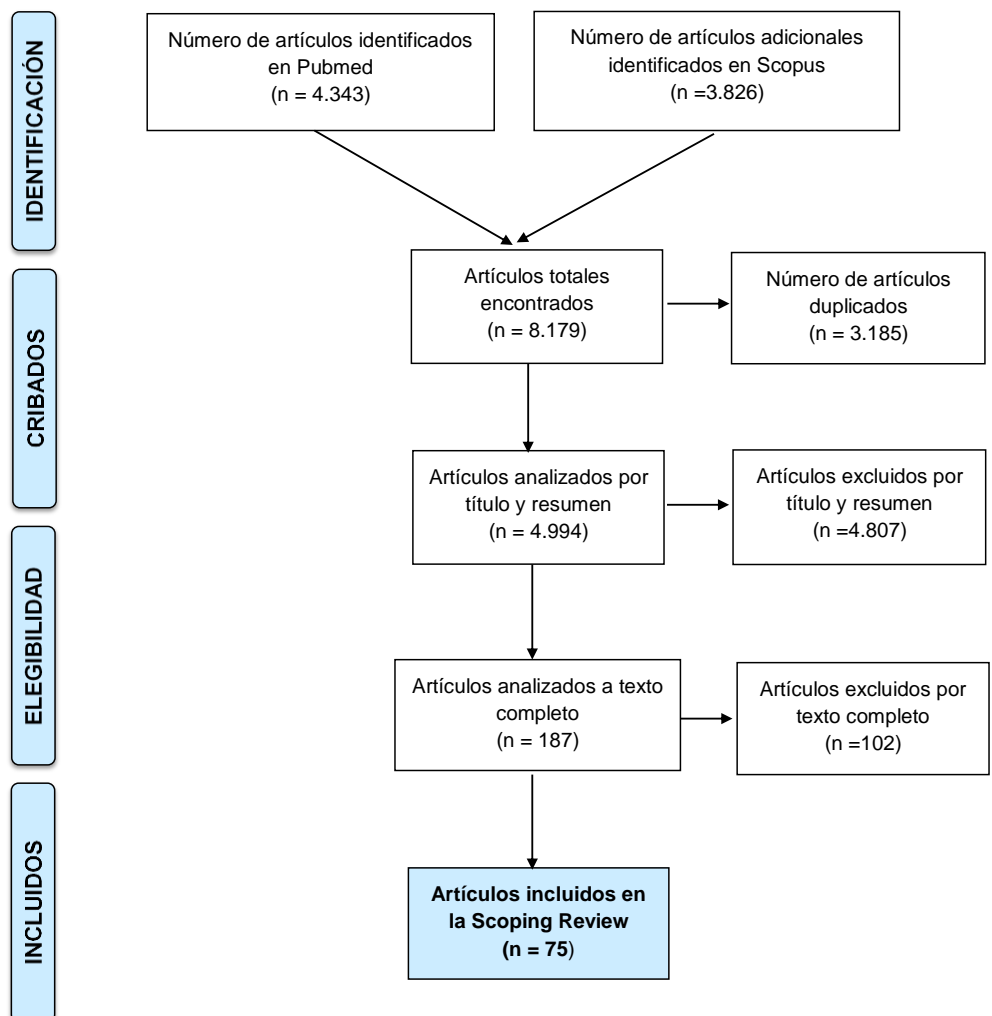


Figura N°1: Diagrama de flujo.

Los principales motivos de exclusión de los artículos en las etapas de análisis de título, resumen y texto completo se deben a que los estudios son revisiones narrativas, se centran en investigar la relación de microorganismos periodontales u otros particulares con enfermedades sistémicas, las revistas de publicación tienen un impacto de 4 (Q4) y finalmente, porque no se especifica el nivel de significancia estadística (valor p).

Los resultados se analizarán siguiendo el siguiente orden:

- 1.- Análisis bibliométrico.
- 2.- Resultado general de los 75 artículos.
- 3.- Resultado por cada familia.

5.2. Registro de artículos incluidos

Se registraron los datos generales de los 75 artículos seleccionados; título, autor, año, país, cuartil, número de sujetos en estudio y nivel de significancia estadística (valor p), obtenido en cada uno de ellos, como nos muestra la tabla siguiente:

Tabla N°7: Artículos incluidos:

Título	Autor	Año	País	Quartil	n	Vp
1-Dysbiotic oral microbiota and infected salivary glands in Sjögren's syndrome.	Alam, J (14)	2020	Corea del Sur	Q1	25	0.001
2-Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis.	Belstrøm, D (15)	2020	Dinamarca	Q1	27	<0.0001
3-Dysbiosis of oral microbiota is associated with systemic lupus erythematosus.	Li, BZ (16)	2020	China	Q2	20	<0.05
4-Analysis of by High-Throughput Sequencing: Helicobacter Pylori Infection and Salivary Microbiome.	Ji, Y (17)	2020	China	Q1	34	0.033
5-Local oral and nasal microbiome diversity in age-related macular degeneration.	Rullo, J (18)	2020	Canadá	Q1	13	<0.001
6-Gestational diabetes and the human salivary microbiota: a longitudinal study during pregnancy and postpartum.	Crusell, MKW (19)	2020	Dinamarca	Q1	50	0.001
7-Shifts in the bacterial community of saliva give insights on the relationship between obesity and oral microbiota in adolescents	de Andrade, PAM (20)	2020	Brasil	Q2	30	<0.05
8-Dysbiosis of the Oral Ecosystem in Severe Congenital Neutropenia Patients	Zaura, E (21)	2020	Turquía	Q2	22	0.001
9-Alterations of salivary microbial community associated with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients	Panda, M (22)	2020	India	Q2	15	<0.05
10-Immune status, and not HIV infection or exposure, drives the development of the oral microbiota	Coker, MO (23)	2020	USA	Q1	286	0.04
11-The oral microbiome profile and biomarker in Chinese type 2 diabetes mellitus patients	Chen, B (24)	2020	China	Q2	442	<0.0001
12-Children with autism spectrum disorder: Pilot studies examining the salivary microbiome and implications for gut metabolism and social behavior	Forsyth, A (25)	2020	USA	Q2	21	<0.05
13-Comparison of the Microbiota and Inorganic Anion Content in the Saliva of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-Free Individuals	Ziganshina, EE (26)	2020	Rusia	Q2	26	<0.05

14-Periodontal Health and Oral Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis.	Eriksson, K (27)	2019	Suecia	Q1	40	<0.05
15-Oral health and plaque microbial profile in juvenile idiopathic arthritis.	Grevich, S (28)	2019	USA	Q2	85	0.5
16-Evaluation of cutaneous, oral and intestinal microbiota in patients affected by pemphigus and bullous pemphigoid: A pilot study.	Scaglione, GL (29)	2019	Italia	Q2	12	0.112
17-Oral microbial dysbiosis in patients with Kostmann syndrome.	Topcuoglu, N (30)	2019	Turquía	Q2	9	0.05
18-Dysbiosis of oral microbiota in palmoplantar pustulosis patients.	Kouno, M (31)	2019	Japón	Q1	12	0.05
19-Oral microbiota dysbiosis and its association with Henoch-Schönlein Purpura in children.	Chen, B (32)	2019	China	Q2	98	0.0001
20-Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis.	Tong, Z (33)	2019	China	Q1	27	<0.05
21-Oral microbial community composition is associated with pancreatic cancer: A case-control study in Iran.	Vogtmann, E (34)	2019	USA	Q1	273	0.0001
22-Variations in Oral Microbiota Composition Are Associated With a Risk of Throat Cancer.	Wang, L (35)	2019	China	Q1	32	0.016
23-Oral Microbiome in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.	Wang, Q (36)	2019	China	Q1	20	> 0.05
24-Characteristics of the Salivary Microbiota in Patients With Various Digestive Tract Cancers.	Kageyama, S (37)	2019	Japón	Q1	59	0.72
25-Salivary Microbial Dysbiosis is Associated with Systemic Inflammatory Markers and Predicted Oral Metabolites in Non-Small Cell Lung Cancer Patients.	Zhang, W (38)	2019	China	Q2	39	0.012
26-Streptococcus Salivarius: A Potential Salivary Biomarker for Orofacial Granulomatosis and Crohn's Disease?	Goel, RM (39)	2019	Reino Unido	Q1	137	0.006
27-Significant effect of HIV/HAART on oral microbiota using multivariate analysis.	Griffen, AL (40)	2019	USA	Q1	252	0.023
28-Alterations in Oral Microbiota in HIV are Related to Decreased Pulmonary Function.	Yang, L (41)	2019	USA	Q1	75	0.011
29-Differential Intestinal and Oral Microbiota Features Associated with Gestational Diabetes and Maternal Inflammation.	Xu, Y (42)	2019	China	Q1	30	0.039
30-Relative reduction of biological and phylogenetic diversity of the oral microbiota of diabetes and pre-diabetes patients.	Saeb, ATM (43)	2019	Arabia Saudita	Q2	15	<0.001
31-Association of the oral microbiome with the progression of impaired fasting glucose in a Chinese elderly population.	Wang, RR (44)	2019	China	Q1	74	0.014
32-Analysis of Salivary Microbiome in Patients with Alzheimer's Disease.	Liu, XX (45)	2019	China	Q1	39	<0.05
33-New and Preliminary Evidence on Altered Oral and Gut Microbiota in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD Diagnosis and Subtyping Based on Microbial Biomarkers.	Kong, X (46)	2019	USA	Q1	20	<0.05
34-The oral microbiome of early stage Parkinson's disease and its relationship with functional measures of motor and non-motor function.	Mihaila, D (47)	2019	USA	Q1	48	0.0081
35-Associations of the Oral Microbiota with Obesity and Menarche in Inner City Girls	Mervish, NA (48)	2019	USA	Q2	25	0.08
36-The Initial Oral Microbiota of Neonates Among Subjects With Gestational Diabetes Mellitus	He, Z (49)	2019	China	Q1	20	<0.05
37-A preliminary study of microbiota diversity in saliva and bronchoalveolar lavage fluid from patients with primary bronchogenic carcinoma	Wang, K (50)	2019	China	Q2	51	0.001
38-Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening.	Chen, B (51)	2018	China	Q1	110	<0.05
39-Oral microbial flora of patients with Sicca syndrome.	Zhou, S (52)	2018	china	Q3	9	<0.05
40-Dysbiosis of oral microbiota and its association with salivary immunological biomarkers in autoimmune liver disease.	Abe, K (53)	2018	Japón	Q1	56	<0.05
41-Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development.	Dzidic, M (54)	2018	Suecia	Q1	47	0.037
42-Oral microbiota in autoimmune polyendocrine syndrome type 1.	Bruserud, Ø (55)	2018	Noruega	Q1	10	<0.036
43-Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study.	Fan, X (56)	2018	USA	Q1	361	0.49
44-Prospective study of oral microbiome and colorectal cancer risk in low-income and African American populations.	Yang, Y (57)	2018	USA	Q3	231	<0.05
45-The Performance of an Oral Microbiome Biomarker Panel in Predicting Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers.	Lim, Y (58)	2018	Australia	Q1	52	<0.05
46-Analysis of Oral Microbiota Revealed High Abundance of Prevotella Intermedia in Gout Patients.	Liu, J (59)	2018	China	Q2	12	<0.001

47-Alterations in the oral microbiome in HIV-infected participants after antiretroviral therapy administration are influenced by immune status.	Presti, RM (60)	2018	USA	Q1	35	0.0007
48-Oral microbiome activity in children with autism spectrum disorder.	Hicks, SD (61)	2018	USA	Q1	180	0.02
49-Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls.	Qiao, Y (62)	2018	China	Q1	32	<0.05
50-Child Weight Gain Trajectories Linked To Oral Microbiota Composition	Craig, SJC (63)	2018	USA	Q1	226	<0.05
51-Oral microbiota in youth with perinatally acquired HIV infection	Starr, JR (64)	2018	EEUU	Q2	154	0.002
52-Dysbiosis and ecotypes of the salivary microbiome associated with inflammatory bowel diseases and the assistance in diagnosis of diseases using oral bacterial profiles	Xun, Z (65)	2018	China	Q1	67	0.03
53-A screening method for gastric cancer by oral microbiome detection	Sun, JH (66)	2018	China	Q1	37	0.0023
54-The microbiome in PTEN hamartoma tumor syndrome	Byrd, V (67)	2018	Inglaterra	Q1	32	0.03
55-Dysbiosis of the Salivary Microbiome Is Associated With Non-smoking Female Lung Cancer and Correlated With Immunocytochemistry Markers	Yang, J (68)	2018	China	Q2	75	<0.05
56-Dysbiosis of the buccal mucosa microbiome in primary Sjögren's syndrome patients	van del Meulen, TA (69)	2018	Países Bajos	Q1	37	0.001
57-Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study.	de Groot, PF (70)	2017	USA	Q1	53	<0.05
58-Characterizations of oral microbiota in elderly nursing home residents with diabetes.	Ogawa, T (71)	2017	Japón	Q3	15	<0.05
59-The oral microbiota in patients with pancreatic cancer, patients with IPMNs, and controls: a pilot study.	Olson, SH (72)	2017	USA	Q2	40	0.05
60-Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients with Colorectal Cancer: A Pilot Study.	Russo, E (73)	2017	Italia	Q1	10	0.176
61-The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive.	Flemer, B (74)	2017	Irlanda	Q1	99	<0.05
62-Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer.	Börnigen, D (75)	2017	USA	Q1	121	<0.05
63-The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study.	Wolf, A (76)	2017	Austria	Q1	11	<0.05
64-Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers.	Peters BA(77)	2017	USA	Q1	81	<0.05
65-A Pilot Study to Evaluate the Oral Microbiome and Dental Health in Primary Open-Angle Glaucoma.	Polla, D (78)	2017	USA	Q2	119	<0.03
66-Location-Specific Oral Microbiome Possesses Features Associated With CKD.	Hu, J (79)	2017	USA	Q2	18	<0.014
67-Association of oral microbiome with type 2 diabetes risk.	Long, J (80)	2017	USA	Q2	98	<0.05
68-Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease.	Pereira, PAB (81)	2017	Finlandia	Q1	72	0.0138
69-A preliminary study of the oral microbiota in Chinese patients with Sjögren's syndrome.	Li, M (82)	2016	China	Q1	10	0.02
70-Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma.	Lu, H (83)	2016	China	Q1	35	<0.05
71-The Microbiome of the Oral Mucosa in Irritable Bowel Syndrome.	Fourie, NH (84)	2016	USA	Q1	20	0.0002
72-Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behçet's disease	Coit, P (85)	2016	EEUU	Q2	24	0.02
73-Microbiological and bioinformatics analysis of primary Sjögren's syndrome patients with normal salivation	Siddiqui, H (86)	2016	Noruega	Q2	9	≤0.05
74-Alterations of the Subgingival Microbiota in Pediatric Crohn's Disease Studied Longitudinally in Discovery and Validation Cohorts.	Kelsen, J (87)	2015	USA	Q1	35	<0.001
75-Multicenter comparison of lung and oral microbiomes of HIV-infected and HIV-uninfected individuals	Beck, JM (88)	2015	EEUU	Q1	56	0.04

5.3. Análisis bibliométrico

Se registraron los indicadores bibliométricos generales: año, país y quartil.

Tabla N°8: Resumen análisis bibliométrico:

Año	País	Quartil
2015 = 02 artículo	34,6% = EE.UU	62.6%= Revistas Q1
2016 = 05 artículos	33.3% = China	96% = Revistas Q1+ Q2
2017 = 11 artículos	32% = Resto de países	100%= Revistas Q1+ Q2 + Q3
2018 = 19 artículos		
2019 = 25 artículos		
2020 = 13 artículos al mes de julio		

Se aprecia un aumento sostenido de la investigación en el área, con un notorio incremento en el año 2019. Los países con mayor publicación son China y EE.UU, sumando el 67.9% de la investigación. El 62.6% de los artículos seleccionados corresponden a las revistas de mayor impacto en su área (Q1), lo que anticipa resultados confiables.

5.4. Análisis de validez interna

Luego de realizado el análisis de validez interna, aplicado a la totalidad de los artículos, se determina que 72 de ellos (96%) posee una alta calidad metodológica y solo 3 (4%), presentaron mediana calidad.

5.5. Análisis de variables

El objetivo de nuestra investigación es conocer el nivel de significancia estadística existente entre la microbiota oral y tipos o familias de enfermedades sistémicas. Para ello, se analizó la información en dos etapas:

- A.- Análisis general, del conjunto de los 75 artículos seleccionados.
- B.- Análisis particular, según su distribución por familias.

5.5.1. A.- Análisis general, del conjunto de los 75 artículos seleccionados

Aquí se recopiló la información registrada en la totalidad de los artículos, agrupados por familia.

Tabla N°9: Resultados generales del total de los artículos

Familia	N° Artículos	Quartil	Tamaño muestral expresada en mediana	% diferencia estadísticamente significativo
Immunológicas	27	Q1= 66.6% Q2= 29.6% Q3= 3.70%	35	85.18% p< 0.05
Neoplásicas	20	Q1= 70% Q2= 25% Q3= 5%	46	80% p< 0.05
Metabólicas	11	Q1= 45.5% Q2= 45.5% Q3= 9.1%	30	100% p< 0.05
Neurológicas	7	Q1= 85.7% Q2= 14.2%	39	100% p< 0.05
Digestivas	6	Q1= 83.3% Q2= 16.6%	35	100% p< 0.05
Oftalmológicas	2	Q1= 50% Q2= 50%	66	100% p< 0.05
Renales	2	Q2= 100%	15	100% p< 0.05

La síntesis de la tabla nos indica que:

- El total de 75 artículos, se distribuyeron en 7 familias de enfermedades, según su etiopatogenia, órgano afectado o consecuencia metabólica
- El promedio de artículos incluidos por familia fue de 11 artículos. La familia de enfermedades inmunológicas fue la que tuvo mayor cantidad de artículos incluidos, con un total de 27, seguida de familia neoplásica con 20.
- Debido a la distribución sesgada de los valores del tamaño muestral (n) del grupo de estudio en cada artículo, se prefiere obtener la mediana, como medida de tendencia central, la que corresponde a 38 individuos de estudio, es decir, el 50% de los artículos presentaba 38 individuos o menos, en el grupo estudio. El rango de variación fue de 439 (442-3).

- En general, se presenta un 62.6% de revistas Q1, un 33.3% de Q2 y 4% de Q3.
- De las 7 familias, 4 familias presentan artículos de revistas Q1 y Q2 (neurológicas, digestivas, oftalmológicas y renales) y sólo 3 familias presentan además artículos en revista Q3 (inmunológica presenta 1 artículo; neoplásicas, 1 artículo; y metabólicas, 1 artículo).
- Con respecto a la significancia estadística de los resultados, en general, se presenta un 89.3% de artículos con valor $p < 0.05$.

5.5.2. B.- Análisis particular, según su distribución por familias

Se realizó el registro por cada familia en particular, indicando las variables; enfermedad, autor, año, factor de impacto (Q), tamaño muestral (n) y valor de significancia estadística (valor p) de cada artículo.

Tabla N°10: Resultados familia de enfermedades inmunológicas

Patología	Autor, año	Q	N	Valor p
Artritis R.	Tong Z, 2019	Q1	27	<0.05
	Eriksson K, 2019	Q1	40	<0.05
	Chen B, 2018	Q1	110	<0.05
Síndrome de Sjögren	Alam J, 2020	Q1	25	0.001
	Zhou S, 2018	Q3	9	<0.05
	Li M, 2016	Q1	10	0.02
	Van der Meulen, 2018	Q1	37	0.001
	Siddiqui, H, 2016	Q2	9	≤0.05
VIH	Griffen AL, 2019	Q1	252	0.023
	Yang L, 2019	Q1	75	0.011
	Presti RM, 2018	Q1	35	0.0007
	Coker MO, 2020	Q1	286	0.04
	Starr JR, 2018	Q2	154	0.002
	Beck, JM, 2015	Q1	56	0.04
Lupus	Li BZ, 2020	Q2	20	<0.05
Diabetes Mellitus Tipo 1	Groot PF, 2017	Q1	53	<0.05
Psoriasis	Belstrøm D, 2020	Q1	27	<0.0001
Artritis idiopática juvenil	Grevich S, 2019	Q2	85	0.5
Pénfigo y Penfigoide buloso	Scaglione GL, 2019	Q2	12	0.112
S. de Kostman	Topcuoglu N, 2019	Q2	9	0.05
Postulosis palmoplantar	Kouno M, 2019	Q1	12	0.05
Púrpura de Henoch-Schönlein	Chen B, 2018	Q2	98	0.0001
Enf. Hepática autoinmune	Abe K, 2018	Q1	56	<0.05
Alergia	Dzidic M, 2018	Q1	47	0.037
S. poliendocrino autoinmune tipo 1	Bruserud Ø, 2018	Q1	10	<0.036
Neutropenia congénita severa	Zaura E, 2020	Q2	22	0.001
Enfermedad de Behcet	Coit, P, 2016	Q2	24	0.02

Esta familia presenta 27 artículos, con factor de impacto Q1, Q2 y Q3, con una mediana de 35 individuos de estudio y un 85.18% artículos con valor p <0.05.

Tabla N°11: Resultados familia de enfermedades neoplásicas

Patología	Autor, año	Q	N	Valor P
Cáncer de páncreas	Vogtmann E, 2019	Q1	273	0.000142
	Fan X, 2018	Q1	361	0.49
	Olson SH, 2017	Q2	40	0.05
Cáncer colorrectal	Yang Y, 2018	Q3	231	<0.05
	Russo E, 2017	Q1	10	0.176
	Flemer B, 2017	Q1	99	<0.05
Cáncer orofaringe y oral	Lim Y, 2018	Q1	52	<0.05
	Wang L, 2019	Q1	32	0.016
	Börnigen D, 2017	Q1	121	<0.05
	Wolf A, 2017	Q1	11	<0.05
	Panda M, 2020	Q2	15	<0.05
Carcinoma de células escamosas esofágicas.	Wang Q, 2019	Q1	20	> 0.05
	Peters BA, 2017	Q1	81	<0.05
Cáncer del tracto digestivo	Kageyama S, 2019	Q1	59	0.72
Cáncer de pulmón no microcítico	Zhang W, 2019	Q2	39	0.012
Carcinoma de Hígado	Lu H, 2016	Q1	35	<0.05
Carcinoma broncogénico	Wang K, 2019	Q2	51	0.001
Cáncer gástrico	Sun, J.H, 2018	Q1	37	0.0023
Tumor de hamartoma	Byrd, V,2018	Q1	32	0.03
Cáncer de pulmón	Yang, J,2018	Q2	75	<0.05

Esta familia presenta 20 artículos, con factor de impacto Q1, Q2 y Q3, con una mediana de 46 individuos de estudio y 80% de artículos con valor p <0.05.

Tabla N°12: Resultados familia de enfermedades metabólicas

Patología	Autor, año	Q	N	Valor P
Diabetes gestacional	Crusell MKW, 2020	Q1	50	0.001
	Xu Y, 2019	Q1	30	0.039
	He Z, 2019	Q1	20	<0.05
Diabetes mellitus tipo 2	Saeb ATM, 2019	Q2	15	<0.001
	Long J, 2017	Q2	98	<0.05
	Ogawa T, 2017	Q3	15	<0.05
	Chen B, 2020	Q2	442	<0.0001
Glucosa alterada en ayunas	Wang RR, 2019	Q1	74	0.014
Obesidad	de Andrade,2020	Q2	30	<0.05
	Mervish NA,2019	Q2	25	0.08
	Craig SJC,2018	Q1	226	<0.05

Esta familia presenta 11 artículos, con factor de impacto Q1, Q2 y Q3, con una mediana de 30 individuos de estudio y 100% de artículos con valor p <0.05.

Tabla N°13: Resultados familia de enfermedades neurológicas

Patología	Autor, año	Q	N	Valor P
Alzheimer	Liu XX,2019	Q1	39	<0.05
Desorden del espectro autista	Kong X,2019	Q1	20	<0.05
	Hicks SD,2018	Q1	180	0.02
	Qiao Y,2018	Q1	32	<0.05
	Forsyth A, 2020	Q2	21	<0.05
Parkinson	Mihaila D, 2019	Q1	48	0.0081
	Pereira PAB, 2017	Q1	72	0.0138

Esta familia presenta 7 artículos, con factor de impacto Q1 y Q2, con una mediana de 39 individuos de estudio y 100% de artículos con valor p <0.05.

Tabla N°14: Resultados familia de enfermedades digestivas.

Patología	Autor, año	Q	N	Valor P
Síndrome de intestino irritable	Fourie NH, 2016	Q1	20	0.0002
Enf. De Crohn y Colitis ulcerativa	Goel RM, 2019	Q1	137	0.006
	Kelsen J, 2015	Q1	35	<0.001
	Xun Z, 2018	Q1	67	0.03
Infección por Helicobacter pylori	Ji Y, 2020	Q1	34	0.033
Reflujo gastro esofágico	Ziganshina EE, 2020	Q2	26	<0.05

Esta familia presenta 6 artículos, con índice de impacto Q1 y Q2, con una mediana de 35 individuos de estudio y 100% de artículos con valor p <0.05.

Tabla N°15: Resultados familia de enfermedades oftalmológicas.

Patología	Autor, año	Q	N	Valor P
Degeneración macular	Rullo J, 2020	Q1	13	<0,001
Glaucoma	Polla D, 2017	Q2	119	<0.03

Esta familia presenta solo 2 artículos, con factor de impacto Q1 y Q2, con una mediana de 66 individuos y 100% de artículos con valor p <0.05.

Tabla N°16: Resultados familia de enfermedades renales.

Patología	Autor, año	Q	N	Valor P
Gota	Liu J, 2018	Q2	12	<0.001
Enfermedad Renal Crónica	Hu J, 2017	Q2	18	<0.014

Esta familia presenta solo 2 artículos, ambos con factor de impacto Q2, con una mediana de 15 individuos y 100% de artículos con valor p <0.05.

6. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha generado un aumento del interés en el estudio de la microbiota humana y su relación con los procesos de salud y enfermedad. Estos, particularmente se centran en el estudio de dos de las microbiotas más variadas: intestinal y oral. Ambas, en condiciones de disbiosis, pueden ser factores claves en la patogenia de algunas enfermedades locales y sistémicas, y su mayor conocimiento, permitiría encontrar nuevos tratamientos o maniobras preventivas para manejar dichas patologías (89).

La cavidad oral cuenta con 9 nichos bacterianos, uno de los más estudiados, es el subgingival a causa de la alta patogenia de las bacterias que lo habitan. Actualmente, es bien conocida la asociación entre microbiota periodontal y ciertas enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide, entre otras (71), pues desde hace años se vienen realizando múltiples investigaciones que lo avalan. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que valide la relación entre la microbiota oral general con un conjunto mayor y más amplio de enfermedades sistémicas, es por ello que recopilamos la evidencia que existe al respecto. Para esto, se seleccionaron estudios observacionales que utilizaron muestras de tipo salival, enjuague oral o hisopos bucales, a modo de obtener una representación de todos los nichos bacterianos orales y analizamos el nivel de significancia estadística de sus resultados.

Hoy en día, existen diversos metabuscadores en donde se publican estudios científicos de toda índole. En ellos, existe mucha información respecto a la microbiota oral y su rol en distintas enfermedades, y sólo, a modo de ejemplo, para la realización de este estudio con la búsqueda de los términos “oral microbiota” se contó con 6.220 artículos en una primera instancia en el metabuscador PubMed, destacando que a partir del 2015 se concentra el 71.7% de la totalidad de artículos disponibles, esta cifra no deja de sorprender, dado que dicha cantidad se obtiene sólo de un metabuscador y para un lapso de búsqueda de 5 años .

Dentro del análisis de las variables, el factor de impacto de las revistas es de buena calidad, ya que un 62.6% de ellas pertenece al cuartil Q1 y 33.3% al Q2. Esta información asegura, de manera indirecta, los resultados de los artículos seleccionados. Por otro lado, el

alto nivel metodológico observado en cada uno de estos artículos, medido por análisis de validez interna, asegura por sí solo la validez de los resultados publicados y a la vez, valida nuestros propios resultados.

En cuanto a la significancia estadística (valor p) un 89.3% de los artículos incluidos en esta revisión tienen un nivel de significancia < 0.05 . Este valor, indica que efectivamente existen diferencias en la composición de la microbiota oral de los pacientes enfermos en comparación a la microbiota oral de los pacientes sanos. Este nivel de evidencia, en esta muestra, también nos permite extrapolar los resultados a un universo mayor de enfermedades, porque es una muestra representativa, de buena calidad metodológica y de alto valor estadístico.

Son múltiples y variados los test estadísticos registrados. Se encontraron 40 tipos diferentes, con un promedio de 3 test por artículo. Los 3 más utilizados son el test U de Mann Whitney, registrado en el 54,6% de los artículos, el test t de Student, en el 45,4% y la prueba de χ^2 , en el 30,6%. Otros, dignos de destacar son el test de Kruskal Wallis y el índice de Shannon, para estudio de biodiversidad, ambos registrados en el 24% de los artículos.

Agrupamos las patologías en 7 familias de enfermedades según su naturaleza, donde las enfermedades inmunes y neoplásicas, fueron aquellas en las que se recolectó una mayor cantidad de artículos, los que sumados corresponden al 62.6% del total seleccionado. Esto debido, probablemente, a que ambas familias son muy estudiadas por su alta prevalencia a nivel mundial y su origen multifactorial. A pesar de esto, todavía se desconocen con exactitud los mecanismos a través de los cuales se desarrollan, y su relación con la microbiota oral, podría dar nuevas explicaciones en este ámbito.

El porcentaje de valor estadístico significativo de estas dos familias fue de 85.18% para las inmunológicas y 80% para las neoplásicas debido, principalmente, a que son las dos familias con mayor cantidad de artículos, lo que aumenta la diversidad en el tipo de enfermedad y la probabilidad de resultados diferentes.

La mediana del número de individuos en estudio (n) en las enfermedades inmunológicas es de 35, la cual está por debajo de la mediana general que es de 38 individuos en los grupos de estudios, con un rango de variación de 277 individuos (286-9). Por su parte,

las enfermedades neoplásicas presentan una mediana de 46 individuos en estudio, por sobre la mediana general, con un rango de variación de 351 individuos (361-10).

Si hablamos de algunas enfermedades en específico, la artritis reumatoide, es una de las más estudiadas, e incluso se conocen los mecanismos por los cuales, productos bacterianos se correlacionan positivamente con el título del autoanticuerpo ACPA (90). En el Síndrome de Sjögren, cada vez, cobra mayor fuerza la etiología infecciosa, ya que se sabe que ciertas cepas de actinobacterias orales se encontrarían aumentadas en personas con la enfermedad (14). En algunas enfermedades neoplásicas, su etiología multifactorial, también se puede atribuir a la disbiosis oral, por ejemplo, se sabe que personas con carcinoma de células escamosas, presentan en saliva mayores niveles de las cepas *Capnocytophaga*, *Prevotella* y *Streptococcus mitis*, incluso estas suelen usarse como marcadores que predicen en un 80% el desarrollo de algún cáncer oral (91).

El resto de las familias (enfermedades metabólicas, neurológicas, digestivas, renales y oftalmológicas), tienen un 100% de valor estadístico significativo, lo que habla de una efectiva diferencia en la microbiota oral de individuos enfermos y sanos. Es importante declarar que ellas presentan un menor número de artículos incluidos.

Podemos concluir que existe evidencia fuerte y confiable que relaciona a la microbiota oral con un conjunto mayor de enfermedades sistémicas, lo que se determina mediante la diferencia en la composición de la microbiota oral en pacientes con enfermedades sistémicas de diferente naturaleza, con respecto a la microbiota de pacientes sanos. Esto hace que la microbiota oral tome una posición muy prometedora como agente etiopatogénico y permitiría encontrar futuras maniobras de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades sistémicas.

7. REFERENCIAS

1. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica*. 8a. ed: Elsevier Health Sciences; 2017.
2. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*. 2018;9(5):488-500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1.
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016;164(3):337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
4. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol*. 2020;1-21. doi: 10.1007/s00203-020-01931-x.
5. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother*. 2018;99:883-93. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
6. Łanowy P, Bichalski M, Komasa J, Mocny-Pachońska K, Tanasiewicz M. Oral microbiota and systemic disease. *J Educ Health Sport*. 2019;9(8):12 doi: 10.5281/zenodo.3408138.
7. Caselli E, Fabbri C, D'Accolti M, Soffritti I, Bassi C, Mazzacane S, et al. Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):120. doi: 10.1186/s12866-020-01801-y.
8. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(7):305-9. doi: 10.1016/j.medcli.2017.05.036.
9. Rodicio Mdel R, Mendoza Mdel C. Identification of bacteria through 16S rRNA sequencing: principles, methods and applications in clinical microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(4):238-45. doi: 10.1157/13059055.

10. Valenzuela-González F, Casillas-Hernández R, Villalpando E, Vargas-Albores F. El gen ARNr 16S en el estudio de comunidades microbianas marinas. *J Ciencias marinas*. 2015;41:297-313. doi: 10.7773/cm.v41i4.2492
11. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, et al. The oral microbiota - a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J*. 2018;224(6):447-55. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.217.
12. Ames NJ, Barb JJ, Ranucci A, Kim H, Mudra SE, Cashion AK, et al. The oral microbiome of patients undergoing treatment for severe aplastic anemia: a pilot study. *Ann Hematol*. 2019;98(6):1351-65. doi: 10.1007/s00277-019-03599-w.
13. Ciapponi A. Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología. *Evid Actual Práct Ambul*. 2010;13(1):135-40.
14. Alam J, Lee A, Lee J, Kwon DI, Park HK, Park JH, et al. Dysbiotic oral microbiota and infected salivary glands in Sjögren's syndrome. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230667. doi: 10.1371/journal.pone.0230667.
15. Belstrøm D, Eiberg JM, Enevold C, Grande MA, Jensen CAJ, Skov L, et al. Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis. *Oral Dis*. 2020;26(3):677-87. doi: 10.1111/odi.13277.
16. Li BZ, Zhou HY, Guo B, Chen WJ, Tao JH, Cao NW, et al. Dysbiosis of oral microbiota is associated with systemic lupus erythematosus. *Arch Oral Biol*. 2020;113:104708. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104708.
17. Ji Y, Liang X, Lu H. Analysis of by high-throughput sequencing: *Helicobacter pylori* infection and salivary microbiome. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):84. doi: 10.1186/s12903-020-01070-1.
18. Rullo J, Far PM, Quinn M, Sharma N, Bae S, Irrcher I, et al. Local oral and nasal microbiome diversity in age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2020;10(1):3862. doi: 10.1038/s41598-020-60674-3.
19. Crusell MKW, Brink LR, Nielsen T, Allin KH, Hansen T, Damm P, et al. Gestational diabetes and the human salivary microbiota: a longitudinal study during pregnancy and postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):69. doi: 10.1186/s12884-020-2764-y.
20. de Andrade PAM, Giovani PA, Araujo DS, de Souza AJ, Pedroni-Pereira A, Kantovitz KR, et al. Shifts in the bacterial community of saliva give insights on the

relationship between obesity and oral microbiota in adolescents. *Arch Microbiol.* 2020;202(5):1085-95. doi: 10.1007/s00203-020-01817-y.

21. Zaura E, Brandt BW, Buijs MJ, Emingil G, Ergüz M, Karapinar DY, et al. Dysbiosis of the Oral Ecosystem in Severe Congenital Neutropenia Patients. *Proteomics Clin Appl* 2020;14(3):e1900058. doi: 10.1002/prca.201900058.

22. Panda M, Rai AK, Rahman T, Das A, Das R, Sarma A, et al. Alterations of salivary microbial community associated with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Arch Microbiol.* 2020;202(4):785-805. doi: 10.1007/s00203-019-01790-1.

23. Coker MO, Mongodin EF, El-Kamary SS, Akhigbe P, Obuekwe O, Omoigberale A, et al. Immune status, and not HIV infection or exposure, drives the development of the oral microbiota. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-67487-4.

24. Chen B, Wang Z, Wang J, Su X, Yang J, Zhang Q, et al. The oral microbiome profile and biomarker in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Endocrine.* 2020;68(3):564-72. doi: 10.1007/s12020-020-02269-6.

25. Forsyth A, Raslan K, Lyashenko C, Bona S, Snow M, Khor B, et al. Children with autism spectrum disorder: Pilot studies examining the salivary microbiome and implications for gut metabolism and social behavior. *Human Microbiome Journal.* 2020;15. doi: 10.1016/j.humic.2019.100066.

26. Ziganshina EE, Sagitov, II, Akhmetova RF, Saleeva GT, Kiassov AP, Gogoleva NE, et al. Comparison of the Microbiota and Inorganic Anion Content in the Saliva of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-Free Individuals. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2681791. doi: 10.1155/2020/2681791.

27. Eriksson K, Fei G, Lundmark A, Benchimol D, Lee L, Hu YOO, et al. Periodontal Health and Oral Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2019;8(5):630. doi: 10.3390/jcm8050630.

28. Grevich S, Lee P, Leroux B, Ringold S, Darveau R, Henstorf G, et al. Oral health and plaque microbial profile in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):81. doi: 10.1186/s12969-019-0387-5.

29. Scaglione GL, Fania L, De Paolis E, De Bonis M, Mazzanti C, Di Zenzo G, et al. Evaluation of cutaneous, oral and intestinal microbiota in patients affected by pemphigus and

- bullous pemphigoid: A pilot study. *Exp Mol Pathol.* 2020;112:104331. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104331.
30. Topcuoglu N, Erdem AP, Karacan I, Kulekci G. Oral microbial dysbiosis in patients with Kostmann syndrome. *J Med Microbiol.* 2019;68(4):609-15. doi: 10.1099/jmm.0.000964.
31. Kouno M, Akiyama Y, Minabe M, Iguchi N, Nomura T, Ishihara K, et al. Dysbiosis of oral microbiota in palmoplantar pustulosis patients. *J Dermatol Sci.* 2019;93(1):67-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.12.003.
32. Chen B, Wang J, Wang Y, Zhang J, Zhao C, Shen N, et al. Oral microbiota dysbiosis and its association with Henoch-Schönlein Purpura in children. *Int Immunopharmacol.* 2018;65:295-302. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.017.
33. Tong Y, Zheng L, Qing P, Zhao H, Li Y, Su L, et al. Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:475. doi: 10.3389/fcimb.2019.00475.
34. Vogtmann E, Han Y, Caporaso JG, Bokulich N, Mohamadkhani A, Moayyedkazemi A, et al. Oral microbial community composition is associated with pancreatic cancer: A case-control study in Iran. *Cancer Med.* 2020;9(2):797-806. doi: 10.1002/cam4.2660.
35. Wang L, Yin G, Guo Y, Zhao Y, Zhao M, Lai Y, et al. Variations in Oral Microbiota Composition Are Associated With a Risk of Throat Cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:205. doi: 10.3389/fcimb.2019.00205.
36. Wang Q, Rao Y, Guo X, Liu N, Liu S, Wen P, et al. Oral Microbiome in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep.* 2019;9(1):19055. doi: 10.1038/s41598-019-55667-w.
37. Kageyama S, Takeshita T, Takeuchi K, Asakawa M, Matsumi R, Furuta M, et al. Characteristics of the Salivary Microbiota in Patients With Various Digestive Tract Cancers. *Front Microbiol.* 2019;10:1780. doi: 10.3389/fmicb.2019.01780.
38. Zhang W, Luo J, Dong X, Zhao S, Hao Y, Peng C, et al. Salivary Microbial Dysbiosis is Associated with Systemic Inflammatory Markers and Predicted Oral Metabolites in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Cancer.* 2019;10(7):1651-62. doi: 10.7150/jca.28077.

39. Goel RM, Prosdocimi EM, Amar A, Omar Y, Escudier MP, Sanderson JD, et al. *Streptococcus Salivarius*: A Potential Salivary Biomarker for Orofacial Granulomatosis and Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(8):1367-74. doi: 10.1093/ibd/izz022.
40. Griffen AL, Thompson ZA, Beall CJ, Lilly EA, Granada C, Treas KD, et al. Significant effect of HIV/HAART on oral microbiota using multivariate analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):19946. doi: 10.1038/s41598-019-55703-9.
41. Yang L, Dunlap DG, Qin S, Fitch A, Li K, Koch CD, et al. Alterations in Oral Microbiota in HIV Are Related to Decreased Pulmonary Function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):445-57. doi: 10.1164/rccm.201905-1016OC.
42. Xu Y, Zhang M, Zhang J, Sun Z, Ran L, Ban Y, et al. Differential Intestinal and Oral Microbiota Features Associated with Gestational Diabetes and Maternal Inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019. doi: 10.1152/ajpendo.00266.2019.
43. Saeb ATM, Al-Rubeaan KA, Aldosary K, Udaya Raja GK, Mani B, Abouelhoda M, et al. Relative reduction of biological and phylogenetic diversity of the oral microbiota of diabetes and pre-diabetes patients. *Microb Pathog*. 2019;128:215-29. doi: 10.1016/j.micpath.2019.01.009.
44. Wang RR, Xu YS, Ji MM, Zhang L, Li D, Lang Q, et al. Association of the oral microbiome with the progression of impaired fasting glucose in a Chinese elderly population. *J Oral Microbiol*. 2019;11(1):1605789. doi: 10.1080/20002297.2019.1605789.
45. Liu XX, Jiao B, Liao XX, Guo LN, Yuan ZH, Wang X, et al. Analysis of Salivary Microbiome in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(2):633-40. doi: 10.3233/jad-190587.
46. Kong X, Liu J, Cetinbas M, Sadreyev R, Koh M, Huang H, et al. New and Preliminary Evidence on Altered Oral and Gut Microbiota in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD Diagnosis and Subtyping Based on Microbial Biomarkers. *Nutrients*. 2019;11(9):2128. doi: 10.3390/nu11092128.
47. Mihaila D, Donegan J, Barns S, LaRocca D, Du Q, Zheng D, et al. The oral microbiome of early stage Parkinson's disease and its relationship with functional measures of motor and non-motor function. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218252. doi: 10.1371/journal.pone.0218252.

48. Mervish NA, Hu J, Hagan LA, Arora M, Frau C, Choi J, et al. Associations of the Oral Microbiota with Obesity and Menarche in Inner City Girls. *J Child Obes.* 2019;4(1):2. doi: 10.21767/2572-5394.100068.
49. He Z, Wu J, Xiao B, Xiao S, Li H, Wu K. The Initial Oral Microbiota of Neonates Among Subjects With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Pediatr.* 2019;7:513. doi: 10.3389/fped.2019.00513.
50. Wang K, Huang Y, Zhang Z, Liao J, Ding Y, Fang X, et al. A Preliminary Study of Microbiota Diversity in Saliva and Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Primary Bronchogenic Carcinoma. *Med Sci Monit.* 2019;25:2819-34. doi: 10.12659/msm.915332.
51. Chen B, Zhao Y, Li S, Yang L, Wang H, Wang T, et al. Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening. *Sci Rep.* 2018;8(1):17126. doi: 10.1038/s41598-018-35473-6.
52. Zhou S, Cai Y, Wang M, Yang WD, Duan N. Oral microbial flora of patients with Sicca syndrome. *Mol Med Rep.* 2018;18(6):4895-903. doi: 10.3892/mmr.2018.9520.
53. Abe K, Takahashi A, Fujita M, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, et al. Dysbiosis of oral microbiota and its association with salivary immunological biomarkers in autoimmune liver disease. *PLoS One.* 2018;13(7):e0198757. doi: 10.1371/journal.pone.0198757.
54. Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, Collado MC, Mira A, Jenmalm MC. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development. *Allergy.* 2018;73(10):2000-11. doi: 10.1111/all.13449.
55. Bruserud Ø, Siddiqui H, Marthinussen MC, Chen T, Jonsson R, Oftedal BE, et al. Oral microbiota in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Oral Microbiol.* 2018;10(1):1442986. doi: 10.1080/20002297.2018.1442986.
56. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut.* 2018;67(1):120-7. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312580.
57. Yang Y, Cai Q, Shu XO, Steinwandel MD, Blot WJ, Zheng W, et al. Prospective study of oral microbiome and colorectal cancer risk in low-income and African American populations. *Int J Cancer.* 2019;144(10):2381-9. doi: 10.1002/ijc.31941.
58. Lim Y, Fukuma N, Totsika M, Kenny L, Morrison M, Punyadeera C. The Performance of an Oral Microbiome Biomarker Panel in Predicting Oral Cavity and

- Oropharyngeal Cancers. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:267. doi: 10.3389/fcimb.2018.00267.
59. Liu J, Cui L, Yan X, Zhao X, Cheng J, Zhou L, et al. Analysis of Oral Microbiota Revealed High Abundance of *Prevotella Intermedia* in Gout Patients. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(5):1804-12. doi: 10.1159/000493626.
60. Presti RM, Handley SA, Droit L, Ghannoum M, Jacobson M, Shiboski CH, et al. Alterations in the oral microbiome in HIV-infected participants after antiretroviral therapy administration are influenced by immune status. *Aids.* 2018;32(10):1279-87. doi: 10.1097/qad.0000000000001811.
61. Hicks SD, Uhlig R, Afshari P, Williams J, Chroneos M, Tierney-Aves C, et al. Oral microbiome activity in children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2018;11(9):1286-99. doi: 10.1002/aur.1972.
62. Qiao Y, Wu M, Feng Y, Zhou Z, Chen L, Chen F. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep.* 2018;8(1):1597. doi: 10.1038/s41598-018-19982-y.
63. Craig SJC, Blankenberg D, Parodi ACL, Paul IM, Birch LL, Savage JS, et al. Child Weight Gain Trajectories Linked To Oral Microbiota Composition. *Sci Rep.* 2018;8(1):14030. doi: 10.1038/s41598-018-31866-9.
64. Starr JR, Huang Y, Lee KH, Murphy CM, Moscicki AB, Shiboski CH, et al. Oral microbiota in youth with perinatally acquired HIV infection. *Microbiome.* 2018;6(1):100. doi: 10.1186/s40168-018-0484-6.
65. Xun Z, Zhang Q, Xu T, Chen N, Chen F. Dysbiosis and Ecotypes of the Salivary Microbiome Associated With Inflammatory Bowel Diseases and the Assistance in Diagnosis of Diseases Using Oral Bacterial Profiles. *Front Microbiol.* 2018;9:1136. doi: 10.3389/fmicb.2018.01136.
66. Sun JH, Li XL, Yin J, Li YH, Hou BX, Zhang Z. A screening method for gastric cancer by oral microbiome detection. *Oncol Rep.* 2018;39(5):2217-24. doi: 10.3892/or.2018.6286.
67. Byrd V, Getz T, Padmanabhan R, Arora H, Eng C. The microbiome in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(3):233-43. doi: 10.1530/erc-17-0442.

68. Yang J, Mu X, Wang Y, Zhu D, Zhang J, Liang C, et al. Dysbiosis of the Salivary Microbiome Is Associated With Non-smoking Female Lung Cancer and Correlated With Immunocytochemistry Markers. *Front Oncol.* 2018;8:520. doi: 10.3389/fonc.2018.00520.
69. van der Meulen TA, Harmsen HJM, Vila AV, Kurilshikov A, Liefers SC, Zhernakova A, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2019;97:77-87. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.009.
70. de Groot PF, Belzer C, Aydin Ö, Levin E, Levels JH, Aalvink S, et al. Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188475. doi: 10.1371/journal.pone.0188475.
71. Ogawa T, Honda-Ogawa M, Ikebe K, Notomi Y, Iwamoto Y, Shirobayashi I, et al. Characterizations of oral microbiota in elderly nursing home residents with diabetes. *J Oral Sci.* 2017;59(4):549-55. doi: 10.2334/josnusd.16-0722.
72. Olson SH, Satagopan J, Xu Y, Ling L, Leong S, Orlow I, et al. The oral microbiota in patients with pancreatic cancer, patients with IPMNs, and controls: a pilot study. *Cancer Causes Control.* 2017;28(9):959-69. doi: 10.1007/s10552-017-0933-8.
73. Russo E, Bacci G, Chiellini C, Fagorzi C, Niccolai E, Taddei A, et al. Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients with Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Front Microbiol.* 2017;8:2699. doi: 10.3389/fmicb.2017.02699.
74. Flemer B, Warren RD, Barrett MP, Cisek K, Das A, Jeffery IB, et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut.* 2018;67(8):1454-63. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314814.
75. Börnigen D, Ren B, Pickard R, Li J, Ozer E, Hartmann EM, et al. Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):17686. doi: 10.1038/s41598-017-17795-z.
76. Wolf A, Moissl-Eichinger C, Perras A, Koskinen K, Tomazic PV, Thurnher D. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep.* 2017;7(1):5867. doi: 10.1038/s41598-017-06361-2.

77. Peters BA, Wu J, Pei Z, Yang L, Purdue MP, Freedman ND, et al. Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers. *Cancer Res.* 2017;77(23):6777-87. doi: 10.1158/0008-5472.Can-17-1296.
78. Polla D, Astafurov K, Hawy E, Hyman L, Hou W, Danias J. A Pilot Study to Evaluate the Oral Microbiome and Dental Health in Primary Open-Angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26(4):320-7. doi: 10.1097/ijg.0000000000000465.
79. Hu J, Iragavarapu S, Nadkarni GN, Huang R, Erazo M, Bao X, et al. Location-Specific Oral Microbiome Possesses Features Associated With CKD. *Kidney Int Rep.* 2018;3(1):193-204. doi: 10.1016/j.ekir.2017.08.018.
80. Long J, Cai Q, Steinwandel M, Hargreaves MK, Bordenstein SR, Blot WJ, et al. Association of oral microbiome with type 2 diabetes risk. *J Periodontal Res.* 2017;52(3):636-43. doi: 10.1111/jre.12432.
81. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:61-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.026.
82. Li M, Zou Y, Jiang Q, Jiang L, Yu Q, Ding X, et al. A preliminary study of the oral microbiota in Chinese patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol.* 2016;70:143-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.06.016.
83. Lu H, Ren Z, Li A, Zhang H, Jiang J, Xu S, et al. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma. *Sci Rep.* 2016;6:33142. doi: 10.1038/srep33142.
84. Fourie NH, Wang D, Abey SK, Sherwin LB, Joseph PV, Rahim-Williams B, et al. The microbiome of the oral mucosa in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes.* 2016;7(4):286-301. doi: 10.1080/19490976.2016.1162363.
85. Coit P, Mumcu G, Ture-Ozdemir F, Unal AU, Alpar U, Bostanci N, et al. Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behçet's disease. *Clin Immunol.* 2016;169:28-35. doi: 10.1016/j.clim.2016.06.002.
86. Siddiqui H, Chen T, Aliko A, Mydel PM, Jonsson R, Olsen I. Microbiological and bioinformatics analysis of primary Sjogren's syndrome patients with normal salivation. *J Oral Microbiol.* 2016;8:31119. doi: 10.3402/jom.v8.31119.

87. Kelsen J, Bittinger K, Pauly-Hubbard H, Posivak L, Grunberg S, Baldassano R, et al. Alterations of the Subgingival Microbiota in Pediatric Crohn's Disease Studied Longitudinally in Discovery and Validation Cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(12):2797-805. doi: 10.1097/mib.0000000000000557.
88. Beck JM, Schloss PD, Venkataraman A, Twigg H, 3rd, Jablonski KA, Bushman FD, et al. Multicenter Comparison of Lung and Oral Microbiomes of HIV-infected and HIV-uninfected Individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1335-44. doi: 10.1164/rccm.201501-0128OC.
89. Patini R. Oral Microbiota: Discovering and Facing the New Associations with Systemic Diseases. *Pathogens.* 2020;9(4). doi: 10.3390/pathogens9040313.
90. Lorenzo D, GianVincenzo Z, Carlo Luca R, Karan G, Jorge V, Roberto M, et al. Oral-Gut Microbiota and Arthritis: Is There an Evidence-Based Axis? *J Clin Med.* 2019;8(10). doi: 10.3390/jcm8101753.
91. Karpiński TM. Role of Oral Microbiota in Cancer Development. *Microorganisms.* 2019;7(1). doi: 10.3390/microorganisms7010020.