

Desvelando el vínculo entre microorganismos y glioma: un protocolo de revisión de alcance

Unraveling the link between microorganisms and glioma: a scoping review protocol

M. Dulce Estêvão^{1,2*} , Iván Perez-Neri³  y Mónica Teotónio-Fernandes^{1,2} 

¹Escola Superior de Saúde, Universidade do Algarve (ESSUA), Campus de Gambelas, Faro, Portugal; ²Centro Biomédico del Instituto de Investigación del Algarve (ABC-Ri), Campus de Gambelas, Faro, Portugal; ³Unidad de Síntesis de Evidencia, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México, México

Resumen

Los glioblastomas, tumores cerebrales primarios altamente malignos, constituyen ~50% de los gliomas. El conocimiento sobre su prevención, detección temprana y tratamiento es escaso, y es crucial la comprensión de sus causas y resistencia a la terapia. Evidencia reciente sugiere de forma controvertida un vínculo entre los microorganismos cerebrales y el desarrollo del cáncer. Este protocolo describe una revisión sistemática de alcance (scoping review) para identificar especies de microorganismos asociadas con gliomas, posibles mecanismos patogénicos y los procedimientos analíticos empleados. Los estudios se recuperarán de Web of Science, Medline/PubMed, Scopus y Google Scholar. Se incluirán estudios que reporten sobre gliomas diagnosticados, presencia de microorganismos en tumores, mecanismos oncogénicos (cualquier modelo) y análisis de biopsias/tumores resecados. Las exclusiones incluyen otros tumores cerebrales/fluidos corporales, uso terapéutico de microorganismos, investigación no original, artículos no escritos en inglés/español/portugués que no puedan traducirse adecuadamente y textos completos irre recuperables. Un resumen narrativo sintetizará los datos disponibles.

Palabras clave: Glioblastoma. Interacciones microorganismo-glioblastoma. Mecanismos relacionados con microorganismos.

Abstract

Glioblastomas, highly malignant primary brain tumors, comprise ~50% of gliomas. Knowledge on their prevention, early detection, and treatment is scarce, making understanding their etiology and therapy resistance crucial. Recent evidence controversially suggests a link between brain microorganisms and cancer development. This protocol outlines a systematic scoping review to identify microorganism species associated with gliomas, potential pathogenetic mechanisms, and analytical procedures employed. Studies will be retrieved from Web of Science, MEDLINE/PubMed, Scopus, and Google Scholar. We will include studies reporting on diagnosed gliomas, microorganism presence in tumors, oncogenic mechanisms (any model), and analyses of biopsies/resected tumors. Exclusions include other brain tumors/body fluids, therapeutic microorganism use, non-original research, articles not in English/Spanish/Portuguese if untranslatable, and irretrievable full texts. A narrative summary will synthesize available data.

Keywords: Glioblastoma. Microorganism-glioblastoma interactions. Microorganism-related mechanisms.

*Correspondencia:

M. Dulce Estêvão
E-mail: mestevao@ualg.pt

Fecha de recepción: 04-06-2025
Fecha de aceptación: 04-09-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000043

Disponible en línea: 29-04-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(1):23-28
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

Los gliomas, los tumores malignos cerebrales más comunes, derivan de la transformación de las células gliales, que proporcionan a las neuronas soporte homeostático, estructural y metabólico. Alrededor del 50% de los gliomas se clasifican como glioblastomas (GBM), un glioma astrocítico de grado 4 con genes IDH1/2 de tipo salvaje¹, que se consideran la forma más común y agresiva de cáncer cerebral. Los GBM se caracterizan por alta infiltración, resistencia a las terapias y un pronóstico global desfavorable^{2,3}.

A pesar de los enormes esfuerzos hechos en materia de investigación y de la mejora general observada en la comprensión de la formación y progresión de los gliomas y de los enfoques terapéuticos, se han logrado muy pocos avances en la prevención, detección temprana y tratamiento de los GBM en las últimas dos décadas^{2,4}. En la actualidad, las opciones terapéuticas consisten principalmente en cirugía y quimioterapia y radioterapia concomitantes⁴. No obstante, la resistencia a las terapias y las recaídas son frecuentes, lo que conduce a un pronóstico sombrío⁵.

Uno de los principales desafíos para desarrollar estrategias terapéuticas eficaces está relacionado con el hecho de que la etiología de estos tumores y los mecanismos de resistencia aún se comprenden poco⁶.

Se ha considerado que los agentes infecciosos son responsables de aproximadamente el 20% de la incidencia de cáncer a nivel mundial⁷. Algunos hallazgos en este campo, junto con las medidas de salud pública implementadas, han contribuido significativamente a la reducción de la incidencia del cáncer⁸. Aunque la presencia de microorganismos residentes en el cerebro humano sano sigue siendo debatida, la identificación de microorganismos en tumores cerebrales respalda la idea de que estos podrían desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer^{9,10}. Aunque aún no se ha demostrado de manera definitiva un vínculo causal directo entre los microorganismos y el glioma, la evidencia disponible sugiere que ciertos virus, bacterias y, potencialmente, hongos y protozoos podrían desempeñar un papel en el desarrollo del glioma, su progresión o la respuesta al tratamiento, y el microbioma intestinal está emergiendo como un factor potencialmente importante¹⁰⁻¹². No obstante, este sigue siendo un tema controvertido debido a datos contradictorios. Se debe mencionar que varias publicaciones influyentes sobre la microbiota tumoral han despertado el interés de la comunidad científica por reconsiderar algunas ideas.

Este protocolo va en consonancia con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 de las Naciones Unidas “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades” (indicador 3.4.1) y con la prioridad de investigación “Multiple chronic conditions” de la estrategia científica 2025-2030 de Cochrane.

Para abordar la brecha crítica en nuestra comprensión de la etiología del glioma, específicamente el posible papel de los microorganismos, proponemos una revisión integral que abarque un amplio espectro de microorganismos presuntamente vinculados a su desarrollo. La comprensión de las asociaciones microbianas con los gliomas y sus mecanismos subyacentes es esencial para mejorar nuestro conocimiento sobre la patogénesis tumoral. Esta línea de investigación conducirá a estudios más dirigidos sobre la formación y progresión del glioma, lo que puede contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. El posible impacto de la participación microbiana en los gliomas constituye un área clave para revisiones exhaustivas y futuras investigaciones. En este contexto, pretendemos revisar la información disponible sobre este tema para identificar qué especies se han relacionado con los gliomas, qué mecanismos relacionados con microorganismos se han propuesto para contribuir a la comprensión de la patogénesis de los gliomas y qué procedimientos analíticos se han utilizado para desentrañar estos procesos.

Objetivos

El objetivo principal de esta revisión es mapear la literatura existente e identificar el alcance de la evidencia sobre la relación entre los microorganismos y la etiología de los gliomas, particularmente el glioblastoma. Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Comprender si los mecanismos relacionados con microorganismos pueden constituir una causa subyacente de los gliomas.
- Identificar qué microorganismos han sido propuestos como una posible causa subyacente de los gliomas
- Describir los métodos y/o técnicas que se han utilizado para estudiar la presencia de microorganismos y sus interacciones con los gliomas.
- Estos objetivos nos permitieron establecer las preguntas de investigación (Tabla 1), lo que nos llevó a definir las estrategias de búsqueda que se utilizarán en las diferentes bases de datos.

Tabla 1. Preguntas de investigación para esta revisión sistemática

Pregunta	Marco	Descripción
Pregunta de investigación principal	PCC	¿Qué mecanismos relacionados con microorganismos (C) están implicados en el desarrollo tumoral (C) en pacientes con gliomas (P)?
Pregunta de investigación secundaria 1	PCC	¿Qué mecanismos relacionados con microorganismos (C) podrían constituir una causa subyacente (C) de los gliomas (P)?
Pregunta de investigación secundaria 2	PCC	¿Qué microorganismos han sido propuestos (C) como una posible causa subyacente (C) de los gliomas (P)?
Pregunta de investigación secundaria 3	PCC	¿Qué métodos y/o técnicas se han utilizado (C) para estudiar las interacciones de los microorganismos (C) con los gliomas (P)?

PCC: población, concepto, contexto.

Métodos

Diseño de la revisión y elaboración del protocolo

Utilizamos la herramienta en línea Right Review¹³, para establecer el tipo de revisión que debíamos realizar de acuerdo con nuestros objetivos. El tipo de revisión sugerido fue una revisión de alcance (*scoping review*). También se realizaron búsquedas en la Cochrane Library, el International Prospective Register of Systematic Reviews y el Open Science Framework (OSF) para verificar si existían revisiones o protocolos en curso para revisiones sistemáticas o de alcance similares a la revisión para la cual se establece el presente protocolo.

No se identificaron registros relevantes (a fecha 10 de diciembre de 2024).

Nuestro protocolo de revisión está disponible en el OSF desde diciembre de 2024 (fecha de creación: 16 de diciembre de 2024; última actualización: 2 de junio de 2025).

El protocolo fue redactado inicialmente y luego revisado hasta alcanzar esta versión final por el equipo de investigación, y se reporta de acuerdo con las directrices metodológicas que incluyen los *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁴ y las extensiones PRISMA para protocolos¹⁵ y para revisiones de alcance¹⁶.

El equipo que llevará a cabo la revisión incluye investigadores con diferentes experiencias y perfiles, como bioquímicos, científicos biomédicos y expertos en síntesis de evidencia y revisiones sistemáticas, lo que nos proporciona la confianza necesaria para cumplir nuestros objetivos.

Estrategia de búsqueda y cribado

Nuestra estrategia de búsqueda se presenta aquí en cumplimiento de PRISMA-S¹⁷. El equipo de investigación desarrolló la estrategia siguiendo la guía *Peer Review of Electronic Search Strategies*¹⁸ y utilizando la plataforma 2DSearch¹⁹. Recuperaremos todos los estudios publicados en MEDLINE/PubMed (National Center for Biotechnology Information, NCBI), Scopus (Elsevier) y bases de datos accesibles a través de Web of Science, desde su inicio hasta la actualidad. También se revisarán los resultados de Google Scholar (solo se considerarán las primeras cien referencias, ordenadas por relevancia, sin citas).

Disponibilidad de los datos

La información relativa a las bases de datos que se utilizarán, sus respectivos *hosts* (interfaces), fechas de cobertura y estrategias de búsqueda puede proporcionarse previa solicitud a los autores. No se utilizarán límites ni filtros en las búsquedas.

Si es necesario, por ejemplo, cuando los textos completos no estén disponibles, se contactará con los autores de correspondencia, pero no se considerarán otras fuentes.

Intentaremos incluir artículos relevantes escritos en idiomas distintos del inglés, español y portugués. Utilizaremos traducciones adecuadas realizadas mediante herramientas digitales (DeepL²⁰ y/o Google Translator²¹) o solicitaremos la ayuda de investigadores que conozcan los idiomas en los que estén escritos los artículos para traducirlos al inglés, español o portugués. Las referencias duplicadas se identificarán mediante Rayyan²² y se complementarán con las funciones de deduplicación de Zotero²³. Los duplicados también serán revisados manualmente y eliminados.

Dos investigadores independientes evaluarán la elegibilidad de todas las referencias según criterios predefinidos utilizando también Rayyan²². Las opiniones divergentes se resolverán mediante un tercer miembro del equipo de investigación. El proceso de cribado se llevará a cabo en dos etapas: primero, la revisión de títulos/resúmenes, seguida de la revisión del texto

completo de los artículos incluidos en la etapa anterior. La fase de cribado estará precedida por una prueba piloto realizada con 50 referencias seleccionadas aleatoriamente para determinar el grado de concordancia en la evaluación entre los revisores. Por último, los estudios seleccionados para su inclusión se verificarán para detectar posibles retractaciones (utilizando la base de datos Retraction Watch²⁴) y, si se identifican estudios retractados, estos serán excluidos.

Las búsquedas bibliográficas se repetirán transcurridos 12 meses desde las búsquedas iniciales o antes de la elaboración del borrador final para identificar estudios recientes que puedan incluirse en futuras actualizaciones. Los resultados de estos procesos se describirán mediante un diagrama de flujo PRISMA.

Criterios de elegibilidad

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En la revisión incluiremos:

- Artículos de investigación original, incluidos ensayos clínicos aleatorizados si están disponibles. También se incluirán comentarios y cartas al editor si presentan la descripción de un estudio original.
- Estudios que informen el análisis de gliomas diagnosticados, independientemente de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente en el momento de la publicación y de la metodología utilizada para el diagnóstico.
- Estudios que informen la presencia de cualquier tipo de microorganismo, incluidos virus y helmintos, en los tumores humanos analizados; también se incluirán estudios que implementen intencionalmente métodos para determinar la presencia de cualquier tipo de microorganismo y que informen su ausencia.
- Estudios que informen cualquier tipo de análisis microbiológico realizado en biopsias o tumores tras resección quirúrgica.
- Estudios que informen posibles mecanismos oncogénicos inducidos por microorganismos en cualquier modelo biológico (líneas celulares, roedores, primates no humanos u otros).
- Estudios escritos en inglés, portugués, español u otro idioma en el que pueda obtenerse una traducción fiable mediante herramientas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para esta revisión se excluirán:

- Revisiones, metanálisis y otros tipos de artículos que no informen investigación original.

- Estudios que informen el análisis de otros tipos de tumores cerebrales o de fluidos corporales.
- Estudios que utilicen microorganismos para el tratamiento del cáncer.
- Estudios cuyo texto completo no pueda recuperarse.

Estos criterios podrán ajustarse durante la fase de cribado. Los ajustes se aplicarán a todos los estudios y se informarán en consecuencia.

Extracción y síntesis de datos

La fase de extracción de datos estará precedida por una prueba piloto realizada con el 10-15% de las referencias incluidas, con el fin de determinar el grado de concordancia entre los revisores. Dos investigadores independientes extraerán los datos utilizando un formulario de extracción desarrollado específicamente en Excel para este propósito. Las discrepancias se resolverán mediante un tercer miembro del equipo de investigación. Los datos se extraerán únicamente de estudios que informen resultados originales.

Los datos extraídos incluirán los siguientes parámetros: (1) caracterización del estudio (apellido del primer autor, año de publicación, revista, país donde se realizó el estudio [en su ausencia, se extraerá el país de afiliación del primer autor], tipo de estudio, objetivos del estudio); (2) caracterización del tumor (fecha de diagnóstico, mutación IDH1/2 [presencia/ausencia], metodología utilizada para el diagnóstico, clasificación de la OMS); (3) análisis microbiológicos (tipo de muestra [biopsia o resección tumoral], condiciones de muestreo, condiciones de almacenamiento, tiempo entre el muestreo y el análisis, método(s) utilizado(s) para identificar el/los microorganismo(s), muestras de control); (4) microorganismos (presencia/ausencia; tipo(s) de microorganismos identificados); (5) mecanismos oncogénicos (modelo(s) biológico(s); descripción); (6) limitaciones del estudio, según lo informado por los autores.

Dadas las variables de interés, no se espera que sean necesarias conversiones de unidades. No se incluirá información poco clara.

Los datos extraídos se presentarán en tablas, figuras o gráficos, según corresponda. La síntesis narrativa incluirá todos los estudios. No se realizará análisis estadístico para este estudio.

Resultados esperados

Con esta revisión pretendemos identificar con precisión qué microorganismos se han encontrado en los gliomas y comprender las posibles formas en que

podrían influir en el crecimiento de estos cánceres, recopilando la información disponible sobre los mecanismos asociados con el desarrollo del glioma. En esta etapa aún estamos recopilando la información disponible, pero según lo observado hasta ahora, los estudios son muy heterogéneos, informando, por ejemplo, resultados sobre el diagnóstico de infecciones en gliomas como complicación posquirúrgica o dificultades para diferenciar el diagnóstico de glioma frente a quistes infecciosos y otras patologías. Aunque estos son estudios interesantes, no están específicamente relacionados con el objetivo de la revisión de alcance y deben analizarse cuidadosamente considerando los criterios de elegibilidad establecidos, lo que supone un reto importante. Durante la extracción de datos, nos centraremos cuidadosamente en las limitaciones de los estudios para poder considerarlas al identificar los hechos y las lagunas en la literatura disponible.

Relevancia potencial

Al mapear lo que se sabe sobre el posible papel que desempeñan los microorganismos en el desarrollo de los gliomas, podemos identificar áreas específicas para futuras investigaciones. Comprender los mecanismos mediante los cuales los microbios podrían contribuir al desarrollo del glioma podría abrir la puerta a estrategias completamente nuevas de prevención o tratamiento, como se ha demostrado previamente, por ejemplo, con el virus del papiloma humano y el cáncer cervical. En última instancia, esta investigación ofrece una nueva vía de exploración y potencialmente aporta nuevas esperanzas para quienes se ven afectados por esta desafiante enfermedad.

Fortalezas y limitaciones

Nuestra pregunta de investigación cumple con marcos metodológicos sistemáticos. La estrategia de búsqueda fue revisada por pares y es coherente con las preguntas sistemáticas. Se hará un esfuerzo por incluir todos los estudios independientemente de su idioma. Además, el grupo de investigación multidisciplinario aportará perspectivas complementarias considerando las diferentes áreas de especialización. Sin embargo, solo se realizará un análisis narrativo de la evidencia.

Contribución de los autores

M. Teotónio-Fernandes: conceptualización. M.D. Estêvão, I. Perez-Neri: metodología. M.D. Estêvão,

M. Teotónio-Fernandes: redacción – borrador original. M.D. Estêvão, I. Perez-Neri y M. Teotónio-Fernandes: redacción – revisión y edición.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna subvención específica de organismos de los sectores público, comercial o con fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231-51.
2. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA A Cancer J Clin.* 2021;71:381-406.
3. Mohammed S, Dinesan M, Ajayakumar T. Survival and quality of life analysis in glioblastoma multiforme with adjuvant chemoradiotherapy: a retrospective study. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2022;27:1026-36.
4. Fisher JP, Adamson DC. Current FDA-approved therapies for high-grade malignant gliomas. *Biomedicines.* 2021;9:324.
5. Osuka S, Van Meir EG. Overcoming therapeutic resistance in glioblastoma: the way forward. *J Clin Invest.* 2017;127:415-26.
6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi S, Simjee S. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18:3-9.
7. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:607-15.
8. Stanley M. Tumour virus vaccines: hepatitis B virus and human papillomavirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372:20160268.
9. Link CD. Is there a brain microbiome? *J Exp Neurosci.* 2021;16:26331055211018709.
10. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science.* 2020;368:973-80.
11. Kim J, Lee HK. The role of gut microbiota in modulating tumor growth and anticancer agent efficacy. *Mol Cells.* 2021;44:356-62.

12. Rahman M, Dastmalchi F, Karachi A, Mitchell D. The role of CMV in glioblastoma and implications for immunotherapeutic strategies. *Oncolmunology*. 2019;8:e1514921.
13. Amog K, Pham B, Courvoisier M, Mak M, Booth A, Godfrey C, et al. The web-based "Right Review" tool asks reviewers simple questions to suggest methods from 41 knowledge synthesis methods. *J Clin Epidemiol*. 2022;147:42-51.
14. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n160.
15. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349: g7647-7.
16. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467-73.
17. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10:39.
18. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-6.
19. 2Dsearch. 2025. Available from: <https://app.2dsearch.com/query/670ebd86aa6b12917149a01c> [Último acceso: 16 de mayo de 2025].
20. DeepL Translate. DeepL Translate; 2024. Disponible en: <https://www.deepl.com/translator>
21. Google LLC. Google Translate; 2024. Disponible en: <https://translate.google.com>
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
23. Corporation for Digital Scholarship. Zotero; 2024. Disponible en: <https://www.zotero.org>
24. Retraction Watch Database. New York: The Center for Scientific Integrity; 2018. Disponible en: <https://retractiondatabase.org/retractionsearch.aspx?>