

BIOMARCADORES SALIVALES COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN ENFERMEDADES BUCALES

y sistémicas con repercusión
en cavidad bucal.

Una revisión de alcance

*Salivary biomarkers as a diagnostic tool in oral and systemic diseases
with repercussions in the oral cavity. A scoping review*

POR

RUTH ESCALANTE¹

MARIÁNGEL ZAMBRANO²

EDUVIGIS SOLÓRZANO³

1 Estudiante 5to. Año, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

 orcid.org/0000-0002-9000-8174

2 Estudiante 5to. Año, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. mariangel0102@gmail.com.

 orcid.org/0000-0002-6155-2509

3 Departamento de Biopatología. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. duvysolorzano@gmail.com.

 orcid.org/0000-0002-0147-0456

Autor de correspondencia: Ruth Escalante. Calle 24 entre Av. 2y3, Facultad de Odontología. Edif del Rectorado. Facultad de Odontología. ULA. Mérida-Venezuela. escalante.ruth1095@gmail.com

Como citar este artículo: Escalante R, Zambrano M, Solórzano E. Biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en cavidad bucal. Una revisión de alcance. ROLA 2025; 20(1): 170-192.



Resumen

Muchas enfermedades bucales y sistémicas se diagnostican mediante diversos métodos, siendo la determinación de biomarcadores salivales una opción muy prometedora. Con el objetivo de determinar el uso de biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en cavidad bucal, se realizó una revisión de alcance con información disponible entre los años 2019 y 2023. Se buscó en las bases de datos Medline Plus, Science Direct, Google Académico, PubMed, la Biblioteca Virtual en Salud y la Biblioteca Cochrane, se seleccionaron 42 artículos sobre cáncer, periodontitis, síndrome de Sjögren, lesiones potencialmente malignas, caries y sobre síndrome de boca ardiente. Se clasificaron por tipo de biomarcador, organizados en proteómicos, transcriptómicos, metabolómicos y genómicos. Se encontró entre los biomarcadores más relevantes las interleucinas IL-6 e IL-8, el factor de necrosis tumoral TNF- α , el mRNA-21, y diversas enzimas y metabolitos, que presentan niveles significativamente elevados en pacientes con enfermedades en comparación con individuos sanos. Se concluye que los biomarcadores salivales son valiosos para el diagnóstico temprano y monitoreo de enfermedades bucales debido a su fácil obtención y bajo costo, además posibilita la comprensión de alteraciones metabólicas, genómicas, proteómicas y transcriptómicas, mejorando la detección y monitorización de enfermedades.

PALABRAS CLAVE: biomarcadores salivales, enfermedades bucales, enfermedades sistémicas, herramienta diagnóstica.

Abstract

Many oral and systemic diseases are diagnosed by various methods, being the determination of salivary biomarkers a very promising option. With the aim of determining the use of salivary biomarkers as a diagnostic tool in oral and systemic diseases with repercussions in the oral cavity, a scoping review was performed with information available between 2019 and 2023. The databases Medline Plus, Science Direct, Google Scholar, PubMed, the Virtual Health Library and the Cochrane Library were searched, 42 articles on cancer, periodontitis, Sjögren's syndrome, potentially malignant lesions, caries and burning mouth syndrome were selected. They were classified by biomarker type, organized into proteomics, transcriptomics, metabolomics and genomics. Among the most relevant biomarkers, interleukins IL-6 and IL-8, tumor necrosis factor TNF- α , mRNA-21, and several enzymes and metabolites were found to have significantly elevated levels in patients with diseases compared to healthy individuals. It is concluded that salivary biomarkers are valuable for the early diagnosis and monitoring of oral diseases due to their ease of collection and low cost, in addition to making it possible to understand metabolic, genomic, proteomic and transcriptomic alterations, improving the detection and monitoring of diseases.

KEYWORDS: salivary biomarkers, oral diseases, systemic diagnosis, diagnostic methods.

Introducción

El panorama clínico de las enfermedades bucales es amplio, ya que incluye alteraciones que afectan tanto a los tejidos blandos como a los duros de la cavidad bucal¹. Siendo la caries dental, la enfermedad periodontal y el cáncer oral un problema de salud pública a nivel mundial¹.

Se estima que las enfermedades bucales afectan a 3.5 millones de personas a nivel mundial. La caries dental no tratada en dientes permanentes es la enfermedad más frecuente² seguida de la periodontitis, la cual afecta al 47% de la población³. Los tumores de cavidad bucal se consideran el sexto cáncer más frecuente con incidencia en aumento en las últimas décadas; anualmente se registran aproximadamente 350.000 casos nuevos a nivel mundial, de estos el carcinoma oral de células escamosas (COCE) constituye 90% de los casos orales⁴⁻⁶.

La tasa de supervivencia para el cáncer bucal no ha mejorado. En las últimas décadas se siguen mostrando altas tasas de morbilidad (40%) y mortalidad (46%), debido a que desafortunadamente, la mayoría de los cánceres bucales se diagnostican en etapas avanzadas, conduciendo a un mal pronóstico y a una baja tasa de supervivencia, de apenas 5 años⁷. El diagnóstico de estas lesiones inicia con el examen clínico visual, presentándose de manera precoz a través de la identificación de desórdenes potencialmente malignos (DPM)⁵, que son una variedad de lesiones y condiciones de la mucosa con un riesgo mayor de transformación a carcinoma bucal⁸.

Dentro de los DPM más comunes de la mucosa bucal se encuentra la leucoplasia y el liquen plano oral (LPO), éste con una prevalencia de 0,5 al 2% en la población adulta entre 30 y 60 años con predominio en el género femenino.

También las enfermedades sistémicas por sus características pueden presentar manifestaciones en la cavidad bucal, afectando su salud⁹. Las enfermedades sistémicas alteran múltiples órganos y tejidos o en su defecto al organismo en conjunto y, en ocasiones pueden estar asociadas a manifestaciones autoinmunitarias^{10,11}. El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica con una prevalencia del 1%, se caracteriza por causar daño a las glándulas salivales y lagrimales dando como resultado la presencia de xerostomía y en consecuencia la aparición de diversas complicaciones bucales como candidiasis oral, caries y periodontitis⁹. Así mismo, el Síndrome de Boca Ardiente (SBA), es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de un dolor intenso de tipo urente, sin lesiones aparentes que lo ocasionen^{12,13}.

La identificación y el diagnóstico de estas enfermedades se hace a través de distintos métodos, en el caso de la caries dental y la periodontitis su diagnóstico ha estado siempre limitado al examen clínico y visual junto con el radiográfico; sin embargo, los procedimientos mencionados presentan limitaciones considerables como errores en la medición de los parámetros

establecidos para la detección de estas enfermedades por parte del odontólogo, sumando también el hecho de que solo pueden evaluar la severidad de la enfermedad pero no son confiables para obtener información sobre el curso actual de la misma o su evolución en el futuro^{9,14}.

Existen otros métodos de diagnóstico y monitorización mucho más invasivos como los estudios histopatológicos (biopsia de tejidos), y las extracciones de sangre¹⁵, utilizados junto con el examen clínico para el diagnóstico de enfermedades más complejas como LPO¹⁶, cáncer y lesiones potencialmente malignas¹⁷ y el SS; para este último, además existen otras pruebas más específicas como la sialometría, gammagrafía y sialografía¹⁸. Todos estos métodos son costosos y en algunos casos no concluyentes^{15,18}.

Actualmente se dispone de métodos diagnósticos basados en la identificación de biomarcadores o “marcadores biológicos”, son una amplia subcategoría de signos médicos que se pueden medir de forma precisa y reproducible¹⁹, el Programa Interinstitucional para la Gestión Racional de los Productos Químicos (IOMC), el Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han definido a los biomarcadores como “cualquier sustancia, estructura o proceso que puede medirse en el cuerpo o sus productos e influir o predecir la incidencia o resultados de las enfermedades”²⁰.

Estos biomarcadores existen en una gran variedad de formas que incluyen material genético (ADN, ARN), microorganismos, anticuerpos, proteínas, lípidos y otras sustancias; las alteraciones en su concentración, estructura, función y acción pueden asociarse con el inicio, progresión y hasta la regresión de una enfermedad^{15,21}. La búsqueda de estos marcadores biológicos en el cuerpo generalmente se realiza a través de la biopsia de fluidos corporales como sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva^{18,22}.

La saliva es un líquido biológico complejo, incoloro e inodoro que contiene esencialmente agua en un 99%, proteínas y electrolitos, además de poseer una gran cantidad de hormonas, enzimas, anticuerpos, citocinas y componentes antimicrobianos que pueden facilitar su asociación con diversas enfermedades^{23,24}. Es producida por las glándulas salivales, que tienen alta permeabilidad y están rodeadas de capilares sanguíneos, lo que permite que moléculas de la sangre se filtren fácilmente, reflejando así el estado fisiológico del cuerpo^{18,25,26}. La saliva se ha convertido en un candidato prometedor como método diagnóstico, por ser considerada un *pool* de marcadores biológicos a través de los cuales se puede proporcionar un diagnóstico temprano y preciso de enfermedades bucales y sistémicas, mejorar el pronóstico de las mismas, su evolución y tratamiento^{22,23,25,27}.

Una de las principales ventajas que exhibe la saliva como método diagnóstico, es su facilidad para la toma de una muestra, así mismo este método

resulta ser no invasivo, no genera dolor y no necesita de personal capacitado para recolectarla; de igual manera posee un riesgo mínimo de contaminación cruzada, además su traslado y almacenamiento son económicos^{18,28}.

A pesar de la evidencia del uso favorable de biomarcadores salivales en la detección y pronóstico de diversas enfermedades, es necesario el desarrollo de estudios científicos en torno a ellos, para promover su uso de forma segura y eficaz^{9,14,18,23}.

Debido a lo anteriormente expuesto surgió el interés de determinar el uso de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en cavidad bucal, para aportar a la comunidad científica una recopilación más amplia, actualizada y con enfoques metodológicos precisos, sobre el uso de los biomarcadores salivales.

Metodología

Se realizó una investigación descriptiva, para caracterizar los tipos de biomarcadores utilizados en el diagnóstico de diferentes enfermedades, identificando, interpretando y sintetizando la información disponible²⁹, con diseño de investigación de tipo revisión de alcance³⁰. Para identificar y mapear la mayor cantidad de información relevante, se seleccionaron estudios o artículos científicos y tesis de grado, postgrado y doctorado realizados en población humana, en idiomas español e inglés, con fecha de publicación comprendida entre el 2019 y 2023, relacionados con el uso de biomarcadores salivales en el diagnóstico de enfermedades bucales y sistémicas que tienen repercusiones en la cavidad bucal y aquellos con una adecuada especificación de su metodología. Se excluyeron todos aquellos estudios que no respondieran a la pregunta de investigación, entrevistas, cartas editoriales, comentarios y opiniones de expertos, y aquellos artículos que no presentaran el texto completo disponible.

La información fue obtenida de manera digital mediante las bases de datos: Medline Plus y Science Direct, se utilizó como motor de búsqueda Google Académico y PubMed, también se consultó la Biblioteca Virtual de la Salud, directorios de revistas como DOAJ e Hinari, los artículos fueron obtenidos de revistas científicas online, contenidos en su mayoría en tres grandes editoriales: Elsevier, Springer y Wiley.

Se realizó un motor de búsqueda en Pubmed con los descriptores Medical Subject Headings (MeSH): “salivary”, “biomarkers”, “oral disease” además de los operadores lógicos “AND” y “OR”; se incluyeron palabras claves como “Salivary Biomarkers”, “Diagnostic Test”, “Oral Diagnosis”, “Oral Pathology”, “Oral Disease”, “Diseases of the Mouth”, “Manifestations of Systemic Diseases”. En el caso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), se utilizaron: “biomarcadores” y “saliva” junto a operadores lógicos “AND” y “OR” y las

siguientes palabras clave: “Biomarcadores salivales”, “Prueba de diagnóstico”, “Diagnóstico bucal”, “Patología bucal”, “Enfermedad bucal”, “Enfermedad de la boca”, “Manifestaciones bucales de enfermedades sistémicas”. A pesar de la variación de opciones de filtro en las diferentes fuentes de información electrónica se modificó el motor de búsqueda inicial para optimizarla en algunas fuentes de información y así obtener los primeros resultados (TABLA 1).

TABLA 1. Fuentes de información, motores de búsqueda y resultados obtenidos para el momento de la búsqueda con los respectivos filtros de evidencia científica para esta revisión de alcance.

Fuente de información	Estrategia de búsqueda	Filtros aplicados	Resultados
PUBMED	[(Biomarkers OR Biomarker AND Saliva) OR (Salivary Biomarkers OR Salivary Biomarker) AND (Diagnosis OR Diagnostic Test OR Diagnostic Test OR Diagnostic Test Oral Diagnosis OR Diagnostics) AND (Oral Pathology OR Oral Pathology OR Oral Disease OR Oral Disease OR Diseases of the Mouth OR Oral Manifestations of Systemic Diseases)]	Año: 2019-2023 Tipo de artículo: Ensayo clínico, metaanálisis, ensayos controlados aleatorios y revisión sistemática	99 resultados
GOOGLE SCHOLAR	[(Biomarkers OR Biomarker AND Saliva) OR (Salivary Biomarkers OR Salivary Biomarker) AND (Diagnosis OR Diagnostic Test OR Diagnostic Test OR Diagnostic Test Oral Diagnosis OR Diagnostics) AND (Oral Pathology OR Oral Pathology OR Oral Disease OR Oral Disease OR Diseases of the Mouth OR Oral Manifestations of Systemic Diseases)]	Año: 2019-2023	82 resultados
GOOGLE ACADÉMICO	[(Biomarcadores OR Biomarcador AND Saliva) OR (Biomarcadores salivales OR Biomarcador Salival) AND (Diagnóstico OR Prueba de Diagnóstico OR Prueba Diagnóstica OR Diagnóstico Bucal) AND (patología bucal OR patologías bucales OR enfermedad bucal OR enfermedades bucales OR Enfermedades de la Boca OR Manifestaciones Bucales de Enfermedades Sistémicas)]	Año: 2019-2023	164 resultados
BVS	[(Biomarkers AND Saliva) OR (Salivary Biomarker) AND (Diagnosis OR Oral Diagnosis OR Diagnostics) AND (Oral Pathology OR Oral Disease OR Oral Disease OR Diseases of the Mouth)]	Año: 2019-2023 Texto completo Asunto: biomarcadores, saliva.	76 resultados
HINARI	[(Biomarkers AND Saliva) OR (Salivary Biomarker) AND (Diagnosis OR Oral Diagnosis OR Diagnostics) AND (Oral Pathology OR Oral Disease OR Oral Disease OR Diseases of the Mouth)]	Año: 2019-2023 Disciplina: dentistry	91 resultados
DOAJ	[(Biomarkers Salivary) AND (Oral Diagnosis OR Diagnostics)]	Año: 2019-2023 Disciplina: dentistry	33 resultados

Cribado y selección de los estudios

Al realizar la búsqueda en las fuentes de información se procedió a hacer una revisión individual de los artículos obtenidos, a los que se les realizó tres cribados:

- Se realizó la lectura de título para determinar si el artículo tenía o no relación con el tema.
- Los estudios se analizaron mediante la técnica de skimming & scanning, haciendo énfasis en el título y resumen del artículo para así tener una primera visión y relación de los aspectos metodológicos y contenido del artículo con relación al objetivo de esta investigación.

- Los artículos fueron sometidos a lectura del texto completo para determinar si cumplían con los criterios de inclusión de esta revisión.

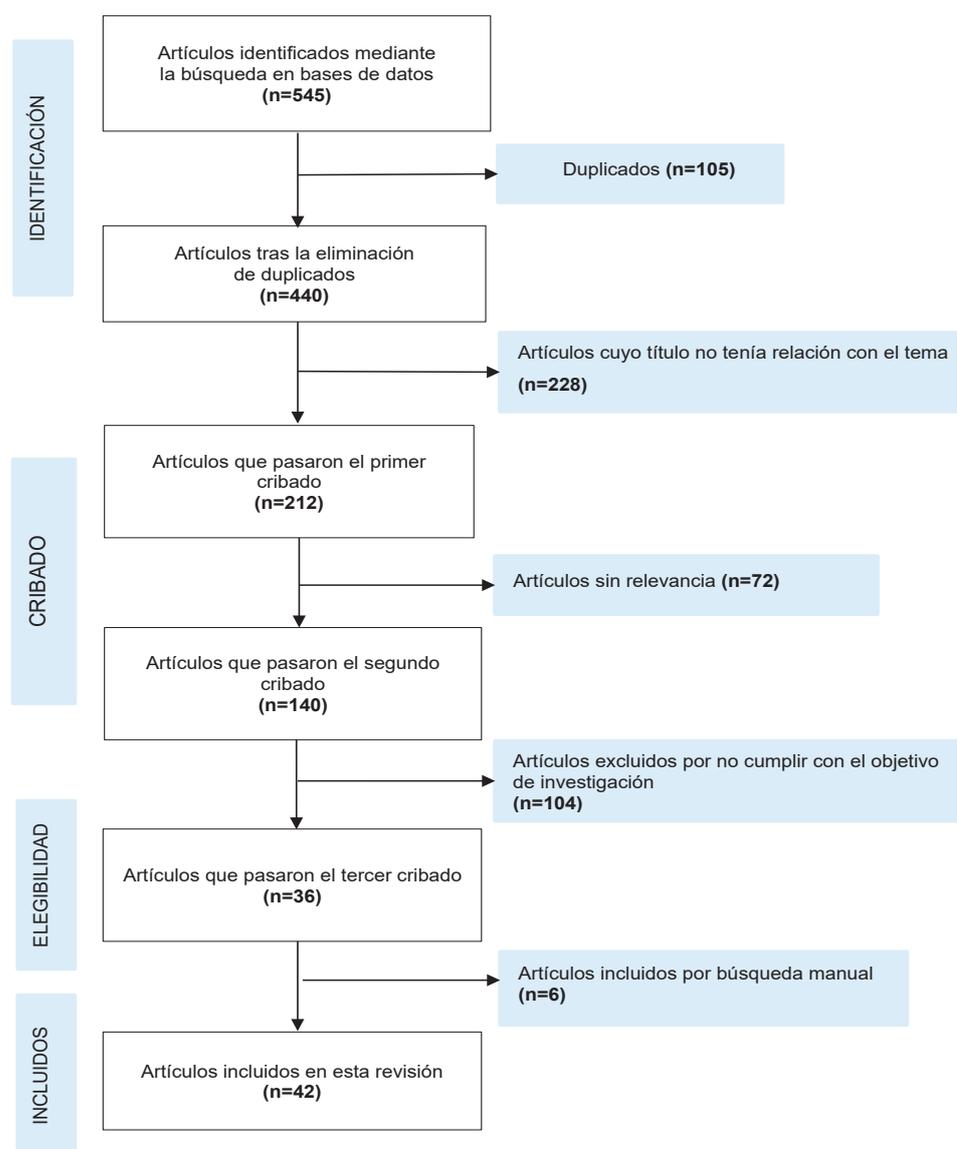
Posteriormente se hizo una búsqueda manual en dos etapas: revisión de las listas de referencias de los artículos seleccionados, y búsqueda de nuevos estudios que se hayan citado en los artículos seleccionados. A éstos se les realizó los tres cribados.

Resultados

Diagrama de Flujo

Los resultados del cribado y la selección de los artículos que fueron incluidos en esta revisión son representados en el diagrama de flujo PRISMA modificado (FIGURA 1).

FIGURA 1. Diagrama de flujo PRISMA modificado.



Los 42 artículos seleccionados para esta revisión de alcance se encuentran distribuidos por cada enfermedad de la siguiente manera: 18 de Cáncer, 9 de Periodontitis, 3 de Caries, 6 de SS, 1 de SBA, 5 de Cáncer y Lesiones Potencialmente Malignas (LPM).

Descripción de los estudios por tipo de biomarcador

Proteómicos

El proteoma salival contiene más de 2.000 proteínas y péptidos que están involucrados en diversas funciones biológicas en la cavidad bucal³¹. Con respecto a los biomarcadores de tipo proteómicos se identificaron: nueve estudios de cáncer bucal, tres de LPM, seis de periodontitis, seis de SS, tres de caries y uno de SBA, donde se identificaron aproximadamente 50 proteínas diferentes como biomarcadores salivales (TABLA 2).

TABLA 2. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores proteómicos para cáncer, LPM, periodontitis, SS, SBA y caries.

Cáncer						
Autores	Año de publicación	Diseño de Investigación	Tipo de Biomarcador	Método Diagnóstico	Muestra	Descripción de los Resultados
Rezaei, <i>et al.</i> ³²	2019	Revisión Sistemática y Metaanálisis	Interleucina (IL) IL-6 e IL- 8	Ensayo Inmuno Absorbente Ligado a Enzimas (ELISA)	779 casos 743 controles	Ambas interleucinas se presentan en niveles altos en saliva de pacientes con COCE en comparación con pacientes sanos.
Diesch, <i>et al.</i> ³³	2021	Revisión Sistemática	IL-1β, IL-1 α, IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	ELISA	1412 casos 995 controles	Las citocinas están asociadas al cáncer, y los estudios han revelado niveles significativamente elevados en comparación con los pacientes sanos.
Alali, Walsh, Maranzano ³⁴	2020	Revisión Sistemática	Anticuerpo monoclonal que reconoce un fragmento de la citoqueratina (CYFRA 21-1), Metaloproteinasa (MMP-9)	ELISA	765 casos 419 controles	Los dos biomarcadores se presentan aumentados, reflejando sensibilidad y especificidad para cáncer oral. Sin embargo, el estudio no fue concluyente por la cantidad de artículos incluidos.
Benito-Ramal <i>et al.</i> ³⁵	2023	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL 6, IL-8 y TNF-α	ELISA	959 pacientes con cáncer 997 grupo control 659 pacientes diagnosticados con una lesión potencialmente maligna	Las IL-6 e IL-8 han sido las más estudiadas y se han expresado con niveles salivales más altos en pacientes COCE en comparación con los del grupo control.
Hema Shree <i>et al.</i> ³⁶	2019	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-6, IL-8, TNFα, MMP-9, Quemerina, Cyfra 21, ARN monocatenario (miARN): miARN-21, miARN-145, miARN-184, IL-8, N-leucina + N fenilalanina, miARN-27B (sobre expresado), miARN-136 (infra expresado), Cyfra 21-1, colina+betaina+ácido pipercolínico+ L-carnitina.	Se utilizaron diferentes métodos de análisis, distribuidos de la siguiente manera: 30% ELISA 30% Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) 20% Ultra Performance Liquid (cromatografía)	340 casos 308 controles	Entre los biomarcadores salivales altamente sensibles se encontraban MMP-9 y Quemerina teniendo un 100% de especificidad con intervalo de confianza de 0,78 a 1,00.
Ferrari <i>et al.</i> ³⁷	2021	Revisión Sistemática	IL-6, IL-8, TNF α, IL-1RA, Interferón gamma (IFN-γ), proteína inflamatoria macrofágica-1-β (MIP-1β), IL-1β,	ELISA	1024 casos 867 controles	Los biomarcadores IL-6, IL-8, TNF α, están presentes en la saliva de pacientes con COCE en concentraciones significativamente diferentes a los pacientes sanos. Además, estos pueden asociarse con la agresividad y gravedad de la enfermedad.

Abatti <i>et al.</i> ³⁸	2021	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-1 α , IL-1, IL-1RA, IL-4, IL-13	ELISA	771 casos 548 controles	La frecuencia de aparición de los biomarcadores en los estudios seleccionados fueron IL-8 (50%), IL-6 (50%), TNF- α (28,6%), IL-1 β (21,4%), IL-10 (17,9%), IL-1 α (10,7%) e IL-1, IL-1RA, IL-4 e IL-13 (3,6% cada una), Los niveles salivales de IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-1 α fueron significativamente mayores en pacientes con COCE y, además, los niveles de IL-8 e IL-6 salivales son más altos en pacientes con COCE en comparación con LPM
Bastias, Maturana, Sben. ³⁹	2020	Revisión de Alcance	Enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH), Polimorfismos de la metaloproteasa de matriz 9 (MMP-9), TNF- α e IL-8	ELISA 20 estudios qRT-PCR 9 estudios Espectrometría 8 estudios Westem Blot 1 estudio HILIC-UPLC 1 estudio Método del ácido tio-barbitúrico 1 estudio Método DNPH 1 estudio Inmunoturbidimetría 1 estudio PCR 1 estudio	1543 casos 2174 controles	La LDH es el marcador con mayor potencial para el diagnóstico de COCE y lesiones potencialmente malignas, y el MMP-9 también está asociado con estas patologías. Además, el TNF- α presentó un aumento de casi el doble en los pacientes con COCE y LPM en comparación con los pacientes sanos.
Riccardi <i>et al.</i> ⁴⁰	2022	Revisión de Alcance	IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-1 α , IL-1RA, Factor de Crecimiento (VEGF- α), Metaloproteinas (MMP): MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, Proteína Rica en Prolina (PRP) aPRP, bPRP, gPRP, Proteínas de Fase Aguda: AAT α , HAP β , HPX, C3, TTR, FIB β , RETN, Sero-transferrin.	Electroforesis en gel bidimensional (2DE) y Espectrometría de masas (MS) ELISA	No especifica	El IL-1 β presentó concentraciones elevadas en pacientes con COCE, mientras que el IL-6 se encontró en niveles altos en pacientes con COCE y LPM en las primeras etapas de la enfermedad. Además, el TNF- α aumentó su concentración incluso en los estadios tempranos de la enfermedad en estos pacientes. La combinación de estos tres biomarcadores representa un trío eficaz en términos de especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de COCE.

Cáncer y LPM

Piyarathne <i>et al.</i> ⁴¹	2021	Revisión Sistemática	IL-8, IL-6, IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	ELISA e Inmunoensayo Magnético (MIA)	No especifica	Se identificó que los biomarcadores IL-8, IL-6, IL-1 β , están por encima del valor AUC tomado por los autores (>0.65) en lesiones potencialmente malignas y COCE.
Arroyo <i>et al.</i> ⁴²	2021	Revisión Sistemática y Metaanálisis	Antígeno Carcinoembrionario (CEA), CYFRA-21, IL-6, IL-8	ELISA y otros estudios semejantes no especificados	685 casos 235 controles	CYFRA-21 fue el único biomarcador capaz de distinguir entre pacientes sanos y aquellos con LPM. Este biomarcador también se relaciona con el estado de los nódulos linfáticos y el tamaño del tumor, mostrando una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de COCE.
Huang <i>et al.</i> ⁴³	2023	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α . Proteína C Reactiva (PCR), Perfiles de colesterol total (CT), Triglicéridos (TG), Lipoproteínas de alta densidad (HDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL), proteínas albúmina, proteína β 2-microglobulina (β 2-M), glicoconjugados fucosa, ácido siálico unido a lípidos (LSA) y ácido siálico total (TSA), oligoelementos (cobre y zinc) y enzimas citoplasmáticas lactato deshidrogenasa (LDH).	Kit de radioinmunoensayo β 2-micro ELISA PCR Método de Dische y Shettles Inmunoensayo múltiple Método de electroforesis El método de Dische y Shettles. Inmunonefelometría Analizador semicuantitativo EBRA EM 200 Método biuret Método enzimático UV-cinético Espectrometría Método de Winzler. Método del ácido peridatotiobarbitúrico LSA Espectrofotometría Método enzimático CHOD PAP	3223 casos 1050 pacientes con leucoplasia 957 pacientes con OSCC 1216 controles	Las citoquinas salivales, como IL-6 y TNF- α , mostraron desviaciones estadísticamente consistentes en pacientes con leucoplasia y COCE, se refleja que los pacientes con leucoplasia tenían niveles más altos de concentración de IL-6 y TNF- α en la saliva que las personas sanas, pero tenían concentraciones más bajas de estos biomarcadores que los pacientes con COCE. Este hallazgo sugiere que la capacidad de respuesta alterada de las citoquinas no sólo está estrechamente asociada con el desarrollo de COCE, sino que también se correlaciona con lesiones potencialmente malignas como la leucoplasia

Periodontitis

Arroyo <i>et al.</i> ⁴⁴	2023	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-1 β , proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP): MIP-1 α , albúmina, TNF α , ICTP, Ig-A, lactoferrina, MMP-8, IL-6, IL-8, IL-17 y Prostaglandina E2 (PGE2).	ELISA	No especifica	Los estudios clínicos han indicado que los niveles altos de IL-1 β están asociados con la inflamación gingival, la gravedad de la periodontitis y el progreso de la enfermedad periodontal. En todos los estudios, excepto en dos, los niveles de IL-1 β fueron significativamente mayores
------------------------------------	------	-------------------------------------	--	-------	---------------	--

Sukriti, Wang, Gallagher. ⁴⁵	2019	Revisión Sistemática	MIP-1α, MMP-8, IL-1β e IL-6	EIA, ELISA, RIA.	1543 casos 2174 controles	MIP-1α está asociado a la remodelación ósea con alta sensibilidad y especificidad. El MMP-8 se destaca como uno de los marcadores más fuertes relacionados con la destrucción de tejido, mientras que IL-1β e IL-6 han sido identificados como biomarcadores prometedores en la inflamación periodontal. La combinación de biomarcadores IL-1β, IL-6 y MIP-1α, así como IL-1β, IL-6, MMP-8 y MIP-1α, se reconocen como grupos con capacidad para distinguir entre periodontitis y salud gingival, así como para comparar diferentes estados de periodontitis y gingivitis
Blanco-Pintos <i>et al.</i> ⁴⁶	2022	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-1β, IL-6, MMP-8, ICTP, MIP1alfa, 4HNE, 8OHdG, hsCRP, MAF, MDA, OPG, RANKL	La técnica más empleada para la detección de biomarcadores fue la citometría multiparamétrica (42,9%), seguido del ELISA (64,3%)	966 casos y 948 controles	Se demostró que IL-1β, IL-6, MMP-8, individualmente tienen valores de sensibilidad y especificidad mayores al 80% para diagnosticar periodontitis; sin embargo, la combinación en pares de estos biomarcadores podría potenciar su capacidad diagnóstica hasta un 14%. También se concluyó que la mejor combinación de biomarcadores es la formada por el menor número de moléculas ya que la incorporación de un mayor número no mejoró la precisión diagnóstica.
Sánchez-Medrano <i>et al.</i> ⁴⁷	2023	Revisión Sistemática	Proteína S100	Diferentes métodos de análisis químico-cuantitativos y cualitativos en cada estudio	280 casos 231 controles	El grupo de proteínas S100 tuvieron un aumento en los grupos con periodontitis, donde hay una diferencia estadísticamente significativa en el S100A8 cuantificado en participantes sin periodontitis (430 pg/mL) en comparación con pacientes con periodontitis (11163 pg/mL). En esta familia, se observó una mayor abundancia de S100A8 y S100A9 en individuos con la enfermedad activa.
Arias-Bujanda <i>et al.</i> ⁴⁸	2019	Revisión Sistemática y Metaanálisis	MMP-8, MMP-9, IL-1β, IL-6, y Hemoglobina (Hb)	ELISA (54,4%) y Citología multiparamétrica (17,6%)	No específica	Los biomarcadores que presentaron mayor sensibilidad diagnóstica fueron MMP-8 y IL-1β, en cuanto a especificidad el que tuvo mejores resultados fue MMP-9 seguido de IL-1β. Sin embargo, IL-6 y Hb tuvieron un error de especificidad y sensibilidad menor al 10%. Por lo que se consideran biomarcadores salivales con buena capacidad para detectar periodontitis en sujetos sistémicamente sanos
Castañal. ⁴⁹	2020	Revisión Sistemática	MMP-8, MMP-9, IL-1β, IL-6, MIP-1α	Citometría multiparamétrica y ELISA	No específica	La combinación de dos biomarcadores salivales formada por IL1beta e IL6, e IL6 y MMP8 se asociaron a porcentajes de sensibilidad del 94%-77% y especificidad del 98-72%. La combinación IL1beta y MMP8 presentó una sensibilidad del 88-76% y una especificidad del 97-72%. La combinación de tres biomarcadores salivales formada por IL1beta, IL6 y MMP8, presentó un porcentaje de sensibilidad del 94-76% y especificidad del 97-74%. La combinación de cuatro biomarcadores salivales formada por IL1beta, IL6, MIP1alpha y MMP8 presentó porcentajes de sensibilidad y especificidad que oscilaron entre 80-72,5% y 80-72,5%. Por lo que se asoció a la combinación de dos o tres biomarcadores salivales para mayor precisión diagnóstica.

SS

Lee <i>et al.</i> ⁵⁰	2019	Estudio de Cohorte	lectina (siglec-5) Inmunoglobulina	PCR	26 casos 10 controles	El nivel de siglec-5 soluble fue significativamente mayor en la saliva de pacientes con síndrome de Sjögren primario, en comparación con los controles, y además estos niveles se correlacionaron con síntomas de sequedad bucal (xerostomía), lo que podía reflejar la gravedad de la disfunción secretora.
Semler, Belstrom, Loch, Perdersen. ⁵¹	2020	Casos y controles	Proteínas salivales	Análisis de espectrometría de masas (MS)	62 casos 16 controles	Se evidenció que los niveles salivales de tres proteínas, específicamente la elastasa de neutrófilos, calreticulina y proteína con motivos tripartitos 29, podría diferenciar a los pacientes con Síndrome de Sjögren primario, de los pacientes sanos, con una precisión del 97%. Y en comparación con otras muestras como las biopsias de tejidos de glándulas salivales, la saliva mostró diferencias estadísticamente significativas en el perfil de expresión de proteínas de los pacientes.
Moreno-Quijpe <i>et al.</i> ⁵²	2020	Casos y controles	IL-6, 5 y 4	Inmunoensayos humanos de mapas multiplex de alta sensibilidad.	36 casos 35 controles	El estudio reflejó que las concentraciones de IL-6 fueron significativamente mayores en pacientes con síndrome de Sjögren en comparación con los pacientes sanos, cuyos valores fueron 9,73 ± 23,45 frente a 0,93 ± 2,70 respectivamente. Lo que indica que estos valores pueden estar asociados con el nivel de degeneración de las glándulas salivales de estos pacientes.
Di Giorgi <i>et al.</i> ³¹	2022	Casos y Controles (Estudio piloto)	Proteínas salivales	Espectrometría de masas	11 pacientes con SS y 8 pacientes con SS preclínico (portadores de anti-Ro/SSA) y 8 pacientes sanos	Este estudio reveló que las desregulaciones más significativas se observaron en la lactotransferrina, la cual se encontró regulada positivamente en pacientes con SS y portadores preclínicos de SSA+ (Síndrome de Sjögren Asintomático) en comparación con individuos sanos. Además, se identificó una regulación negativa en la cistatina-SA, la lipocalina-1 y la proteína inducible por prolactina. Estos hallazgos sugieren que la composición de la saliva puede reflejar la inflamación de las glándulas exocrinas desde las primeras etapas de la enfermedad.

Ju-Yang, Ji-Won, Hyoun-Ah, Chang-Hee. ⁵³	2021	Revisión Sistemática	β2-Microglobulina salival (β2m), Lactoferrina salival, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos salivales (NGAL), Siglec-5, citocinas salivales, Anticuerpos salivales, Calprotectina, Adiponectina, Anhidrasa carbónica VI (CA-VI)	ELISA, radioinmunoensayo	1479 casos 781 controles	Los biomarcadores con resultados más significativos fueron la β2-Microglobulina, cuyos niveles estuvieron más elevados en pacientes con SS en comparación con los sujetos sanos. Además, se observaron niveles elevados de lipocalina-2, Siglec-5, IL-6, TNF-α y proteína salival S100 en estos pacientes. Por otro lado, se encontró que la CA-VI se hallaba en niveles más bajos en pacientes con SS en comparación con los individuos sanos. Estos resultados evidencian un aumento en los niveles de proteínas inflamatorias y una disminución de las proteínas acinares en la saliva de estos pacientes
Sandhy et al. ⁵⁴	2021	Estudio transversal	Cadenas ligeras libres (FLCs), Ig A, IgG, IgM	Inmunoturbidimetría	78 casos 76 controles sanos 62 controles con otras enfermedades	Este estudio reveló que las cadenas ligeras libres (FLC) salivales y la IgG salival se encontraban en niveles elevados en pacientes con SS en comparación con los pacientes sanos y que además estos biomarcadores presentaban un valor de AUC, de 0,75 y 0,78 respectivamente, lo que los convierte en potenciales biomarcadores para esta enfermedad
SBA						
Campello et al. ⁵⁵	2020	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-6, polimorfismo +3954 de IL-1β.	ELISA	2211 sujetos, 190 mujeres, 21 hombres	No se encontró ninguna asociación entre los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente y los niveles de IL-6 en comparación con los controles sanos. Además, el polimorfismo de IL1β no puede considerarse un factor de riesgo para la enfermedad, ya que solo se realizaron dos estudios sobre este tema y en uno de ellos se demostró que no hubo asociación.
Caries						
Ahmada, Hussaina, Carrasco, Siqueira. ⁵⁶	2022	Revisión Sistemática	α-amilasa, APRP-1, CA VI, fibronectina, hBD-2, HTA-5, péptido 1 de neutrófilos humanos (HNP-1), IgA, IgG, lactoperoxidasa, catelicidina LL-37, Expresión de mucinas unidas a membrana: MUC1, MUC5B, MUC7, proteinasa-3, estaterina y proteínas totales	ELISA, Inmunoturbidimetría, Espectrofotómetro, Inmunodifusión radial	703 casos 848 controles	Se encontró que la proteína l ácida rica en prolina (APRP-1), histatina-5, lactoperoxidasa y mucina-1 está presente en pacientes con caries activa, mientras que los niveles salivales de anhidrasa carbónica 6 (CA VI), proteinasa-3 y estaterina aumentaron significativamente en sujetos libres de caries. Se encontraron resultados contradictorios con respecto a los niveles salivales de inmunoglobulina A y proteínas totales entre los sujetos.
Alamoudi, Alamoudi, Gazzaz, Alqahtani. ⁵⁷	2022	Revisión Sistemática	Mucina, histatina, proteínas ricas en prolina (PRP), lactoperoxidasa, proteínas C reactivas, catelicidina (LL-37), inmunoglobulina (IgA), albúmina, estaterina, proteína salival total, SOD, cobre, zinc, proteinasa. 3 (PR3), alfa-amilasa y anhidrasa carbónica (CA IV).	ELISA, espectrofotometría, inmunodifusión radial, prueba de ensayos de alta sensibilidad (USCNK)	1454 participantes	La mayoría de los biomarcadores incluidos en este estudio tuvieron resultados contradictorios; sin embargo, para la IgA el cual fue el biomarcador más estudiado, se encontró una correlación negativa entre sus niveles y la presencia de caries, es decir los niveles más altos de esta se encontraban en los grupos libres de caries, atribuyéndole un papel protector y resultados similares se encontraron para la anhidrasa carbónica. Por otra parte, se encontraron niveles altos de mucina en pacientes con alto riesgo a caries o con caries activas en comparación con el grupo control y estos resultados fueron similares para la histatina, lactoperoxidasa, proteína C reactiva y alfa amilasa.
Paqué et al. ⁵⁸	2021	Estudio de casos y controles	19 citocinas 7 quimiocinas 4 factores de crecimiento 2 metaloproteinasas, 1 inhibidor de metalopetidasa 1 proteasa y 10 bacterias asociadas	ELISA qPCR qPCR dúplex Incubación	73 muestras de saliva 18 pacientes sanos 17 pacientes con gingivitis 38 pacientes con caries	De los 44 biomarcadores potenciales, se encontró que un total de cuatro biomarcadores salivales exhibían un gran potencial como clasificadores para diferenciar entre individuos sanos de pacientes con caries. Estos biomarcadores fueron, las interleucinas IL-4 e IL-13, el receptor de interleucina IL-2-RA y la quimiocina eotaxina/CCL11. Utilizando principalmente estos cuatro biomarcadores, los pacientes con caries podrían clasificarse en el grupo correcto con un grado de certeza muy alto, permitiendo el diagnóstico correcto de caries dental en 37 de 38 pacientes a través del análisis de RF (Random Forest).

Transcriptómicos

Las investigaciones sobre el transcriptoma salival se centran en el estudio exhaustivo de todas las transcripciones de ARN, incluyendo ARN mensajeros (ARNm) y microARN (miARN). Estos revelan las características funcionales del genoma y los constituyentes moleculares de células y tejidos. Los ARNm y miARN candidatos han sido identificados previamente para facilitar la detección de varias enfermedades⁸¹. En siete artículos revisados, estos biomarcadores se utilizaron como métodos diagnósticos en pacientes con cáncer bucal, destacándose el miARN como el más investigado (TABLA 3).

TABLA 3. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores transcriptómicos para cáncer.

Cáncer						
Autores	Año de Publicación	Diseño de Investigación	Tipo de Biomarcador	Método Diagnóstico	Muestra	Descripción de los Resultados
Rapado-González <i>et al.</i> ⁵⁹	2019	Revisión Sistemática y Metaanálisis	miRNAs	No específica	1547 casos 1015 controles	Los resultados indicaron que los miARNs presentan una buena capacidad discriminativa como biomarcadores de biopsia líquida para la detección de COCE.
Oh <i>et al.</i> ⁶⁰	2020	Estudio de casos y controles	mARN MAOB NAB2 COL3A1 CYP27A1 NPIP4 SIAE	qPCR	33 casos 34 controles	Los niveles de ARNm de MAOB, NAB2, COL3A1, NPIP4, CYP27A1 y SIAE se redujeron significativamente en la saliva de pacientes con cáncer oral; sin embargo, los niveles de especificidad no fueron satisfactorios siendo, el de todos menor al 0.71% por debajo del AUC. Los valores mejoraban al combinar dos genes, teniendo los mejores resultados la combinación de MAOB + NAB2 con una sensibilidad de 0.92 y una especificidad de 0.86
Patil <i>et al.</i> ⁶¹	2019	Revisión Sistemática	ARN mensajero: mARN	qPCR	492 casos 480 controles	Se obtuvo que los mARN con mejores resultados fueron mARN-21 y mARN-31 los cuales presentaron los niveles más altos de sensibilidad y especificidad y además estos mARN incrementan sus niveles en pacientes con COCE y LPM.
Fariah, Chirag, Veses. ⁶²	2021	Revisión Sistemática y Metaanálisis	miARN y mARN	qPCR y Análisis de microarrays/ análisis de ensayo de estabilidad	262 pacientes	El ARNm con mejores resultados en términos de sensibilidad y especificidad fue el ARNm S100P, con valores de 0,67 y 0,73 respectivamente.
Al Rawi <i>et al.</i> ⁶³	2021	Revisión Sistemática	miARN	qPCR	262 casos y 446 controles	El miARN con mejores resultados fue el miARN-31, que se encuentra en niveles significativamente más altos en pacientes con COCE en comparación al grupo sano.
Jeong-Wook, Young-Gyu, Young-Chan. ⁶⁴	2021	Revisión Sistemática y metaanálisis	miARNs	qPCR y Droplet digital PCR	443 casos y 316 controles	Los miARN con mejores resultados, en cuanto a sensibilidad y especificidad, fueron las combinaciones de (miRNA-9, -127, -134, -191, -222, -455) y (miRNA-9, -134, -210, -455, -196b).
Shaw <i>et al.</i> ⁶⁵	2022	Revisión Sistemática y Metaanálisis	mRNA y miRNA	PCR	1048	mRNA y miRNA obtuvieron buenos resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad con una media de 0,91; 0,90 y 0,91; 9,91 respectivamente. concluyó que los pacientes con cáncer tienen 9,77% más probabilidades de tener un resultado positivo respecto a estos biomarcadores que los pacientes sanos.

Genómicos

El contenido genómico de la saliva comprende ADN humano y microbiano. Tanto la calidad como la cantidad de ADN salival son satisfactorias y suficientes para realizar secuenciación y reacciones en cadena de la polimerasa (PCR). Se ha observado que el valor del ADN salival es comparable al de la sangre⁸¹. En relación con estos biomarcadores, se identificó un estudio sobre cáncer bucal (TABLA 4).

TABLA 4. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores genómicos para cáncer.

Cáncer						
Autores	Año de Publicación	Diseño de Investigación	Tipo de Biomarcador	Método Diagnóstico	Muestra	Descripción de los Resultados
Adeoye <i>et al.</i> ⁶⁶	2021	Revisión Sistemática y Metaanálisis	Hipermetilación del ADN catiónico	PCR convencional específica de metilación	1016 casos y 1716 controles	Los marcadores de hipermetilación de hisopados orales y salivales tenían mejor especificidad que sensibilidad para la detección del cáncer oral. La sensibilidad y especificidad resumidas (IC del 95 %) de los paneles de hipermetilación fueron del 86,2 % (60–96,2) y del 90,6 % (85,9–93,9) mientras que, para los marcadores individuales, la sensibilidad y especificidad resumidas (IC del 95%) fueron del 70% (56,9–80,5) y del 91,9% (80,3–96,9), respectivamente.

Metabólicos

La metabolómica comprende el conjunto completo de pequeños metabolitos moleculares como lípidos, aminoácidos, vitaminas, carbohidratos, hormonas, ácidos nucleicos y moléculas de señalización adicionales. En saliva son de importancia para explicar la patogénesis de diversas enfermedades y descubrir alteraciones metabólicas relacionadas con la aparición de enfermedades o intervenciones terapéuticas, por lo que son una valiosa herramienta para un oportuno diagnóstico⁸¹. De este tipo de biomarcadores se incluyeron cuatro artículos de periodontitis y dos que tratan sobre cáncer y LPM (TABLA 5).

Discusión

El proteoma salival alberga más de 2000 proteínas que desempeñan diversas funciones biológicas dentro de la cavidad bucal. Entre estas funciones, se ha observado que varias proteínas salivales están asociadas al cáncer, siendo COCE el tipo de cáncer mayormente estudiado. Entre las proteínas más relevantes se encuentran las interleucinas IL-6 e IL-8^{32,33,35-43}, junto con el factor de necrosis tumoral TNF- α ^{33,34-39,43}. Estas citocinas proinflamatorias tienden a expresarse en concentraciones más elevadas en pacientes con cáncer en

TABLA 5. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores metabólicos para periodontitis, cáncer y LPM.

Periodontitis						
Autores	Año de Publicación	Diseño de Investigación	Tipo de Biomarcador	Método Diagnóstico	Muestra	Descripción de los Resultados
Di Leonardo <i>et al.</i> ⁶⁷	2019	Metaanálisis	Osteoprotegerinas (OPG) Fosfatasa alcalina (ALP) Aspartato aminotransferasa (AST) Alanina aminotransferasa (ALT) Lactato deshidrogenasa (LDH) Fosfatasa ácida (ACP) Nitrógeno ureico en sangre (BUN) Creatina quinasa (CK)	No específica	2436 pacientes con periodontitis crónica 1787 pacientes sanos	Estos resultados muestran que las pruebas de AST, ALT, ALP y LDH pueden proporcionar una importante contribución epidemiológica de marcador en periodontitis, ya que todos mostraron un aumento significativo en los pacientes diagnosticados y fueron bastante precisos. Por el contrario, el BUN y el OPG no mostraron diferencias significativas. Los valores de heterogeneidad observados en estos análisis fueron elevados y presentó un valor de $p < 0,001$, excepto para el estudio CK con un valor de p de 0,01.
Baima <i>et al.</i> ⁶⁸	2021	Revisión Sistemática	Al, Ba, Ca, Cd, Cl, Cr, Cs, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Se, Sr, P, Pb, Rb, V y Zn.	El método de detección depende estrictamente del elemento químico analizado teniendo: Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-MS) Espectrofotómetro de absorción atómica (AAS), Potenciometría indirecta, también se utilizaron electrodos selectivos de iones (ISE)	342 casos 329 controles	El sodio y el potasio fueron los que obtuvieron los resultados más homogéneos en los estudios incluidos, con una tendencia constante a aumentar en los pacientes con periodontitis en comparación con los pacientes sanos, estos niveles variaron en pacientes con periodontitis de 289 a 803 mg/L y en pacientes sanos de 158 a 294 mg/L.
Baima <i>et al.</i> ⁶⁹	2021	Revisión Sistemática	Metabolitos aminoácidos: valina, isoleucina, tirosina, cadaverina, espemidina, fenilamina, alanina, cisteína, leucina, serina, treonina, prolina, ciclodipéptidos Respiración celular/metabolismo de carbohidratos: grupos N-acetilo, succinato, glucosa, fructosa, manosa y manitol, piruvato, lactato, acetato Metabolitos lipídicos: butirato, linoleato, docosapentaeno-ate, dihomo-linoleato, araquidonato, 2-hidroxipalmitato, a carnitina, 3-deshidrocarnitina y acetilcarnitina, glicerol-3-fosfato (G3P) Otros: metanol, hircocina-mato, trimetilamina	Cromatografía de líquidos acoplada a la Espectrometría de masas y Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear	De 19 a 130 participantes. Todos los estudios consideraron la periodontitis crónica como casos, excepto 2 estudios que evaluaron adicionalmente el perfil metabólico de la periodontitis agresiva. Sólo 6 estudios excluyeron la gingivitis de los controles o realizaron un subgrupo	Los pacientes con periodontitis muestran diferencias significativas en 114 metabolitos en comparación con aquellos con salud periodontal óptima, indicando una degradación macromolecular pronunciada asociada con la enfermedad. Los metabolitos notablemente aumentados en periodontitis incluyen valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina y cadaverina, según varios estudios incluidos en esta revisión.

Jourdain, Veillard, Pierrard, Sergheraert, Gangloff, Braux. ⁷⁰	2019	Revisión Sistemática	Péptidos antimicrobianos catiónicos (AMPs): Catelicidina (LL-37), alfa-defensinas (péptidos de neutrófilos humanos: HNPS)HNP-1-3, Sustancia P, Neuroquinina A, péptido intestinal vasoactivo, adrenergico, azurocidina, péptidos derivados de las subunidades α , β y δ de la cadena de hemoglobina	PCR en 12 artículos, ELISA en 33, espectrometría de masas en 17 y otros métodos como inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, y espectrofotometría en 15 artículos	No especifica	El biomarcador LL-37 se correlaciona con el estado inflamatorio del tejido gingival, siendo su principal sitio de producción el surco gingival, además el aumento en la producción de LL-37 es proporcional a la extensión y gravedad de la destrucción periodontal. Por otro lado, se encontró que las defensinas de las cuales se han detectado cuatro α -defensinas humanas (HNP 1-4) se correlacionan con el estado inflamatorio de manera similar a LL-37, las HNP1-4 están contenidos principalmente en gránulos de neutrófilos y también se recuperan en las células epiteliales de unión. Los estudios de inmunotinción de tejidos gingivales de pacientes con gingivitis revelaron que los HNP1-3 se recuperaban principalmente en el epitelio de unión y en la membrana basal, pero no en la región subepitelial. En los sitios de periodontitis, las células epiteliales presentaron una tinción importante para HNP1-3, destacando el importante papel de los HNP en la integridad epitelial.
---	------	----------------------	---	--	---------------	--

Cáncer y LPM

Mohideen <i>et al.</i> ⁷¹	2021	Revisión Sistemática y Metaanálisis	Malondialdehído (MDA)	Espectrometría, TBA-TCA, Oxitek Assay kit, ELISA kit Sun Long Biotech	1037 casos y 1217 controles	Los estudios revelaron una elevación significativa de los niveles de malondialdehído en pacientes con COCE que en los controles sanos.
Saavedra <i>et al.</i> ⁷²	2022	Revisión Sistemática	Electrolitos salivales: potasio (K), fósforo (P), sodio (Na), calcio (Ca), magnesio (Mg), zinc (Zn), cobre (Cu) y hierro (Fe)	Espectrómetro de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente	36 casos y 18 controles	El Mg fue el único electrolito que mostró niveles salivales diferentes entre los grupos estudiados. Sin embargo, los estudios incluidos en esta revisión obtuvieron resultados diferentes entre sí, por lo que los resultados no fueron concluyentes.

comparación con individuos completamente sanos, lo que contribuye a respaldar la relación que existe entre la inflamación, la inmunidad celular y el proceso de oncogénesis.

Adicionalmente, el estudio realizado por Reazei *et al.*³¹ reveló que los niveles de las citocinas IL-6 e IL-8 en saliva eran significativamente más altos que los encontrados en sangre, lo que sugiere que su detección en saliva podría ser más útil y eficaz como biomarcadores para la detección temprana de COCE, así mismo Riccardi *et al.*³⁹, encontraron que TNF- α puede aumentar su concentración incluso en estadios tempranos de la enfermedad. Por otro lado, Arroyo *et al.*⁴¹ obtuvieron que el biomarcador CYFRA-21 tiene la capacidad de distinguir entre pacientes con LPM y pacientes sanos con una sensibilidad y especificidad de 90% y 97% respectivamente.

En el ámbito del transcriptoma salival, se encontró que los mARN^{60-62,65} y los miARN^{59,63-65} son biomarcadores prometedores en la detección de cáncer y de LPM. Destacan entre ellos el mARN-21 y el mARN-31⁶¹, cuyos nive-

les se han observado incrementados en pacientes con COCE y LPM. Por otro lado, se ha registrado una disminución significativa en los niveles de mRNA de MAOB, NAB2, COL3A1, NPIP4, CYP27A1 y SIAE⁶⁰ en la saliva de pacientes con cáncer oral, obteniendo los mejores resultados la combinación de MAOB + NAB2⁶⁰, con una sensibilidad de 0.92 y una especificidad de 0.86. Así mismo, se han identificado combinaciones de miARN con alta sensibilidad y especificidad, tales como miRNA-9, -127, -134, -191, -222, -455 y miRNA-9, -134, -210, -455, -196b⁶⁴. Tanto los mRNA como los miARN, son intermediarios esenciales en la expresión genética, mientras que los mRNA desempeñan un papel fundamental en la síntesis de ARN, los miARN, participan en la traducción y degradación del mRNA⁶³ y en su capacidad de regular múltiples genes lo que los hace relevantes en el desarrollo de enfermedades como el cáncer y les confiere un uso potencial como biomarcadores.

En cuanto a los metabolitos salivales, que podrían ser útiles como biomarcadores está el MDA, el cual, en un estudio realizado en 2021, presentó niveles significativamente más elevados en pacientes con COCE⁷¹ en comparación a los pacientes sanos. Por otro lado, Saavedra *et al.*⁷² estudiaron diversos metabolitos salivales, y solo el Mg exhibió niveles diferentes entre los pacientes con COCE y los sanos; sin embargo, hubo discrepancias en los resultados, alcanzando en algunas ocasiones niveles elevados y en otras bajos en comparación al grupo control, por lo que el resultado no fue concluyente.

Por su parte, el análisis del proteoma salival también ha sido de utilidad para el estudio de la periodontitis, es así como se encontró que la IL-1b y la MMP-8^{44-46,48,49} fueron las más investigadas en cuanto a su relación con esta enfermedad. Los hallazgos demuestran que estas proteínas salivales se encuentran en concentraciones más altas en pacientes con periodontitis, en comparación con los pacientes sanos. La IL-1b se destaca como un mediador clave en la respuesta inflamatoria directamente asociado con la inflamación periodontal^{44,45}; su producción se ve estimulada en presencia de componentes bacterianos asociados con el proceso de reabsorción ósea de la enfermedad periodontal⁴⁴; así mismo la MMP-8 está relacionada con la destrucción de tejido óseo⁴⁵. Adicionalmente, dos estudios^{46,49} proponen que la combinación de estos biomarcadores podría potenciar su capacidad diagnóstica.

Por otra parte, se encontró que niveles significativamente elevados en saliva de las enzimas AST, ALT, ALP y LDH, estaban presentes en pacientes diagnosticados con periodontitis, por lo que pueden ser utilizados como potenciales biomarcadores para esta enfermedad. AST y ALT son transaminasas asociadas generalmente a daño hepático, pero pueden hallarse en otros tejidos del cuerpo y particularmente se encontraron en niveles elevados en pacientes con periodontitis, por lo que Di Leonardo *et al.*⁶⁷ sugieren que podría haber una asociación entre la enfermedad periodontal y las alteraciones

hepáticas. Del mismo modo, la enzima ALP es producida principalmente por los huesos y normalmente es utilizada para medir la densidad ósea en casos de fracturas, en consecuencia, un aumento de esta puede estar relacionado a la intensa pérdida de hueso alveolar que produce la enfermedad⁶⁷. Por su parte la enzima LDH es utilizada como un indicador de daño celular⁶⁷ y sus niveles incrementados en personas con periodontitis pueden deberse a la inflamación crónica causada por la presencia de bacterias periodontopatógenas.

Por otro lado, se encontraron algunos elementos químicos que podrían ser utilizados como posibles biomarcadores para la enfermedad periodontal, entre esos resaltaron el Na y el K⁶⁸, que en pacientes con periodontitis tienden a encontrarse en niveles que van de 289 a 803 mg/L en contraste con los pacientes sanos, cuyos niveles fluctuaron entre 158 a 294 mg/L. Sumado a esto, en comparación con los pacientes con salud periodontal, los pacientes con periodontitis presentan alteración en 114 metabolitos; destacando los siguientes aminoácidos: valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina y cadaverina⁶⁹, los cuales se hallaron notoriamente elevados, por lo que Baima *et al.*⁶⁹ sugieren que la modificación en la función catabólica de los péptidos podría ser el resultado de un incremento en la actividad de las enzimas proteolíticas como reacción a la inflamación propia de esta enfermedad, así como de un cambio en la composición de la microbiota, hacia especies anaeróbicas con capacidad proteolítica.

Del mismo modo se identificaron dos péptidos antimicrobianos: la catelicidina LL-37 y las α -defensinas, específicamente las HNP 1-3⁷⁰, las cuales pueden ser usadas como biomarcadores clínicos periodontales para la enfermedad. Tanto la LL-37 como las HNP 1-3 se relacionan con el estado inflamatorio del tejido periodontal; en este sentido, la LL-37 se encontró con mayor frecuencia en pacientes con periodontitis en contraste con los pacientes sanos⁷⁰. La presencia de estos biomarcadores puede deberse a un mecanismo de defensa contra la presencia de patógenos periodontales, ya que la LL-37 posee una función inmunomoduladora y las HNP ejercen una actividad citotóxica sobre las bacterias.

Para el SS resaltaron, la lectina (siglec-5)^{50,53} y la IL-6^{51,53}, cuyos niveles se encontraban más elevados en pacientes con SS en comparación con los pacientes sanos, los siglecs son receptores transmembrana de la superficie celular de las células inmunitarias, generalmente relacionados con la regulación de la respuesta inmunitaria, incluyendo la modulación de la inflamación y aunque su papel en el SS no está claro⁵³, su presencia en niveles elevados puede estar asociada con la condición inflamatoria de la enfermedad, reflejando su naturaleza autoinmune y la gravedad de la disfunción secretora⁵⁰.

En cuanto a la caries dental, dos estudios^{56,57} encontraron que la presencia de mucina está relacionada con la presencia de caries activa, así mismo la

IL-4, IL-13, el receptor de interleucina IL-2-RA y la quimiocina eotaxina/CCL11 pueden ser utilizados como biomarcadores prometedores para discriminar a pacientes con caries de pacientes sanos. Por otro lado se encontró que la anhidrasa carbónica 6 (CA VI)⁵⁶ aumentaba sus niveles en aquellos pacientes que estaban libres de caries, confiriéndole un papel protector, resultados similares obtuvieron Alamoudi *et al.*⁵⁷ con respecto a la IgA; sin embargo en el estudio de Ahmad *et al.*⁵⁶, esta inmunoglobulina tuvo resultados contradictorios. Para finalizar, el estudio incluido en esta investigación que abordaba al SBA no obtuvo ningún resultado concluyente entre la asociación de IL-6 y el polimorfismo +3954 de IL-1 β , y la enfermedad debido a que los artículos incluidos en esa investigación tenían una amplia diversidad étnica en su población, teniendo resultados muy diferentes entre sí, además de que la muestra fue pequeña⁵⁵.

Conclusiones

Los biomarcadores salivales presentan un gran potencial para el diagnóstico temprano y monitoreo de diversas enfermedades bucales como lo son cáncer bucal, periodontitis, síndrome de Sjögren, caries dental, entre otras enfermedades. Su fácil obtención, no invasividad y bajo costo los convierten en una herramienta clínica de elección.

En esta investigación se reafirma la utilidad de los biomarcadores salivales en el diagnóstico de diversas enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en la cavidad bucal. Se destaca que la saliva, al contener más de 2.000 biomarcadores ofrece una riqueza significativa permitiendo un diagnóstico más temprano y preciso, lo que podría conducir a un mejor tratamiento y resultados para los pacientes facilitando así intervenciones terapéuticas más eficaces y oportunas.

Además, se pudo evidenciar que los niveles de biomarcadores en saliva son superiores a los encontrados en sangre, sugiriendo que la saliva podría ser un medio más apropiado para el diagnóstico de estas enfermedades. Estos componentes de la saliva no solo proporcionan información sobre la presencia de enfermedades, sino que también permiten entender mejor la patogénesis de estas condiciones, y el estadio en el que se encuentra como en el caso de cáncer bucal y lesiones potencialmente malignas, periodontitis y gingivitis.

Los biomarcadores salivales ofrecen una herramienta valiosa para comprender las alteraciones metabólicas, genómicas, proteómicas y transcritómeras asociadas con diversas enfermedades. Este enfoque puede ayudar a desarrollar métodos de diagnóstico más sensibles y específicos, mejorando la capacidad de detección temprana y la monitorización de enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en la cavidad bucal.

Bibliografía

1. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR et al. Oral diseases: a global public health challenge. *The Lancet* [Revista en Línea]. 2019 [Acceso 2021, enero 28]; 394(10194): 249-260. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8
2. Salud bucodental. OMS. 2020. [sitio web] [consulta 29 enero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
3. Javaid M, Ahmed A, Durand R. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Revista en Línea]. 2016 [Acceso 2021, enero 3]; 6(2016): 67-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.006>
4. González A, Pérez C, Solórzano E, León M, Morales O. Efectividad de los biomarcadores salivales como medio de diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión sistemática de la literatura. *Acta Bioclínica* [Revista en Línea]. 2019 [Acceso 2020, enero 3]; 9(17): 188-228. DOI: <https://www.doi.org/10.53766/AcBio/>
5. Madera M, Ariel J, Solá I. Precisión diagnóstica de biomarcadores salivales para cáncer y desórdenes potencialmente malignos: protocolo de revisión sistemática. *Medware* [Revista en Línea]. 2020 [Acceso 2021, enero 4]; 20(5). DOI: <http://doi.org/10.5867/medwave.2020.05.7938>
6. James M, Shahidul A, Suan P. More Accurate Oral Cancer Screening with Fewer Salivary Biomarkers. *Biomarkers in Cancer* [Internet]. 2017 [Acceso 2021, enero 5]; 9: 1-15. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179299X17732007>
7. Rodríguez A, Carrion B. Usefulness of salivary biomarkers in oral precancer and cancer. *International Dental & Medical Journal of Advanced Research* [Revista en Línea]. 2018 [Acceso 2021, enero 6]; 4: 1-6. DOI: [doi: 10.15713/ins.idmjar.91](https://doi.org/10.15713/ins.idmjar.91)
8. Baudo JE, Barilaro HL, Fernández M, Arcuri A, Arcuri MO, Giménez J et al. Estudio proteómico de CD44, Ciclina D1 y Galectina 9 como biomarcadores salivales en desórdenes potencialmente malignos. *Revista de la Facultad de Odontología UNLP* [Revista en Línea]. 2019 [Acceso 2021, enero 4]; 57-58. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/90191>
9. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz V, Manzano-Moreno F, Ruiz C, Illescas-Montes R. Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies. *Int J Mol Sci* [Revista en Línea]. 2020 [Acceso 2021, enero 4]; 21(14): 1-17. DOI: 10.3390/ijms21145173
10. Andrade D. Enfermedades sistémicas y sus manifestaciones en la cavidad bucal. [Tesis de Grado]. Facultad Piloto de Odontología, Universidad de Guayaquil; 2012;1-59. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/2638/1/indice D.pdf>
11. Fauci A, Kasper DL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison manual de medicina*. 15ª Edición vol II. McGraw Hill Educación; 2002.
12. Vicencio D, Reyes G, Alvo A, Garcia K. Síndrome de la boca ardiente: revisión de la literatura. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Revista en Línea]. 2022 [Acceso 2023, septiembre 14]; 82: 86-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-48162022000100086>
13. Fernández-Agra M, González-Serrano J, de Pedro M, Virto L, Caponio VCA, Ibáñez-Prieto E, et al. Salivary biomarkers in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases* [Revista en Línea]. 2022 [Acceso 2023, septiembre 14]; 00: 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.14390>
14. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* [Revista en Línea]. 2020 [Acceso 2021, enero 9]; 47(1): 2-18. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13202>
15. Yoshizawa J, Schafer C, Schafer J, Farrell J, Paster B, Wong D. Salivary biomarkers: Toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev* [Revista en Línea]. 2013 [Acceso 2021, marzo 9]; 26(4): 781-91. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811231/>
16. Oyola E. Liquen Plano Oral y Estrés Oxidativo. [Tesis de Grado]. Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla; 2017. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/65096/TFG%20EVA%20OYOLA%20MEG%c3%8dAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. *Revista médica Clínica Las Condes* [Revista en Línea]. 2018 [Acceso 2021, enero 29]; 29(4): 441-418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.06.008>

18. Javaid M, Ahmed A, Durand R. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Revista en Línea]. 2016[Acceso 2021, enero 3]; 6(2016): 67-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.006>
19. Strimbu K, Jorge A. What are Biomarkers. *Cur Opin HIV AIDS* [Revista en Línea]. 2010 [Acceso 2021, marzo 9]; 5(6): 463- 466. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
20. Biomarkers In Risk Assessment: Validity and Validation [página web] 2021 [Acceso 2021, marzo 9] Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
21. Pereira de Lima M, Dantas R, Mendes J, da Costa Neto R, Júnior J, Souza S. Biomarcadores salivares no diagnóstico e no monitoramento de patologias orais e sistêmicas. *Rev Cubana Estomatol* [Revista en Línea]. 2020 [Acceso 2020, enero 3]; 57(1): e2139. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072020000100013&script=sci_abstract&tlng=pt
22. Batista L, De Carvalho A, Melendez M, Carvalho A. Serum, plasma and saliva biomarkers for head and neck cancer. *Expert Rev Mol Diagn* [Revista en Línea]. 2017[Acceso 2021, enero 4]; 18(1): 85-112. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1404906>
23. Roi A, Rusu L, Roi C, Luca R, Boia S, Munteanu R. A new approach for the diagnosis of systemic and oral diseases based on salivary biomolecules. *Dis Markers* [Revista en Línea]. 2019[Acceso 2021, enero 6]; 2019(1): 11. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8761860>
24. Juarez R. Análisis bibliométrico de la producción científica internacional relacionada con la saliva. *Rev Cuba Inf en ciencias la salud*. [Revista en Línea] 2020[Acceso 2021, marzo 9]; 31(2): e1525. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132020000200010
25. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci* [Revista en Línea]. 2016[Acceso 2021, enero 8]; 2016(8): 133-7. DOI: 10.1038/ijos.2016.38
26. Pappa E, Vougas K, Zoidakis J, Vastardis H. Proteomic advances in salivary diagnostics. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics* [Revista en Línea]. 2020[Acceso 2021, enero 4]; 1868(11): 140494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140494>
27. Barembaun S, Azcurra A. La saliva: una potencial herramienta en la Odontología. *Rev Fac Odont* [Revista en Línea]. 2019[Acceso 2021, enero 4]; 29(2): 8-21. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto/article/view/25250/24496>
28. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, et al. Salivary biomarkers and proteomics: Future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017; 37(2): 94-101. DOI: 10.14639/0392-100X-1598
29. Hurtado J. Metodología de la investigación holística, tercera edición. Caracas: Sypal; 2000.
30. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. [Revista en Línea] 2005 [Acceso 2023, septiembre 20]; 8(1): 19–32. DOI: 10.1080/1364557032000119616
31. Di Giorgi N, Cecchetti A, Michelucci E, Signore G, Ceccherini E, Ferro F, et al. Salivary Proteomics Markers for Preclinical Sjögren's Syndrome: A Pilot Study. *Biomolecules*. [Revista en Línea]. 2022[Acceso 2024, enero 12]; 738(12). DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12060738>
32. Rezaei F, Mozaffari H, Tavasoli J, Zavattaro E, Imani M, Sadeghi M. Evaluation of Serum and Salivary Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH* [Revista en Línea] 2019 [Acceso 2023, diciembre 2]; 00(00). DOI: 10.1089/jir.2019.0070
33. Diesh T, Filippi C, Filippi A, Fritschi N, Ritz N. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: A systematic review. *ELSEIVER*. [Revista en Línea] 2021 [Acceso 2023, diciembre 2]; 143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155506>
34. Alali A, Walsh T, Maranzano M. CYFRA 21-1 and MMP-9 as salivary biomarkers for the detection of oral squamous cell carcinoma: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Int. J. Oral Maxillofac*. [Revista en Línea] 2020 [Acceso 2023, diciembre 2]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.01.020>
35. Benito-Ramal E, Egado-Moreno S, González-Navarro B, Jané-Salas E, Roselló-Llabrés X, López-López J. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and

- prognosis of oral squamous cell carcinoma. A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. [Revista en Línea] 2023 [Acceso 2023, diciembre 2]; 28(5): 74-86. DOI: 10.4317/medoral.25889
36. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, et al. Saliva as a Diagnostic Tool in Oral Squamous Cell Carcinoma a Systematic Review with Meta Analysis. *Pathology & Oncology Research*. [Revista en Línea] 2019 [Acceso 2023, diciembre 2]; 25:447-453. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00588-2>
 37. Ferrari E, Pezzi M, Cazzi D, Pertinhez T, Spisni A, Meleti M. Salivary Cytokines as Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci*. [Revista en Línea] 2021 [Acceso 2023, diciembre 2]; 22(6795). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22136795>
 38. Abatti M, Zancan C, Remor A, Cordeiro M, Gleber F, Baptistella A. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. [Revista en Línea] 2021 [Acceso 2023, diciembre 2]; 21:205. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07932-3>
 39. Bastias D, Maturana A, Sben N. Biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica para la detección temprana de cáncer oral. Un scoping review. Universidad Andrés Bello. [Repositorio] 2020 [Acceso 2023, diciembre 2]. Disponible en: <http://repositorio.unab.cl/xmlui/handle/ria/18036>
 40. Riccardi G, Bellizzi MG, Fatuzzo I, Zoccali F, Cavalcanti L, Greco A, et al. Salivary Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Proteomic Overview. *Proteomes*. [Revista en Línea] 2022 [Acceso 2023, diciembre 2]; 10(37). DOI: <https://doi.org/10.3390/proteomes10040037>
 41. Piyarathne NS, Rasnayake RMSGK, Angamma R, Chandrasekera P, Ramachandra S, Weerasekera M, et al. Diagnostic salivary biomarkers in oral cancer and oral potentially malignant disorders and their relationships to risk factors – A systematic review. *Expert Review Molecular Diagnostics*. [Revista en Línea] 2021 [Acceso 2023, diciembre 2]. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1944106>
 42. Arroyo E, Donís SP, Petronacci CMC, Alves MGO, Mendía XM, Fernandes D, et al. Usefulness of protein-based salivary markers in the diagnosis of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Biomarker*. [Revista en Línea]. 2021 [Acceso 2023, diciembre 2]; 32(4):411-424. DOI: 10.3233/CBM-203043.
 43. Huang Y, Zhang Q, Guo Z, Deng G, Chen R, Zheng Y. Potential noninvasive biomarkers for the malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*. [Revista en Línea]. 2023 [Acceso 2024, enero 12]; 12:14718–14730. DOI:10.1002/cam4.6095
 44. Arroyo E, Oliveira-Alves MG, Chamorro-Petronacci CM, Marichalar-Mendia X, Bravo-López SB, Blanco-Carrión J, et al. Protein-based salivary biomarkers for the diagnosis of periodontal diseases: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. [Revista en Línea]. 2023 [Acceso 2024, enero 12]; 8(4): 737-747. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.12.004>.
 45. Sukriti K, Wang X, Gallagher J. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol*. [Revista en Línea] 2019 [Acceso 2023, diciembre 2]. DOI: 10.1111/jcpe.13218
 46. Blanco-Pintos T, Regueira-Iglesias A, Seijo-Porto I, Balsa-Castro C, Castelo-Baz P, Nibali L, et al. Accuracy of periodontitis diagnosis obtained using multiple molecular biomarkers in oral fluids: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. [Revista en Línea]. 2023 [Acceso 2024, enero 12]. DOI:10.1111/jcpe.13854
 47. Sánchez-Medrano AG, Martínez-Martínez RE, Soria-Guerra R, Portales-Pérez D, Bach H, Martínez-Gutiérrez F. A systematic review of the protein composition of whole saliva in subjects with healthy periodontium compared with chronic periodontitis. *PLOS ONE*. [Revista en Línea] 2023 [Acceso 2023, diciembre 2]; 18(5). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286079>
 48. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. [Revista en Línea] 2020 [Acceso 2023, diciembre 2]; 47: 2-18. DOI: 10.1111/jcpe.13202

49. Castañal M. Precisión diagnóstica de la combinación de biomarcadores salivales para la detección de periodontitis: una revisión sistemática. [Tesis Pregrado]. Facultad de Odontología Santiago de Compostela; 2020. Disponible en:<https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/24724>
50. Lee J, Lee J, Baek S, Koh JH, Kim JW, Kim SY, et al. Soluble siglec-5 is a novel salivary biomarker for primary Sjogren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*. [Revista en Línea]. 2019[Acceso 2024, enero 12]; 100: 114-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.008>
51. Sembler M, Belstrom D, Loch H, Perderson A. Proteomics of saliva, plasma, and salivary gland tissue in Sjögren's syndrome and non-Sjögren patients identify novel biomarker candidates. *Journal of Proteomics*. [Revista en Línea]. 2020[Acceso 2024, enero 12]; 225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103877>
52. Moreno-Quispe LA, Serrano J, Virto L, Sanz M, Ramírez L, Fernández-Castro M, et al. Association of salivary inflammatory biomarkers with primary Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. [Revista en Línea]. 2020[Acceso 2024, enero 12]; 49(9): 940-947. DOI:10.1111/jop.13070
53. Ju-Yang J, Ji-Won K, Hyoun-Ah K, Chang-Hee S. Salivary Biomarkers in Patients with Sjögren's Syndrome A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.*[Revista en Línea]. 2021[Acceso 2024, enero 12]; 22. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222312903>
54. Sandhya P, Kabeerdoss J, Christudoss P, Arulraj R, Mandal SK, Janardana R, et al. Salivary free light chains and salivary immunoglobulins as potential non-invasive biomarkers in primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. [Revista en Línea]. 2022[Acceso 2024, enero 12]; 25:61-69. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1756-185X.14242>
55. Campello CP, Pellizzer EP, Vasconcelos BCDE, Moraes SLD, Lemos CAA, Muniz MTC. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1β in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. [Revista en Línea] 2020.[Acceso 2023, diciembre 2]. DOI: 10.1111/jop.13018
56. Ahmada P, Hussaina A, Carrasco A, Siqueira W. Salivary Proteins as Dental Caries Biomarkers: A Systematic Review. *Caries Res*. [Revista en Línea] 2022.[Acceso 2023, noviembre 15]. DOI: 10.1159/000526942
57. Alamoudi A, Alamoudi R, Gazzaz Y, Alqahtani A. Role of Salivary Biomarkers in Diagnosis and Detection of Dental Caries: A Systematic Review. *Diagnostics*. [Revista en Línea] 2022. [Acceso 2023, noviembre 15]; 12(12). DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123080>
58. Paqué PN, Herz C, Wiedemeier DB, Mitsakakis K, Attin T, Bao K, et al. Salivary Biomarkers for Dental Caries Detection and Personalized Monitoring. *J. Pers. Med*. [Revista en Línea] 2021. [Acceso 2023, noviembre 15]; 11(3). DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11030235>
59. Rapado-González O, Martínez-Reglero C, Salgado-Barreira A, López-López R, Suárez-Cunqueiro MM, Muínelo-Romay L. miRNAs in liquid biopsy for oral squamous cell carcinoma diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. [Revista en Línea]. 2019[Acceso 2024, enero 12]; 99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104465>
60. Oh SY, Kang SM, Kang SH, Lee HJ, Kwon TG, Kim JW, et al. Potential Salivary mRNA Biomarkers for Early Detection of Oral Cancer. *J. Clin. Med*. [Revista en Línea]. 2020 [Acceso 2023, noviembre 15]; 243(9). DOI: [doi:10.3390/jcm9010243](https://doi.org/10.3390/jcm9010243)
61. Patil S, Arakeri G, Alamir AWH, Awan KH, Baeshen H, Ferrari M, et al. Role of salivary transcriptomics as potential biomarkers in oral cancer: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. [Revista en Línea] 2019.[Acceso 2023, diciembre 2]. DOI:10.1111/jop.12895
62. Fariah I, Chirag C, Veses V. Salivary biomarkers and their efficacies as diagnostic tools for Oral Squamous Cell Carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. [Revista en Línea]. 2021[Acceso 2024, enero 12]; 50(3): 299-307. DOI: [doi: 10.1111/jop.12791](https://doi.org/10.1111/jop.12791)
63. Al Rawi N, Elmabrouk N, Abu Kou R, Mkadmi S, Rizvi Z, Hamdoon Z. The role of differentially expressed salivary microRNA in oral squamous cell carcinoma. A systematic review. *Archives of Oral Biology*, [Revista en Línea] 2021.[Acceso 2021, enero 13]; 125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105108>
64. Jeong-Wook K, Young-Gyu E, Young-Chan L. Diagnostic Value of Salivary miRNA in Head and Neck Squamous Cell Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci*. [Revista en Línea]. 2021[Acceso 2024, enero 13]; 70262. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22137026>

65. Shaw AK, Garcha V, Shetty V, Vinay V, Bhor K, Ambildhok K, et al. Diagnostic Accuracy of Salivary Biomarkers in Detecting Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. [Revista en Línea]. 2022 [Acceso 2024, enero 13]; 23(5): 1483-1495. DOI:10.31557/APJCP.2022.23.5.1483
66. Adeoye J, Alade AA, Zhu WY, Wang W, Choi SW, Thomson P. Efficacy of hypermethylated DNA biomarkers in saliva and oral swabs for oral cancer diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. [Revista en Línea] 2020. [Acceso 2024, enero 13]; 00: 1-18. DOI:10.1111/odi.13773
67. Di Lenardo D, Silva FRPD, de Carvalho França LF, Carvalho JDS, Alves EHP, Vasconcelos DFP. Evaluation of Biochemical Parameters Present in the Saliva of Patients with Chronic Periodontitis: Results from a Meta-Analysis. *LAPHIS*. [Revista en Línea] 2019. [Acceso 2023, noviembre 15]; 23(4): 255-263. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0272
68. Baima G, Iaderosa G, Corana M, Romano F, Citterio F, Giacomino A, et al. Macro and trace elements signature of periodontitis in saliva: A systematic review with quality assessment of ionomics studies. *J Periodont Res*. [Revista en Línea]. 2022 [Acceso 2024, enero 13]; 57:30-40. DOI:10.1111/jre.12956
69. Baima G, Iaderosa G, Citterio F, Grossi S, Romano F, Berta GN, et al. Salivary metabolomics for the diagnosis of periodontal diseases: a systematic review with methodological quality assessment. *Metabolomics*. [Revista en Línea] 2021. [Acceso 2024, enero 13]; 17(1). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-020-01754-3>
70. Jourdain M, Velard F, Pierrard L, Sergheraert J, Gangloff S, Braux J. Cationic antimicrobial peptides and periodontal physiopathology: A systematic review. *J Periodont Res*. [Revista en Línea] 2019. [Acceso 2023, noviembre 15]; 00: 1-12. DOI: 10.1111/jre.12676
71. Mohideen K, Sudhakar U, Balakrishnan T, Almasri MA, Al-Ahmari MM, Al Dira HS, et al. Malondialdehyde, an Oxidative Stress Marker in Oral Squamous Cell Carcinoma—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Issues Mol. Biol*. [Revista en Línea] 2021. [Acceso 2024, enero 13]; 43: 1019-1035. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb43020072>
72. Saavedra JA, Novo DR, Mesko MF, Uchoa Vasconcellos AC, Duarte Da Silva K, Rojas Zuñiga G, et al. Comparison of Salivary Electrolytes Profile in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. [Revista en Línea] 2021. [Acceso 2023, noviembre 15]; 23(3). DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.3.1031