



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLÓGICA

**BIOMARCADORES SALIVALES COMO
HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN ENFERMEDADES
BUCALES Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON
REPERCUSIÓN EN CAVIDAD BUCAL.
UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Ruth M Escalante Parra

Mariangel C Zambrano Graterol

Tutor: Eduvigis Solórzano

Mérida – Venezuela, junio 2024

DEDICATORIA

Para mi mamá y mi papá, que estuvieron presentes durante todo mi camino, y aunque no pudieron estarlo físicamente al final, siempre están presentes en mi corazón, este trabajo es una realidad gracias a ustedes.

Mariangel

Para mí y mi compañera no solo de tesis si no de vida, por el esfuerzo de muchos años, dedicación y estudio para poder llegar a este día.

Ruth

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

A Dios, ante todo por ser nuestro guía siempre, por darnos salud y sabiduría para finalizar con éxito esta investigación. De manera especial le damos gracias a nuestros padres, a nuestros hermanos y demás familiares por ser parte importante de nuestras vidas, por cuidarnos, protegernos y sobre todo darnos una palabra de aliento y apoyo en todo momento.

Gracias infinitas a nuestra tutora, la Prof. Eduvigis, por brindarnos su colaboración, sus conocimientos, su apoyo, paciencia y ganas de ayudarnos con la mejor disposición siempre; por convertirse en una amiga, por creer en nosotras y habernos brindado la oportunidad de contar con sus innumerables conocimientos y por darnos la oportunidad de crecer profesionalmente y aprender cosas nuevas. Al Prof. Damián Cloquell por su colaboración y orientación en esta investigación, por ser una persona entusiasta que busca soluciones sencillas de las cosas más complejas; los dos son profesores dedicados que aman lo que hacen y eso se refleja en el trabajo arduo que realizan en la FOULA.

Sin olvidar a nuestra Facultad de Odontología que nos formó académicamente y fue nuestra segunda casa a lo largo de nuestra carrera. Son muchas las personas que han formado parte de nuestras vidas a las que nos encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles; algunas están aquí con nosotras y otras en los recuerdos y en nuestro corazón, sin importar en donde estén queremos darles las gracias por formar parte de nosotras, por todo lo que nos han brindado y por todas sus bendiciones.

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
RESUMEN	viii
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Definición y contextualización del problema	3
1.2 Objetivo de la investigación.....	9
1.2.1 Objetivo general.....	9
1.3 Justificación.....	9
CAPÍTULO II.....	11
MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Bases conceptuales.....	11
2.1.1 Saliva	11
2.1.2 Biomarcadores	13
2.1.3 Enfermedades Bucales.....	14
2.1.4 Enfermedades Sistémicas	18
2.1.5 Parámetros de evaluación de pruebas diagnósticas	19
CAPÍTULO III.....	22
MARCO METODOLÓGICO.....	22
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	22
3.2 Criterios de Selección	22
3.2.1 Criterios de inclusión.....	22
3.2.2 Criterios de exclusión	23

3.3	Fuente de Información	23
3.4	Estrategia de Búsqueda	23
3.5	Cribado y selección de los estudios	26
CAPÍTULO IV		27
RESULTADOS.....		27
4.1	Selección de los estudios incluidos	27
4.2	Descripción de los estudios por tipo de biomarcador	28
4.2.1	Proteómicos	28
4.2.2	Transcriptómicos	40
4.2.3	Genómicos	42
4.2.4	Metabolómicos.....	43
CAPÍTULO V		49
DISCUSIÓN		49
CAPÍTULO VI.....		53
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		53
6.1	Conclusiones	53
6.2	Recomendaciones.....	54
REFERENCIAS.....		55

ÍNDICE DE TABLAS

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. 24

Tabla 2. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores proteómicos para cáncer, LPM, periodontitis, síndrome de Sjögren, síndrome de boca ardiente y caries. 28

Tabla 3. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores transcriptómicos para cáncer..... 40

Tabla 4. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores genómicos para cáncer. 42

Tabla 5. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores metabolómicos para cáncer, LPM y periodontitis..... 43

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLÓGICA

BIOMARCADORES SALIVALES COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN ENFERMEDADES BUCALES Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON REPERCUSIÓN EN CAVIDAD BUCAL. UNA REVISIÓN DE ALCANCE.

Proyecto del Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Ruth M Escalante Parra

Mariangel C Zambrano Graterol

Tutor: Eduvigis Solórzano

RESUMEN

Introducción: La mayoría de las enfermedades bucales y sistémicas se diagnostica mediante diversos métodos, entre los cuales los biomarcadores salivales se destacan como prometedores. Estos son moléculas que reflejan el estado fisiológico del cuerpo y los distintos estados de una enfermedad, ofreciendo mejores alternativas diagnósticas. Por tal motivo, el objetivo de esta investigación es determinar el uso de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en cavidad bucal. **Metodología:** este estudio es de tipo analítico, basado en una revisión de alcance utilizando la información disponible entre 2019 y 2023. Se recopiló información de bases de datos como Medline Plus, Science Direct, Google Académico, PubMed, la Biblioteca Virtual de la Salud y la Biblioteca Cochrane. **Resultados:** se seleccionaron 42 artículos: 18 sobre cáncer, 9 sobre periodontitis, 6 de síndrome de Sjögren, 5 de cáncer y lesiones potencialmente malignas, 3 sobre caries y 1 de síndrome de boca ardiente. Los biomarcadores estudiados se clasificaron por tipo de biomarcador, organizados en proteómicos, transcriptómicos, metabolómicos y genómicos. **Discusión:** entre los biomarcadores más relevantes se encuentran las interleucinas IL-6 e IL-8, el factor de necrosis tumoral TNF- α , el mARN-21, y diversas enzimas y metabolitos, que presentan niveles significativamente elevados en pacientes con enfermedades en comparación con individuos sanos. **Conclusión:** 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, Diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades bucales y sistémicas son un grupo de enfermedades, que en general, son de naturaleza crónica y progresiva, por mucho tiempo han sido consideradas un problema de salud pública mundial, y a pesar de que muchas de las enfermedades pertenecientes a estos grupos son bastante comunes, el diagnóstico aún presenta dificultades, por lo que en muchas ocasiones suelen ser diagnosticadas en etapas avanzadas con consecuencias devastadoras al paciente.

Cabe destacar que una de las actividades más importantes en la práctica clínica odontológica diaria es el diagnóstico, ya que a través de este podemos saber cuál es la afección que presenta un paciente y para llegar a un diagnóstico correcto y preciso no basta solo con un examen clínico, también es necesario la utilización de otras herramientas diagnósticas, las cuales con el paso de los años y el avance de la ciencia han ido evolucionando para brindar tanto al clínico como al paciente las mejores alternativas con la mayor precisión posible.

Actualmente uno de los métodos diagnóstico más prometedores para enfermedades bucales y sistémicas está basado en el uso de biomarcadores. Los biomarcadores o marcadores biológicos son una amplia variedad de moléculas a través de las cuales se puede obtener información del estado fisiológico del cuerpo, debido a que los cambios en su estructura, concentración y función pueden asociarse a distintos estados de una enfermedad (inicio, progresión o regresión de la misma); esta información puede ser medida de forma precisa y cuantificable, por lo que se puede establecer un parámetro que indique el estado normal o patológico de un individuo. Los biomarcadores pueden identificarse en una gran diversidad de formas, como por ejemplo: material genético, microorganismo, proteínas y lípidos y pueden ser obtenidos fácilmente en distintos fluidos del organismo como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y saliva, dónde la saliva se ha convertido en un medio diagnóstico por excelencia, dada su compleja composición y su fácil acceso.

La utilización de biomarcadores salivales como método diagnóstico presenta múltiples ventajas, como la facilidad con la que se puede recolectar la muestra, al

paciente le resulta un procedimiento no invasivo, cómodo, práctico e indoloro, debido a que en algunos casos puede recolectarla el mismo, existe un riesgo mínimo de contaminación cruzada y además suele ser un método económico y seguro. Estas ventajas les confieren a los biomarcadores salivales un gran potencial como herramienta diagnóstica, incluso se ha potenciado en los últimos años por el COVID-19, aportando mayor valor diagnóstico a la saliva; sin embargo, sigue siendo necesario el desarrollo de estudios clínicos en torno a ellos, para promover su uso de forma segura y eficaz.

Debido a lo anteriormente expuesto surge el interés de realizar la presente investigación, la cual pretende determinar el uso de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en cavidad bucal; el trabajo se llevará a cabo desde una perspectiva descriptiva a través de la elaboración de una revisión de alcance de la literatura, abarcando el periodo de tiempo comprendido entre el año 2019 y 2023, con la finalidad de aportar a la comunidad científica una recopilación más amplia, actualizada y con enfoques metodológicos precisos, sobre el uso de los biomarcadores salivales.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este capítulo se exponen y detallan aquellos elementos que dan contexto al tema de esta investigación, el objetivo que persigue cumplir y las razones que justifican su realización.

1.1 Definición y contextualización del problema

Las enfermedades bucales son consideradas un problema de salud pública mundial, con particular preocupación por su creciente prevalencia en muchos países de ingresos bajos y medios, estas enfermedades son de naturaleza crónica y progresiva que a pesar de que en gran parte pueden evitarse, son muy prevalentes a lo largo de la vida provocando efectos negativos en las personas, las comunidades y la sociedad en general¹; además, las enfermedades bucales comparten factores de riesgo con otras importantes enfermedades no transmisibles alterando la salud en general². El panorama clínico de las enfermedades bucales es amplio ya que incluye alteraciones que afectan a los tejidos blandos y duros de la cavidad bucal, incluida una serie de trastornos, anomalías congénitas, lesiones y disbiosis bucal. Sin embargo, las condiciones clínicas que se consideran un problema de salud pública a nivel mundial son la caries dental, enfermedad periodontal y el cáncer oral¹.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que las enfermedades bucales afectan a 3.5 millones de personas a nivel mundial, siendo la caries dental no tratada en dientes permanentes la enfermedad más frecuente, de hecho, 514 millones de niños sufren de caries dental en dientes deciduos². La caries dental se produce por la desmineralización de la superficie del diente iniciada por la producción de ácido de bacterias cariogénicas³, esto es debido a la fermentación de azúcares obtenidos en la dieta, lo cual reduce el pH en la superficie del diente, por debajo del cual el esmalte se desmineraliza, iniciando una lesión cariosa⁴; este proceso, conduce

a una pérdida progresiva de la estructura dentaria trayendo como consecuencia en última instancia la pérdida del diente³.

Al igual que la caries, la periodontitis es una enfermedad bucal que puede conducir a la pérdida de piezas dentales, se estima que aproximadamente el 47% de la población padece esta enfermedad y que de las personas diagnosticadas con periodontitis el 38% la presentan de forma moderada a severa. Esta enfermedad es caracterizada por la destrucción de los tejidos periodontales como la encía y el hueso alveolar que le dan soporte al diente, se considera que la activación de mediadores inflamatorios de las células del huésped, por la exposición a periodonto patógenos y sus productos desencadenan principalmente esta enfermedad³.

Aproximadamente del 5% al 15% de la población general presenta una lesión en la mucosa bucal, aunque la mayoría son benignas, al realizar el examen clínico por sí solo no puede diferenciar si las lesiones son potencialmente precancerosas, cancerosas o benignas⁵. Los tumores de cavidad bucal se considera el sexto cáncer más frecuente en todo el mundo, cuya incidencia va en aumento en las últimas décadas, registrándose 350.000 casos nuevos aproximadamente a nivel mundial cada año^{5,6}. Se define como cáncer bucal a toda aquella neoplasia maligna desarrollada a partir de la mucosa bucal, la cual comprende las siguientes áreas: labios, comisura labial, mejillas, piso de boca, lengua móvil, paladar duro y el istmo de las fauces⁵.

El término carcinoma hace referencia al cáncer derivado de las células epiteliales y se denomina neoplasia cuando se produce una proliferación incontrolada de células somáticas producto de un cambio irreversible en las mismas, las neoplasias pueden ser benignas, si son localizadas y no tienen capacidad de diseminarse, o malignas, si invaden y destruyen tejidos con capacidad metastásica⁵, y es el carcinoma oral de células escamosas (COCE) el que constituye 90% de los casos de cánceres orales⁷.

A pesar de los avances en la investigación y el tratamiento, la tasa de supervivencia para el cáncer bucal no ha mejorado significativamente en las últimas décadas ya que se siguen mostrando altas tasas de morbilidad (40%) y mortalidad (46%), esto debido a que desafortunadamente, la mayoría de los cánceres bucales se diagnostican en etapas avanzadas, lo que conduce a un mal pronóstico y una baja tasa de supervivencia, de

apenas 5 años⁸. El diagnóstico de estas lesiones inicia con el examen clínico visual, en algunas ocasiones se presenta de manera precoz a través de la identificación de desórdenes potencialmente malignos (DPM)⁶. Dichos desórdenes son una variedad de lesiones y condiciones de la mucosa que presentan un riesgo mayor de transformación a carcinoma bucal⁹; sin embargo, su presencia no determina la progresión obligatoria a un carcinoma. La relación del cáncer bucal con los DPM se denota en cuanto aspectos como alteraciones moleculares, genéticas, histológicas y morfológicas, capacidad de progresión y la clínica que presenta el paciente para evaluar una lesión de riesgo para determinar si es susceptible al desarrollo de carcinoma.

Dentro de los DPM más comunes de la mucosa bucal se encuentra la leucoplasia y el liquen plano oral (LPO), se estima que el LPO tiene una prevalencia de 0,5 al 2% en la población adulta entre los 30 y 60 años con un predominio del sexo femenino. Se considera que una de las causas que desarrollan LPO es el trauma mecánico constante, que pueden ser ocasionados por actividades parafuncionales¹⁰.

Por otra parte, se encuentran también las enfermedades sistémicas, que debido a sus características pueden presentarse con manifestaciones en la cavidad bucal, afectando su salud¹³. Las enfermedades sistémicas son aquellas que afectan múltiples órganos y tejidos o en su defecto al cuerpo en conjunto y, en ocasiones pueden estar asociadas a manifestaciones autoinmunitarias^{11,12}.

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica, posee una prevalencia del 1% y se caracteriza por causar daño a las glándulas salivales y lagrimales, debido a la hiperactividad patológica que se genera mediante los linfocitos B, esta destrucción glandular causa una respuesta inflamatoria crónica que da como resultado la presencia de xerostomía y con ella la aparición de diversas complicaciones bucales como, candidiasis oral, caries y periodontitis, por lo que un diagnóstico precoz es esencial para disminuir o evitar todos los efectos adversos¹³.

Así mismo, tenemos al Síndrome de Boca Ardiente (SBA), enfermedad crónica caracterizada por la presencia de un dolor intenso de tipo urente, sin lesiones aparentes que lo ocasionen y que puede estar asociado a otras alteraciones sensitivas en la lengua, encías y labios. El SBA presenta una etiología compleja, donde puede presentarse una

correlación entre interacciones locales, sistémicas, psicógenas y neuropáticas, lo que dificulta su diagnóstico y por consiguiente su tratamiento.^{14,15}

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, estos procedimientos presentan limitaciones considerables sobre su aplicación clínica, 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 estos métodos 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^{13,16}.

Adicionalmente existen otros métodos de diagnósticos y monitorización mucho más invasivos como los estudios histopatológicos (biopsia de tejidos) y las extracciones de sangre¹⁷, generalmente utilizados junto con el examen clínico para el diagnóstico de enfermedades más complejas como, LPO¹⁰, cáncer y lesiones potencialmente malignas¹⁸ y el Síndrome de Sjögren; para este último, además existen otras pruebas más específicas como la sialometría, gammagrafía y sialografía³. Todos estos métodos no solo agregan incomodidad a una experiencia ya desagradable, sino que también son costosos y en algunos casos no concluyentes^{3,17}.

Actualmente existen métodos diagnósticos basados en la identificación de biomarcadores. Los 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; cabe destacar que alteraciones en su concentración, estructura, función y

acción pueden asociarse con el inicio, progresión y hasta la regresión de una enfermedad^{17,21}. 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^{3,22}.

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, citosinas y componentes antimicrobianos que pueden facilitar su asociación con diversas enfermedades^{23,24}. Esta es producida por las glándulas salivales, las cuales poseen una alta permeabilidad y están rodeadas de abundantes capilares sanguíneos, por lo que muchas moléculas presentes en la sangre pueden filtrarse fácilmente hacia la saliva, incidiendo en que esta termine reflejando el estado fisiológico del cuerpo^{3,25,26}. La saliva se ha convertido en un candidato prometedor como método diagnóstico, debido a que por su composición es considerada un *pool* de marcadores biológicos a través de los cuales se puede proporcionar un diagnóstico temprano y preciso de enfermedades orales y sistémicas, mejorar el pronóstico de las mismas y evaluar la evolución de la enfermedad y sus tratamientos^{22,23,25,27}.

Este potencial de la saliva fue apenas descubierto en la década de los noventa, donde se demostraron las ventajas que presenta sobre la sangre³. 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 un médico capacitado para recolectarla, por lo que en algunos casos puede ser realizado por el mismo paciente, de igual manera posee un riesgo mínimo de contaminación cruzada, además su traslado y almacenamiento son económicos^{3,28}.

Actualmente la literatura reporta la asociación de ciertos biomarcadores con enfermedades sistémicas y bucales; por ejemplo se ha reportado que la hipermetilación del promotor de ADN en la saliva de pacientes con cáncer bucal puede ser útil para el diagnóstico precoz de esta enfermedad²¹, otros estudios más específicos mostraron que algunos ácidos nucleicos como los miARN, (pequeñas moléculas monocatenarias de ARN no codificante) específicamente miARN 27b, miARN 145, miARN 181 y

miARN 31 poseen estadísticamente sensibilidad y especificidad para detectar de forma temprana desordenes orales potencialmente malignos²⁹; igualmente otro estudio demostró la asociación del síndrome de Sjögren primario con miARN, específicamente el miARN146a, recomendándolo como un nuevo biomarcador para su diagnóstico³⁰.

Del mismo modo, existen biomarcadores asociados a la enfermedad periodontal, los más estudiados son la metaloproteinasa MMP8 y la interluquina IL1beta, donde esta última ha demostrado tener los mejores valores de especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de la periodontitis^{16,31}, en cuanto al MMP8, además de encontrarse en niveles más elevados en pacientes con periodontitis, se estima como un marcador prometedor, en el diagnóstico y predicción de la progresión de la enfermedad periodontal^{16,21,31}. Adicionalment, existe evidencia de la existencia de múltiples biomarcadores asociados a la caries de la infancia temprana (ECC por sus siglas en inglés), como la IgA, histaminas y el cortisol, así como de microorganismos como *S. mutans*, y *Lactobacillus* para los cuales además existen test de consulta disponibles comercialmente, que pueden detectar los niveles de estos microorganismos presentes en saliva³². Igualmente se ha demostrado que existe un aumento en los niveles de cortisol tanto en pacientes con bruxismo¹¹, como en paciente con liquen plano oral, el cual también está asociado a niveles altos de óxido nítrico, de modo que estos biomarcadores tienen el potencial de ser utilizados tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la enfermedad^{21,33}.

A pesar de la evidencia del uso favorable de biomarcadores salivales en la detección y pronóstico de diversas enfermedades, otros autores no han demostrado la asociación de biomarcadores con ciertas enfermedades, o poseen resultados controversiales en sus estudios^{30,33,34}, además de que existe mucha información dispersa que no logra definir la efectividad de los biomarcadores en la saliva, por lo que todavía se necesitan más investigaciones de alta calidad y especificidad sobre su uso, para ampliar la investigación y poder convertir a la saliva en una herramienta de diagnóstico segura y eficaz^{3,13,16,23}. Resulta pertinente la realización de una revisión de alcance con enfoques metodológicos precisos que englobe tanto enfermedades bucales como sistémicas, para dar respuesta a la siguiente interrogante: ¿Son los biomarcadores

salivales útiles como método diagnóstico en enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en la cavidad bucal?.

1.2 Objetivo de la investigación

1.2.1 Objetivo general

Determinar el uso de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en enfermedades bucales y enfermedades sistémicas con repercusión en cavidad bucal.

1.3 Justificación

El correcto diagnóstico de cualquier enfermedad es primordial al momento de brindarle al paciente el tratamiento correcto y efectivo, para así obtener buenos resultados y lograr disminuir la progresión de la enfermedad y las consecuencias que esto conlleva a largo plazo; sin embargo, muchos de los métodos diagnósticos utilizados en la actualidad para enfermedades bucales y sistémicas poseen limitaciones en su aplicación clínica, ya sea por lo inexactas, costosas o incómodas que puedan ser; por esta razón, es fundamental profundizar en el conocimiento de métodos diagnósticos, más precisos, accesibles y tolerables.

Los biomarcadores salivales poseen una gran cantidad de características positivas que los convierten en una herramienta diagnóstica prometedora tanto para enfermedades bucales como sistémicas, por lo que generar nueva evidencia sobre su efectividad podría contribuir a ampliar las investigaciones sobre los biomarcadores y promover su uso clínico de forma segura y habitual.

Cabe destacar que luego de una amplia búsqueda sobre el uso de biomarcadores salivales, no se ha encontrado hasta la fecha, una revisión de alcance, ya que esta nos permite identificar y mapear gran cantidad de estudios emergentes que utilicen biomarcadores salivales como diagnóstico en enfermedades bucales y sistémicas con repercusión en cavidad bucal, por lo que la realización de este estudio resulta de gran utilidad para conferir a la comunidad científica una recopilación actualizada, amplia y de calidad sobre el uso de dichos biomarcadores en el idioma español e incluso llegar a ser precursora de una revisión sistemática.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Bases conceptuales

2.1.1 Saliva

2.1.1.1 Concepto y composición

La saliva es un líquido biológico que recubre constantemente la cavidad bucal, de aspecto incoloro, algo insípido, espumoso y acuoso⁵. Es secretado por un grupo de glándulas exocrinas y cada una de ellas interviene de manera cuantitativa y cualitativa en la producción de saliva, los tres pares de glándulas salivares mayores, que son la glándula parótida, submandibular y sublingual son las productoras del 90% de este biolíquido y el otro 10% es secretado por las glándulas salivares menores que están distribuidas en la superficie de la submucosa bucal^{5,31,32}.

El término saliva se utiliza como sinónimo de fluido bucal y este se compone de partículas alimentarias, microorganismos, secreción de fluido gingival, entre otros. Este biofluido tiene un pH de 6,6 a 7.1 y su producción puede ser de 600ml al día en una persona normal, su compleja composición consta en 99% de agua y 1% de diversas sustancias inorgánicas también llamados electrolitos como Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , K^+ , HCO_3^- , H_2PO_4^- , F^- , I^- y Mg^{2+} y orgánicas como urea, amoníaco, ácido úrico, glucosa, colesterol, ácido graso, triglicéridos, lípido neutro, glicolípido, aminoácido, hormonas esteroides, mucina, amilasa, lecitina, glicoproteína, lisozima, peroxidasa y lactoferrina^{5,25}; cabe señalar que muchos de estos constituyentes son difundidos a través de la sangre por difusión pasiva, transporte activo o ultrafiltración extracelular^{3,35}.

2.1.1.2 Funciones fisiológicas generales

La complejidad de la saliva se ve reflejada en sus múltiples funciones como:

- **Lubricación:** a través del agua, las mucinas y las glicoproteínas que la componen, facilita la formación del bolo alimenticio por su capacidad humectante, además recubre los tejidos blandos para disminuir la irritación mecánica y química, protegiendo a los dientes del desgaste, facilitando así el habla y la deglución^{5,36}.
- **Reserva de iones:** debido a que esa solución sobresaturada con respecto al contenido mineral de los dientes facilita la remineralización de los mismos⁶.
- **Buffer:** se refiere a la capacidad que tiene la saliva de contrarrestar los cambios del pH a través de la presencia del bicarbonato y el fosfato, protegiendo así, los tejidos bucales luego de las comidas^{1,2}.
- **Limpieza:** ayuda a barrer los residuos de comidas y facilita la deglución, además diluye los sustratos bacterianos y los azúcares ingeridos^{5,6}.
- **Acción antimicrobiana:** posee una capacidad antimicrobiana, antiviral y antifúngica a partir de sus componentes, lo que la vuelve un componente importante del sistema inmunológico inespecífico de los humanos^{25,36}.
- **Digestión:** gracias a la enzima α -amilasa, se pueden degradar los alimentos a formas más pequeñas y fáciles de absorber o excretar, en el proceso digestivo, lo que también contribuye con la percepción del sabor, ya que al volver más pequeños los alimentos, facilita la interacción de éste con las papilas gustativas³⁶.
- **Mantenimiento de la integridad de los tejidos duros:** a través de la remineralización y el mantenimiento del pH, incluso durante la erupción, la saliva aporta los minerales necesarios para que el diente pueda completar su maduración³⁶.
- **Equilibrio hídrico:** en caso de deshidratación el flujo salival se reduce, lo que se traduce en sequedad bucal; a través de los osmorreceptores, esta información es llevada al hipotálamo produciendo una disminución en la producción de orina y un aumento de la ingesta de líquidos³⁶.

2.1.1.3 *Funciones diagnósticas de la saliva*

La saliva se compone de un gran número de elementos locales y sistémicos, algunos de estos elementos no son constituyentes de la saliva y pueden llegar a ella a través de diversas vías intra y extracelulares^{37,38}. La literatura científica ha demostrado que dentro de la composición de este biofluido se pueden encontrar un amplio espectro de hormonas, proteínas/péptidos, anticuerpos, enzimas, electrolitos microorganismos y sus productos, que pueden estar relacionados con múltiples enfermedades, locales y sistémicas^{3,23}, y es precisamente por su compleja composición que la saliva puede reflejar el estado de salud actual del cuerpo^{3,26}.

El uso de la saliva como herramienta diagnóstica es muy prometedora en los últimos años dentro del ámbito científico, lo que ha traído como resultado un importante número de investigaciones que demuestran su alta sensibilidad para la detección y predicción de enfermedades⁸. Dentro de sus componentes se ha identificado que puede contener pequeñas cantidades de plasma, por lo que es fácil monitorear los niveles plasmáticos de diversas sustancias como drogas y hormonas, esto ha contribuido a que se identifique a la saliva como un equivalente a la sangre, lo que la convierte en un material biológico útil para el diagnóstico de diversas patologías bucales y sistémicas, así como su seguimiento y el monitoreo de tratamientos^{23,26,37,38}.

2.1.2 Biomarcadores

2.1.2.1 *Generalidades*

Una manera general de describir un biomarcador es como cualquier molécula que, al ser detectada en algún tejido biológico, puede servir como indicador de las funciones de un organismo⁵. El término biomarcador o marcadores biológicos, son por definición una subcategoría de signos médicos que indican el estado fisiológico de un paciente de una manera objetiva y cuantificable debido a que se pueden medir de forma precisa y reproducible; pero los biomarcadores no solo influyen o permiten predecir el resultado o la incidencia de una enfermedad, sino que además pueden aportar información sobre el efecto de tratamientos e intervenciones¹⁹.

En ese sentido, el término “biomarcador” se utiliza para medir una interacción que ocurre a nivel celular o molecular entre un sistema biológico y un agente físico,

químico o biológico y, son estas medidas las que pueden crear un parámetro que provee de información del estado normal o patológico de un individuo o una población, de manera que esto se puede utilizar para comprender distintas enfermedades en aspectos como: tratamiento, prevención, diagnóstico, progresión de la enfermedad y respuesta a la terapia³⁸.

Los biomarcadores se presentan en una variedad de formas diferentes como ARN, ADN, microorganismos, anticuerpos, proteínas, lípidos, entre otros, y los cambios en su estructura, función o acción pueden asociarse con el comienzo, la progresión o incluso la regresión de un trastorno en particular²⁴. Los biomarcadores pueden estar presentes en diversos fluidos corporales, pero los más populares para su obtención son la sangre y la saliva.²²

2.1.2.2 *Tipos de biomarcadores*

Se puede agrupar a los biomarcadores en 3 tipos:

- Biomarcador de exposición: estos biomarcadores evalúan la presencia de cualquier sustancia exógena, ya sea un metabolito o el producto de la interacción entre una célula diana y un agente xenobiótico, que no es más que algún compuesto natural o sintético que el organismo metaboliza y acumula³⁸.
- Biomarcadores de efecto: estos evalúan cualquier alteración ya sea bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo y que se puede asociar con alguna enfermedad³⁸.
- Biomarcadores de susceptibilidad: este puede medir la respuesta que tiene el organismo hacia una sustancia xenobiótico ya sea que esta capacidad de respuesta sea adquirida o heredada³⁸

2.1.3 **Enfermedades Bucales**

Se define como una amplia gama de enfermedades, trastornos y lesiones que afectan los tejidos blandos y duros de la cavidad bucal, incluida algunas series de anomalías congénitas y trastornos faciales; son de naturaleza crónica y progresiva convirtiéndose en un problema de salud pública mundial¹. Las principales enfermedades son: caries dental, periodontopatías, cáncer bucal, manifestaciones

bucodentales del VIH, traumatismos bucodentales, labio leporino y paladar hendido y noma; en su mayoría pueden ser prevenibles y tratarse en sus etapas iniciales².

Las enfermedades bucales son muy prevalentes a lo largo del curso de la vida generando importantes efectos negativos en el individuo, la comunidad y la sociedad en general, con mayor preocupación en los países de ingresos bajos y medios vinculados a cambios sociales, económicos y comerciales¹.

2.1.3.1 Caries

La caries dental es considerada una enfermedad multifactorial crónica prevalente en todo el mundo, datos de La Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el 80% de la población humana sufre o ha padecido de caries. Esta enfermedad es causada por el ácido producido por microorganismos que habitan la cavidad bucal con proteínas de la película adquirida, como consecuencia de la fermentación de azúcares dietéticos, esto reduce el pH de la superficie del diente provocando una desmineralización progresiva iniciando una lesión en el esmalte⁴.

Aunado a esto las caries se relaciona con el estilo de vida, factores socioeconómicos y genéticos, así como las características del entorno bucal³⁹, incluyendo la morfología dental, factores de defensa, estado nutricional y dieta, higiene bucal y el uso de fluoruros^{4, 40}. La saliva tiene un papel importante que desempeñar en la remineralización, debido a que ayuda a mantener un pH neutro y posee actividad antimicrobiana por la presencia de proteínas e inmunoglobulinas en su composición⁴⁰

2.1.3.2 Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con biopelícula de placa disbiótica y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes. Sus características principales incluyen la pérdida de soporte del tejido periodontal, que se manifiesta a través de la pérdida de inserción clínica y la pérdida de hueso alveolar evaluada radiográficamente, la presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival. La periodontitis es un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia y por conducir a la pérdida y discapacidad de los dientes, afectando negativamente la función masticatoria y la estética de las personas, perjudicando su calidad de vida⁴¹.

2.1.3.3 Cáncer bucal

El cáncer bucal pertenece al grupo de cáncer de cabeza y cuello que pueden surgir como lesión primaria en cualquier parte de la cavidad bucal u orofaringe, o por metástasis desde otro sitio de origen². El cáncer se desarrolla por múltiples factores: genéticos, ambientales, inmunológicos y estilos de vida; formándose en las células un trastorno genómico derivado de aberraciones cromosómicas, activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales⁶. Se presenta con mayor frecuencia en la lengua, piso de boca, encías y labios⁵.

Existe evidencia que el uso del tabaco y el consumo de alcohol son los principales factores de riesgo involucrados en la etiología de esta enfermedad, de igual forma el nivel socioeconómico bajo se relaciona con la alta incidencia y la poca supervivencia; el cáncer bucal más común es el carcinoma de células escamosas, representando cerca del 90% al 95% de todos los casos que afectan el sistema estomatognático^{6-8, 45}.

2.1.3.4 Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE)

Se corresponde a una neoplasia maligna derivada del epitelio plano estratificado de la mucosa bucal⁴³, dicha neoplasia pasa por múltiples etapas desde una hiperplasia epitelial, displasia y finalmente carcinoma *in situ*⁴⁴. Además, dependiendo de su grado de diferenciación, tiene tendencia hacer metástasis en los ganglios linfáticos cervicales⁸.

A pesar de los avances científicos en su tratamiento la tasa de supervivencia no ha mejorado significativamente en las últimas décadas⁸, estas cifras son motivo de preocupación y pueden atribuirse principalmente al retraso en su diagnóstico⁴⁵, destacando que cuando se aplica tratamiento en los estadios iniciales del tumor la tasa de supervivencia es cerca del 80%, por lo que un diagnóstico precoz se convierte en un punto clave⁴⁸. Actualmente la inspección visual de la boca combinada con la histopatología sigue siendo el método estándar para su diagnóstico, a pesar de que la cavidad bucal es relativamente accesible, algunos casos asintomáticos en estadios iniciales son difíciles de observar⁴⁴. El COCE se localiza con mayor frecuencia en el labio inferior, bordes laterales de la lengua y piso de boca⁴³.

2.1.3.5 *Desordenes Potencialmente Malignos (DPM)*

Son una variedad de lesiones y condiciones de la mucosa, caracterizadas por presentar un riesgo de transformación maligna en carcinoma bucal. Estas enfermedades durante su evolución pueden desarrollar cambios morfológicos y citológicos similares a los de un carcinoma, sin signos de invasión, por lo que se consideran un riesgo a futuras neoplasias malignas⁹. La OMS en su última clasificación del 2017, considera como DPM las siguientes enfermedades:

- Leucoplasia
- Eritroplasia
- Eritroleucoplasia
- Fibrosis oral mucosa
- Disqueratosis congénita
- Queratosis del masticador de tabaco
- Lesiones palatinas asociadas con fumar al revés
- Candidiasis crónica
- Liquen plano
- Lupus eritematoso discoide
- Glositis sifilítica
- Queilitis actínica

Sin embargo, la presencia de DPM no determina una progresión obligatoria a un carcinoma, solo que los pacientes que las presentan tienen mayor riesgo, debido a que el cáncer bucal se puede originar en cualquier sitio de la mucosa incluso si está clínicamente sano²¹. Estas enfermedades están asociadas con múltiples factores de riesgo como el uso del tabaco, alcohol, exposición a productos químicos, inmunosupresión, dieta, infecciones virales, cambios hormonales y luz solar⁴⁶

2.1.3.6 *Liquen Plano Oral (LPO)*

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida³³. En su patogénesis se involucran diferentes mecanismos (antígeno específico, respuesta inmune mediada por células, autoinmune, inmunidad humoral y mecanismos

inespecíficos)⁴⁷. Sin embargo, se acepta que el desarrollo de las lesiones se relaciona con una respuesta autoinmune de las células T^{33,47}.

Las lesiones se pueden encontrar en lengua, encías, paladar y un 90% de los casos se presentan como un patrón de forma bilateral simétrica en la mucosa yugal siendo el sitio más típico de aparición. Existen seis subtipos de LPO que pueden ser vistos individualmente o en combinación:

- Reticular
- Placa
- Atrófico- eritematoso
- Erosivo- ulcerado
- Papular
- Bulloso

El tipo más común es el reticular que puede aparecer en la mucosa yugal de forma bilateral, se manifiesta como pápulas múltiples con una red de líneas blanquecino-grisáceas denominadas estrías de Whichman¹⁰.

2.1.3.7 Leucoplasia

Según la Organización Mundial de la Salud se define como una mancha blanca en la mucosa oral definida que no se puede borrar ni clasificar de una manera clínica o histopatológicamente. La leucoplasia no se refiere a la presencia o ausencia de displasia epitelial en cualquier etapa, es simplemente una definición clínica y no está relacionado con una histología específica, su prevalencia se estima en 4,1% a nivel mundial⁴⁸.

La leucoplasia es un diagnóstico clínico, se presenta más comúnmente en dos fenotipos principales: 1) Leucoplasia homogénea y no homogénea y 2) Leucoplasia verrugosa proliferativa, la cual representa un alto riesgo de malignidad. Independientemente del tipo de leucoplasia el método diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia incisional⁴⁹.

2.1.4 Enfermedades Sistémicas

Se considera enfermedad sistémica aquella que afectan órganos y tejidos múltiples, a estos procesos se asocian manifestaciones autoinmunitarias que probablemente constituyan la etiología de la alteración orgánica. El lupus eritematoso sistémico es el

mejor ejemplo de este tipo de enfermedad; sin embargo, otras enfermedades como el síndrome de Sjögren, poseen ciertas características de una enfermedad autoinmunitaria sistémica¹⁴.

2.1.4.1 Síndrome de Sjögren (SS)

El SS es una enfermedad autoinmune, crónica inflamatoria caracterizada por la disfunción salival y lagrimal^{50,3}. Aunque no se ha esclarecido el mecanismo patogénico exacto, las glándulas salivales menores y mayores están infiltradas por células linfocitos mononucleares⁵¹, la secreción salival de estos pacientes presentan niveles elevados de anticuerpos y citocinas como IgA, IgG, prostaglandinas E-2 e interleucina-6, esto va acompañado de una reducción de los niveles de fosfato y xerostomía por la reducción del flujo salival, lo cual hace a los pacientes más propensos a presentar otras enfermedades en la cavidad bucal³.

2.1.4.2 Síndrome de boca ardiente

La Organización Mundial de la Salud lo define como un dolor orofacial crónico con ardor intraoral o disestesia que se repite durante más de 2 horas por día, en 50% de los días durante más de 3 meses sin causa evidente. Esta sensación de ardor no tiene una causa identificable, puede derivarse de una condición o enfermedad local o sistémica lo cual hace difícil definir su etiología. Se estima que este trastorno tiene una prevalencia entre el 0,1% y el 3,9% y afecta en su mayoría a mujeres después de los 50 años⁵².

El diagnóstico del Síndrome de Boca Ardiente (SBA) supone un verdadero desafío para el clínico puesto que no existen pruebas complementarias específicas para determinarlo, por tal motivo se realiza un diagnóstico por exclusión, donde se va descartando con diferentes exámenes todas aquellas afecciones que lo pueden causar según la sintomatología e historia clínica del paciente⁵³.

2.1.5 Parámetros de evaluación de pruebas diagnósticas

El diagnóstico es el procedimiento mediante el cual se busca identificar una enfermedad, lesión o afección, a través de los signos y síntomas de la enfermedad⁵⁴; además durante el proceso que conduce al diagnóstico se utilizan distintas fuentes de información, entre ellas las pruebas diagnósticas⁵⁵. Una prueba diagnóstica es

cualquier proceso complejo que busque determinar la presencia o ausencia de una enfermedad y el desempeño de estas pruebas pueden evaluarse a través parámetros objetivos como la sensibilidad y la especificidad.

2.1.5.1 Sensibilidad

Este parámetro indica la capacidad que tiene la prueba para detectar correctamente a un sujeto enfermo, es decir, para identificar a las personas que tienen una enfermedad⁵⁵. Entonces para definir sensibilidad se puede plantear la siguiente pregunta: si la enfermedad está presente, ¿Cuál es la probabilidad de que el resultado de la prueba sea positivo?⁵⁶; ya que una prueba altamente sensible debe ser capaz de detectar una enfermedad cuando esta está presente.

2.1.5.2 Especificidad

La especificidad de una prueba diagnóstica se refiere a la capacidad que tiene esta de identificar como sanas a aquellas personas que efectivamente lo están⁵⁵. Para definir este parámetro podemos plantear otra pregunta, si la enfermedad no está presente ¿Cuál es la probabilidad de que el resultado sea normal o negativo?⁵⁶; sabiendo que una prueba con una alta especificidad debe ser capaz de descartar una enfermedad cuando realmente no esté presente.

2.1.5.3 Curva ROC en términos de sensibilidad y especificidad

La curva ROC por sus siglas en inglés (Receiver Operating Characteristics), se refiere a la curva característica operativa del receptor, la cual es una herramienta estadística que permite evaluar la capacidad discriminativa de una prueba diagnóstica,⁵⁶ o dicho de otro modo, “Se trata de curvas en las que se presenta la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad) para distintos puntos de corte”⁵⁷, estas curvas usualmente se utilizan para determinar el punto de corte donde se alcanza la sensibilidad y especificidad más altas, evaluar la capacidad discriminatoria del test y comparar esta capacidad entre dos o más pruebas^{56,57}.

Los ejes gráficos de la curva de ROC adoptan valores entre 0 y 1 (es decir del 0 al 100%) tanto para el eje X como el eje Y, lo que delimita un cuadrado; el eje Y representa la sensibilidad y el eje X representa la tasa de falsos positivos, es decir,

cuántas personas fueron incorrectamente diagnosticadas como enfermas; además contiene una línea diagonal que va desde la esquina inferior izquierda a la superior derecha conocida como “línea de no discriminación”⁵⁶.

Cuando los valores de una prueba siguen una escala cuantitativa, el punto de corte de las pruebas ROC ayuda a establecer el diagnóstico, este punto de corte es el que presenta el mayor índice de Youden calculado según la fórmula (sensibilidad+especificidad-1), gráficamente, este corresponde al punto de la curva ROC que está más cerca al ángulo superior izquierdo del gráfico, es decir al punto 1,0 (100%), y este nos indicaría una prueba que discrimina perfectamente entre enfermos y sanos; por el contrario, si la curva ROC se encuentra más cerca de la línea de no discriminación significa que la prueba tiene menos capacidad para distinguirlos^{56,57}.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

En el presente capítulo se describe la metodología utilizada a lo largo de este estudio, orientada al cumplimiento del objetivo planteado. Inicialmente, se describe el tipo y diseño de esta investigación, luego se continúa con las estrategias de búsqueda donde se especifican las fuentes de información y los criterios de búsqueda empleados. Seguidamente se exponen las estrategias de selección que contienen los criterios de inclusión y exclusión. Se concluye con las estrategias de análisis, en la que se explica de forma detallada la información obtenida.

3.1 Tipo y diseño de investigación

Tomando en cuenta los tipos de investigación expuestos por Hurtado⁵⁸ el presente trabajo es de tipo descriptivo, ya que se van a caracterizar los tipos de biomarcadores utilizados para el diagnóstico de diferentes enfermedades, identificando, interpretando y sintetizando la información disponible desde el año 2019 al 2023. Para ello se utilizó como diseño de investigación un estudio secundario de tipo revisión de alcance⁵⁹, debido a la amplitud del tema, y así poder buscar identificar y mapear la mayor cantidad de información relevante sobre éste; además de mantener un nivel metodológico en la selección de estudios sobre el uso de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica, permitiendo describir con más detalle la aplicación de dichos biomarcadores y poder caracterizarlos de una forma explícita cumpliendo con el objetivo de esta investigación.

3.2 Criterios de Selección

3.2.1 Criterios de inclusión

Para la selección de los estudios se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

- Estudios realizados en población humana.

- Estudios en español e inglés.
- Estudios con fecha de publicación comprendida entre el 2019 y 2023.
- Estudios sobre el uso de biomarcadores salivales en el diagnóstico de enfermedades bucales.
- Estudios sobre el uso de biomarcadores salivales en el diagnóstico de enfermedades sistémicas que tienen repercusiones en la cavidad bucal.
- Estudios con una adecuada especificación de su metodología.
- Artículos científicos y tesis de grado, postgrado y doctorado.

3.2.2 Criterios de exclusión

Mediante los criterios de exclusión, se permite descartar de la presente investigación aquellos estudios con las siguientes características:

- Artículos que no respondan la pregunta de investigación.
- Entrevistas, cartas editoriales, comentarios y opiniones de expertos.
- Artículos que no tengan el texto completo disponible.

3.3 Fuente de información

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

3.4 Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda durante el periodo de tiempo comprendido entre agosto de 2023 hasta septiembre del mismo año a través de fuentes de información científica digital, para dar respuesta al objetivo de la investigación. Para ello se realizó un motor de búsqueda en Pubmed utilizando los descriptores Medical Subject Headings (MeSH): “salivary”, “biomarkers”, “oral disease” además de los operadores lógicos “AND” y “OR” incluyendo palabras claves como “Salivary Biomarkers”, “Diagnostic Test”, “Oral Diagnosis”, “Oral Pathology”, “Oral Disease”, “Diseases of the Mouth”,

“Manifestations of Systemic Diseases” y así obtener una búsqueda más específica. 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 claves: “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 se obtienen 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	Año: 2019-2023	82 resultados

	(Oral Pathology OR Oral Pathology OR Oral Disease OR Oral Disease OR Diseases of the Mouth OR Oral Manifestations of Systemic Diseases)]		
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
------	---	--	---------------

3.5 Cribado y selección de los estudios

Al realizar la búsqueda en las fuentes de información se procede hacer una revisión individual de los artículos obtenidos, a los que se les realizó tres cribados. En el primero se realizó la lectura de título para determinar si el artículo tenía o no relación con el tema, el segundo cribado 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. Y el tercer cribado los artículos fueron sometidos a lectura del texto completo para determinar si cumplía con los criterios de inclusión de esta revisión.

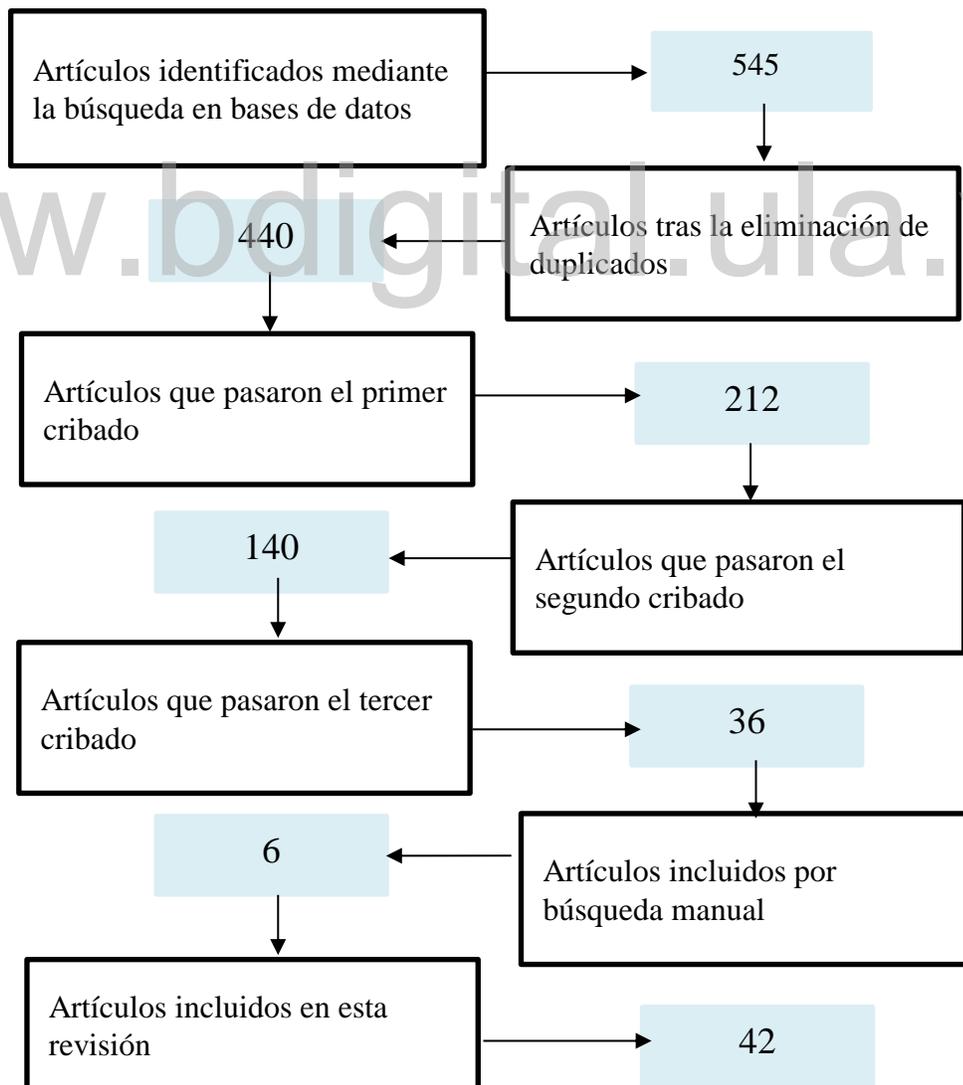
Luego de realizar los cribados y la selección de los estudios, se llevó a cabo una búsqueda manual realizándose en dos etapas; la primera constó de la revisión de las listas de referencias de los artículos seleccionados, y la segunda se fundamentó en la búsqueda de los nuevos estudios que hayan citado los artículos seleccionados. Posteriormente se les realizó los tres cribados.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En esta sección se desarrollaron los resultados obtenidos durante la investigación, se presentan de forma ordenada por enfermedad y tipo de biomarcador con el fin de cumplir con el objetivo de la investigación.

4.1 Selección de los estudios incluidos



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 Síndrome Sjögren
- 1 de Síndrome de Boca Ardiente
- 5 de Cáncer y Lesiones Potencialmente Malignas

4.2 Descripción de los estudios por tipo de biomarcador

4.2.1 Proteómicos

El proteoma salival contiene más de 2000 proteínas y péptidos que están involucrados en diversas funciones biológicas en la cavidad bucal⁸¹. Con respecto a los biomarcadores de tipo proteómicos se identificaron: nueve estudios de cáncer bucal, tres de lesiones potencialmente malignas, seis de periodontitis, seis de Síndrome de Sjögren, tres de Caries y uno de Síndrome de Boca Ardiente, donde se identificaron aproximadamente 50 proteínas diferentes como biomarcadores salivales (ver tabla 2).

Tabla 2. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores proteómicos para cáncer, LPM, periodontitis, síndrome de Sjögren, síndrome de boca ardiente y caries.

Cáncer						
Autores	Año de Publicación	Diseño de Investigación	Tipo de Biomarcador	Método Diagnóstico	Muestra	Descripción de los Resultados
Rezaei F, et al ⁶⁰ .	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 T, et al ⁶¹ .	2021	Revisión Sistemática	IL-1 β , 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 A,	2020	Revisión Sistemática	Anticuerpo monoclonal	ELISA		Los dos biomarcadores se presentan aumentados,

Walsh T, Maranzano M ⁶² .			que reconoce un fragmento de la citoqueratina (CYFRA 21-1), Metaloproteínasa (MMP-9)		765 casos 419 controles	reflejando sensibilidad y especificidad para cáncer oral. Sin embargo, el estudio no fue concluyente por la cantidad de artículos incluidos.
Ramal E, et al ⁶³ .	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.
Shree, K. et al ⁶⁴	2019	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-6, IL-8, TNF α , MMP-9, Quemerina, Cyfra 21, ARN monocatenario (miARN): miARN-21, miARN-145, miARN-184, IL-8, N-leucina +	Se utilizaron diferentes métodos de análisis, distribuidos de la siguiente manera: 30% ELISA 30% Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) 20% Ultra Performance	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.

			N fenilalanina, miARN-27B (sobre expresado), miARN-136 (infra expresado), Cyfra 21-1, colina+betaína+ ácido pipercolínico + L-carnitina.	Liquid (cromatografía)		
Ferrari E, et al ⁶⁵ .	2021	Revisión Sistemática	IL-6, IL-8, TNF α , IL-1RA, Interferón gamma (IFN- γ), proteína inflamatoria macrofágica 1- β (MIP-1 β), IL-1 β ,	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 M, et al ⁶⁶ .	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 D, Maturana A,	2020	Revisión de Alcance	Enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH), Polimorfismo	ELISA 20 estudios qRT-PCR 9 estudios	1543 casos	La LDH es el marcador con mayor potencial para el diagnóstico de COCE y lesiones potencialmente malignas, y el MMP-9 también está asociado

Sben N ⁶⁷ .			os de la metaloproteasa de matriz 9 (MMP-9), TNF- α e IL-8	Espectrometría 8 estudios Westem Blot 1 estudio HILIC-UPLC 1 estudio Método del ácido tiobarbitúrico 1 estudio Método DNPH 1 estudio Inmunoturbidimetría 1 estudio PCR 1 estudio	2174 controles	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, G. et al ⁶⁸ .	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), Metaloproteinasa (MMP): MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, Proteína Rica en Prolina (PRP) aPRP, bPRP, gPRP, Proteínas de Fase Aguda: AAT α ,	Electroforesis en gel bidimensional (2DE) y Espectrometría de masas (MS) ELISA	No específica	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.

			HAP β , HPX, C3, TTR, FIB β , RETN, Serotransfer rin.			
Cáncer y LPM						
Piyarat hne N, et al ⁶⁹	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 Immunoensay o Magnético (MIA)	No especific a	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 E, et al ⁷⁰ .	2021	Revisión Sistemática y Metaanálisi s	Antígeno Carcinoemb rionario (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.
Yan H, et al ⁷¹ .	2023	Revisión Sistemática y Metaanálisi s	IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α . Proteína C Reactiva (PCR), Perfiles de colesterol total (CT), Triglicérido s (TG), Lipoproteín as de alta densidad (HDL), Lipoproteín as de baja densidad (LDL), proteínas albúmina,	kit de radioinmuno ensayo β 2- micro ELISA PCR Método de Dische y Shettles Immunoensay o múltiplex Método de electroforesis El método de Dische y Shettles. Immunofel ometría Analizador semicuantitat	3223 casos 1050 pacientes con leucoplas ia 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 citocinas no sólo está estrechamente asociada con el desarrollo de COCE, sino que también se correlaciona con

			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).	ivo EBRA EM 200 Método biuret Método enzimático UV-cinético Espectrometría Método de Winzler. Método del ácido periodatotioarbitúrico LSA Espectrofotometría Método enzimático CHOD PAP		lesiones potencialmente malignas como la leucoplasia
Periodontitis						
Arroyo, E. et al ⁷² .	2023	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-1b, 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 específica	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 K, Wang X, Gallagher J ⁷³ .	2019	Revisión Sistemática	MIP-1 α , MMP-8, IL-1 β e IL-6	EIA, ELISA, RIA.	1543 casos 2174 controles	MIP-1 α 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-1 β e IL-6 han sido identificados como biomarcadores prometedores en la inflamación periodontal. La combinación de biomarcadores IL-1 β , IL-6 y MIP-1 α , así como IL-1 β , IL-6, MMP-8 y MIP-1 α , se reconocen como grupos con capacidad para distinguir entre periodontitis y salud gingival, así como para comparar diferentes estados de periodontitis y gingivitis
Blanco T, et al ⁷⁴ .	2022	Revisión Sistemática y Metaanálisis	IL-1 β , IL-6, MMP-8, ICTP, MIP1 α , 4HNE, 8OHdG, hsCRP, MAF, MDA, OPG, RANKL	La técnica más empleada para la detección de biomarcadores fue la citometría multiparamétrica (42,9%), seguido de el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (64,3%)	966 casos y 948 controles	Se demostró que IL-1 β , 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 A, et al ⁷⁵ .	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.
Bujanda N ⁷⁶ .	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 M ⁷⁷ .	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 asociada a la combinación de dos o tres biomarcadores salivales para mayor precisión diagnóstica.
Síndrome de Sjögren						
Lee, J. et al ⁷⁸ .	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 M, Belstrom D, Loch H, Perderson A ⁷⁹ .	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, L. et al ⁸⁰ .	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 $9,73 \pm 23,45$ frente a $0,93 \pm 2,70$ respectivamente. Lo que indica que estos valores pueden estar asociados con el nivel de degeneración de las glándulas salivales de estos pacientes.
Di Giorgi, N. et al ⁸¹ .	2022	Casos y Controles (Estudio piloto)	Proteínas salivales	Espectrometría de masas	11 pacientes con Síndrome de Sjögren 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 J, Ji-Won K, Hyoun-Ah K, Chang-Hee S ⁸² .	2021	Revisión Sistemática	β 2-Microglobulina salival (β 2m), Lactoferrina salival, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos salivales (NGAL),	ELISA, radioinmunoensayo	1479 casos 781 controles	Los biomarcadores con resultados más significativos fueron la β 2-Microglobulina, cuyos niveles fueron 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

			Siglec-5, citocinas salivales, Anticuerpos salivales, Calprotectina, Adiponectina, Anhidrasa carbónica VI (CA-VI)			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 P. et al ⁸³ .	2021	Estudio transversal	Cadenas ligeras libres (FLCs), IgA, IgG, IgM	inmunoturbidimetria	78 casos 76 controles sanos 62 controles con otras enfermedades	Este estudio reveló que las cadenas ligeras libres (FLCλ) salival 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
Síndrome de boca ardiente						
Porto C, et al ⁸⁴ .	2020	Revisión sistemática y análisis 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						
Ahmad P, Hussaina A, Carrasc	2022	Revisión Sistemática	α-amilasa, APRP-1, CA VI, fibronectina, hBD-2,	ELISA, Inmunoturbidimetria,	703 casos	Se encontró que la proteína 1 ácido rica en prolina (APRP-1), histatina-5, lactoperoxidasa y mucina-1 está presente en pacientes con caries activa,

o A, Siqueira W ⁸⁵ .			HTA-5, péptido 1 de neutrófilos humanos (HNP-1), IgA, IgG, lactoperoxidasa, catelicidina LL-37, Expresión de mucinas unidas a membranas: MUC1, MUC5B, MUC7, proteinasa-3, estaterina y proteínas totales	Espectrofotómetro, Inmunodifusión radial	848 controles	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 A, Alamoudi R, Gazzaz Y, Alqahtani A ⁸⁶ .	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),	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,

			alfa-amilasa y anhidrasa carbónica (CA IV).			proteína C reactiva y alfa amilasa.
Paqué P, et al ⁸⁷ .	2021	Estudio de casos y controles	19 citocinas 7 quimiocinas 4 factores de crecimiento 2 metaloproteinasas, 1 inhibidor de metalopeptidasa 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).

4.2.2 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 (ver 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

González, O. et al ⁸⁸ .	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.
Sung Young, O. et al ⁸⁹ .	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 menores 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
Shankargouda, et al ⁹⁰ .	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 I, Chirag C, Veses V ⁹¹ .	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
Rawi, N. et al ⁹² .	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 K, Young-Gyu E, Young-Chan L ⁹³ .	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 A, et al ⁹⁴ .	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, concluyendo que los pacientes con cáncer tienen 9,77% más probabilidades de tener un resultado positivo respecto a estos biomarcadores que los pacientes sanos.

4.2.3 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 (ver 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, O. et al ⁹⁵ .	2021	Revisión Sistemática y Metaanálisis	Hipermetilación del ADN catiónico	PCR convencional específica de metilación	1016 casos y 1716 controles	Los marcadores de hipermetilación de hisopos 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.
--	--	--	--	--	--	--

4.2.4 Metabolómicos

La metabolómica comprende el conjunto completo de pequeños metabolismos 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 en 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 lesiones potencialmente malignas (ver tabla 5).

Tabla 5. Descripción de los estudios encontrados sobre biomarcadores metabolómicos para cáncer, LPM y periodontitis.

Periodontitis						
Autores	Año de Publicación	Diseño de Investigación	Tipo de Biomarcador	Método Diagnóstico	Muestra	Descripción de los Resultados
Di Leonardo D. et al ⁹⁶ .	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 AST, ALT, ALP y LDH juntos 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.
Giacomo, B. et al ⁹⁷ .	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	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.

				<p>nte (ICP-MS) Espectrofotómetro de absorción atómica (AAS), Potenciometría indirecta, también se utilizaron electrodos selectivos de iones (ISE)</p>		
Giacomo, B. et al ⁹⁸ .	2021	Revisión sistemática	<p>Metabolitos aminoácidos: valina, isoleucina, tirosina, cadaverina, espempidina, fenilamina, Alanina, cisteína, leucina, serina, treonina, prolina, ciclodipéptidos</p> <p>Respiración celular/metabolismo de carbohidratos: grupos N-acetilo, succinato, glucosa, fructosa, manosa y manitol,</p>	<p>Cromatografía de Líquidos acoplada a la Espectrometría de masas y Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear</p>	<p>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</p>	<p>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.</p>

			<p>piruvato, lactato, acetato</p> <p>Metabolitos lipídicos: butirato, linoleato, docosapentaenoate, dihomolinoleato, araquidonato, 2-hidroxi palmitato, a carnitina, 3-desidrocarnitina y acetilcarnitina, glicerol-3-fosfato (G3P)</p> <p>Otros: metanol, hirocinamato, trimetilamina</p>		<p>agresiva. Sólo 6 estudios excluir on la gingivitis de los controles o realizaro n un subgrupo</p>	
<p>Jourdain M, Velard F, Pierrard L, Sergheraert J, Gangloff S, Braux JI⁹⁹.</p>	<p>2019</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Péptidos antimicrobianos catiónicos (AMPs): Catelicidina (LL-37), alfa-defensinas (péptidos de neutrófilos humanos: HNPS)HNP-1-3, Sustanca P, Neuroquinina A, péptido intestinal vasoactivo, adrenomedulin</p>	<p>PCR en 12 artículos, ELISA en 33, espectrometría de masas en 17 y otros métodos como inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, y espectrofotometría en 15 artículos</p>	<p>No específica</p>	<p>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 correlaciona con el estado</p>

			a, azurocidina, péptidos derivados de las subunidades α , β y δ de la cadena de hemoglobina			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						
Khadijah, M. et al ¹⁰⁰ .	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 carcinoma de células escamosas orales que en los controles sanos.
Aitken, J. et al ¹⁰¹ .	2022	Revisión Sistemática	electrolitos salivales: potasio (K), fósforo (P), sodio (Na), calcio (Ca), magnesio (Mg), zinc (Zn), cobre	espectrometría 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

			(Cu) y hierro (Fe)			resultados no fueron concluyentes.
--	--	--	-----------------------	--	--	---------------------------------------

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Esta revisión de alcance se llevó a cabo con el propósito de determinar el uso de biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en enfermedades bucales y sistémicas con impacto en la cavidad bucal. Para ello, se analizaron un total de 42 estudios.

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^{60,61,63-71}, junto con el factor de necrosis tumoral TNF- α ^{61,63-68,71}. Estas citocinas proinflamatorias tienden a expresarse en concentraciones más elevadas en pacientes con cáncer en 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.⁶⁰ 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.⁶⁸, encontró que TNF- α puede aumentar su concentración incluso en estadios tempranos de la enfermedad. Por otro lado, Arroyo et al.⁷⁰ obtuvo 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^{89-91,94} y los miARN^{88,92-94} son biomarcadores prometedores en la detección de cáncer y de LPM. Destacan entre ellos el mARN-21 y el mARN-31⁹⁰, cuyos niveles se han observado

incrementados en pacientes con COCE y LPM. Por otro lado, se ha registrado una disminución significativa en los niveles de mARN de MAOB, NAB2, COL3A1, NPIP4, CYP27A1 y SIAE⁸⁹ en la saliva de pacientes con cáncer oral, obteniendo los mejores resultados la combinación de MAOB + NAB2⁸⁹, 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, -196b⁹³. Tanto los mARN como los miARN, son intermediarios esenciales en la expresión genética, mientras que los mARN desempeñan un papel fundamental en la síntesis de ARN, los miARN, participan en la traducción y degradación del mARN⁹² 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, se encontraron niveles significativamente más elevados en pacientes con COCE¹⁰⁰ en comparación a los pacientes sanos. Por otro lado, Aitken, J. et al¹⁰¹, 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, encontrándose en algunas ocasiones en niveles elevados y en otras en niveles más bajos en comparación al grupo control, por lo que el resultado no fue concluyente.

Por su parte, el estudio 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^{72-74,76,77} fueron las más estudiadas 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, estando directamente asociado con la inflamación periodontal^{72,73}; su producción se ve estimulada en presencia de componentes bacterianos asociados con el proceso de reabsorción ósea de la enfermedad periodontal⁷²; así mismo la MMP-8 está relacionada con la destrucción

de tejido óseo⁷³. Adicionalmente, dos estudios^{74,77} proponen que la combinación en par de estos dos biomarcadores podrían 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 que pueden encontrarse en otros tejidos del cuerpo y particularmente se encontraron en niveles elevados en pacientes con periodontitis, por lo que Di Leonardo D. et al⁹⁶ sugiere 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, por lo que un aumento de esta puede estar relacionada a la intensa pérdida de hueso alveolar que produce la enfermedad⁹⁶. Por su parte la enzima LDH normalmente es utilizada como un indicador de daño celular⁹⁶ y sus niveles incrementados en personas con periodontitis puede 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 se destacaron el Na y el K⁹⁷, 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; destacándose, los siguientes aminoácidos: valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina y cadaverina⁹⁸, los cuales se hallaron notoriamente elevados, por lo que Giacomo, B. et al⁹⁸ sugiere 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 1-3⁹⁹, 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 sanos⁹⁹. La presencia de estos biomarcadores puede deberse a un mecanismo de defensa contra la presencia de periodontos patógenos, ya que la LL-37 posee una función inmunomoduladora y las HNP ejercen una actividad citotóxica sobre las bacterias.

Para el síndrome de Sjögren resaltaron, la Lectina (siglec-5)^{78,82} y la IL-6^{80,82}, 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 está relacionada con la regulación de la respuesta inmunitaria, incluyendo la modulación de la inflamación y aunque su papel en el SS no está claro⁸², su presencia en niveles elevados pueden estar relacionados con la condición inflamatoria de la enfermedad, reflejando su naturaleza autoinmune y la gravedad de la disfunción secretora⁷⁸.

En cuanto a la caries dental, dos estudios^{85,86} 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)⁸⁵ aumentaba sus niveles en aquellos pacientes que estaban libres de caries, confiriéndole un papel protector y resultados similares obtuvo Alamoudi⁸⁶ con respecto a la IgA; sin embargo en el estudio de Ahmad⁸⁵, esta inmunoglobulina tuvo resultados contradictorios. Para finalizar, el estudio incluido en esta investigación que abordaba al síndrome de boca ardiente 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 pequeña⁸⁴.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se presentan las conclusiones producto de los objetivos planteados al comienzo de la investigación. Asimismo, se expondrán las recomendaciones y futuras líneas de investigación.

6.1 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 2000 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 precisas 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 eficaz 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 transcriptómicas 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.

6.2 Recomendaciones

- En este estudio se refleja la necesidad de continuar investigando en este campo, especialmente en la validación de biomarcadores emergentes y realizar más estudios en enfermedades como caries, y síndrome de boca ardiente para confirmar la eficacia de los biomarcadores salivales y para establecer su uso rutinario en la práctica clínica en la mejora de las técnicas de diagnóstico.
- Crear y validar protocolos estandarizados para la recolección, manejo y análisis de muestras salivales, asegurando que los procedimientos sean reproducibles y disminuir el sesgo a nivel clínico.
- Realizar estudios donde se tome en cuenta el protocolo de obtención de saliva (hora, estimulación y cantidades).
- Incluir la educación sobre el uso y la interpretación de biomarcadores salivales en los programas de formación de odontólogos y otros profesionales de la salud, asegurando que estén capacitados para implementar estas herramientas en la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS

1. Peres M, 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. DOI4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.006>
4. Mira A, Artacho A, Castillo A, García S, Soro A. Salivary immune and metabolic marker analysis (SIMMA): a diagnostic test to predict caries risk. *Diagnostics* [Revista en Línea]. 2017 [Acceso 2021, enero,8]; 38(7). DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics7030038>
5. 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/>
6. Madera M, Ariel J, Solá I. Precisión diagnóstica de biomarcadores salivales para cáncer y desordenes 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>
7. 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>
8. 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
9. Baudo 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>
10. 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>
11. 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](http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/2638/1/indice%20D.pdf)
12. Fuci A, et al. *Harrison manual de medicina*. 15° Edición vol II. McGraw Hill Educación; 2002.
13. 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
14. 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>
 15. Fernández M, 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>
 16. 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>
 17. 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/>
 18. 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>
 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 C, 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. Maheswari U, Venegopal A, Malli N, Ramani P. Salivary microRNA as a potential biomarker in oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Tzu Chi Med J* [Revista en Línea]. 2018[Acceso 2021, enero 9];30(2):55-60. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968743>
 30. Sun H, Lv A, Yao H. Relationship of miRNA-146a to primary Sjögren's syndrome and to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int* [Revista en Línea]. 2017[Acceso 2021, enero 15];37(8):1311-6. DOI: 10.1007/s00296-017-3756-8
 31. 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]. 2020[Acceso 2021, enero 12];47(3):289-308. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13218>
 32. Sruthi K, Yashonda R. Diagnostic potential of saliva as a biomarker in early childhood caries: A review. *Int J Appl Dent Sci* [Revista en Línea]. 2019[Acceso 2021, enero 15];5(2):341-7. Disponible en: https://www.semanticscholar.org/paper/Diagnostic-potential-of-saliva-as-a-biomarker-in-A-Ks-Yashoda/3f86c9b9feaca998035d01a8f32ad5d96e21d31f?utm_source=direct_link
 33. Humberto J, Pavanin J, da Rocha M, Motta A. Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Braz Oral Res* [Revista en Línea]. 2018[Acceso 2021, enero 20];32:82. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0082>
 34. Sharma V, Gupta N, Srivastava N, Rana V, Chandna P, Yadav S, et al. Diagnostic potential of inflammatory biomarkers in early childhood caries - A case control study. *Clin Chim Acta* [Revista en Línea]. 2017[Acceso 2021, enero 15];471(May):158-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.037>

35. Ilea A, Andre V, Feurdean C, Băbțan A, Petrescu N, Campian R, et al. Saliva, a magic biofluid available for multilevel assessment and a mirror of general health-a systematic review. *Biosensors*[Revista en Línea]. 2019[Acceso 2021, enero 5];9(27):1-22. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468816/>
36. Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. *Anatomy and Physiology of Salivary Glands* [Internet]. Fourth. Michael Edgar, Colin Dawes DO, editor. Saliva and oral health. Stephen Hancocks Limited; 2012. 174 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.421>
37. Carbone Z, Haydee C, González M. La saliva: una mirada hacia el diagnóstico. *Raao* [Revista en Línea]. 2016[Acceso 2021, enero 15]; LV(2):39-43. Disponible en: <http://repositorio.unne.edu.ar/handle/123456789/1624>.
38. Arango. S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Adv Cancer Surviv Manag* [Revista en Línea]. 2012 [Acceso 2021, enero 29];30(1):75-82. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2012000100009
39. Lips A, Antunes L, Antunes L, et al. Salivary protein polymorphisms and risk of dental caries: a systematic review. *Brazilian oral research* [Revista en Línea]. 2017 [Acceso 2021, enero 8]:31. DOI:<https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0041>
40. Syed M, Sachdev V, Chopra R. Intercomparison of salivary nitric oxide as a biomarker of dental caries risk between caries-active and caries-free children. *European Academy of a Paediatric Dentistry* [Revista en Línea]. 2016 [Acceso 2021, enero 16]. DOI:Intercomparison of salivary nitric oxide as a biomarker of dental caries risk between caries-active and caries-free children
41. Papapanou P, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* [Revista en Línea]. 2018 [Acceso 2021, enero 26]; 89: 173-182. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
42. Zohaib K, Muhammad Z, Rabia K, et al. Role of Salivary Biomarker in Oral Cancer Detection. *Advance in Clinical Chemistry* [Revista en Línea]. 2018 [Acceso 2021, enero 2]; 86. DOI: <https://scihub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242318300313>
43. Salvatierra E, Salinas J, Hidalgo A, Sánchez M. Capacidad diagnóstica de los biomarcadores salivales interlucinas 6 y 8 para el diagnóstico de carcinoma de células escamosas en cavidad oral. *Avances de Odontoestomatología* [Revista en Línea]. 2017 [Acceso 2021, enero 4]; 33(2): 67-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852017000200003&script=sci_arttext&tlng=en
44. Song X, Yang X, Narayanan R, Shankar V, Ethiraj S, Wang X, et al. Oral squamous cell carcinoma diagnosed from saliva metabolic profiling. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Revista en Línea]. 2020 [Acceso 2021, enero 4]; 117(28): 16167-16173. DOI:

10.1073/pnas.2001395117

45. Stuani V, Rubira C, Ana A, Santos P. Salivary biomarkers as tools for oral squamous cell carcinoma diagnosis: A systematic review. *Clin Rev [Revista en Línea]*. 2016 [Acceso 2021, enero 9];1-15. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.24650>
46. Smriti K, Ray M, Chatterjee T, et al. Salivary MMP-9 as a Biomarker for the Diagnoses of Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP [Revista en Línea]*. 2020 [Acceso 2021, enero 4]; 21(1): 233-238. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294014/>
47. Mozaffari H, Zavattaro E, Saeedi M, Lopez-Jornet P, Sadeghi M, Safaei M, et al. Serum and salivary interleukin-4 levels in patients with oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology [Revista en Línea]*. 2019 [Acceso 2021, enero 9]; 123-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.04.003>
48. Yan H, Qiufang Z, Zhenzhen G, Guan hong D, Ruibin C, Yanfen Z. Potential noninvasive biomarkers for the malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine [Revista en Línea]*. 2023 [Acceso 2021, enero 9]; 12:14718–14730. DOI: 10.1002/cam4.6095
49. Villa A, Celentano A, Glurich I, Borgnakke W, Peterson D, Jensen S et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia; a systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis [Revista en Línea]*. 2019 [Acceso 2021, enero 9]; 65(1): 64-78. DOI: 10.1111/odi.13087
50. Castillo B, IgA Como biomarcador en Saliva de Pacientes con Síndrome de Sjögren y su Relación con la Enfermedad Periodontal. [Tesis de Mestría]. Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León; 2016. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/14212/>
51. Maheswari U, Nivedhitha M, Ramani P. Expression profile of salivary micro RNA-21 and 31 in oral potentially malignant disorders. *Brazilian oral research [Revista en Línea]*. 2020 [Acceso 2021, enero 14]; 34. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0002
52. Ariyawardana A, Chmieliauskaite M, Farag A, Albuquerque R, Forssell H, Nasri-Heir C, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. *Oral Diseases. [Revista en Línea]* 2019 [Acceso 2023, septiembre 20];25(1):141–156. DOI: 10.1111/odi.13067
53. Castillo, F. Marcadores Salivales en Síndrome de Boca Ardiente. [Tesis Docotoral]. Facultad de Odontología, Universida de Murca; 2021. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/114845/1/Tesis%20Doctoral%20-%20Candela%20Castillo%20Felipe.pdf>
54. Diagnóstico. Instituto nacional de cáncer. [sitio web] [consulta 28 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/diagnostico>

55. Pruebas diagnósticas. Servicio galego de saúde. [sitio web] [consulta 28 noviembre 2021]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1932/6-Ayuda%20Pruebas%20diagnosticas.pdf>
56. Vizcaíno G. Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad, y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina y Laboratorio* [Revista en Línea] 2017 [Acceso 2023, noviembre 11];23(7-8):365–386. DOI: <https://doi.org/10.36384/01232576.34>
57. Martínez J, Pérez P. La curva ROC. *Medicina de Familia. Semergen* [Revista en Línea] 2023 [Acceso 2023, noviembre 11];49(1). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2022.101821>
58. Hurtado J. *Metodología de la investigación holística, tercera edición*. Caracas: Sypal; 2000.
59. 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](https://doi.org/10.1080/1364557032000119616)
60. 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](https://doi.org/10.1089/jir.2019.0070)
61. 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>
62. 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>
63. Ramal E, et al. 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](https://doi.org/10.4317/medoral.25889)
64. Shree K, 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>
65. 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>
66. 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>
67. 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>
 68. Ricardi G, 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>
 69. Piyarathne N, 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>
 70. Arroyo E, 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.
 71. Yan H, et al. 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
 72. Arroyo E, 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>.
 73. 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
 74. Blanco T, 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
 75. Sánchez A, et al. 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>
 76. Bujanda N, et al. 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
 77. 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>

78. Lee, J. 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>
79. 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>
80. Moreno L, 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
81. Di Giorgi, N. 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>
82. 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>
83. Sandhy P. 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>
84. Porto C, et al. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1 β 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
85. 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
86. 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>
87. Paqué P, 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>
88. González, O. et al. 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>
89. Sung Young, O. 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)
90. Shankargouda, 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
91. 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
 92. Rawi, N. et al. 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>
 93. 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>
 94. Shaw A, 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
 95. Adeoye, O. et al. 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
 96. Di Leonardo D. et al. 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
 97. Giacomo, B. 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
 98. Giacomo, B. 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>
 99. 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
 100. Khadijah, M. 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>
 101. Aitken, J. 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,

www.bdigital.ula.ve

www.bdigital.ula.ve

www.bdigital.ula.ve