

Artículo de revisión:

Biomarcadores salivales para la detección y seguimiento de enfermedades bucales

Salivary biomarkers for the detection and monitoring of oral diseases

Acceso abierto



Citación

Rodríguez S., Fernández T. Biomarcadores salivales para la detección y seguimiento de enfermedades bucales. *INSPIP* 2024, Vol. 8, número 25

Revista científica *INSPIP*.
Volumen 8, número 25;
Mayo - Agosto 2024.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello *INSPIP* no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el *INSPI* como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

 Rodríguez-Pinza Santiago-David ^a, * santiago00799@gmail.com
 Fernández-Muñoz Tania-Priscila ^a, tfernandezm@ucacue.edu.ec

a. Unidad Académica de Salud y Bienestar, en la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Correspondencia: Santiago David Rodríguez Pinza; **Email:** santiago00799@gmail.com

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en idea original (SR, PF), parte metodológica (SR, PF), redacción del borrador (SR, PF) y redacción del artículo (SR, PF)

Fecha de ingreso: 3/04/2024

Fecha de aprobación: 14/05/2024

Fecha de publicación: 05/05/2024

Resumen

Introducción: En la presente investigación, se aborda la utilidad de los biomarcadores salivales como una herramienta no invasiva y de fácil aplicación clínica para la detección de enfermedades dentales: caries dental, periodontitis y cáncer oral. De igual forma se destaca su importancia, donde la detección temprana de estas enfermedades es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Metodología: La metodología empleada consistió en una revisión bibliográfica narrativa, con un enfoque cualitativo y descriptivo. Se realizaron búsquedas en revistas indexadas desde enero de 2019 hasta 2024. Se utilizaron palabras clave a través de las búsquedas avanzadas en los repositorios de PubMed, Scopus y Web of Science, Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para la selección de estudios siendo 31 artículos que fueron analizados y aportaron valor en toda la revisión bibliográfica. Resultados: Se identificaron una amplia variedad de biomarcadores salivales asociados a las enfermedades dentales estudiadas. Biomarcadores genéticos, proteicos, metabólicos y de ácidos nucleicos presentes en la saliva, los cuales han demostrado ser indicadores sensibles del estado de salud oral. Conclusiones: Se concluye que los biomarcadores salivales nos ofrecen una alternativa no invasiva y de fácil aplicación clínica para el diagnóstico temprano de enfermedades orales, lo que puede mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras Claves: Biomarcadores, Saliva, Caries, Cáncer, Periodontitis, Diagnóstico.

Abstract

Introduction: This research addresses the utility of salivary biomarkers as a non-invasive and clinically easy-to-apply tool for detecting dental diseases: dental caries, periodontitis, and oral cancer. It also highlights the importance of early disease detection, which is crucial to enhance the patient's quality of life. Methodology: The methodology was a narrative literature review with a qualitative and descriptive approach. Searches were conducted in indexed journals from January 2019 to 2024. Keywords were used through advanced searches in PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Inclusion and exclusion criteria were established for selecting studies. Thirty-one articles were analyzed and provided value throughout the literature review. Results: A wide variety of salivary biomarkers associated with the dental diseases studied were identified. Genetic, protein, metabolic, and nucleic acid biomarkers found in saliva have been shown to be sensitive indicators of oral health status. Conclusions: It is concluded that salivary biomarkers present a non-invasive and easily applicable clinical alternative for the early diagnosis of oral diseases, which can significantly improve patient prognosis and quality of life.

Keywords: Biomarkers, Saliva, Caries, Cancer, periodontitis, diagnosis.

complejas, compuestas y medibles, no todo el organismo puede ser considerado como un biomarcador debido a la naturaleza de la misma o a la variabilidad genética, algunos biomarcadores pueden encontrarse en diversos fluidos corporales como la sangre, el sudor o la saliva. (2,3)

La saliva, un fluido orgánico presente en la boca, producido en las glándulas salivales que contiene un 99 % de agua y el resto, el 1 % son componentes orgánicos e inorgánicos, tales como electrolitos, enzimas, mucinas, inmunoglobulinas, proteínas, factores de crecimiento, hormonas. Cada una de los componentes de la saliva cumple un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio,(4) en consecuencia un aumento o ausencia de estos componentes nos indica el desarrollo o presencia de una enfermedad de acuerdo a la naturaleza de la patología. (5)

Los biomarcadores se podrían clasificar según su aplicación en las diferentes etapas de la enfermedad en cinco categorías: Biomarcadores antecedentes, biomarcadores de detección, biomarcadores de diagnóstico y biomarcadores de pronóstico (6), estos nos dan una certeza con respecto a las patologías que se presentes a diario en la clínica, esta revisión se realizó con el fin recopilar y dar a conocer los biomarcadores presentes en las enfermedades orales.

Introducción

Desde el siglo 20 se ha establecido el examen clínico como el estándar óptimo para la identificación y diagnóstico de enfermedades de la cavidad oral, (1) El objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia sobre la detección y seguimiento de enfermedades orales por medio de biomarcadores presentes en la saliva. En la actualidad se ha hecho hincapié en la detección de enfermedades por medio de biomarcadores, al hablar de biomarcadores nos referimos a una sustancia, característica o proceso medible, que indica la presencia o el estado de una enfermedad, por medio de alteraciones en sus componentes estructurales o moléculas en condiciones normales. Un biomarcador puede incluir desde una proteína presente en saliva, hasta la estructura de un tejido, por lo que esta variedad de opciones se convierte en una alternativa para la detección y seguimiento de enfermedades tanto sistémicas como localizadas. Si bien todo el organismo cuenta con estructuras

Metodología

Estudio de revisión bibliográfica narrativa, por lo que su enfoque es cualitativo y el nivel de la investigación descriptivo.

Criterios de inclusión

Se incluyen los estudios que cumplen las siguientes condiciones: 1) detección de patologías orales mediante el análisis de biomarcadores presentes en la saliva; 2) Estudios hechos en seres humanos; 3) Sin distinción de edad, sexo, ubicación o nivel socio cultural; 4) Los estudios pueden estar escritos en inglés o español; 5) Acceso a texto completo; 6) Tiempo de publicación desde el año 2019 hasta 2024.

Criterios de exclusión

Se excluyen los estudios que cumplen las siguientes condiciones: 1) Estudios incompletos; 2) Estudios que no diagnostiquen por medio de la

saliva; 3) Estudios con acceso restringido.

Pregunta de investigación (Método PICO)

- Población: Individuos con enfermedades detectables en la saliva.
- Intervención: Manejo odontológico específico en estos pacientes.
- Comparación: Comparación con pacientes que no cuenten con enfermedades orales (caries, cáncer, periodontitis).
- Resultado: Eficacia y seguridad en el diagnóstico de enfermedades orales y calidad de vida de los pacientes.

Procedimientos

Para esta revisión se indagaron en estudios de español e inglés en bases de datos: Scopus, PubMed, y Web of Science. Por rango de tiempo de publicación desde enero del 2019 hasta 2024.

En el primer registro se identificó 7.520 artículos, siendo los términos más productivos de búsqueda: Biomarcadores salivales, proteínas en saliva, detección de enfermedades por saliva.

En el cribado se eliminan 7,465 estudios por los criterios: textos incompletos, duplicados y trabajos en campos no afines a la odontología. Siendo 55 los artículos seleccionados para el análisis de idoneidad.

Conforme a los criterios de inclusión 35 estudios son excluidos, siendo textos incompletos, trabajos publicados fuera del rango determinado, otros idiomas y no utilizan saliva para el diagnóstico.

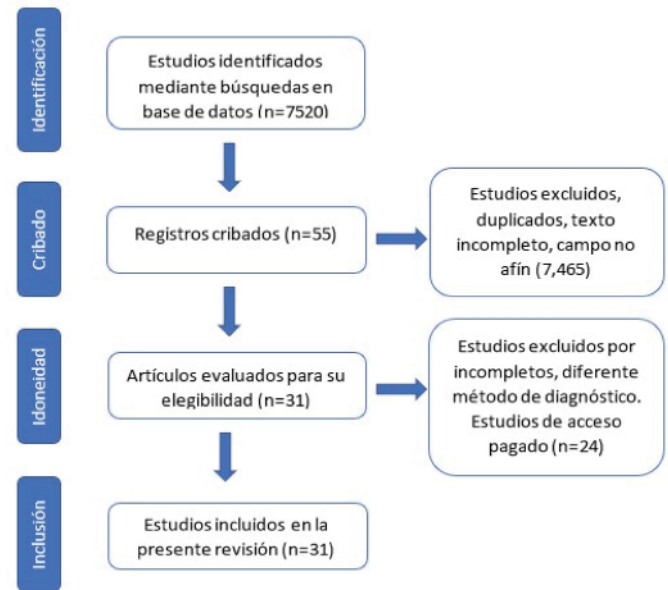


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda.

Al final, son 31 los estudios que se incluyen en la presente revisión. Con la lectura de los artículos se identifica que es un biomarcador, los tipos de biomarcadores, como se obtienen y como estos nos ayudan a la detección de enfermedades orales.

Biomarcadores

La (OMS) Organización Mundial de la Salud establece un biomarcador como un indicador capaz de medirse y ser cuantificable indicando el estado biológico normal o patológico, una cualidad que se mide y evalúa objetivamente, señal de operaciones biológicas normales, procesos patógenos o reacciones farmacológicas a una acción terapéutica, en pocas palabras, biomarcador viene a ser “cualquier sustancia, estructura o proceso que es medible o cuantificable en el cuerpo o sus fluidos y predecir la incidencia de un resultado o enfermedad”. Algunos biomarcadores clínicos incluyen el pulso, la presión, la bioquímica clínica y pruebas de laboratorio complejas de sangre, saliva y otros fluidos corporales. (1,6,7)

Para su estudio se los clasifica en:

- Biomarcadores Genéticos: Abarca la información genética, como mutaciones, variantes genéticas y presencia o ausencia de ciertos genes. (6)
- Biomarcadores Proteicos: Proteínas específicas, como enzimas, factores de crecimiento, anticuerpos, etc. (6)
- Biomarcadores Metabólicos: Relacionados con productos del metabolismo, como metabolitos,

lípidos, y otros compuestos bioquímicos. (6)

- Biomarcadores de Ácidos Nucleicos: Relacionados con la presencia o cambios en el ADN o ARN, como mutaciones o y expresión génica. (6)

Se conoce que cada una de estas moléculas están en la saliva y son capaces de diagnosticar una enfermedad por su ausencia o incremento en la saliva, la saliva, un fluido orgánico presente en la cavidad bucal, se produce en las glándulas salivales y en su composición tiene un 99 % de agua y el resto, el 1 % son componentes orgánicos e inorgánicos, un gran número de estas proteínas salivales desempeñan una función defensiva en la cavidad bucal como lo es la anhidrasa carbónica, la lactoferrina, las inmunoglobulinas (Ig), las proteínas ricas en prolina (PRP) y las mucinas. (4,8)

La saliva actualmente es reconocida y estudiada como un grupo de marcadores biológicos como: El ADN, ARN, proteínas, y la biopelícula microbiana, (6) en su identificación se han utilizado varios métodos para el análisis de la saliva entre los que destacan PCR y ELISA, técnicas analíticas avanzadas que nos permiten identificar y cuantificar de manera precisa los compuestos en una muestra, cuenta con una serie de procesos para la correcta recolección y análisis de las muestras salivales. (9,10)

Recopilación de la Muestra

El paciente proporciona una muestra de saliva, por lo general a través de la estimulación salival o por el uso de dispositivos de recolección como hisopos salivales o tubos de recolección. (10)

Preparación de la Muestra:

Posteriormente la muestra de saliva se procesa para eliminar impurezas y aislar los componentes de interés mediante la centrifugación. (10)

Análisis Biomolecular:

Finalmente se lleva a cabo el análisis de los biomarcadores específicos que se están buscando por medio de la PCR (Consiste en ciclos repetitivos de calentamiento y enfriamiento del material genético que mediante la presencia de enzimas llamadas polimerasas sintetizan nuevas cadenas de ADN) para la detección de material genético

o pruebas ELISA (Que implica la interacción de componentes específicos del sistema inmunológico, como anticuerpos, con el objetivo de detectar y posteriormente cuantificar la presencia de una sustancia específica) o proteínas específicas. (10)

Se identifican y cuantifican los biomarcadores presentes en la muestra en “pg/ml” que hace referencia a picogramos por mililitro. El número y la presencia de estos biomarcadores nos proporcionan información sobre diversas condiciones médicas. (10)

Estos análisis han ido en incremento en estos últimos años, puesto que este no es un procedimiento invasivo, lo cual resulta en una alternativa atractiva para el diagnóstico y posteriormente el pronóstico de la patología detectada, el marcador debe contar las ciertas características: Ser sensible, específico, estable y cuantificable. (6,11)

En la detección de enfermedades orales los biomarcadores difieren de unos a otros de acuerdo a la naturaleza de la enfermedad, entre las numerosas enfermedades de la cavidad oral esta revisión se enfocó en las 3 siguientes: (2)

CARIES

La caries dental es encasillada como la enfermedad oral con la prevalencia más alta en seres humanos, es la consecuencia de un desequilibrio de los microorganismos cariósos presentes en la biopelícula oral que fermenta los carbohidratos de la dieta ingerida, especialmente azúcares y almidones, para posteriormente generar ácido, que resulta en la pérdida de minerales de los tejidos duros de los dientes y finalmente, la destrucción completa de la estructura dental. (5,8)

Varias moléculas salivales desempeñan una función defensiva en la cavidad bucal, entre las que destacan la anhidrasa carbónica, la lactoferrina, las inmunoglobulinas (Ig), las proteínas ricas en prolina (PRP) y las mucinas. (8)

La caries dental, viene acompañada de un desequilibrio en la biopelícula oral que se da por factores de higiene, hábitos alimenticios o patologías como la xerostomía o el bruxismo. La literatura señala una elevada presencia de

proteínas y cadenas de unión de las mismas, denominadas péptidos, tales como péptidos antimicrobianos (AMP) (péptido catelicidina LL-37, beta-defensinas, estaterina e histatinas) (8), de igual manera se mostraron interleucinas, proteínas encargadas de la comunicación entre células, denominadas señalizadoras IL-4, IL-13 el receptor de interleucina IL-2-RA y la quimiocina eotaxina/CCL11, estas últimas moléculas son citocinas, encargadas en la regulación de las respuestas inmunitarias, si bien se han reconocido varias proteínas no se consideran relevantes para la detención de esta patología, dado que ya existe un protocolo de detección como el ICDAS y la caries al ser multifactorial no está ligada únicamente a ciertos biomarcadores, además estos valores pueden estar sesgados por la región donde se habita, estilo de vida y hábitos de cada persona. (12,13)

PERIODONTITIS.

Es una enfermedad crónica e inflamatoria que resulta en la destrucción de los tejidos que sostienen del diente, la encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. El diagnóstico de esta patología se basa en gran parte en exámenes clínicos y radiográficos que miden el daño tisular ocurrido en el transcurso de la enfermedad. (2,13)

En etapas avanzadas esta patología ocasiona un desequilibrio en los procesos de reparación de los tejidos en la cavidad oral culminando con la pérdida de las piezas dentales, los biomarcadores más relevantes encontrados son las interleucinas IL-1 β , IL-6, proteínas proinflamatorias encardadas de la respuesta inmune e inflamación, MIP-1 alfa que es una quimiocina responsable de la agrupación de otras células como los macrófagos hacia los lugares de inflamación y MMP-8 que son enzimas encargadas de descomponer componentes de la matriz extracelular. La MMP-8 principalmente está asociada con procesos inflamatorios. La combinación de IL-6 y MMP-8 mostró mejores resultados para el diagnóstico de periodontitis, lo cual nos ayuda a visualizar la progresión de la enfermedad y monitorear su avance para cualquier posible modificación en el plan de tratamiento. (14–16)

CANCER

El cáncer es una enfermedad catastrófica, que se

caracteriza por el crecimiento descontrolado y la propagación de células anormales en el cuerpo. (17) Carcinoma oral, se refiere a cualquier tipo de cáncer que tiene lugar en los tejidos de la cavidad oral, esta enfermedad tiene una etiopatogenia múltiple, un determinado estilo de vida sumado a esto varios factores de riesgo definidos como (tabaquismo, alcoholismo y ser portador del Virus del Papiloma Humano) pueden conllevar a desarrollar un proceso cancerígeno. (18)

Una semejanza de todas las neoplasias malignas, sin excepción del cáncer oral, es la presencia de dos procesos decisivos: la diferenciación alterada de las células malignas y respuesta inflamatoria, el cáncer oral puede estar presente en los labios, la lengua, las encías, el revestimiento de las mejillas (mucosa bucal), el paladar duro y el paladar blando, la parte inferior de la boca (piso de la boca) y la parte posterior de la garganta (faringe posterior). (19)

Los cánceres orales pueden ser de diferentes tipos histológicos, siendo el carcinoma de células escamosas el más común, este tipo de cáncer oral generalmente comienza en las células planas y delgadas (células escamosas) que revisten las superficies de la boca. (20)

Existen ciertas lesiones orales catalogadas como precancerosas o premalignas, entendemos como una lesión precancerosa aquella que está presente previa a la aparición del cáncer y de la cual se desarrolla el mismo, establecida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como un tejido de morfología alterada con mayor predisposición a la cancerización (superior al 5 %), los estudios señalan que las lesiones precancerosas a menudo aparecen en forma de (eritroleucocoleucoplasia) manchas rojas y blancas, están presentes en numerosas regiones del epitelio bucal o también pueden manifestarse como manchas blancas (leucoplasia) o rojas (eritroplasia), estas tendrán bordes irregulares, no definidos y son capaces de aparecer en cualquier ubicación de la cavidad bucal. (17,21). La mayor parte de los casos de cáncer oral son diagnosticados por odontólogos generales. Además, la mayoría de los casos se diagnostican en una etapa tardía, siendo perjudicial para la recuperación y un pronóstico favorable del paciente. (22,23)

En la eritorplasia los biomarcadores que se detectaron alterados son las interleucinas IL-6 and IL-8 (24),

sin embargo la leucoplasia es una lesión mucho más frecuente que la eritroplasia, la proteína ALDH1A1 una enzima que participa en el metabolismo de aldehídos, síntesis de ácido retinoico y se encuentra alterada en las lesiones de leucoplasia, además es un biomarcador de alta recurrencia en tumores agresivos y se correlaciona con la metástasis en cualquier procesos canceroso, también se evidenció una relación directa con la alta concentración de ALDH1A1 y la estadificación del tumor, donde la expresión de la proteína ALDH1A1 aumenta a medida que pasamos de los estadios iniciales (T0) a los avanzados(T4), siendo esta de suma importancia como biomarcador para el diagnóstico temprano de cáncer oral. (25,26)

Un paciente que ya adolece un proceso canceroso tiende a tener una alta concentración de moléculas proteicas como lo son MMP1, PADI1, TNC, CSTA y MMP3 encargadas de la degradación y también intervienen en la inflamación (19) de igual manera se encontró una elevada concentración citocinas, un grupo diverso de proteínas. LA IL-8 citocina encargada de la respuesta inmunológica y regulación de la misma, desempeña principalmente un papel crucial en la atracción y posterior activación de los neutrófilos, una clase de glóbulo blanco implicado en la respuesta inmunitaria, IL-1 β también es una citocina que juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico, además actúa en la regulación de procesos inflamatorios, MMP-8 y MMP-9 metaloproteasas de matriz, enzimas encargadas de desintegrar las proteínas de la matriz extracelular, que es esencial en la remodelación del tejido y la cornulina de igual manera es un biomarcador alterado, disminuyendo su concentración en saliva, esta molécula se presenta durante la diferenciación epidérmica y participa en varios procesos biológicos, como la comunicación celular, el ciclo celular. (21,22,27,28)

Un pronóstico acertado sumado a la detección temprana es la forma más eficiente y oportuna para reducir la mortalidad de esta patología, un proceso canceroso consta de 5 etapas desde la T0 hasta T4, en caso de ser detectada en la etapa T1, la probabilidad de sobrevivir es del 80 %, caso contrario, si la enfermedad se diagnostica en le etapa T3 y T4 es del 20- 40 %. Por ende, el enfoque de la odontología contemporánea es disminuir la mortalidad y la morbilidad de esta patología. (18)

Discusión

En la presente revisión narrativa se evaluaron los diferentes biomarcadores presentes en saliva y su utilidad diagnóstica en enfermedades como la caries, periodontitis, y cáncer oral. En la presencia de un proceso carioso y la detección de caries el autor Paque P(12)señala una alta concentración de (IL-4, IL-13, IL-2-RA y eotaxina/CCL11 sin embargo Ahmed A(5) en su revisión sistemática no muestra relevancia con respecto a estos biomarcadores y evidencia el desacuerdo de los autores en cuanto a los biomarcadores utilizados para la detección caries dental como también lo estipula Skutnik A. (13)

En cuanto a la periodontitis se trata de un proceso inflamatorio crónico de alta prevalencia en la población según Haririan H(29) en esta patología los autores están de acuerdo en cuanto a los biomarcadores específicos que utilizan para diagnosticar esta enfermedad IL-1 β y MMP-8 Aunque, Haririan H(29) y Sukriti K (14) aunque señalan también la presencia de la IL6 no es indispensable para la detección de periodontitis, siendo el tratamiento más fiable la combinación de la IL-1 β y MMP-8.

El cáncer se trata una enfermedad catastrófica y que generalmente pasa desapercibida en sus estadios iniciales, sin embargo, Goldoni R (21) señala que el cáncer oral generalmente vendrá acompañado en un inicio de eritroplasia o leucoplasia y de igual forma estas lesiones tendrán biomarcadores detectables. Boza Y (25), recalcó la importancia de la proteína ALDH1A1 ya que está presente en la leucoplasia y desempeña roles importantes en varios procesos biológicos y fisiológicos en el cuerpo humano además que se ve relacionada al cáncer oral en sus estadios iniciales. También el autor Nascimento S (23) dio a conocer la TIMP-1 una proteína encargada de degradación y remodelación de la matriz extracelular presente de igual manera en las leucoplasias, pero no resultó ser de validez diagnóstica puesto que su concentración es bastante variable como lo señaló el propio autor . Se registró que los pacientes de cáncer tienen una alta concentración de biomarcadores de proteínas presentes en saliva como lo señala Roi A (19) en su estudio, además señaló a las MMP1, PADI1, TNC, CSTA y MMP3 como proteínas que muestran una elevada concentración, también una alta concentración de IL 10 otra citocina que pertenece a la familia de las interleucinas encargada de la respuesta antiinflamatoria y del sistema inmunitario

por otro lado Ishikawa S (22) aunque está acorde a una alta concentración de proteínas muestra tipos de proteínas diferentes, la proteína 1 similar a α -2- macroglobulina, cornulina, subunidad β de hemoglobina, región V-II de la cadena Ig κ V κ 167, quinínogeno-1 y proteasa transmembrana serina 11D. Por otro lado, Goldoni R (21) muestra en su estudio que los biomarcadores proteicos comúnmente asociados a cáncer oral son, IL-8, IL-1 β y MMP-8 Chiamulera M (28) por otro lado en su estudio también evidencia una alta prevalencia de proteínas, específicamente citocinas IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-1 α s

Si bien varios autores señalan diferentes tipos de proteínas los más prometedores según el autor Niklander N (18) son IL-8, LDH, MMP-9 y TNF- α . Según esta revisión bibliográfica la proteína más prometedora citada por varios autores es la Interleucina IL8 puesto que se presentó alterada en gran parte de los estudios y presente en la eritroplasia (Lesiones previas al cáncer) lo que a su vez concuerda con la conclusión de Fousek K (30) que la función principal de la IL 8 en un proceso cancerígeno es promover la el desarrollo del tumor al igual que la proteína ALDH1A1 presente en la Leucoplasia y estadios iniciales de la enfermedad. (25)

Conclusión

Esta revisión se adentra en el mundo de los biomarcadores y su aplicación en la detección de enfermedades bucales, destacando la caries, la periodontitis y el cáncer oral. Los biomarcadores, que abarcan una amplia gama de moléculas como proteínas, ácidos nucleicos y metabolitos, constituyen herramientas esenciales que ofrecen una ventana única hacia el estado de salud bucal a través de la saliva. La caries, se han identificado biomarcadores prometedores como interleucinas y proteínas antimicrobianas, aunque su efectividad puede verse influenciada por la complejidad multifactorial de la enfermedad y variaciones en las características salivales según la ubicación geográfica. En el diagnóstico de la periodontitis, la combinación sinérgica de biomarcadores proinflamatorios como IL-1 β y MMP-8 ha demostrado ser una estrategia especialmente eficaz. En lo que respecta al cáncer oral, la detección temprana se ha visto impulsada por la identificación de biomarcadores específicos, como

interleucinas y enzimas como IL 8 o ALDH1A1, pueden ser indicadores clave en la detección de lesiones precancerosas. Además, se ha observado una asociación significativa entre la enzima ALDH1A1 y varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, lo que subraya su importancia como biomarcador universal en oncología oral. No obstante, es importante reconocer la variabilidad inherente en la identificación y validación de biomarcadores entre diferentes estudios, lo que destaca la necesidad de estandarizar los métodos clínicos para garantizar su implementación en la práctica médica, mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades bucales.

Registro y protocolo

La revisión sistemática no ha sido registrada o enviada a otra revista para su publicación o consideración

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Contribución de los autores

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo 8 Código ISSN 2588-0551 Revista científica INSPILIP - Volumen 8 - Número 25, Mayo - Agosto 2024 <https://www.inspilip.gob.ec> el proceso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento

Se trabajó con recursos propios de los autores.

Disponibilidad de datos

Todos los datos están disponibles con el DOI, página web de las bases de datos y revistas consultadas o con el autor de correspondencia.

Referencias bibliográficas

1. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C, Illescas-Montes R. Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
2. Bostanci N, Mitsakakis K, Afacan B, Bao K, Johannsen B, Baumgartner D, et al. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
3. Salivales M, Candela Castillo Felipe D. UNIVERSIDAD DE MURCIA ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints>.
4. Silvina B, Ana A. La saliva: una potencial herramienta en la Odontología Saliva: a potential tool in Dentistry. *Barembaum & Azcurra Rev Fac Odont*. 29(2):2019.
5. Ahmad P, Hussain A, Carrasco-Labra A, Siqueira WL. Salivary Proteins as Dental Caries Biomarkers: A Systematic Review. Vol. 56, *Caries Research*. S. Karger AG; 2022. p. 385–98.
6. Ahsan H. Biomolecules and biomarkers in oral cavity: bioassays and immunopathology. Vol. 40, *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 52–69.
7. Rocha VA da, Freitas P de, Silva IA, Bueno M. Salivary biomarkers in pain assessment: an integrative review. Vol. 35, *ACTA Paulista de Enfermagem*. Departamento de Enfermagem/ Universidade Federal de Sao Paulo; 2022.
8. Alamoudi A, Alamoudi R, Gazzaz Y, Alqahtani AM. Role of Salivary Biomarkers in Diagnosis and Detection of Dental Caries: A Systematic Review. Vol. 12, *Diagnostics*. MDPI; 2022.
9. AL Habobe H, Haverkort EB, Nazmi K, Van Splunter AP, PIETERS RHH, Bikker FJ. The impact of saliva collection methods on measured salivary biomarker levels. *Clinica Chimica Acta*. 2023 Jan; 117628.
10. Bellagambi FG, Lomonaco T, Salvo P, Vivaldi F, Hangouët M, Ghimenti S, et al. Saliva sampling: Methods and devices. An overview. Vol. 124, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. Elsevier B.V.; 2020.
11. Maya Á, Vacas M, Cortés P, Alfonso el Sabio UX. REVISTA BIOCENCIAS BIOMARCADORES SALIVARES ASOCIADOS A ESTRÉS. Vol. 18. 2023.
12. Paqué PN, Herz C, Wiedemeier DB, Mitsakakis K, Attin T, Bao K, et al. Salivary biomarkers for dental caries detection and personalized monitoring. *J Pers Med*. 2021 Mar 1;11(3).
13. Skutnik-Radziszewska A, Zalewska A. Salivary redox biomarkers in the course of caries and periodontal disease. Vol. 10, *Applied Sciences (Switzerland)*. MDPI AG; 2020.
14. Sukriti KC, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. Vol. 47, *Journal of Clinical Periodontology*. Blackwell Munksgaard; 2020. p. 289–308.
15. Haririan H, Andrukhov O, Laky M, Rausch-Fan X. Saliva as a Source of Biomarkers for Periodontitis and Periimplantitis. Vol. 2, *Frontiers in Dental Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.
16. Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021 Dec 1;21(1).
17. Lilibeth E, Bazurto Z, San U, De Portoviejo G. Lesiones premalignas de la cavidad bucal Premalignant lesions of the oral cavity [Internet]. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-6325-1881>
18. Niklander S. Biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica para la detección temprana de cáncer oral. Un scoping review.
19. Roi A, Roi CI, Negruțiu ML, Riviș M, Sinescu C, Rusu LC. The challenges of OSCC diagnosis: Salivary cytokines as potential biomarkers. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–16.
20. Chi LM, Hsiao YC, Chien KY, Chen SF, Chuang

YN, Lin SY, et al. Assessment of candidate biomarkers in paired saliva and plasma samples from oral cancer patients by targeted mass spectrometry. *J Proteomics*. 2020 Jan 16;211.

21. Goldoni R, Scolaro A, Boccalari E, Dolci C, Scarano A, Inchingolo F, et al. Malignancies and biosensors: A focus on oral cancer detection through salivary biomarkers. Vol. 11, *Biosensors*. MDPI; 2021.

22. Ishikawa S, Ishizawa K, Tanaka A, Kimura H, Kitabatake K, Sugano A, et al. Identification of salivary proteomic biomarkers for oral cancer screening. In *Vivo (Brooklyn)*. 2021 Jan 1;35(1):541–7.

23. Gerardo OD, Gilligan M. UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA “BIOMARCADORES DE DIFERENCIACIÓN Y PROLIFERACIÓN CELULAR EN IRRITACIÓN MECÁNICA CRÓNICA DE LA MUCOSA ORAL Y SU RELACIÓN CON FACTORES BIOLÓGICOS POTENCIALMENTE CARCINOGENÉTICOS” TESISISTA.

24. Benito-Ramal E, Egido-Moreno S, González-Navarro B, Jané-Salas E, Roselló-Llabrés X, López-López J. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 28, *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. Medicina Oral S.L.; 2023. p. e474–86.

25. Boza Oreámuno Y V., Reyes-Carmona JF. Immunoexpression of ALDH1A1, FGFR2, CD44 and Caspase-3 in Oral Squamous Cell Carcinoma and Leukoplakia: A Pilot Study. *Odovtos - International Journal of Dental Sciences*. 2023 May 1;25(2):103–11.

26. Gupta V, Maurya M, Agarwal P, Kumar M, Sagar M, Raghuvanshi S, et al. Expression of aldehyde dehydrogenase 1A1 in oral squamous cell carcinoma and its correlation with clinicopathological parameters. *Natl J Maxillofac Surg*. 2022;13(2):208.

27. Muñoz H, Zuñiga N, Rivera C. Estado: Biomarcadores salivales validados para el diagnóstico de cáncer gástrico: una revisión

sistemática (versión 1) (AAAA-MM-DD). :2021–32. Available from: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3174>

28. Chiamulera MMA, Zancan CB, Remor AP, Cordeiro MF, Gleber-Netto FO, Baptistella AR. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Dec 1;21(1).

29. Haririan H, Andrukhov O, Laky M, Rausch-Fan X. Saliva as a Source of Biomarkers for Periodontitis and Periimplantitis. Vol. 2, *Frontiers in Dental Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.

30. Nascimento SCP, Souza LNG, Barros LAP. Analysis of TIMP-1 expression in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Bras Patol Med Lab*. 2021;57.

31. Fousek K, Horn LA, Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression. Vol. 219, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2021.