



Biomarcadores salivales y su utilidad en la detección precoz del cáncer bucal

Salivary biomarkers and their usefulness in the early detection of oral cancer

Lianet Reyes Tejera¹ <https://orcid.org/0009-0007-8290-5805>

Olga Liz Fernández González² <https://orcid.org/0000-0002-1075-2340>

José Carlos Álvarez Hernández^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-5659-4317>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Facultad de Ciencias Médicas de Morón. Ciego de Ávila, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Policlínico Docente Comunitario “Raúl Ortiz”. Servicio de Estomatología. Ciego de Ávila, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Policlínico Universitario Sur. Servicio de Estomatología Sur. Ciego de Ávila, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: josecarlosalvarez25@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cabeza y cuello es la sexta forma más común de cáncer humano; constituye un reto, para la odontología, reducir la mortalidad y la morbilidad por su causa, mediante el desarrollo de herramientas diagnósticas que lo detecten en sus primeras etapas.

Objetivo: Describir el papel de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica para la detección temprana de cáncer bucal.

Desarrollo: Los biomarcadores salivales proporcionan información adicional a la obtenida en el estudio histopatológico de este tipo de cáncer y pueden constituir una herramienta de análisis no invasivo y de bajo costo en su diagnóstico precoz.



Conclusiones: A pesar de que hasta la fecha no existe un biomarcador ideal para el diagnóstico temprano del cáncer bucal, los investigadores declaran un futuro prometedor en el uso de la saliva como fuente de biomarcadores para estas enfermedades, debido en gran parte, al contacto directo de la saliva con la mucosa oral y el avance tecnológico en el campo de la medicina molecular.

Palabras clave: biomarcadores; biomarcadores de tumor; neoplasias de la boca; saliva.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer is the sixth most common form of human cancer; It is a challenge for Dentistry to reduce mortality and morbidity due to its cause through the development of diagnostic tools that detect it in its early stages.

Objective: To describe the role of salivary biomarkers as a diagnostic tool for the early detection of oral cancer.

Development: Salivary biomarkers provide additional information to that obtained in the histopathological study of this type of cancer and can constitute a non-invasive and low-cost analysis tool for early diagnosis.

Conclusions: Although to date there is no ideal biomarker for the early diagnosis of oral cancer, researchers declare a promising future in the use of saliva as a source of biomarkers for these diseases, due in large part to the direct contact of saliva with the oral mucosa and technological advances in the field of molecular medicine.

Keywords: biomarkers; neoplasms of the mouth; saliva; tumor biomarkers.

Recibido: 20/11/2023

Aprobado: 18/04/2024



INTRODUCCIÓN

El cáncer se define como una proliferación de células anormales o ausencia de la normal diferenciación estructural y funcional de las células sanas. Puede surgir en cualquier órgano del cuerpo y presenta la capacidad de inducir metástasis; elementos que lo convierten en uno de los principales problemas de salud en el mundo.⁽¹⁾

El desarrollo del cáncer está dado por la influencia de múltiples factores, dentro de los cuales se citan: genéticos, ambientales, inmunológicos y estilos de vida.⁽²⁾ En la célula se produce, como resultado de trastornos genómicos procedentes de aberraciones cromosómicas, activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales.⁽³⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁴⁾ el cáncer bucal (CB) incluye los cánceres de labio, orofaringe y otras partes de la boca, cuya combinación los sitúa en el decimotercer tipo de cáncer más común en todo el mundo; con una incidencia mundial estimada en 2020 de 377 713 nuevos casos y 177 757 muertes.

Entre los años 2016 y 2020, la incidencia ajustada por edad de los cánceres de cavidad oral y faringe, en los EE. UU. fue de 11,4 casos por 100 000 personas por año, con una tasa de mortalidad de 2,5 casos por 100 000 personas por año.⁽⁵⁾ La *American Cancer Society*⁽⁶⁾ previó que en 2023 existiría un diagnóstico de 54 540 nuevos casos de cánceres de cavidad oral y faringe, y que 11 580 personas fallecerían por esta enfermedad en los EE. UU.

En Cuba, según el Anuario Estadístico en Salud,⁽⁷⁾ para el año 2021, la incidencia de cáncer de labio, cavidad bucal y faringe fue de 1437 casos, con una tasa bruta de 25,7 por 100 000 habitantes para el sexo masculino y de 430 casos con una tasa bruta de 7,6 por 100 000 habitantes para el femenino. La provincia de Ciego de Ávila, al cierre de esta fecha, mostró una incidencia de 57 casos con este diagnóstico, únicamente reportados en el sexo masculino, con una tasa cruda de 26,0 por cada 100 000 habitantes.⁽⁸⁾

La hiperplasia epitelial es la forma histológica en la cual inicia el cáncer oral, la cual progresa, en un alto porcentaje, a la displasia. Finaliza en un fenotipo maligno precedido por cambios visibles en la mucosa bucal. El origen hiperplásico epitelial de las neoplasias de la cavidad bucal, lo torna poco perceptible en las etapas iniciales; por eso es frecuente un diagnóstico tardío de la enfermedad, lo que implica bajas probabilidades de supervivencia.⁽¹⁾



El desarrollo de herramientas diagnósticas, que detecten el cáncer bucal en sus primeras etapas, constituye un reto de esta década, en la reducción de la mortalidad y la morbilidad de esta enfermedad. No obstante, el seguimiento y diagnóstico a menudo contempla procedimientos dolorosos e invasivos, como por ejemplo, biopsias, o recolección de muestras sanguíneas, lo cual agrega estrés indebido a una experiencia que ya es desagradable.⁽²⁾

El uso de la saliva se reconoce como una alternativa no invasiva con relación a las muestras de plasma, de utilidad diagnóstica en varias enfermedades locales y sistémicas; constituye un fluido, en contacto directo con la mucosa bucal y secreciones celulares. Además, se cataloga como un medio ideal de diagnóstico, por su alta sensibilidad y especificidad, por la presencia de biomarcadores salivales, que, a partir de una perspectiva molecular, proveen información adicional a la derivada del estudio histopatológico.^(1,3)

El término biomarcador, se describe como:

“...aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, objetivamente medibles, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”.⁽⁹⁾

Para el diagnóstico del CB se han designado un amplio grupo de biomarcadores, los cuales desempeñan numerosas funciones; dentro de estos se mencionan las interleucinas, metaloproteinasas de matriz, CD44 salival, endotelinas, receptor del factor de crecimiento epidérmico, telomerasa, fosfato sérico, carbonilos, proteína p53, ácidos nucleicos, lactato deshidrogenasa y transferrinas.^(1,2,3,9,10)

Una mejor comprensión de los componentes bioquímicos se establece basados en la genómica, proteómica y peptidómica, transcriptómica, metabolómica y microbioma de la saliva humana.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, la precisión diagnóstica de los biomarcadores salivales no es totalmente clara, por lo que es fundamental un examen sistemático de la literatura sobre los biomarcadores salivales, con el objetivo de proveer un conocimiento profundo sobre el tema; elementos que constituyeron la principal motivación para desarrollar este artículo de revisión.



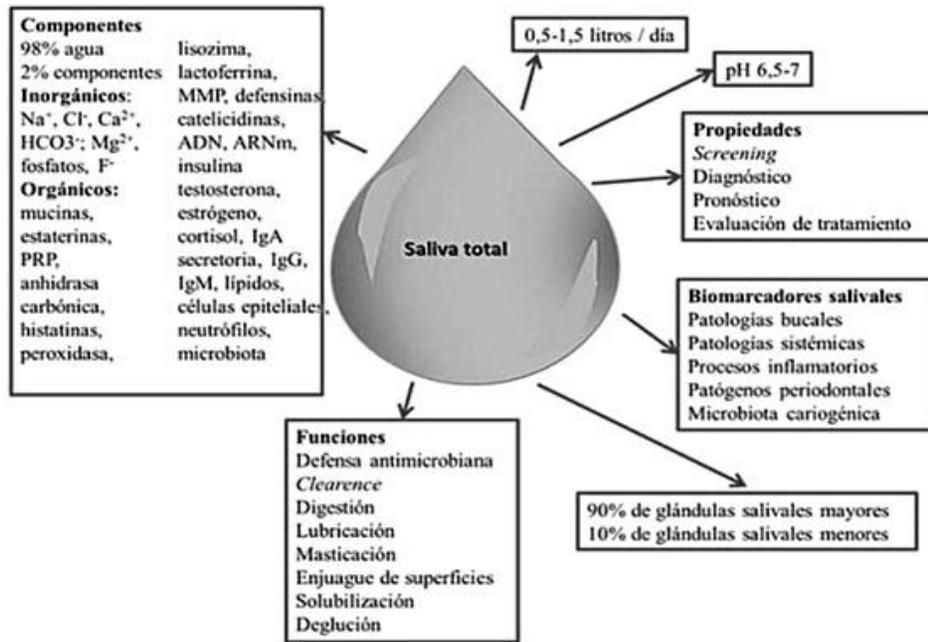
Se realizó una revisión bibliográfica del tema durante los meses de abril a junio del 2023. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos Scopus, Medline (en su versión libre PubMed), Cochrane y Scielo, a través de los motores de búsqueda Google académico, Base y *Semantic Scholar*. Se emplearon los términos disponibles en los descriptores en ciencias de la salud (DeCS): “biomarcadores”, “biomarcadores de tumor”, “saliva”, “neoplasias de la boca”, “diagnóstico por imagen”, “diagnóstico”, “cáncer bucal”, “radioterapia”, “patología”, “mortalidad”.

Fueron incluidos para el desarrollo de esta revisión aquellos artículos que describieran el rol de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica en la detección del cáncer bucal, ser metaanálisis, artículos originales, tesis, artículos de revisión, y haber sido publicados en inglés, portugués y español, durante los últimos 10 años (2013-2023). Se excluyeron las opiniones, comentarios, respuestas de autores, casos/reportes, cartas al editor y editoriales. Finalmente, se utilizaron para la realización del informe un total de 29 bibliografías, de ellas, el 82,75 % de los últimos 5 años.

La presente revisión bibliográfica se realiza con el objetivo de describir el papel de los biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica para la detección temprana de cáncer bucal.

DESARROLLO

La saliva es una secreción compleja derivada de las glándulas salivales mayores (93 %) y menores (7 %), formada en un 99 % por agua y en un 1 % por compuestos orgánicos e inorgánicos; es incolora, insípida, con una cantidad y calidad variable. Durante la vida de una persona sana se generan unos 34 000 litros; se considera que la boca está humedecida por la producción diaria de entre 0,5 y 1,5 litros de saliva (Fig. 1).^(1,2,3,9,10,11)



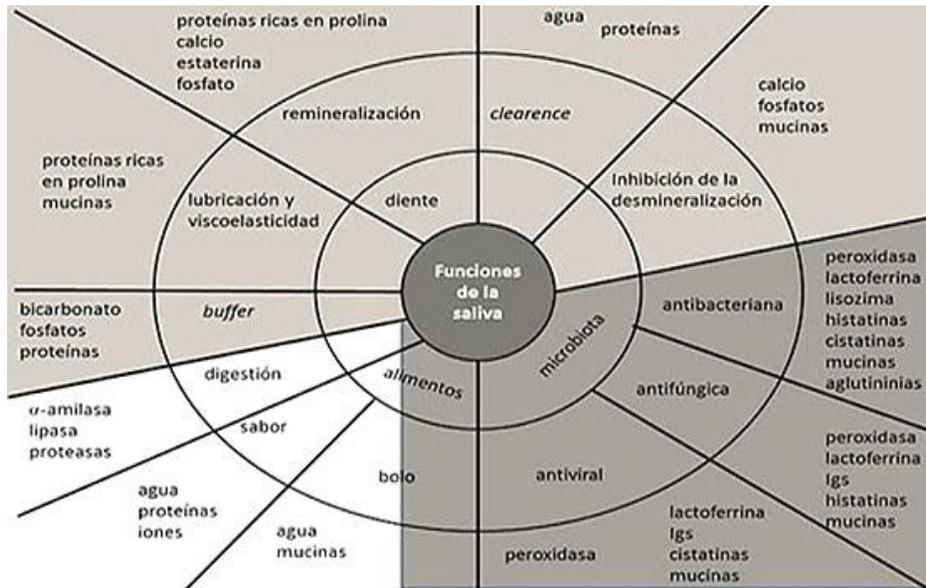
Fuente: Barembaum S, Azcurra A. La saliva: una potencial herramienta en la Odontología. Rev de la Facultad de Odontología. 2019; 29(2):9-21. Disponible en:

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto/article/view/25250/24496>

Fig. 1 - Componentes, propiedades y secreción de la saliva total humana.

La saliva es estéril cuando sale de las glándulas salivales, aunque deja de serlo desde el momento en el que se mezcla con el fluido crevicular, restos de alimentos, microorganismos, células descamadas de la mucosa bucal, entre otros. Dentro de sus funciones se encuentra la percepción de las sensaciones orales (sabor, temperatura, tacto), lubricación, masticación, deglución y digestión.^(1,3,12,13,14)

También favorece la mineralización del esmalte dental y previene de la desmineralización, gracias a su efecto tampón. Por último, conserva la integridad funcional y estructural de la mucosa bucal mediante la protección de la influencia de factores químicos, mecánicos, biológicos, de microorganismos y posibles infecciones (virales, bacterianas o fúngicas), con un mantenido equilibrio en la flora bucal.^(1,2,9,10,11) Sus funciones se relacionan con su compleja composición; como se muestra en la figura 2.



Fuente: Barembaum S, Azcurra A. La saliva: una potencial herramienta en la Odontología. Rev de la Facultad de Odontología. 2019; 29(2):9-21. Disponible en:

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto/article/view/25250/24496>

Fig. 2 - Funciones fisiológicas de la saliva en relación a sus constituyentes.

Basadas en sus características bioquímicas, la saliva es de gran utilidad como fluido biológico. La gran cuantía de proteínas, péptidos y de otras moléculas que pueden ser utilizados como biomarcadores, la convierten en un importante instrumento para el diagnóstico de enfermedades y evaluación de tratamientos.^(9,10)

La saliva como medio diagnóstico de enfermedades bucodentales

En la actualidad, la sialometría y la sialoquímica figuran como una variante lucrativa para el diagnóstico y seguimiento de varias enfermedades.⁽¹¹⁾ Un biomarcador ideal se debe adecuar a varios criterios en función de cómo se va a utilizar; debe ser accesible a través de métodos no invasivos, específico para la enfermedad de interés y confiable para la detección de la enfermedad.^(1,9)

El ascenso de pruebas de laboratorio basadas en biomarcadores salivales, con alta sensibilidad y precisión en la detección temprana de enfermedades, transformó a la saliva en un fluido valioso para diagnóstico.^(15,16) Sobre esto, Juárez RP⁽¹⁰⁾ afirma que la investigación sobre la saliva se ha elevado de



forma notoria en los últimos años, en la cual los temas de diagnóstico que más aproximan son los asociados con la enfermedad periodontal (37 %) y el cáncer oral (20 %).

Biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica para la detección temprana de cáncer bucal

La revisión bibliográfica manifiesta, a través de la evidencia, que el empleo de biomarcadores en la práctica clínica permite generar conocimientos avanzados que conducen a una mejor comprensión del proceso de las enfermedades, lo que permite establecer un diagnóstico precoz, que evite la agresividad de la afección y los riesgos asociados a la biopsia, al ser muy temprana la detección, a diferencia de que como ocurre con la exploración clínica.^(1,2,3)

Al contrario de otros cánceres más invasivos, el CB está en una cavidad accesible y en contacto directo con la saliva, lo que brinda ventajas como la recolección de la muestra, transportación, manipulación y almacenamiento; además de no producir ansiedad a los pacientes a la hora de recolectar la muestra, pues no hay necesidad de agujas ni otras herramientas.^(1,2,3,10)

La secreción de saliva depende de varios estímulos (la edad, el sexo, la dieta, los hábitos bucales, el estado de salud y enfermedad, y la medicación); razón por la que el muestreo de saliva debe estandarizarse y evitar alteraciones en los marcadores. Un cambio en la concentración de los compuestos químicos de la saliva, puede reflejar el estado de la enfermedad local y sistémica.^(1,17)

Para el CB se emplea la saliva completa, es decir, una composición de secreciones de las glándulas submandibular, parótida, sublingual y glándulas menores. La recolección de la muestra completa puede ser mediante la acción de escupir, succión o el babeo; siempre se le orienta al paciente no ingerir alimentos, fumar o realizar higiene bucal al menos entre 30 a 90 minutos previa a la recolección.⁽¹⁷⁾

En el estudio de la saliva los expertos se centran en la búsqueda de biomarcadores. En este caso, se trata de genes, proteínas, enzimas u hormonas objetivamente medibles que pueden reflejar un espectro completo de una enfermedad, como el cáncer, desde su aparición temprana hasta sus estadios finales. Los 5 componentes principales de la saliva que se describen en la literatura para el diagnóstico precoz, serán proteomas, transcriptomas, micro-ARN, metaboloma y microbioma.⁽¹⁾ Bustos L⁽⁹⁾ considera que la metabolómica y la proteómica son el futuro en el estudio de los biomarcadores salivales en el diagnóstico precoz del CB y lesiones premalignas.



La proteómica es el estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función, además de su expresión, modificación e interacción. En la saliva se encuentran principalmente las proteínas alfa-amilasa, albúmina y prolina, y su abundancia o deficiencia marcará diferentes condiciones o enfermedades, en dependencia de cuáles se vean alteradas y en qué cantidad. En la actualidad, estas proteínas no sólo se utilizan para el diagnóstico del carcinoma de células escamosas sino también de otras enfermedades orales como la candidiasis y la glosodinia.^(1,18)

Autores como *Kallalli* y otros⁽¹⁹⁾ en el año 2016 reportaron aumentos de forma gradual de proteínas como el glutatión peroxidasa (Gpx), el malondialdehído (MDA) y la alfa-fetoproteína (AFP) desde un diagnóstico de lesiones premalignas (LPM) hasta el del carcinoma oral de células escamosas (COCE), los cuales afirman que estos 3 marcadores podrían ser útiles para el pronóstico de la enfermedad y su detección temprana.

De igual manera, *Zheng* y otros⁽²⁰⁾ en el año 2018 aseveran la misma utilidad para la subunidad alfa 2 de carioferina (KPNA2), al evidenciar un aumento en sus concentraciones salivales según el estadio de la enfermedad, por presentar mayores niveles en etapas avanzadas del cáncer (III y IV).

También, *Singh* y otros⁽²¹⁾ en el año 2020 determinaron que la proteína de unión a galectina 3 (LGALS3BP) podría corresponder a un buen indicador en casos de LPM y de COCE en etapas tempranas.

En este sentido, otros autores^(2,18,22,23) demostraron que los biomarcadores de origen enzimático, como el antígeno carcinoembrionario (CEA), la lactato deshidrogenasa (LDH), la aldo-reductasa (AKR1B10), la catepsina V y la calicreína, presentan niveles aumentados de concentraciones salivales en pacientes afectados, en comparación a grupos controles. Entre estos 5 marcadores, la LDH es el marcador con mayor evidencia; se destaca esta enzima con un gran potencial en el diagnóstico de COCE y LPM.

Sabarathinam y otros⁽²⁴⁾ registraron un aumento de casi el doble de esta enzima en pacientes con LPM y COCE al compararlos con controles sanos, declararon una posible relación entre tamaño tumoral, estadio del cáncer y niveles de LDH salival. De igual forma, otros estudios^(1,2) muestran esta enzima elevada en pacientes con estadios avanzados de CB, para lo cual proponen a la LDH como un marcador útil en el diagnóstico de distintas etapas del COCE y también para diferenciar entre condiciones malignas y potencialmente malignas, como leucoplasia o fibrosis submucosa.



Por otro lado, las glicoproteínas se han estudiado como biomarcadores salivales, dentro de esta categoría figuran los CD44 y los inhibidores de metaloproteínasa 1 y 2 (TIMP-1 y TIMP-2). Estos últimos, reportan un aumento en pacientes con LPM en comparación con controles sanos.⁽²⁾ A partir de esto, *Li* y otros⁽²⁵⁾ declararon una estrecha relación entre TIMP-1 y TIMP-2 con la actividad de distintas metaloproteinasas involucradas en la progresión de LPM, lo cual afirma que el aumento en los niveles de estos marcadores podría ser útil en la detección temprana de estas lesiones.

Wang y otros⁽²⁶⁾ evidenciaron un aumento en las concentraciones de distintos tipos de CD44 en pacientes con COCE y LPM, en los cuales además de registrar un aumento en las concentraciones salivales de este marcador, se declaró que los niveles de CD44v6 se encuentran más elevados en pacientes con COCE situados en la lengua en comparación a otras localizaciones, este fue el único autor, entre los consultados, que define una relación entre un marcador en específico y el sitio de la lesión.

La transcriptómica estudia y compara transcriptomas, dicho de otro modo, estudia los conjuntos de ARN mensajeros o transcriptos presentes en una célula, tejido u organismo.⁽²⁷⁾ *Vásquez* y otros⁽¹⁾ en el 2021 en Colombia, plantean que la presencia en la saliva de transcriptomas exARNs son capaces de contribuir en la detección del carcinoma oral. De esta forma *Bustos L*⁽⁹⁾ en un estudio observó una mayor concentración de transcriptomas en la saliva de los pacientes con lesiones potencialmente malignas, lesiones precancerosas y lesiones cancerosas; entre ellas IL-1B, IL-1A, IL-6, IL-8, S100P, DUSP1, HA3, OAZ1 y SAT.

Del mismo modo, distintas citoquinas inflamatorias se estudiaron por otros autores y referidas por *Bastías* y otros⁽²⁾ en un estudio realizado en Chile en el año 2020. En general, los autores evidenciaron una sobre expresión de IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-1B, IL-1RA e IFN- γ en pacientes diagnosticados con COCE, al compararlos con grupos controles.

Los estudios realizados por *Bustos L*,⁽⁹⁾ *Singh* y otros,⁽²¹⁾ *Li* y otros⁽²⁵⁾ y *Salvatierra* y otros⁽²⁸⁾ refieren sobre el aumento de IL-8 e IL-1 β en pacientes con COCE al compararlo con sujetos controles. De hecho, *Bustos L*⁽⁹⁾ y *Salvatierra* y otros⁽²⁸⁾ plantean que la interleucina IL-8 corresponde a la interleucina que presenta los niveles salivales más elevados en COCE, lo que se fundamenta por su gran capacidad diagnóstica como biomarcador individual y como parte de un complejo de biomarcadores, debido a su



alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de COCE, con valores de un 85 % y un 93 % respectivamente.

La S100P también se puede detectar en la saliva de pacientes con CB, y se destaca como biomarcador prometedor en múltiples estudios. La familia de esta proteína es bien conocida por su implicación en varios estadios de carcinogénesis y su progresión. Posee un amplio rango de funciones intra y extracelulares, como la regulación de la homeostasia del calcio, la proliferación celular, la apoptosis, las interacciones citoesqueléticas, la fosforilación y la inflamación. Se ha demostrado que la S100P se expresa en diferentes tipos de cáncer, específicamente en adultos, y se cree que su expresión se asocia a una resistencia a quimioterapia, a metástasis, y a escasos resultados clínicos.^(9,29)

En otro sentido, la metabolómica estudia las moléculas más pequeñas y metabolitos de los tejidos, que incluye principalmente intermediarios como los carbohidratos, lípidos, aminoácidos, ácidos nucleicos, hormonas. Son importantes para explicar las rutas que siguen las diferentes enfermedades.⁽¹⁾

En este aspecto cabe destacar los resultados satisfactorios producto del estudio sobre la combinación de 5 metabolitos, los cuales presentan una sensibilidad del 94,6 % y una especificidad de un 84,4 % para LPM y COCE, esto es reconocido por *Bustos L*⁽⁹⁾ como las de más alta especificidad según los estudios de caso para estas enfermedades.

Los autores de la presente revisión coinciden en que la gran variedad de biomarcadores, que se encuentran en el campo de la transcriptómica, podrían ser de gran utilidad en la experiencia clínica como herramientas de diagnóstico precoz del CB; se sugiere la realización de estudios más específicos y ensayos clínicos exhaustivos que validen el papel de estos.

A pesar de que hasta la fecha no existe un biomarcador ideal para el diagnóstico precoz del cáncer bucal, los investigadores declaran un futuro prometedor en el uso de la saliva como fuente de biomarcadores para estas enfermedades, debido en gran parte al contacto directo de la saliva con la mucosa oral y el avance tecnológico en el campo de la medicina molecular.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vásquez-Díaz LM, Meléndez-Hernández LC. Precisión diagnóstica de interleuquina-8 salival para cáncer oral: revisión sistemática. [Trabajo de Grado]. Cartagena de Indias: Universidad de Cartagena. 2021 [acceso: 02/04/2023]. DOI:10.57799/11227/9778
2. Bastías-Alcalde DE, Maturana-Astudillo AS. Biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica para la detección temprana de cáncer oral. Un scoping review. [Tesis de Titulación de Cirujano Dentista]. Chile: Universidad Andrés Bello. 2020 [acceso: 02/04/2023]. Disponible en: <http://repositorio.unab.cl/xmlui/handle/ria/18036>
3. Meisser-Madera JV, Franco A, Solà I, Bonfill X, Arévalo-Rodríguez I. Diagnostic accuracy of salivary biomarkers for oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review protocol. Medwave. 2020 [acceso: 02/04/2023]; 20(5):e7938. Disponible en: <https://www.medwave.cl/medios/medwave/Junio2020/PDF/medwave-2020-05-7938.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Salud bucodental. Suiza: Ginebra; 2022 [acceso: 02/04/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
5. National Cancer Institute: SEER Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. EE.UU.; 2023 [acceso: 02/04/2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
6. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2023. EE.UU.; 2023. [acceso: 02/04/2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
7. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de salud. Anuario Estadístico de Salud 2021. Cuba: La Habana; 2022 [acceso: 02/04/2023]: [aprox. 193 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
8. Registro Nacional de Cáncer. Anuario de Incidencia de Cáncer en Cuba 2016. Cuba: La Habana; 2021 [acceso: 02/04/2023]. Disponible en: http://www.rnc.sld.cu/wp-content/uploads/2016/07/Anuario_Incidencia-de-C%C3%A1ncer-en-Cuba-2016.pdf



9. Bustos-Lobato L. Biomarcadores salivales para el diagnóstico precoz del cáncer y precáncer oral. Revisión Bibliográfica. [Tesis de Grado en Odontología]. Sevilla: Universidad de Sevilla. 2020 [acceso: 02/04/2023]. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/104432>
10. Juárez RP. Análisis bibliométrico de la producción científica internacional sobre biomarcadores salivales durante el período 2004-2018: Análisis bibliométrico sobre biomarcadores salivales. Rev nac odontol. 2020 [acceso: 20/04/2023]; 16(2):1-16. Disponible en: <https://revistas.ucc.edu.co/index.php/od/article/view/3839>
11. Barembaum S, Azcurra A. La saliva: una potencial herramienta en la Odontología. Rev de la Facultad de Odontología. 2019 [acceso: 20/04/2023]; 29(2):9-21. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto/article/view/25250/24496>
12. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, et al. Saliva as a Diagnostic Tool in Oral Squamous Cell Carcinoma - a Systematic Review with Meta-Analysis. Pathol Oncol Res. 2019 [acceso: 20/04/2023]; 25(2):447-53. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12253-019-00588-2>
13. Chattopadhyay I, Panda M. Recent trends of saliva omics biomarkers for the diagnosis and treatment of oral cancer. J Oral Biosci. 2019 [acceso: 13/05/2023]; 61(2):84-94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007918301609>
14. Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, Giuliana G, Campisi G, Panzarella V. Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. Front Physiol. 2019 [acceso: 26/04/2023]; 10:1476. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01476/full>
15. de Lima M, Fernandes Dantas R, Mendes J, Costa Neto R, Lima Júnior J, Ximenes de Souza S. Biomarcadores salivares en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades bucales y sistémicas. Rev Cubana Estomatol. 2020 [acceso: 16/05/2023]; 57(1):e2139. Disponible en: <https://revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/2139/1723>
16. González Á, Pérez C, Solórzano E, León MdlA, Morales OA. Efectividad de los biomarcadores salivales como medio diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión sistemática de la



literatura. Acta Bioclínica. 2019 [acceso: 12/06/2023]; 9(17):188-228. Disponible en:

<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/14338>

17. Panta P, Wong DTW. Salivary Biomarkers in Oral Cancer. In: Panta P, editor. Oral Cancer Detection: Novel Strategies and Clinical Impact Cham: Springer International Publishing. 2019; 2019(1):265-95. DOI: 10.1007/978-3-319-61255-3_14

18. Shan J, Sun Z, Yang J, Xu J, Shi W, Wu Y, et al. Discovery and preclinical validation of proteomic biomarkers in saliva for early detection of oral squamous cell carcinomas. Oral Diseases. 2019 [acceso: 26/04/2023]; 25(1):97–107. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.12971>

19. Kallalli BN, Rawson K, Muzammil, Singh A, Awati MA, Shivhare P. Lactate dehydrogenase as a biomarker in oral cancer and oral submucous fibrosis. Journal of Oral Pathology and Medicine. 2016 [acceso: 26/04/2023]; 45(9):687–90. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jop.12451>

20. Zheng J, Sun L, Yuan W, Xu J, Yu X, Wang F, et al. Clinical value of Naa10p and CEA levels in saliva and serum for diagnosis of oral squamous cell carcinoma. Journal of Oral Pathology and Medicine. 2018 [acceso: 26/04/2023]; 47(9):830–5. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jop.12767>

21. Singh P, Verma JK, Singh JK. Validation of Salivary Markers, IL-1 β , IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. Scientific Reports. 2020; 10(1):7365. DOI: 10.1038/s41598-020-64494-3.

22. Sinevici N, Mittermayr S, Davey GP, Bones J, O’Sullivan J. Salivary N-glycosylation as a biomarker of oral cancer: A pilot study. Glycobiology. 2019 [acceso: 26/04/2023]; 29(10):726–34. Disponible en: <https://academic.oup.com/glycob/article-abstract/29/10/726/5523900>

23. Endo S, Matsunaga T, Nishinaka T. The role of AKR1B10 in physiology and pathophysiology. Metabolites. 2021; 11(332): [aprox. 23p.]. DOI:10.3390/metabo11060332.

24. Sabarathinam J, Selvaraj J, Devi S. Estimation of levels of glutathione peroxidase (GPX), malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and alpha Feto protein (AFP) in saliva of potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. Biomedical and Pharmacology Journal. 2019; 12(4):1881-6. DOI: 10.13005/bpj/1818.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



25. Li SX, Yang YQ, Jin LJ, Cai ZG, Sun Z. Detection of survivin, carcinoembryonic antigen and ErbB2 level in oral squamous cell carcinoma patients. *Cancer Biomarkers*. 2017 [acceso: 26/04/2023]; 17(4):377-82. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/cancer-biomarkers/cbm651>
26. Wang CI, Yu CJ, Huang Y, Yi JS, Cheng HW, Kao HK, et al. Association of overexpressed karyopherin alpha 2 with poor survival and its contribution to interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase expression in oral cancer. *Head and Neck*. 2018 [acceso: 26/04/2023]; 40(8):1719–33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25145>
27. Pérez Mateo R. Análisis transcriptómico completo de miRNAs en la progresión del carcinoma escamoso de piel con tecnología EdgeSeq. [Tesis de Grado en Biotecnología]. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia. 2019 [acceso: 12/06/2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10251/124004>
28. Salvatierra Cáceres E, Salinas Rodríguez J, Hidalgo Rivas A, Sánchez Astorga M. Capacidad diagnóstica de los biomarcadores salivales interleucinas 6 y 8 para el diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cavidad oral. *Av en Odontostomatol*. 2017 [acceso: 26/04/2023]; 33(2):67-75. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852017000200003&script=sci_arttext
29. Sivadasan P, Gupta MK, Sathe G, Sudheendra H V, Sunny SP, Renu D, et al. Salivary proteins from dysplastic leukoplakia and oral squamous cell carcinoma and their potential for early detection *Journal of Proteomics*. 2020; 212:103574. DOI: 10.1016/j.jprot.2019.103574

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses.