

Biomarcadores salivales en carcinoma oral: nuevas perspectivas en el diagnóstico.

Salivary biomarkers in oral carcinoma: new perspectives in diagnosis

Guillermo Petrikowski Pérez^{1,A-D}.

¹ Docente, licenciatura de Cirujano Dentista de la Universidad de Ixtlahuaca

A – Concepto y diseño de la investigación; B – Recolección y/o compilación de datos; C – Análisis e interpretación de datos; D – Redacción del artículo.

Revista de Odontología Clínica y Científica Contemporánea.

ROCCC, 2026;3(1):12-18

Autor de correspondencia

Guillermo Petrikowski Pérez

E-mail: guillermo.petrikowski@uicui.edu.mx

Fuentes de financiamiento

Ninguno declarado

Conflicto de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés relevante para este artículo.

Agradecimientos

El autor no tiene agradecimientos que declarar.

Publicado en línea

Citar como

Petrikowski Pérez, G.; Biomarcadores salivales en carcinoma oral: nuevas perspectivas en el diagnóstico, ROCCC, 2026;3(1):12-18

Copyright

Este es un artículo distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Resumen

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral. A pesar de los avances en métodos para su diagnóstico y tratamiento, continúa siendo un problema relevante de salud pública, reconociéndose su agresividad biológica, su capacidad de invasión y, generalmente, un mal pronóstico, con una supervivencia global a cinco años cercana al 50%. Debido a la persistencia de una incidencia elevada de esta enfermedad en múltiples regiones del mundo, ha surgido la necesidad de estudiar métodos diagnósticos mínimamente invasivos con alta sensibilidad y especificidad. Uno de los más prometedores es la detección de marcadores tumorales e inflamatorios en saliva, tales como: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, LDH y MMP-9. La detección de estas moléculas sugiere una nueva herramienta práctica y complementaria que ayude al diagnóstico oportuno en conjunto con los métodos tradicionales. El presente artículo brinda una revisión narrativa de los avances recientes en biomarcadores salivales para el diagnóstico y monitoreo del COCE.

Palabras clave: carcinoma oral, biomarcadores salivales, carcinogénesis, diagnóstico precoz.

Abstract

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity. Despite advances in diagnostic and therapeutic approaches, it remains a relevant public health concern due to its biological aggressiveness, invasive capacity, and generally poor prognosis, with a five-year survival rate of approximately 50%. The persistence of a high incidence observed in multiple regions worldwide has highlighted the need for non-invasive and highly sensitive and specific diagnostic methods. Among the most promising approaches is the detection of tumor and inflammatory biomarkers in saliva, including TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, LDH, and MMP-9. The identification of these molecules suggests a practical and complementary tool that may support opportune diagnosis alongside conventional methods. This article provides a narrative review of recent advances in salivary biomarkers for the diagnostic and monitoring of OSCC.

Keywords: Oral carcinoma, salivary biomarkers, carcinogenesis, early diagnosis.

Introducción.

La región de cabeza y cuello se caracteriza por un extenso revestimiento epitelial del tipo escamoso estratificado. Regiones como la boca y la orofaringe requieren de un recambio celular constante y relativamente acelerado, lo que, bajo un contexto de exposición crónica a carcinógenos, incrementa la probabilidad de alteraciones genéticas y errores replicativos (1). En consecuencia, se ha documentado que aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas en esta región corresponden a carcinomas de origen epitelial, predominando el carcinoma epidermoide. Dentro de esta categoría, la cavidad oral constituye uno de los sitios anatómicos más afectados, donde la entidad neoplásica predominante es el carcinoma oral de células escamosas (COCE) (2,3).

A pesar de los avances constantes en su comprensión molecular y en estrategias terapéuticas, la incidencia mundial del COCE se mantiene elevada y, en diversas regiones, muestra una tendencia creciente, por lo que sigue representando un problema de salud pública debido a su alta carga epidemiológica y a su impacto en la calidad de vida y mortalidad (4). Se estima que anualmente se diagnostican cerca de 380,000 casos nuevos y una proporción considerable de estos continúa detectándose en estadios avanzados, lo que, combinado con su agresividad y potencial metastásico, condiciona un pronóstico desfavorable con una supervivencia a 5 años situada alrededor del 50%. Este comportamiento se asocia a la persistencia de factores de riesgo tradicionales y a deficiencias en la detección precoz, lo que subraya la importancia de una exploración intraoral sistemática durante la consulta odontológica de rutina, particularmente en pacientes de 50 a 70 años de edad con exposición a factores predisponentes como el tabaco y el alcohol (1,2,4).

Ante este escenario epidemiológico y clínico persistente, ha surgido la necesidad de desarrollar herramientas diagnósticas más prácticas y rápidas que permitan la identificación temprana del COCE, idealmente mediante métodos mínimamente invasivos y aplicables en un

entorno clínico(5). En este contexto, la investigación utilizando biomarcadores salivales ha cobrado relevancia en los últimos años al mostrar potencial para ofrecer una alternativa para la detección temprana y el monitoreo de esta enfermedad en el futuro. La saliva representa un fluido biológico fácil de obtener y en contacto directo con el microambiente tumoral. Se sabe que contiene proteínas, ácidos nucleicos y vesículas extracelulares que reflejan alteraciones moleculares e inestabilidad genómica asociadas al proceso carcinogénico. Esta detección en combinación con el método convencional de diagnóstico mediante exploración, biopsia y estudio histopatológico, podría ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes que desarrollan la enfermedad (3, 5, 6). Estudios recientes han identificado citocinas proinflamatorias en saliva, como TNF- α , IL-1 β , IL-6 y IL-8, así como enzimas metabólicas y estructurales como LDH y MMP-9. Se cree que estos biomarcadores podrían discriminar entre tejido sano, trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) y carcinoma establecido, lo que sugiere una prometedora sensibilidad y especificidad para uso diagnóstico(3, 5-8). El presente artículo brinda una revisión narrativa de los avances recientes en el estudio de estas macromoléculas para la detección y evolución del cáncer oral..

Biomarcadores salivales en el COCE: fundamentos y valor diagnóstico

La saliva es un fluido biológico complejo que cumple funciones esenciales en la homeostasis oral, incluyendo lubricación de tejidos blandos, defensa inmunológica, mantenimiento del equilibrio microbiano y regulación del pH como primer mecanismo para prevenir la caries dental. Este fluido se compone de 95-99% de agua y el resto corresponde a una gran variedad de sustancias orgánicas e inorgánicas.

Estos componentes moleculares han despertado un creciente interés científico debido a su potencial para el diagnóstico y monitoreo de diversas enfermedades (8, 9). Un biomarcador se define como una característica biológica medible y cuantificable que indica un proceso fisiológico, patológico o la respuesta a un tratamiento. En las últimas décadas se han hecho esfuerzos por descubrir marcadores que ayuden en la detección de los trastornos orales potencialmente malignos y del COCE, con el fin de predecir la transformación maligna de lesiones precursoras, evaluar la respuesta terapéutica y monitorear la invasión local y metástasis a distancia. Distintos biomarcadores han sido obtenidos de los tejidos, la orina, el suero, la sangre y la saliva. De estos, la saliva sigue siendo el fluido más prometedor debido a sus múltiples ventajas, como su naturaleza no invasiva y la facilidad y costo-efectividad de obtención y almacenamiento, recolectada a través de procedimientos relativamente simples que no requieren de preparación especializada, lo que sugiere también que es adecuada para programas de detección a gran escala en poblaciones en riesgo (5-9). El método de recolección de las muestras salivales, a pesar de su simplicidad, es importante para asegurar la precisión y reproducibilidad de los resultados. Los tres métodos más utilizados incluyen: goteo pasivo, saliva estimulada y el uso de Salivette®. El goteo pasivo consiste en que el paciente acumule naturalmente el fluido en el suelo de boca, para después dejar que gotee en un tubo estéril. La saliva estimulada involucra el uso de sialagogos como el ácido cítrico para incrementar el flujo y obtener muestras de mayor volumen. Finalmente, el método con Salivette consiste en un pequeño tubo que contiene un hisopo absorbente; este se

deja en boca por 1 minuto y se vuelve a colocar en el tubo estéril. Cualquiera de estos es ampliamente utilizado en estudios clínicos y observacionales debido a su simplicidad, confiabilidad y estandarización (5,9,10).

Existen múltiples biomarcadores que reflejan procesos inflamatorios, metabólicos y de remodelación tisular asociados al desarrollo del COCE. Entre los más estudiados y con mayor potencial diagnóstico en la saliva se encuentran citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) así como enzimas metabólicas y metaloproteinasas de matriz (LDH, y MMP-9) (3, 5-9). El rol y relevancia de estos en el cáncer oral se describe a continuación.

Citocinas proinflamatorias

Las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel fundamental en el microambiente tumoral, promoviendo la proliferación celular, la angiogénesis y la invasión tisular, tres pilares en la evolución de cualquier carcinoma (6, 11). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) desempeña un papel clave en la relación entre inflamación crónica y carcinogénesis. En el COCE, TNF- α contribuye a la progresión tumoral mediante la supresión del sistema inmune y la activación de vías de señalización que promueven la mitosis, la resistencia a la apoptosis y la invasión. Asimismo, favorece la degradación de la matriz extracelular mediante la inducción de metaloproteinasas e incrementa la respuesta inflamatoria local. Se ha reportado también que este marcador puede dañar directamente el ADN celular a través de estrés oxidativo, lo que contribuye a la inestabilidad genómica y es una consecuencia directa de la presencia prolongada de esta molécula en el microambiente tumoral. La medición de esta citocina se realiza generalmente

mediante inmunoensayos tipo ELISA, que permiten cuantificarla en muestras salivales (11, 12).

Se ha reportado que TNF- α en conjunto con interleucina-6 (IL-6) pueden promover la transformación maligna en pacientes con fibrosis oral submucosa y liquen plano. Además, ambas se encuentran considerablemente elevadas en lesiones con diagnóstico de displasia epitelial (11). Las interleucinas constituyen un grupo de marcadores con alto potencial diagnóstico debido también a su sensibilidad y especificidad. En condiciones normales, estas moléculas, producidas por linfocitos y macrófagos, regulan la comunicación entre células inmunitarias y coordinan la respuesta inflamatoria. Diversos estudios clínicos han demostrado de forma consistente niveles elevados de interleucinas en la saliva de pacientes con COCE en comparación con individuos sanos del grupo control. IL-1 β actúa como un mediador y promotor temprano de la inflamación, favoreciendo el crecimiento tumoral. Por su parte, IL-6 es una citocina multifuncional que participa activamente en la progresión tumoral mediante la activación de la vía de señalización JAK/STAT3, una ruta frecuentemente implicada en diferentes tipos de cáncer. Esta vía es un potenciador del crecimiento y la metástasis al promover la angiogénesis e inhibir la apoptosis. IL-8 tiene una función muy reconocida en la quimiotaxis de células inmunes al sitio de inflamación. En el contexto patológico, este marcador estimula la proliferación de células endoteliales mediante la activación de receptores específicos (CXCR1 y CXCR2), lo que permite el suministro de oxígeno y nutrientes al tejido tumoral, favoreciendo la progresión local de la enfermedad. La posible utilidad diagnóstica demostrada por ambos marcadores ha llevado a estudiar y desarrollar métodos que midan IL-6 e IL-8 por igual en un mismo ensayo, lo que

aumentaría aun más su potencial al proveer un perfil de biomarcadores robusto que, en combinación con otros recursos diagnósticos, facilite la detección temprana y mejore el pronóstico de los pacientes con COCE (11-14).

Biomarcadores enzimáticos asociados al metabolismo y a la invasión tumoral

A diferencia de las citocinas proinflamatorias, existen también enzimas detectables en la saliva que reflejan procesos metabólicos y estructurales asociados al desarrollo y progresión del COCE. Estas participan en fenómenos clave de la biología tumoral, como el aumento del metabolismo celular, la degradación de la matriz extracelular y la invasión local. En condiciones fisiológicas, muchas de estas enzimas desempeñan funciones importantes en la producción de energía y la cicatrización de tejidos. Durante la carcinogénesis oral, su expresión y actividad pueden verse significativamente alteradas y aumentadas, lo que contribuye a la progresión del cáncer (15, 16).

Durante los últimos años se han estudiado diversos grupos de moléculas que reflejen un incremento en el consumo energético característico de la mayoría de los cánceres. Entre los biomarcadores enzimáticos más estudiados en el contexto del COCE se encuentra la lactato deshidrogenasa (LDH). Esta es una enzima citoplasmática que actúa durante el metabolismo energético, específicamente en la glucólisis. En condiciones normales, participa en la producción de energía en tejidos con alta demanda metabólica, como es el caso del tejido epitelial, caracterizado por un recambio y renovación constante. En el COCE, la actividad de LDH aumenta debido a un fenómeno conocido como efecto Warburg, en el cual las células tumorales dependen preferentemente de la glucólisis aeróbica transformando el piruvato en lactato. Este cambio metabólico

permite una rápida pero ineficiente producción de energía cuyo objetivo es favorecer la proliferación celular (17). Este consumo incrementado de glucosa promueve también focos de necrosis en etapas más avanzadas, lo que facilita la destrucción local y diseminación de la neoplasias. Debido a que la enzima es liberada al medio extracelular, se han observado niveles elevados en la saliva de pacientes con TOPM y COCE. Por esta razón, LDH se considera un biomarcador útil para evaluar la actividad tumoral y la progresión de la enfermedad. La detección de este marcador en saliva se realiza generalmente mediante ensayos bioquímicos enzimáticos espectrofotométricos, los cuales permiten cuantificar la actividad enzimática en muestras biológicas (3, 6, 15).

La metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) pertenece a un grupo de enzimas responsables de la degradación de componentes de la matriz extracelular. Esta degradación permite procesos como la remodelación de tejidos, la cicatrización y la angiogénesis. En el COCE y similar a otras moléculas, su actividad se encuentra frecuentemente desregulada y elevada. MMP-9 desempeña un papel fundamental en la invasión tumoral y la diseminación metastásica. Esta enzima es capaz de degradar componentes estructurales importantes, particularmente el colágeno tipo IV, elastina y fibronectina, elementos clave de la membrana basal, estructura que determina la diferencia entre el carcinoma *in situ* y el COCE establecido. La ruptura de esta estructura es lo que realmente facilita que las células tumorales invadan los tejidos adyacentes y por ende accedan al torrente sanguíneo y en especial el linfático, que es la vía predominante de metástasis en el cáncer oral. Se han demostrado también niveles elevados de MMP-9 en saliva de pacientes con COCE, lo que sugiere que este marcador puede servir para evaluar la capacidad invasiva del tumor y el riesgo de metástasis a distancia, lo que pudiera tener implicaciones en el pronóstico. La detección de este marcador en muestras salivales se realiza principalmente mediante inmunoensayos tipo ELISA, aunque también puede analizarse mediante

zimografía en gel, una técnica utilizada para evaluar la actividad proteolítica de las metaloproteinasas (3, 6, 16).

Limitaciones y perspectivas futuras de los biomarcadores salivales

A pesar de los avances en la identificación de biomarcadores salivales para el diagnóstico del COCE, aún existen diversas limitaciones que restringen la implementación rutinaria en la práctica clínica. Entre las principales se encuentran la heterogeneidad metodológica entre estudios, la falta de estandarización en los protocolos de recolección y análisis de la saliva y la variación en tamaño de muchas cohortes y poblaciones de estudio. Se ha reportado también que factores locales como enfermedades periodontales, infecciones orales o factores irritantes como el tabaco y alcohol pueden influir en la concentración de estas moléculas, lo que dificulta la interpretación de los resultados y puede dar lugar a sesgos. Otros estudios mencionan que para lograr una aplicación universal de estas pruebas en el futuro, se deben tomar en cuenta las variaciones de prevalencia del COCE entre regiones y las diferencias étnicas y raciales entre grupos de estudio, lo que sugiere la necesidad de realizar estudios poblacionales a gran escala para confirmar la utilidad clínica de estos biomarcadores (5, 8-10).

A pesar de estas limitaciones, la investigación en biomarcadores salivales continúa mostrando un gran potencial para contribuir al diagnóstico temprano del COCE. El uso de perfiles combinados de las citocinas y enzimas mencionadas, podría aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica en comparación con el uso de marcadores de forma individual. Además, el desarrollo de tecnologías como biosensores portátiles y el uso de IA para detectar patrones entre estas moléculas, abre la posibilidad de implementar pruebas rápidas mínimamente invasivas en entornos clínicos y programas

de detección a nivel poblacional (8, 18). Futuros estudios multicéntricos y longitudinales serán fundamentales para validar estos biomarcadores y facilitar su integración como herramientas complementarias en el diagnóstico y monitoreo del COCE

Identificación ORCID

Guillermo Petrikowski Pérez: <https://orcid.org/0009-0002-7051-0770>

Referencias

1. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 26;6(1):92.
2. Muralidharan S, Nikalje M, Subramaniam T, Koshy JA, Koshy AV, Bangera D. A narrative review on oral squamous cell carcinoma. *J Pharm Bioall Sci* 2025; 17:S204-6.
3. Bastías, D.; Maturana, A.; Marín, C.; Martínez, R.; Niklander, S.E. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25: 2634.
4. Tan, Y., Wang, Z., Xu, M. *et al.* Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci.* 2023; 15, 44.
5. Pellegrini M, Pascadopoli M, Faretta MR, Nobili A, Martínez CP, Spadari F, Scribante A. Salivary Biomarkers as Prognostic Tools in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review of Survival and Progression Outcomes. *Dent J (Basel)*. 2025; 17;13(10):479.
6. Munsif A, Nowaczyk A, Fijałkowski Ł, Riaz S, Jamil A. Salivary biomarkers in cancer detection and management. *Acta Biochim Pol.* 2025; 20;72:14410.
7. Banavar G, Ogundijo O, Julian C, Toma R, Camacho F, Torres PJ, Hu L, Chandra T, Piscitello A, Kenny L, Vasani S, Batstone M, Dimitrova N, Vuyisich M, Amar S, Punyadeera C. Detecting salivary host and microbiome RNA signature for aiding diagnosis of oral and throat cancer. *Oral Oncol.* 2023; 145:106480.
8. Hu CC, Wang SG, Gao Z, Qing MF, Pan S, Liu YY, Li F. Emerging salivary biomarkers for early detection of oral squamous cell carcinoma. *World J Clin Oncol.* 2025 ;16(4):103803.
9. Krahel A, Hernik A, Dmitrzak-Weglarz M, Paszynska E. Saliva as Diagnostic Material and Current Methods of Collection from Oral Cavity. *Clin Lab.* 2022 Oct 1;68(10).
10. Fey JMH, Bikker FJ, Hesse D. Saliva Collection Methods Among Children and Adolescents: A Scoping Review. *Mol Diagn Ther.* 2024;28(1):15-26.
11. Babiuch K, Kuśnierz-Cabala B, Kęsek B, Okoń K, Darczuk D, Chomyszyn-Gajewska M. Evaluation of Proinflammatory, NF-kappaB Dependent Cytokines: IL-1α, IL-6, IL-8, and TNF-α in Tissue Specimens and Saliva of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders. *J Clin Med.* 2020; 21;9(3):867.
12. Rhodus NL, Ho V, Miller CS, Myers S, Ondrey F. NF-kappaB dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detect Prev.* 2005;29(1):42-5.
13. Ferrari, E.; Pezzi, M.E.; Cassi, D.; Pertinhez, T.A.; Spisni, A.; Meleti, M. Salivary Cytokines as Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6795.
14. Gau V, Wong D. Oral fluid nanosensor test (OFNASET) with advanced electrochemical-based molecular analysis platform. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 401-410.
15. Iglesias-Velázquez Ó, López-Pintor RM, González-Serrano J, Casañas E, Torres J, Hernández G. Salivary LDH in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;

28(1):44-56.

16. Peisker A, Raschke GF, Fahmy MD, Guentsch A, Roshanghias K, Hennings J, Schultze-Mosgau S. Salivary MMP-9 in the detection of oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017; 1;22 (3):e270-5.
17. Kattan-Rodríguez JE, Salgado-Chavarría F, Jacinto-Alemán LF. The Warburg effect and its influence on oral carcinogenesis: a literature review. *Rev ADM*. 2025;82(4):232-238.
18. 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 Dec 10;10:1476.