



ENFOQUE DE PROTEÓMICA PARA BIOMARCADORES EN SALIVA PARA DIAGNÓSTICO DE LA PERIODONTITIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Jaime Plazas-Román¹ , Jonathan Harris-Ricardo² ,
Victor Simancas-Escorcía³ , Antonio Díaz-Caballero⁴ 

1. Odontólogo Universidad de Cartagena. MSc en Bioinformática Universidad Tecnológica de Bolívar. Especialista en Odontopediatría y Ortopedia maxilar Universidad de Cartagena. Docente Universidad de Cartagena. Docente de Universidad del Sinú, Cartagena. Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez.

2. Odontólogo, Msc. Microbiología Molecular, Especialista en Estomatología y Cirugía Oral. Docente Universidad de Cartagena, Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia.

3. Odontólogo Universidad de Cartagena. PhD en Fisiología y patología. Investigador grupo GISACC. Programa de Odontología. Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia

4. Odontólogo Universidad de Cartagena. Ph.D. en Ciencias Biomédicas. Especialista en Periodoncia, Pontificia Universidad Javeriana. Magister en Educación, Universidad Del Norte. Profesor Universidad de Cartagena. Líder del grupo de investigación GITOU.



EMAIL: jplazasr@unicartagena.edu.co

CORRESPONDENCIA: Jaime Plazas-Román. Zaragocilla Campus de la salud. Cartagena de Indias, Colombia

Aporte de cada uno de los autores:

JP-R: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

JH-R: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

VS-E: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

VS-E: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

AD-C: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

RESUMEN

Introducción: La periodontitis, una enfermedad inflamatoria crónica con efectos sistémicos, requiere detección temprana. Esta revisión sistemática exploró biomarcadores salivales proteómicos para su diagnóstico. **Metodología:** Siguiendo las pautas PRISMA, se analizaron 25 estudios (2006-2023) que utilizaron técnicas como ELISA para identificar moléculas relacionadas con la inflamación y degradación tisular oral. **Resultados:** Los biomarcadores más relevantes incluyeron MMP-8, IL-1 β , RANKL, OPG, suPAR e IL-17. La mayoría de los estudios mostraron una mayor prevalencia de periodontitis sobre salud periodontal y gingivitis, destacando la importancia de considerar múltiples factores en la evaluación periodontal. ELISA fue la técnica predominante, aunque se emplearon otros



métodos según los objetivos específicos. **Conclusión:** Los biomarcadores IL-1 β , IL-17, MMP-8, OPG, RANKL e IL-6 son cruciales para el diagnóstico de enfermedades periodontales, reflejando inflamación y daño tisular. Se recomienda su uso en conjunto con datos clínicos y radiográficos para un diagnóstico más preciso. Esta investigación destaca el potencial de la salivómica en el diagnóstico y tratamiento personalizado de la periodontitis, aunque persisten desafíos técnicos en la implementación de estas tecnologías emergentes.

PALABRAS CLAVE: Periodontitis; Biomarcadores; Saliva; Proteómica; Diagnóstico; Revisión Sistemática.

PROTEOMIC APPROACH FOR SALIVARY BIOMARKERS IN PERIODONTITIS DIAGNOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis, a chronic inflammatory disease with systemic effects, requires early detection. This systematic review explored salivary proteomic biomarkers for its diagnosis. **Methodology:** Following PRISMA guidelines, twenty-five studies (2006-2023) were analyzed, using techniques like ELISA to identify molecules related to oral inflammation and tissue degradation. **Results:** The most relevant biomarkers included MMP-8, IL-1 β , RANKL, OPG, suPAR, and IL-17. Most studies showed a higher prevalence



of periodontitis over periodontal health and gingivitis, highlighting the importance of considering multiple factors in periodontal assessment. ELISA was the predominant technique, although other methods were employed depending on specific objectives.

Conclusion: Biomarkers IL-1 β , IL-17, MMP-8, OPG, RANKL, and IL-6 are crucial for diagnosing periodontal diseases, reflecting inflammation and tissue damage. Their use is recommended in conjunction with clinical and radiographic data for more accurate diagnosis. This research highlights the potential of salivomics in the diagnosis and personalized treatment of periodontitis, although technical challenges persist in implementing these emerging technologies. The study emphasizes the complementary role of biomarker detection in diagnosis and monitoring of periodontal diseases.

KEYWORDS: Periodontitis; Biomarkers; Saliva; Proteomics; Diagnosis; Systematic Review.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica importante inducida por infecciones, que es causada por una respuesta inflamatoria asociada con y resultante de una interacción

desequilibrada entre el huésped y el microbioma periodontal ^{1,2}. La periodontitis se clasifica según la gravedad y complejidad de la enfermedad y su manejo (etapa de la periodontitis), con evaluación del riesgo de progresión



de la enfermedad ³. La periodontitis no solo conduce a la destrucción local de los tejidos en las estructuras de soporte dental (periodonto), sino que también se asocia con varias enfermedades sistémicas, como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares ¹. La periodontitis, una de las enfermedades inflamatorias crónicas más comunes, es desencadenada por una infección bacteriana y un desequilibrio inmunitario subsiguiente, lo que conduce a la pérdida de dientes y tejidos de soporte. Además, está estrechamente relacionada con otras enfermedades sistémicas graves, como el cáncer, la diabetes, la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer ^{4,5}. La periodontitis a menudo no se diagnostica en sus etapas iniciales, lo que puede llevar a un daño permanente de los tejidos

debido a la falta de síntomas evidentes. Esto resalta la importancia de la detección temprana y el tratamiento oportuno para evitar complicaciones a largo plazo.^{6,7}. La detección temprana y el seguimiento de individuos susceptibles evitan costos de tratamiento de la periodontitis a nivel poblacional. Las lesiones superficiales permiten opciones menos invasivas. Los biomarcadores salivales y las nuevas tecnologías mejoran el diagnóstico temprano en etapa I, especialmente en entornos dentales generales.⁶.

Los biomarcadores más comunes de la periodontitis en fluidos orales, como el fluido gingival crevicular y la saliva, son la metaloproteinasa de matriz-8 (MMP-8) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), una citocina proinflamatoria. Estos biomarcadores muestran niveles



significativamente elevados en casos de periodontitis en comparación con individuos sanos, y su variación está relacionada con la progresión y el tratamiento del daño periodontal.⁸. La detección simultánea de múltiples biomarcadores es más factible y proporciona información más completa sobre el desarrollo de enfermedades en diferentes etapas. Existe una amplia evidencia que respalda esta idea, sugiriendo que la combinación de biomarcadores ofrece un diagnóstico más efectivo que los biomarcadores individuales⁹.

El uso de saliva para el diagnóstico de periodontitis es más sencillo, no invasivo y menos susceptible a la contaminación sanguínea que el fluido gingival crevicular. El análisis de las

concentraciones de IL-1 β y MMP-8 en la saliva es fundamental para un diagnóstico preciso y seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, la detección de combinaciones de biomarcadores en la saliva con alta sensibilidad y especificidad aún presenta desafíos significativos.¹⁰.

La saliva total es un fluido biológico que resulta de la secreción de las glándulas salivales principales y menores, el fluido gingival, las secreciones bronquiales y nasales expectoradas, bacterias, virus, hongos y sus productos, células epiteliales desprendidas y otros componentes celulares¹¹. Por lo tanto, la saliva es una fuente de biomarcadores que también se comparten con la sangre: hormonas, anticuerpos, factores de

crecimiento, enzimas, microbios y sus productos^{12,13}.

Los biomarcadores salivales están asociados con las tres principales alteraciones fisiológicas de la periodontitis, a saber, la inflamación inducida por la infección, la degradación de la matriz extracelular que conduce a la inflamación y degradación del ligamento periodontal y del hueso alveolar^{14,15}. Los mediadores inflamatorios, incluyendo proteínas y enzimas, derivados del tejido oral y las bacterias orales, pueden ser posibles biomarcadores salivales para el diagnóstico de la enfermedad periodontal¹⁶. En el tejido periodontal inflamado, las células residentes (células epiteliales, fibroblastos) y los neutrófilos secretan citocinas como parte de la respuesta innata¹⁷. El IL-1b salival es un

biomarcador periodontal importante; sin embargo, no se ha observado una relación entre la periodontitis y los niveles de IL-6 salival o factor de necrosis tumoral- α ¹⁸. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) derivadas del huésped, responsables de la degradación de la matriz extracelular, también se correlacionan con la periodontitis¹⁶. En particular, la MMP-8 es una colagenasa de los neutrófilos con potencial como biomarcador para la destrucción periodontal¹⁸. El análisis proteómico permite la detección imparcial de proteínas salivales, pero su sensibilidad y recuperación presentan desafíos para un análisis completo¹⁹. Se anticipa que las nuevas tecnologías aborden los desafíos y mejoren la identificación de proteínas relevantes. La salivómica, que analiza biomoléculas en



la saliva, como transcritos, proteínas y metabolitos, muestra prometedores avances en diagnósticos personalizados mediante medicina personalizada o parches genómicos. Estas tecnologías tienen el potencial de brindar información más precisa y específica para el diagnóstico y tratamiento de la periodontitis.^{20,21} El desarrollo de la bioinformática facilitará la integración con otros métodos analíticos como la transcriptómica y la metabolómica²². Algunos recursos importantes en este campo incluyen la Base de Conocimientos de Salivómica (SKB) y la Base de Conocimientos de Proteómica Salival²⁰. A pesar de los avances en la tecnología basada en saliva para el diagnóstico de la periodontitis, existen desafíos científicos, clínicos y técnicos

que deben superarse. Es necesario establecer métodos confiables de recolección de saliva, considerando factores como el flujo salival, la estimulación, la inflamación de las encías y los ritmos circadianos. Los protocolos de irrigación oral ofrecen ventajas al recolectar fluido de todas las bolsas periodontales, lo que refleja la actividad de la enfermedad en toda la cavidad oral²³.

El objetivo de la investigación es realizar una revisión sistemática de la literatura del estado de arte de los biomarcadores basados en la proteómica para el diagnóstico de la periodontitis los cuales sean detectables en saliva.



MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó revisión sistemática de literatura para analizar la proteómica en biomarcadores en saliva para diagnóstico de la periodontitis, los cuales permitirán generar información precisa y concluyente sobre los marcadores estudiados.

Protocolo

La revisión se basó en las recomendaciones PRISMA [Elementos de notificación preferidos para revisión sistemática y metanálisis]²⁴, la pregunta de revisión fue: ¿Cuáles biomarcadores basados en la proteómica son detectables en la saliva para el diagnóstico de la periodontitis?

Elegibilidad

Se empleó la estrategia PICO.

P- Participantes: pacientes con periodontitis

I- Intervención: estudio de proteínas salivales

C- Comparación: biomarcadores salivales detectables basados en proteínas en la periodontitis

O- Resultados: diferencias en la expresión de proteínas salivales como biomarcador en la periodontitis.

Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de literatura a través de las bases de datos: Pubmed/Medline, ScienceDirect, Scopus, Ebscohost y Clinicalkey, con artículos publicados desde 2006 hasta Mayo de



2023, los términos de búsqueda incluían diferentes permutaciones de: periodontitis OR periodontal disease OR proteomics AND salivary protein OR proteomics biomarker OR salivary biomarker OR protein expression.

Criterios de inclusión

Artículos publicados en inglés, texto completo, estudios in vivo, ensayos clínicos aleatorios y no aleatorios, estudios comparativos y estudios clínicos longitudinales, con información referente a marcadores basados en proteínas salivales cuantificados.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos de revisión, los estudios experimentales de un solo brazo, los comentarios, las series de casos, las cartas al editor y estudios in vitro o en animales

Proceso de recopilación de datos

La investigación fue realizada por tres observadores y un cuarto observador que actuó como independiente en caso de discrepancias. Se leyeron el título y el resumen de los artículos recuperados, luego se examinó el texto completo de todos los estudios elegibles y se tomó una decisión con respecto a la inclusión del estudio.



Los datos se extrajeron con un formulario estandarizado y probado en una prueba piloto, el formulario incluía siguientes datos: autores, año de publicación, objetivo, biomarcador proteico salival, tipo de estudio, tamaño de la muestra y metodología.

Evaluación de la calidad de los estudios y riesgo de sesgos

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron con la herramienta Risk of Bias in Nonrandomized Studies of Interventions [ROBINS-I] ²⁵. La interpretación de la evaluación del riesgo de sesgo se evaluó como bajo, moderado, grave y crítico. Dos investigadores evaluaron la calidad de la literatura y leyeron de forma independiente el texto

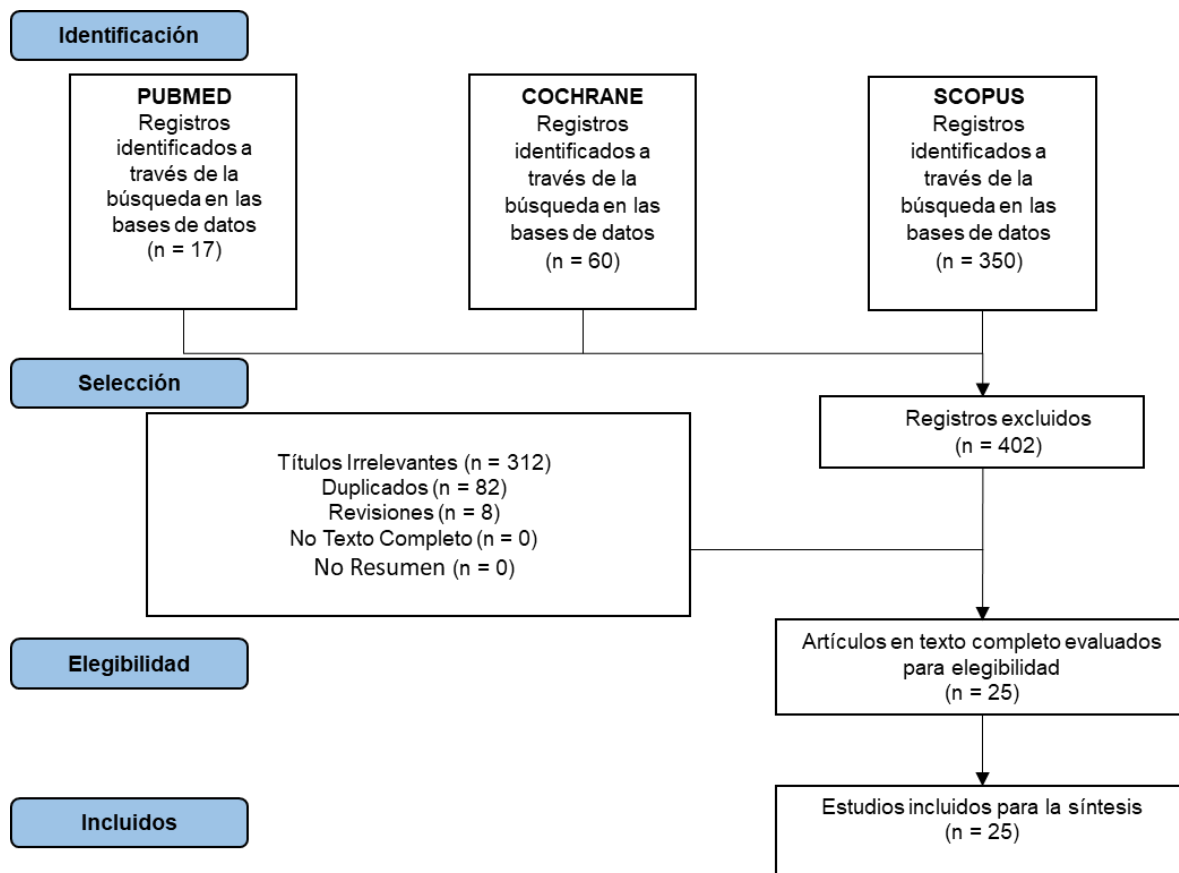
original, en caso de discrepancia, un tercero actuó como mediador, se discutieron las diferencias en los puntajes de evaluación para llegar a un puntaje de consenso final acordado.

RESULTADOS

Se realizaron búsquedas en varias bases de datos en Junio 2023, incluyendo PubMed, SCOPUS y COCHRANE. Se identificaron un total de 17 registros en PubMed, 60 en COCHRANE y 350 en SCOPUS; Para un total de 427 artículos encontrados en las bases de datos anteriormente descritas. Se excluyen 402 artículos así: Título Irrelevante (312). Duplicados (82). Revisiones (8). Texto No Completo (0). No Resumen (0)

Finalmente, se incluyeron 25 estudios para la síntesis.

Figura 1. Diagrama de flujo (formato PRISMA) del proceso de búsqueda y selección.



Se revisaron 25 artículos (2006-2023) que cumplían criterios. Entre ellos, uno era

prospectivo, uno transversal analítico, tres observacionales transversales, uno

descriptivo transversal, un ensayo clínico no aleatorizado y 18 observacionales. El análisis de biomarcadores individuales reveló varias moléculas relacionadas con inflamación, respuesta inmune y degradación tisular oral. Se encontraron varios biomarcadores en los estudios,

siendo MMP-8 el más común (4 estudios), seguido por IL-1 β (2 estudios) y RANKL y OPG (2 estudios). Otros biomarcadores se investigaron en diferentes estudios con frecuencias variadas. (Tabla 1).

Tabla1. Características de los estudios incluidos en la revisión

<i>Autor y año</i>	<i>Estudio</i>	<i>Biomarcador</i>	<i>Población</i>	<i>Técnica Usada</i>	<i>Conclusión</i>
<i>Umezudike, K.A. et al (2022)²⁶</i>	EOA	MMP-8	n: 189 Control: 59 Gingivitis: 63 Periodontitis: 67	IFMA y ELISA	IFMA y ELISA distinguen salud periodontal, gingivitis y periodontitis por MMP-8 salival.
<i>Al-Musawi, M. et al. (2023)²⁷</i>	EOACC	interleucina-1 beta (IL-1 β)	n: 90 Control: 10 Gingivitis: 20 Periodontitis etapa I: 20 Periodontitis etapa II: 20 Periodontitis etapa III: 20	ELISA	IL-1 β como biomarcador salival diferencia periodonto sano de no saludable, limitaciones presentes.
<i>Teodorescu, A.C. et al (2019)²⁸</i>	EOACT	RANKL y OPG	n: 41 Periodontitis agresiva generalizada: 19 Periodontitis crónica severa: 18 Control: 4	ELISA	Periodontitis agresiva y crónica severa: altos niveles RANKL, relación RANKL/OPG incrementada.
<i>Ochanji AA et al (2017)²⁹</i>	EOA	RANKL y OPG	n: 41 Periodontitis Agresiva Generalizada: 19 Periodontitis Crónica	ELISA	Asociación significativa: niveles salivales RANKL y OPG con estado periodontal.

			Severa: 18 Control: 4		
<i>Pavithra, A.S. et al (2021)³⁰</i>	EOACC	proteína C-reactiva	n: 21 Periodontitis leve: 7 Periodontitis moderada: 7 Periodontitis grave: 7	Aglutinación con látex	Correlación positiva: niveles PCR y gravedad periodontitis. Estudio revela diferencias significativas.
<i>El-Patal MA et al (2022)³¹</i>	EOACT	suPAR	n: 90 Control: 20 sujetos sanos. Grupo de gingivitis: 70 pacientes con gingivitis	ELISA	Niveles salivales suPAR elevados en gingivitis. Correlación con gravedad periodontal. Demostrado.
<i>Abdullameer, M.A et al (2023)³²</i>	EOA	(IL)-17, RANKL y OPG	n: 90 Periodontitis: 50 Gingivitis: 25 Control: 15	ELISA	Biomarcadores salivales: alta sensibilidad y especificidad para detección gingivitis y periodontitis. Utilidad diagnóstica y monitoreo.
<i>Öztürk, V.Ö. Et al (2021)³³</i>	EOACC	MMP-8	n: 80 Periodontitis etapa III: 18 Periodontitis etapa IV:19 Gingivitis: 21 Control: 22	Prueba inmunotest de flujo lateral de MMP-8 e IFMA	MMP-8: complemento eficaz en diagnóstico y monitoreo periodontal precoz.
<i>Zhang, Y. et al (2021)³⁴</i>	EOACT	(IL)-1 β , MMP-8, (ICTP), piridinolina y Porphyromonas gingivalis (Pg)	n: 80 Periodontitis: 31 Gingivitis: 24 Periodonto clínicamente Control: 25	ELISA y qPCR	diagnóstico significativo en enfermedad periodontal. Sensibilidad y especificidad altas.
<i>Nisha, K.J et al (2019)³⁵</i>	EOA	miR-143-3p	n: 32 Grupo de periodontitis crónica: 16 Control: 16	qRT-PCR	miARNs salivales como biomarcadores, en periodontitis crónica. miR-143-3p sobreexpresado, gen K-RAS implicado.
<i>Lokhande, R.V. et al (2019)³⁶</i>	EOACC	IL-21	n: 100 Periodontitis Crónica: 50 Control: 50	ELISA	IL-21 alta en periodontitis crónica, correlaciona con destrucción periodontal. Biomarcador diagnóstico.
<i>Nisha, K.J. et al (2018)³⁷</i>	EOACT	MIP-1 α y MCP-1	n: 75 Gingivitis: 25 Periodontitis crónica generalizada: 25 Control: 25	ELISA	Aumento significativo en MIP-1 α y MCP-1 con gravedad periodontal. Biomarcadores prometedores para discriminación.
<i>Hartenbach, F.A.R.R. et al (2020)³⁸</i>	EOA	proteína ácida rica en prolina, fosfoproteína, regulada por andrógenos, histatina-1, unión ácidos grasos, tiorredoxina y cistatina-SA	n: 40 Periodontitis crónica: 30 Control: 10	espectrometría de masas	Proteínas salivales identificadas en periodontitis crónica, correlacionadas con pérdida y inflamación.

<i>Demirci, M.B. et al (2023)³⁹</i>	EOACC	(BPI) y la interleucina-1beta (IL-1β)	n: 100 Periodontitis: 50 Control: 50	ELISA	Niveles altos de BPI en saliva en periodontitis, correlación con inflamación. Biomarcador potencial.
<i>Reddahi, S. et al (2022)⁴⁰</i>	EOACT	IL-1β, IL-6, MMP-8 e IL-10	n: 40 Periodontitis: 30 Control: 10	ELISA	IL-1β e IL-6 altas en periodontitis. Posibles herramientas diagnósticas.
<i>Miller CS et al (2006)⁴¹</i>	EOA	MMP-8 e IL-1beta	n: 57 Periodontitis moderada a grave: 28 Control: 29	ELISA	Concentraciones elevadas de IL-1β e IL-6 en periodontitis. Potenciales herramientas diagnósticas.
<i>Kazem, N.M et al (2023)⁴¹</i>	EOACC	E-cadherin salival	n: 98 Periodontitis: 63 Control: 35	ELISA	E-cadherina salival: alta sensibilidad y especificidad en diferenciar periodontitis de salud.
<i>Fahmi, M.Q.M et al (2019)⁴²</i>	EOACT	IL-17	n: 48 Periodontitis: 24 Control: 24	ELISA	Niveles de IL-17 en saliva: posible factor predictivo y diagnóstico periodontitis.
<i>Jawzali, J.I. (2018)⁴³</i>	EOA	IL-6 y ácido siálico	n: 60 Periodontitis: 40 Control: 20	ELISA	Ácido siálico salival e IL-6: biomarcadores de periodontitis. IL-6 indica papel pleiotrópico.
<i>Khan, S.U. et al (2022)⁴⁴</i>	EOACC	irisina salival	n: 40 Periodontitis: 20 Control: 20	ELISA	Niveles de irisina salival aumentan en periodontitis crónica. Potencial biomarcador.
<i>Turkmen, E. et al (2023)⁴⁵</i>	EOACT	irisina e IL-6	n: 40 Periodontitis: 20 Control: 20	ELISA	Niveles de irisina e IL-6 salivales más altos en periodontitis que en grupo control.
<i>Vahabi, S et al (2020)⁴⁶</i>	EOA	IL-17 e IL-18	n: 40 Periodontitis Crónica: 20 Control: 20	ELISA	Limitaciones consideradas: IL-18 salival elevada en periodontitis, posible biomarcador.
<i>Kim, J.-Y. et al (2021)⁴⁷</i>	EOACC	IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-8, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1α y TNF-α	n: 33 Periodontitis: 21 Control: 12	Luminex	IL-1β elevada en sangrado gingival, IL-1α en enfermedad periodontal. Asociación significativa.
<i>Al-Ghurabi, B.H. (2021)⁴⁸</i>	EOACT	sTLR2	n: 40 Gingivitis: 20 Control: 20	ELISA	Hallazgos: nivel más alto de sTLR2 salival en gingivitis vs. control.
<i>Bostanci, N. et al (2021)⁴⁹</i>	EOA	MMP-8, MMP-9 y TIMP-1	n: 127 Periodontitis: 60 Gingivitis: 31 Control: 36	ELISA	Combinación de biomarcadores salivales: alta precisión para distinguir gingivitis, periodontitis, salud bucal.

Esta revisión sistemática analizó 25 estudios publicados entre 2006 y 2023,

enfocados en biomarcadores salivales para el diagnóstico de periodontitis. Los hallazgos clave son:

1. Distribución de participantes:

- 15 estudios incluyeron 1,262 participantes en total.
- Se observó una mayor frecuencia de periodontitis que de salud periodontal y gingivitis.
- Los estudios incluyeron participantes con diversos grados de enfermedad, desde leve hasta grave, junto con sujetos periodontalmente sanos y controles.
- Esta variabilidad subraya la importancia de considerar múltiples factores en la evaluación del estado periodontal.

2. Técnicas de análisis:

- ELISA fue el método predominante, utilizado en 15 de 23 estudios.
- Otras técnicas incluyeron IFMA, qPCR, y pruebas inmunoenzimáticas multiplexadas (Luminex).
- La elección de la técnica dependió de los biomarcadores estudiados y los objetivos específicos de cada investigación.

3. Biomarcadores principales:

- MMP-8, IL-1 β , RANKL, OPG, IL-6 e IL-17 fueron los más estudiados.
- Estos mostraron niveles consistentemente elevados en pacientes con periodontitis

comparados con gingivitis o salud periodontal.

4. Hallazgos específicos:

- MMP-8: Umezudike et al. (2022) demostraron su eficacia para distinguir entre salud periodontal, gingivitis y periodontitis.
- IL-1 β : Al-Musawi et al. (2023) encontraron su potencial para diferenciar entre periodonto sano y no saludable.
- RANKL/OPG: Teodorescu et al. (2019) y Ochanji et al. (2017) observaron una relación incrementada en periodontitis agresiva y crónica severa.
- Irisina: Khan et al. (2022) y Turkmen et al. (2023) observaron

niveles aumentados en periodontitis crónica.

- BPI (proteína bactericida/incrementadora de la permeabilidad): Demirci et al. (2023) la propusieron como un biomarcador potencial.

5. Correlación con la gravedad de la enfermedad:

- Los niveles de estos biomarcadores se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad periodontal.
- Actúan como indicadores de inflamación y daño tisular.

6. **Combinaciones de biomarcadores:**

- Zhang et al. (2021) y Bostanci et al. (2021) sugirieron que combinar múltiples biomarcadores puede mejorar significativamente la precisión diagnóstica.
- La combinación ofrece alta precisión para diferenciar entre salud, gingivitis y periodontitis.

7. **Nuevos biomarcadores potenciales:**

- Hartenbach et al. (2020) identificaron proteínas salivales como la proteína ácida rica en prolina y la histatina-1 como posibles nuevos biomarcadores.
- El-Patal et al. (2022) observaron niveles elevados de suPAR en

gingivitis, correlacionados con la gravedad periodontal.

8. **Limitaciones:**

- Varios estudios mencionaron limitaciones en el tamaño de la muestra.
- Se destacó la necesidad de más investigación para validar los resultados en poblaciones más amplias y diversas.

9. **Potencial diagnóstico:**

- La mayoría de los estudios concluyeron que los biomarcadores salivales tienen potencial como herramientas diagnósticas complementarias para la periodontitis.
- Se enfatizó su utilidad en la detección temprana y el monitoreo

de la progresión de la enfermedad periodontal.

Evaluación de la calidad de los estudios y riesgo de sesgos

Los estudios evaluados presentan en su mayoría un bajo riesgo de sesgo, con algunas preocupaciones en ciertos aspectos en algunos casos. Se observa una consistencia general en la baja probabilidad de sesgo en el proceso de

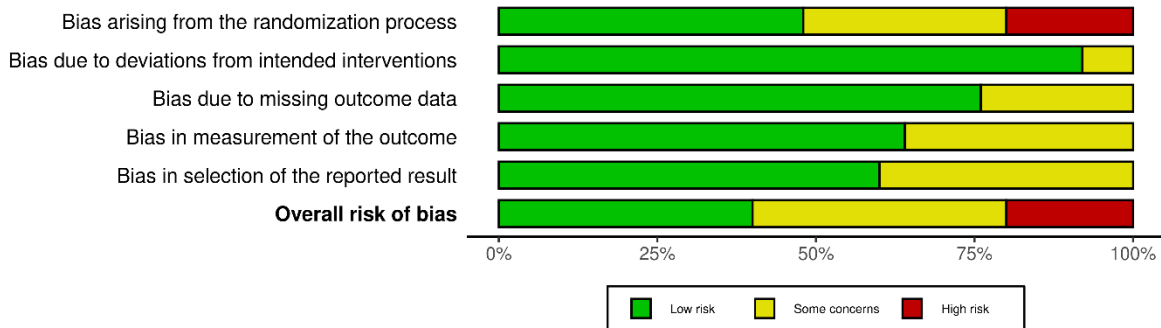
aleatorización, desviaciones de las intervenciones planeadas, falta de datos de resultado, medición del resultado y selección del resultado reportado. Sin embargo, algunos estudios muestran algunas preocupaciones en estos aspectos, lo que sugiere una necesidad de mayor atención en la planificación y ejecución de los estudios (Figura 2).

Figura 2. Evaluación de la calidad de los estudios y riesgo de sesgos

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Estudio 1	+	+	+	+	+	+
	Estudio 2	-	+	-	+	-	-
	Estudio 3	+	+	+	+	+	+
	Estudio 4	+	+	+	+	+	+
	Estudio 5	-	+	+	-	+	-
	Estudio 6	+	+	+	+	+	+
	Estudio 7	+	+	+	+	+	+
	Estudio 8	+	+	+	+	+	+
	Estudio 9	+	+	+	+	+	+
	Estudio 10	+	+	+	+	+	+
	Estudio 11	-	+	+	+	+	+
	Estudio 12	+	+	+	+	+	+
	Estudio 13	+	-	-	-	-	-
	Estudio 14	-	+	-	+	-	-
	Estudio 15	-	+	-	+	-	-
	Estudio 16	-	-	+	+	-	-
	Estudio 17	-	+	-	+	-	-
	Estudio 18	-	+	-	+	-	-
	Estudio 19	+	+	+	-	+	-
	Estudio 20	+	+	+	-	+	-
	Estudio 21	X	+	+	-	-	X
	Estudio 22	X	+	+	-	-	X
	Estudio 23	X	+	+	-	-	X
	Estudio 24	X	+	+	-	+	X
	Estudio 25	X	+	+	-	+	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low



DISCUSIÓN

Los biomarcadores salivales desempeñan un papel crucial en la detección, diagnóstico y seguimiento de las enfermedades periodontales. La presencia de marcadores como MMP-8, RANKL, IL-1 β , irisina, BPI, IL-6, IL-17 y otros refleja la actividad inflamatoria y el daño tisular asociado con la periodontitis. Estos biomarcadores muestran una correlación significativa con la gravedad de la enfermedad periodontal y pueden diferenciar entre salud, gingivitis y

periodontitis con alta precisión. La detección temprana de estos biomarcadores en la saliva ofrece una oportunidad para intervenciones preventivas y terapéuticas eficaces, mejorando así el manejo clínico de las enfermedades periodontales.^{34,40,50}

Arroyo y cols (2022) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó biomarcadores proteicos salivales para el diagnóstico de enfermedades periodontales. Identificaron a IL-1 β como distintivo para diferenciar periodontitis de



gingivitis, y a ICTP y PGE2 para distinguir periodontitis de pacientes de control. Estos resultados resaltan la utilidad clínica de estos biomarcadores en la detección y diagnóstico tempranos de condiciones periodontales, así como su potencial para mejorar el manejo clínico y desarrollar terapias preventivas y curativas.⁵¹ Ali Alftaikhah y cols (2023) Examinaron en su revisión el panorama cambiante de biomarcadores salivales en la enfermedad periodontal. Destacando el potencial diagnóstico y pronóstico de varios marcadores como CD9, CD81, suPAR, galectina-1, MMP-9, S100A8, LDH, AST y citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α). Estos biomarcadores ofrecen valiosas perspectivas en la detección temprana, evaluación de gravedad y planificación

del tratamiento. Su naturaleza no invasiva y facilidad de recolección hacen de ellos herramientas atractivas para clínicos e investigadores. A pesar de los desafíos, su integración y estandarización en la práctica clínica son fundamentales para aprovechar plenamente su potencial en la atención de la salud oral.⁵⁰

Hu y cols (2023) Este estudio realizó una revisión sistemática de la literatura con el propósito de clarificar el papel de la proteómica en la identificación de biomarcadores salivales para la periodontitis. Se examinaron las implicaciones de las proteínas marcadoras identificadas, centrándose en su potencial en el diagnóstico y la patogénesis de la periodontitis, así como en su utilidad como posibles objetivos terapéuticos.



Aunque todavía en sus etapas iniciales, la detección de biomarcadores salivales para la enfermedad periodontal mediante proteómica y espectrometría de masas muestra perspectivas prometedoras. Es necesario realizar más estudios en este ámbito para descubrir, identificar y validar moléculas indicadoras de la salud/enfermedad periodontal.⁵²

Con respecto a nuestro estudio, la proteómica basada en espectrometría de masas ofrece una metodología más avanzada y amplia en comparación con las técnicas de ELISA e IFMA (inmunofluorescencia microscópica indirecta). Mientras que ELISA e IFMA se enfocan en la detección de biomarcadores específicos predefinidos, la proteómica emplea un enfoque no

dirigido para identificar un amplio espectro de proteínas presentes en la saliva. Esto facilita la identificación de nuevos biomarcadores y una mejor comprensión de la complejidad de la enfermedad periodontal. Sin embargo, los métodos basados en ELISA e IFMA son más establecidos, rápidos y fáciles de implementar en la práctica clínica, lo que puede resultar ventajoso en determinados contextos.

CONCLUSION

Los biomarcadores IL-1 β , IL-17, MMP-8, OPG, RANKL e IL-6 son valiosos en el diagnóstico de enfermedades periodontales. Estos marcadores reflejan la presencia de inflamación, el daño tisular y la reabsorción ósea. Su detección puede proporcionar información adicional

para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad periodontal, ayudando en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, se recomienda utilizarlos en combinación con otros datos clínicos y radiográficos para obtener un diagnóstico completo y preciso.

REFERENCIAS

1. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* julio de 2021;21(7):426-40.

2. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicine* [Internet]. octubre de 2022 [citado 12 de marzo de 2024];10(10):2659. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2227-9059/10/10/2659>

3. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* junio de 2018;45 Suppl 20:S1-8.

4. Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM, Wen YF. Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990–2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2021 [citado 1 de mayo de 2023];48(9):1165-88. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.13506>

5. Oral diseases: a global public health challenge. *The Lancet* [Internet]. 20 de julio de 2019 [citado 1 de mayo de 2023];394(10194):249-60. Disponible en: <https://sciencedirect.unicartagenaprox.y.elogim.com/science/article/abs/pii/S0140673619311468>

6. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol [Internet]. 2018 [citado 10 de noviembre de 2022];89(S1):S159-72.

Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/JPER.18-0006>

7. Hung M, Kelly R, Mohajeri A, Reese L, Badawi S, Frost C, et al. Factors Associated with Periodontitis in Younger Individuals: A Scoping Review. J Clin Med [Internet]. 10 de octubre de 2023 [citado 12 de marzo de 2024];12(20):6442. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10607667/>

8. 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 [Internet]. 2020 [citado 1 de mayo de 2023];47(1):2-18. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.13202>

9. Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. J Clin Periodontol [Internet]. 2020 [citado 1 de mayo de 2023];47(3):289-308. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.13218>

10. Integrated dual-channel electrochemical immunosensor for early diagnosis and monitoring of periodontitis by detecting multiple biomarkers in saliva. Anal Chim Acta [Internet]. 22 de marzo de 2023 [citado 1 de mayo de 2023];1247:340878. Disponible en: <https://sciencedirect.unicartagenaprox.y.elogim.com/science/article/pii/S0003267023000995>

11. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol. 2002;13(2):197-212.



12. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2016;6(1):66-75.
13. Rathnayake N, Gieselmann DR, Heikkinen AM, Tervahartiala T, Sorsa T. Salivary Diagnostics-Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. *Diagn Basel Switz.* 20 de enero de 2017;7(1):7.
14. Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontol 2000 [Internet].* 2016 [citado 7 de junio de 2023];70(1):26-37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12103>
15. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol [Internet].* 27 de octubre de 2021 [citado 12 de marzo de 2024];12:709438. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8578868/>
16. Liukkonen J, Gürsoy UK, Könönen E, Gürsoy M, Metso J, Salminen A, et al. Salivary biomarkers in association with periodontal parameters and the periodontitis risk haplotype. *Innate Immun [Internet].* octubre de 2018 [citado 7 de junio de 2023];24(7):439-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830876/>
17. Hasan F, Ikram R, Simjee SU, Iftakhar K, Asadullah K, Usman M. The effects of aspirin gel and mouthwash on levels of salivary biomarkers PGE2, TNF-a and nitric oxide in patients with periodontal diseases. *Pak J Pharm Sci.* septiembre de 2019;32(5):2019-23.
18. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *Chin J Dent Res Off J Sci Sect Chin Stomatol Assoc CSA.* 2017;20(1):43-51.
19. Katsani KR, Sakellari D. Saliva proteomics updates in biomedicine. *J Biol Res-Thessalon [Internet].* 12 de

diciembre de 2019 [citado 7 de junio de 2023];26(1):17. Disponible en:

<https://doi.org/10.1186/s40709-019-0109-7>

20. Shah S. Salivaomics: The current scenario. J Oral Maxillofac Pathol JOMFP. 2018;22(3):375-81.

21. Aro K, Kaczor-Urbanowicz K, Carreras-Presas CM. Salivaomics in oral cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. abril de 2019;27(2):91-7.

22. Wang E, Cho WCS, Wong SCC, Liu S. Disease Biomarkers for Precision Medicine: Challenges and Future Opportunities. Genomics Proteomics Bioinformatics [Internet]. abril de 2017 [citado 7 de junio de 2023];15(2):57-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5414969/>

23. Francesca G. Bellagambi, Tommaso Lomonaco, Pietro Salvo, Federico Vivaldi, Marie Hangouët, Silvia Ghimenti, et al. Saliva sampling: Methods and devices. An

overview. Trends Anal Chem. 2020;124:115781-.

24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 15 de marzo de 2024];74(9):790-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>

25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ [Internet]. 12 de octubre de 2016 [citado 15 de marzo de 2024];355:i4919. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>

26. Umezudike KA, Lähteenmäki H, Räisänen IT, Taylor JJ, Preshaw PM, Bissett SM, et al. Ability of matrix metalloproteinase-8 biosensor, IFMA, and ELISA immunoassays to

differentiate between periodontal health, gingivitis, and periodontitis. J Periodontal Res [Internet]. junio de 2022 [citado 12 de marzo de 2024];57(3):558-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9311725/>

27. Al-Musawi MA, Ali OH. Assessment of Salivary Interleukin-1 β Levels in Patients with Gingivitis and Periodontitis: An Analytical Cross-Sectional Study. Dent Hypotheses [Internet]. marzo de 2023 [citado 12 de marzo de 2024];14(1):3. Disponible en: https://journals.lww.com/dhyp/fulltext/2023/14010/assessment_of_salivary_interleukin_1_levels_in.2.aspx

28. Teodorescu AC, Martu I, Teslaru S, Kappenberg-Nitescu DC, Goriuc A, Luchian I, et al. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. J Immunol Res [Internet]. 28 de abril de 2019 [citado 12 de marzo de 2024];2019:e6195258. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/6195258/>

29. Ochanji AA, Matu NK, Mulli TK. Association of salivary RANKL and osteoprotegerin levels with periodontal health. Clin Exp Dent Res. abril de 2017;3(2):45-50.

30. Rajasekar A. Correlation Of C - Reactive Protein With The Severity Of Periodontitis. Int J Dent Oral Sci. 23 de septiembre de 2021;8:4593-6.

31. El-Patal MAE, Khalil MA, Shipl W, Barakat I, Youssef EMI, El Attar S, et al. Detection of soluble urokinase type plasminogen activator receptors in children with gingivitis and normal subjects. BMC Oral Health. 3 de octubre de 2022;22(1):436.

32. Abdullameer MA, Abdulkareem AA. Diagnostic potential of salivary interleukin-17, RANKL, and OPG to differentiate between periodontal health and disease and discriminate stable and unstable periodontitis: A case-control study. Health Sci Rep. febrero de 2023;6(2):e1103.

33. Öztürk VÖ, Emingil G, Umeizudike K, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Maier K, et al. Evaluation of active matrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) chair-side test as a diagnostic biomarker in the staging of periodontal diseases. Arch Oral Biol. abril de 2021;124:104955.

34. 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 [Internet]. 17 de mayo de 2021 [citado 12 de marzo de 2024];21(1):266.

Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s12903-021-01600-5>

35. Nisha KJ, Janam P, Harshakumar K. Identification of a novel salivary biomarker miR-143-3p for periodontal diagnosis: A proof of concept study. J Periodontol. octubre de 2019;90(10):1149-59.

36. Lokhande RV, Ambekar JG, Bhat KG, Dongre NN. Interleukin-21 and its association with chronic periodontitis. J Indian Soc Periodontol

[Internet]. febrero de 2019 [citado 12 de marzo de 2024];23(1):21.

Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334551/>

37. Nisha KJ, Suresh A, Anilkumar A, Padmanabhan S. MIP-1a and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease. Saudi Dent J. octubre de 2018;30(4):292-8.

38. Hartenbach FARR, Velasquez É, Nogueira FCS, Domont GB, Ferreira E, Colombo APV. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. J Proteomics. 20 de febrero de 2020;213:103602.

39. Demirci MB, Daltaban Ö, Üstün K. Salivary bactericidal/permeability-increasing protein: A novel inflammatory marker associated with periodontitis. Clin Oral Investig. junio de 2023;27(6):3159-67.

40. Reddahi S, Bouziane A, Rida S, Tligui H, Ennibi O. Salivary Biomarkers in Periodontitis Patients: A Pilot Study. Int J Dent [Internet]. 24 de marzo de 2022 [citado 12 de marzo



de 2024];2022:3664516. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8970949/>

41. Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. J Am Dent Assoc 1939. marzo de 2006;137(3):322-9.

42. Fahmi MQM, Abbas MJ, Almallah LAA. Salivary Interleukin 17 (IL17) Level among Iraqi Patient with Chronic Periodontal Diseases. | Indian Journal of Public Health Research & Development | EBSCOhost [Internet]. Vol. 10. 2019 [citado 12 de marzo de 2024]. p. 2927. Disponible en:

<https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.5958%2F0976-5506.2019.04075.0?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.5958%2F0976-5506.2019.04075.0>

43. Jawzali JI. Salivary Interleukin 6 and Sialic acid in Periodontitis. Braz J Oral Sci [Internet]. 3 de abril de 2018 [citado 12 de marzo de

2024];17:e18015-e18015. Disponible en:

<https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/bjos/article/view/8651896>

44. Khan SU, Ghafoor S, Khaliq S, Syed AR. Salivary Irisin and periodontal clinical parameters in patients of chronic periodontitis and healthy individuals: A novel salivary myokine for periodontal disease. JPMA J Pak Med Assoc. enero de 2022;72(1):27-33.

45. Turkmen E, Uzun EV, Bozaba F, Balci N, Toygar H. Salivary irisin level is higher and related with interleukin-6 in generalized periodontitis. Clin Oral Investig. junio de 2023;27(6):3001-8.

46. Vahabi S, Yadegari Z, Pournaghi S. The comparison of the salivary concentration of interleukin-17 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis and healthy individuals. Dent Res J [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 12 de marzo de 2024];17(4):280-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7688042/>

47. Kim JY, Kim KR, Kim HN. The Potential Impact of Salivary IL-1 on the Diagnosis of Periodontal Disease: A Pilot Study. Healthcare [Internet]. 13 de junio de 2021 [citado 12 de marzo de 2024];9(6):729. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8231867/>

48. Al-Ghurabi B. The Role of Soluble TLR-2 in the Immunopathogenesis of. Int Med J 1994. 5 de junio de 2021;28.

49. 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 [Internet]. 19 de marzo de 2021 [citado 12 de marzo de 2024];11(1):6406. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85120-w>

50. Ali Alftaikhah SA, Issrani R, Alnasser M, Almutairi HA, Khattak O, Iqbal A, et al. Salivary Biomarkers in Periodontitis: A Scoping Review. Cureus [Internet]. [citado 12 de marzo de 2024];15(12):e50207. Disponible

en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10772482/>

51. Arroyo E, Oliveira-Alves M, Chamorro-Petronacci C, Marichalar-Mendia X, Bravo-López S, Blanco J, et al. Protein-based salivary biomarkers for the diagnosis of periodontal diseases: Systematic review and meta-analysis. J Taibah Univ Med Sci. 1 de diciembre de 2022;18.

52. Hu H, Leung WK. Mass Spectrometry-Based Proteomics for Discovering Salivary Biomarkers in Periodontitis: A Systematic Review. Int J Mol Sci [Internet]. enero de 2023 [citado 12 de marzo de 2024];24(19):14599. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/19/14599>