

Biomarcadores salivales, su importancia para la detección temprana de cáncer oral

Diego Uziel Lugo-Huerta¹, José David Ramos-Baena², René García-Contreras^{3*}

¹Licenciatura en Odontología, ²Laboratorio de Investigación Interdisciplinaria (LII), Área de Patología Oral y Maxilofacial, ³Área de Nanoestructuras y Biomateriales, Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES) Unidad León, León, Guanajuato, México.

ABSTRACT

Salivary Biomarkers: Their Importance for the Early Detection of Oral Cancer

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) accounts for more than 90 % of oral cancer cases, and early detection significantly improves prognosis. However, most cases are diagnosed at advanced stages. MicroRNAs (miRNAs), small non-coding RNA molecules that regulate key cellular processes, have emerged as non-invasive salivary biomarkers with potential for early OSCC diagnosis. This systematic review aimed to analyze the diagnostic utility of salivary miRNAs as molecular tools for early detection of OSCC. A literature search was conducted in PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar using English terms related to “salivary microRNAs” and “oral squamous cell carcinoma.” Articles published within the last 10 years were included, prioritizing clinical and molecular studies with methodological rigor. The results identified key miRNAs such as miR-21, miR-31, miR-125a, and miR-200a, which are associated with tumor progression, cellular differentiation, and metastasis. These miRNAs, detectable in saliva using techniques such as RT-qPCR, microarrays, or sequencing, showed average diagnostic sensitivity and specificity ranging from 70 % to 85 %, with improved performance when combined in molecular panels. Their structural stability in saliva and correlation with the tumor microenvironment support their clinical applicability. In conclusion, salivary miRNAs represent an innovative, accessible, and minimally invasive diagnostic alternative for oral cancer screening. Nevertheless, their implementation in dental practice and early detection programs requires multicenter validation studies, protocol standardization, and the development of sensitive, rapid, and scalable clinical platforms.

Historial del artículo

Recibido: 22 may 2025

Aceptado: 10 sep 2025

Disponible online: 1 ene 2026

Palabras clave

Biomarcadores salivales, Cáncer oral, COCE, microARN, Detección temprana, Saliva.

Keywords

Salivary biomarkers, Oral cancer, OSCC, microRNA, Early detection, Saliva.

Copyright © 2026 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Dr. René García-Contreras, Laboratorio de Investigación Interdisciplinaria (LII), Área de Nanoestructuras y Biomateriales, Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES) Unidad León, Blvd UNAM N° 2011, Col. Predio El Saucillo y El Potrero, 37689 San Antonio de los Tepetates, León, Guanajuato, México. .
Teléfono: +52 (477) 194 0800 Ext. 43463.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3504-5519>
E-mail: rgarcia@enes.unam.mx
<https://revistabiomedica.mx>

RESUMEN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa más del 90 % de los casos de cáncer oral, y su detección temprana mejora significativamente el pronóstico. Sin embargo, la mayoría de los casos se diagnostica en etapas avanzadas. Los microARN (miARN), pequeñas moléculas de ARN no codificante que regulan procesos celulares clave, han surgido como biomarcadores salivales no invasivos con potencial para el diagnóstico precoz del COCE. Esta revisión sistematizada tuvo como objetivo analizar la utilidad diagnóstica de los miARN salivales como herramientas moleculares para la detección temprana del COCE. Se realizó una búsqueda en las bases de datos *PubMed*, *ScienceDirect* y *Google Scholar*, utilizando términos en inglés relacionados con “*salivary microRNAs*” y “*oral squamous cell carcinoma*”, y se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años. Se priorizaron estudios clínicos y moleculares con rigor metodológico. Los resultados identificaron miARN clave como miR-21, miR-31, miR-125a y miR-200a, asociados con progresión tumoral, diferenciación celular y metástasis. Estos miARN, detectables en saliva mediante técnicas como RT-qPCR, *microarrays* o secuenciación, mostraron sensibilidad y especificidad diagnóstica promedio entre 70 % y 85 %, mejorando al combinarse en paneles moleculares. Su estabilidad estructural en saliva y la correlación con el microambiente tumoral respaldan su aplicabilidad clínica. En conclusión, los miARN salivales representan una alternativa diagnóstica innovadora, accesible y mínimamente invasiva para el tamizaje del cáncer oral. No obstante, su implementación en la práctica odontológica y en programas de detección temprana requiere estudios multicéntricos de validación, estandarización de protocolos y desarrollo de plataformas clínicas sensibles, rápidas y escalables.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células

anómalas, resultado de la pérdida del equilibrio entre la proliferación y la muerte celular. Su origen de naturaleza multifactorial, influenciado por factores genéticos, ambientales, inmunológicos y conductuales. A nivel molecular, se relaciona con alteraciones en el material genético, incluyendo aberraciones cromosómicas, activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales, que alteran los mecanismos que regulan el ciclo celular y la estabilidad genómica (1).

El cáncer oral afecta labios, mucosa oral, encías, paladar, piso de la boca, lengua y área retro molar. La lengua, labios y piso de boca son zonas de fácil acceso para examinar, el cáncer oral más frecuente es el carcinoma oral de células escamosas (COCE) que representa el 90 % de los cánceres de cabeza y cuello, los tratamientos para este tipo de patologías son la cirugía, radiación y quimioterapias dependiendo del estadio de la enfermedad. A nivel global, el cáncer constituye un problema grave de salud pública y es una de las principales causas de muerte, con más de 1.9 millones de casos nuevos y 600 mil defunciones estimadas en Estados Unidos en 2023 (1), mientras que en México ocupa la novena causa de mortalidad, donde las neoplasias hematológicas representan alrededor del 10 % de los diagnósticos (2). Es por ello que el cáncer oral se reconoce como una patología de creciente impacto que demanda estrategias de detección temprana, prevención y tratamiento integral.

El COCE se ha relacionado principalmente con el consumo crónico de tabaco y alcohol, considerados como factores de riesgo establecidos. Además, también se han documentado casos en ausencia de estos antecedentes de riesgo, lo que sugiere la participación de otros determinantes para su aparición como es la predisposición genética, la infección por el virus del papiloma humano (VPH), la exposición a radiación ionizante, ciertos patrones dietéticos y el estado de salud oral. Sin embargo, la evidencia en torno a estos últimos factores sigue siendo controvertida y requiere mayor validación científica (3).

El cáncer oral suele manifestarse inicialmente como una lesión blanquecina (leucoplasia) o

una úlcera persistente sin una causa etiológica aparente ni una resolución favorable a tratamientos convencionales a corto plazo. Desde el punto de vista histopatológico, su grado de severidad se evalúa con base en la diferenciación celular, incluyendo parámetros como la queratinización, el pleomorfismo nuclear y citoplasmático, así como la tasa de actividad mitótica. En estadios avanzados, la tasa de supervivencia a cinco años es significativamente baja, lo que subraya la importancia del diagnóstico temprano. Es importante establecer métodos de diagnóstico que identifiquen lesiones potencialmente malignas en fases tempranas; empleando otros tipos de pruebas diagnósticas que permitan valorar la actividad celular y establecer un diagnóstico precoz de esta patología (4).

Tradicionalmente, el diagnóstico de cáncer se ha basado en métodos como la exploración clínica, estudios de imagen (radiografías, tomografía computarizada, resonancia magnética, PET-CT) y análisis histopatológicos, los cuales permiten identificar la presencia, localización y características morfológicas de los tumores. No obstante, estas herramientas presentan limitaciones en la detección temprana y en la predicción del comportamiento biológico de las neoplasias. En este contexto, los microARN (miARN) han cobrado gran relevancia, ya que se trata de pequeñas moléculas de ARN no codificante, de aproximadamente 22 nucleótidos, capaces de regular la expresión génica postranscripcional mediante el silenciamiento de ARNm específicos. Su participación en procesos fundamentales como la proliferación, diferenciación, apoptosis y angiogénesis los vincula estrechamente con los mecanismos de inicio y progresión del cáncer. En el caso del carcinoma oral, múltiples investigaciones han demostrado que determinados miARN exhiben perfiles de expresión alterados, los cuales pueden reflejar la presencia de transformaciones malignas incluso en etapas iniciales de la enfermedad. Además, su reconocida estabilidad en fluidos biológicos, particularmente

en la saliva, ha impulsado el interés por los miARN salivales como potenciales biomarcadores no invasivos para la identificación temprana del cáncer oral, ofreciendo así nuevas oportunidades para el diagnóstico precoz y el seguimiento de la progresión tumoral (5).

Por lo anteriormente expuesto, el objetivo de este trabajo fue analizar el papel de los miARN presentes en la saliva como herramientas diagnósticas no invasivas para la detección temprana del carcinoma oral, con énfasis en el carcinoma oral de células escamosas (COCE). La intención es comprender cómo los miARN salivales pueden funcionar como biomarcadores tempranos de cáncer oral, considerando que aproximadamente el 90 % de los tumores malignos de la cavidad oral corresponden a carcinomas de células escamosas, todo ello a partir de una revisión de la literatura.

En este estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura científica utilizando como fuentes principales las bases de datos: *PubMed*, *ScienceDirect* y *Google Scholar*. La estrategia de búsqueda incluyó el uso de combinaciones de palabras clave en inglés, tales como biomarkers, oral cancer, microRNA y OSCC (por sus siglas en inglés: oral squamous cell carcinoma). La búsqueda se delimitó mediante filtros que consideraron únicamente artículos publicados en los últimos diez años, disponibles en texto completo y enfocados en el empleo de microARN salivales como biomarcadores diagnósticos en cáncer oral, dando prioridad a estudios clínicos o de validación biomolecular. La selección final incluyó únicamente aquellos trabajos que cumplieron con criterios de calidad metodológica y pertinencia temática. La evaluación de la calidad se realizó atendiendo a la claridad de los objetivos, el diseño del estudio, la caracterización de la muestra y la validez de los métodos empleados para el análisis de miARN, siguiendo como referencia las recomendaciones de la declaración PRISMA (Figura 1).

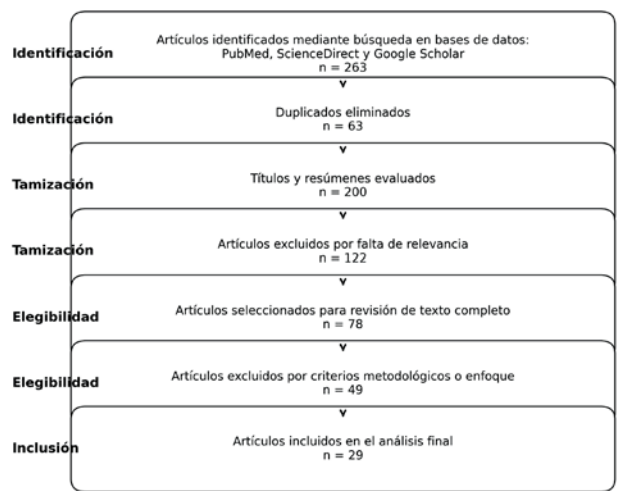


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios. Se identificaron 263 artículos; tras eliminar duplicados y aplicar criterios de inclusión, se incluyeron 29 en el análisis final. Fuente: Por los autores.

Mecanismos de los microARN

Los miARN son una clase de ARN no codificante de cadena sencilla, con una longitud de aproximadamente 18 a 25 nucleótidos. Estas moléculas, altamente conservadas en el genoma eucariota, regulan la expresión génica a nivel postranscripcional mediante su unión a secuencias complementarias en los ARN mensajeros (ARNm) diana. Esta interacción suele localizarse en la región no traducida 3' (3'UTR), aunque también puede involucrar regiones 5'UTR o incluso secuencias codificantes del ARNm, lo que conlleva la inhibición de la traducción o la degradación del transcrito (5).

Se estima que los miARN regulan aproximadamente el 30 % de los ARNm en células humanas, participando en procesos biológicos clave como la proliferación, el metabolismo, la diferenciación celular y la apoptosis (5, 6). Su escasa longitud y la complementariedad parcial con sus transcritos blanco permiten que un solo miARN pueda modular simultáneamente múltiples genes dentro de una misma vía funcional o en diferentes rutas celulares, lo que subraya su relevancia en condiciones fisiológicas y patológicas (6).

Es importante señalar que los miARN también están presentes en el entorno extracelular. En el caso del COCE, las células tumorales pueden liberar miARN al flujo salival, ya sea en forma libre, asociados a proteínas, o empaquetados dentro de vesículas extracelulares como los exosomas (7). Esta forma de transporte les confiere una notable resistencia a la degradación por ribonucleasas, atribuida a su encapsulación en vesículas o su asociación con complejos ribonucleoproteicos. Esta elevada estabilidad estructural, junto con su especificidad de expresión y la posibilidad de ser detectados en fluidos corporales, posiciona a los miARN como biomarcadores no invasivos altamente prometedores para el diagnóstico temprano del cáncer y otras enfermedades oncológicas (8, 9).

Los miARN que se han estudiado como biomarcadores orales son numerosos, y los más investigados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Principales miARN salivales estudiados como biomarcadores en carcinoma oral de células escamosas (COCE) (7).		
miARN	Expresión/alteración	Implicación clínica
miR-21	Sobreexpresado en lesiones premalignas y COCE.	Asociado a transformación maligna, peor pronóstico y menor supervivencia; indica progresión tumoral agresiva.
miR-31	Sobreexpresado en etapas tempranas de COCE y en metástasis linfática.	Promueve proliferación, migración y crecimiento celular; útil como marcador temprano y de metástasis.
miR-125a	Disminuido en saliva de pacientes con COCE.	Actúa como supresor tumoral; su baja expresión refleja pérdida del control del crecimiento celular y mayor riesgo de cáncer.
miR-200a	Disminuido en saliva de pacientes con COCE.	Inhibe la transición epitelio-mesénquima (EMT) y la invasión metastásica; su reducción se asocia con progresión tumoral.
miR-184	Elevado en displasias y aún más en COCE.	Diferencia entre lesiones premalignas y carcinoma; marcador útil para diagnóstico temprano.

Potencial de diagnóstico temprano en saliva de los microARN en COCE

El gen humano miR-21 se localiza en una región intergénica del cromosoma 17q23.2 y comprende aproximadamente 3433 nucleótidos. Este gen posee dos sitios de inicio de transcripción: T1, correspondiente a un sitio menor, y T2, considerado el sitio de transcripción primario. En el núcleo celular, la ARN polimerasa II transcribe el precursor primario de miR-21, el cual es posteriormente transportado al citoplasma, donde es procesado por la ARN polimerasa III para liberar un miR-21 maduro de 22 nucleótidos. Esta molécula funcional se incorpora al complejo RISC (*RNA-induced silencing complex*), que facilita su acción reguladora y eventualmente, su degradación. En células tumorales, pueden observarse alteraciones en los mecanismos que regulan la biogénesis del miR-21, incluyendo cambios en la transcripción, procesamiento, transporte, ensamblaje con RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*) y degradación (6). El RISC es el complejo multiproteico encargado de guiar a los miARN hacia sus ARNm diana, facilitando su degradación o inhibiendo su traducción, y constituye el efector principal del silenciamiento génico postranscripcional.

Los miARN derivados de exosomas salivales han demostrado tener asociaciones significativas con características clínicas del COCE, como el estadio, tipo histológico y grado de diferenciación. Por ejemplo, miR-34 se expresa más en casos de alto grado, mientras que miR-486-5p se ha vinculado con lesiones en estadio I, sugiriendo su utilidad para el diagnóstico temprano. Otros miARN, como miR-10b-5p y miR-200a, se relacionan con la transformación maligna de lesiones como liquen plano oral (LPO) y displasia epitelial (7).

Diversos estudios incluidos en esta revisión identificaron varios miARN salivales diferentes en pacientes con carcinoma oral de células escamosas (COCE), siendo los de mayor utilidad diagnóstica: miR21, miR31, miR200a y miR125a. Este panel de cuatro miARN mostró un valor predictivo significativo para COCE, aunque los autores subrayan que se requieren estudios longitudinales

adicionales para confirmar cuáles son los biomarcadores más efectivos para el diagnóstico y manejo clínico del COCE (8).

Entre los miARN salivales con mayor evidencia clínica destaca el miR-31, cuya concentración se incrementa significativamente en pacientes con COCE, incluso en etapas tempranas, y disminuye tras la resección tumoral. También se han reportado hallazgos consistentes para miR-21, miR-145, miR-184 y miR-148, siendo este último reconocido por su alta precisión diagnóstica. En particular, se ha descrito un aumento progresivo de miR-21 desde LPO hasta COCE, mientras que miR-125a y miR-200a muestran una disminución en muestras tumorales, lo que respalda su potencial como marcadores moleculares en la detección y progresión del cáncer oral (9, 10).

Además, los miARN pueden obtenerse de manera confiable a partir de muestras orales (*oral swirals*), representando un método accesible y no invasivo. Su análisis ha permitido discriminar casos de carcinoma oral con una sensibilidad del 86.8 % y especificidad del 81.5 % (11). Estos hallazgos destacan el potencial de los miARN como herramientas eficaces para el cribado molecular en entornos clínicos, subrayando su relevancia en el diagnóstico oportuno. La detección temprana puede mejorar significativamente el pronóstico, con tasas de supervivencia a cinco años del 89 % en etapas iniciales, frente al 39 % en etapas avanzadas.

Recientemente, se han reportado avances significativos en la identificación de biomarcadores salivales para el diagnóstico y pronóstico del COCE. Qin, Dong y Li (2025) (12) destacan el potencial de los análisis combinados de miARNs salivales y las citocinas presentes como herramientas diagnósticas no invasivas, considerando que el COCE representa el tipo más común de cáncer en la región oral y maxilofacial. La identificación temprana de esta patología se asocia con un incremento notable en la tasa de supervivencia a cinco años. En este sentido, la saliva se presenta como una alternativa viable y de bajo costo para la obtención de biomarcadores, lo que la convierte en una herramienta con gran potencial diagnóstico. Entre los miARN analizados,

el miR-3928 mostró una disminución en su expresión en pacientes con COCE, hallazgo que refuerza su posible utilidad tanto para el diagnóstico como para el desarrollo de estrategias terapéuticas. De manera adicional, diversas citocinas, incluyendo IL-6, IL-8, TNF- α y MMP-9, han sido vinculadas con la

progresión de esta neoplasia; no obstante, persiste la necesidad de estandarizar su aplicación en el ámbito clínico. Los autores concluyen que la combinación de múltiples biomarcadores salivales podría incrementar la precisión diagnóstica y facilitar un abordaje terapéutico más personalizado (Figura 2).

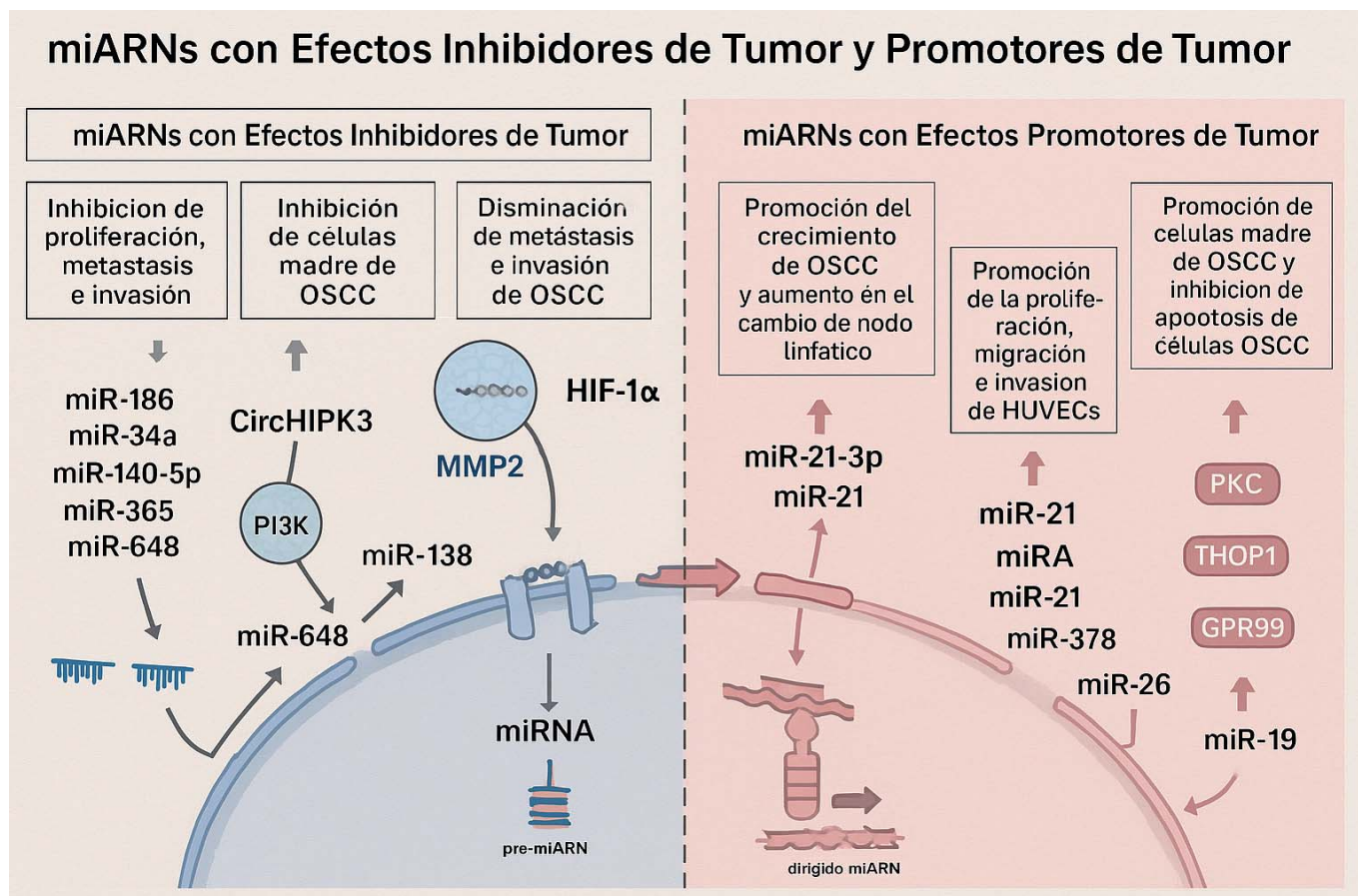


Figura 2. miARNs con efectos antitumorales y pro-tumorales en carcinoma oral de células escamosas (COCE). La figura ilustra la doble función de diversos miARNs en la regulación del COCE. A la izquierda, se muestran miARNs con efectos antitumorales, involucrados en la inhibición de proliferación, invasión y metástasis. A la derecha, se presentan miARNs con efectos pro-oncológicos, asociados a la promoción de la proliferación celular, invasión tumoral y metástasis linfática. Estos perfiles moleculares refuerzan el papel de los miARNs salivales como posibles biomarcadores diagnósticos y pronósticos en cáncer oral. Fuente: Por los autores.

Fundamentos biológicos de los microARN (miARN) en la carcinogénesis oral

Los principales mecanismos de acción de los miARN consiste en la unión a secuencias complementarias en el ARNm diana, lo que conlleva a la inhibición de su traducción o a su degradación dirigida. A través de este control fino, los miARN modulan procesos celulares esenciales

como la proliferación, diferenciación, apoptosis y homeostasis celular (13).

En condiciones fisiológicas, los miARN contribuyen al mantenimiento del equilibrio transcripcional. No obstante, en contextos patológicos como el cáncer, este equilibrio se ve alterado. En particular, durante la carcinogénesis oral se ha documentado una desregulación distintiva de múltiples miARN. Algunos de estos actúan

como oncogénicos (oncomiARN), presentando una sobreexpresión en las células tumorales, donde suprimen la expresión de genes supresores de tumores, favoreciendo así la transformación maligna (14). En contraste, otros miARN cumplen funciones supresoras tumorales y tienden a estar disminuidos en los tejidos neoplásicos, lo que reduce su capacidad de inhibir genes pro-oncogénicos y contribuye al crecimiento descontrolado y a la progresión tumoral (15).

Este desequilibrio en la expresión de los miARN favorece múltiples etapas del proceso carcinogénico, incluida la iniciación tumoral, la progresión, la invasión local y la diseminación metastásica. De manera complementaria, se ha evidenciado que las células tumorales de la cavidad oral pueden liberar miARN al microambiente extracelular, incluyendo la saliva, ya sea en forma libre, asociados a proteínas (como Argonauta-2) o encapsulados en vesículas extracelulares, como los exosomas (16).

Una característica destacada de los miARN es su notable estabilidad en fluidos corporales, lo que se atribuye a su empaquetamiento en estructuras protectoras que los resguardan de la degradación enzimática (17). Esta estabilidad, junto con su patrón de expresión específico de enfermedad, convierte a los miARN salivales en candidatos prometedores como biomarcadores no invasivos para el diagnóstico temprano del carcinoma oral, así como para el seguimiento de la progresión tumoral y la respuesta terapéutica (18).

Tecnologías actuales para la detección de miARN en saliva

La detección de miARN en saliva como herramienta diagnóstica requiere metodologías altamente sensibles, dado que los niveles de ácidos nucleicos en fluidos orales son bajos y están sujetos a degradación. Durante la última década, diversas tecnologías moleculares han sido empleadas para identificar y cuantificar miARN salivales, cada una con características particulares en cuanto a sensibilidad, especificidad y aplicabilidad clínica.

RT-qPCR es la técnica más empleada para cuantificar miARN individuales debido a

su alta sensibilidad y especificidad. Se basa en la retrotranscripción del miARN a ADN complementario y posterior amplificación por PCR. Ha demostrado utilidad clínica validando la sobreexpresión de miR-31 en saliva de pacientes con COCE, incluso en estadios tempranos (19, 20).

Microarreglos (*microarrays*) permiten examinar de manera simultánea cientos de miARN previamente identificados, lo que los convierte en una herramienta valiosa para establecer perfiles globales de expresión en fases exploratorias. Mediante esta técnica se han detectado miARN con patrones alterados, entre ellos el incremento de miR-146a-5p y la reducción de miR-139-5p, cuyos resultados han sido confirmados posteriormente a través de RT-qPCR (21).

Secuenciación de Nueva Generación (NGS) proporciona un análisis integral y no sesgado del “*miRNome*” salival, lo que facilita la identificación de miARN poco frecuentes o previamente no descritos. Esta metodología se ha empleado con éxito tanto en saliva total como en fracciones exosómicas de pacientes con COCE. No obstante, su aplicación se ve limitada por los elevados costos y la necesidad de herramientas bioinformáticas avanzadas. Generalmente, los resultados obtenidos mediante NGS son validados posteriormente a través de RT-qPCR (22).

Biosensores innovadores con el objetivo de detectar miARN de manera rápida, específica y a bajo costo. Un ejemplo destacado es el biosensor electroquímico diseñado para el miR-31, que emplea electrodos de grafeno y permite identificar concentraciones extremadamente bajas ($\sim 10^7$ copias/ μL), ofreciendo altos niveles de sensibilidad y especificidad (23, 24). Estas plataformas son portátiles y aplicables en consultorios odontológicos. Otros métodos en investigación incluyen sensores ópticos, nanopartículas y amplificación isotérmica (25).

Sensibilidad y especificidad de los miARN salivales como marcadores diagnósticos

Un biomarcador ideal debe ser capaz de discriminar con alta precisión entre individuos sanos y aquellos

que presentan una enfermedad específica. Diversos estudios individuales y meta-análisis recientes han reportado una precisión diagnóstica de moderada a alta, aunque con variabilidad en función del miARN evaluado, el diseño del estudio y las características de la población.

De manera general, los estudios basados en miARN salivales han mostrado sensibilidades promedio del 70 al 75 % y especificidades en el rango del 80 al 85 % para la detección de COCE (26). Por ejemplo, un metaanálisis publicado en 2021, que integró los resultados de 20 estudios clínicos con más de 1,100 pacientes, estimó una sensibilidad combinada de aproximadamente 0.70 y una especificidad de 0.82 para los miARN salivales como herramienta diagnóstica (27). Estos valores implican que el 70 % de los pacientes con carcinoma oral serían correctamente identificados (baja tasa de falsos negativos) y el 82 % de los sujetos sanos serían excluidos de forma adecuada (baja tasa de falsos positivos).

Un análisis sistemático más reciente enfocado exclusivamente en miARN salivales reportó valores similares, con una sensibilidad media del 69.7 %, especificidad del 86.8 % y un área bajo la curva (AUC) de 0.80, lo que sugiere una precisión diagnóstica moderada (28). Asimismo, se ha documentado que la integración de varios miARN en paneles diagnósticos puede incrementar de manera significativa el rendimiento global de la prueba. Un ejemplo de ello es un estudio piloto en el que un panel salival conformado por cinco miARN alcanzó una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 82% para la detección de COCE (29).

El empleo de modelos multivariantes y algoritmos diagnósticos que integran diversos miARN, e incluso la combinación de perfiles obtenidos en saliva y sangre, ha demostrado incrementar de manera significativa la precisión diagnóstica. Un meta-análisis informó que la integración de ambas fuentes elevó el AUC hasta 0.91, valor que se aproxima a estándares considerados de alta utilidad clínica (8).

La precisión diagnóstica de los miARN salivales varía entre estudios, especialmente cuando se

analizan de forma individual. Aunque miR-21 y miR-31 han mostrado alta sensibilidad y especificidad en distintas cohortes (30), persiste una gran heterogeneidad entre poblaciones, influida por factores como etnia, métodos de muestreo o etapa de la enfermedad. Si bien los miARN salivales superan el azar como herramientas diagnósticas, con *odds ratios* frecuentemente mayores a 10 (23), aún no ofrecen certeza diagnóstica absoluta. Por ello, se consideran complementos a la evaluación clínica convencional. Su implementación generalizada requiere validación adicional mediante estudios multicéntricos amplios y estandarizados.

Ventajas y desafíos del uso de saliva como matriz diagnóstica

La saliva ha emergido como una matriz diagnóstica no invasiva prometedora para el COCE, especialmente en la detección de miARN como biomarcadores. Su recolección es sencilla, indolora, económica y no requiere personal especializado, lo que facilita su uso en tamizajes poblacionales o seguimientos clínicos periódicos (31, 32). Además, su contacto directo con lesiones orales permite que refleje fielmente el microambiente tumoral, incorporando moléculas como vesículas extracelulares, proteínas y ácidos nucleicos desde etapas tempranas de la transformación celular (33).

Los miARN salivales presentan notable estabilidad pese a la presencia de enzimas degradativas, al encontrarse protegidos en exosomas, microvesículas o complejos ribonucleoproteicos, lo cual permite su análisis confiable en condiciones clínicas o experimentales (34, 35). Esta estabilidad también permite el muestreo repetido, útil para monitorizar respuestas terapéuticas o detectar recurrencias tumorales (36).

Sin embargo, aún existen desafíos relevantes. Entre ellos destaca la variabilidad preanalítica, influida por factores como el estado de ayuno, la hora de recolección de la muestra o las condiciones de higiene oral, los cuales afectan la reproducibilidad y la comparabilidad de los resultados obtenidos (37). La complejidad de la matriz salival, que contiene componentes de diversas fuentes (glándulas,

microbiota, sangre), puede contaminar las muestras y confundir la interpretación de los miARN (38).

Además, la baja concentración de miARN salivales exige técnicas de alta sensibilidad, como RT-qPCR o NGS, que requieren procedimientos adicionales para garantizar una detección adecuada (39). Finalmente, la ausencia de puntos de corte validados y el solapamiento de niveles entre individuos sanos y enfermos dificultan su uso clínico, por lo que se requieren estudios amplios que estandaricen su aplicación diagnóstica (40).

Potencial futuro y aplicación clínica de los miARN salivales en programas de tamizaje

Los miARN salivales han surgido como candidatos altamente prometedores para su inclusión en programas de detección temprana COCE, especialmente en estrategias poblacionales de tamizaje. Su perfil no invasivo, estabilidad molecular y asociación directa con procesos tumorales locales los convierten en herramientas ideales para ser empleadas en escenarios clínicos preventivos y de diagnóstico precoz.

Una de las aplicaciones más evidentes corresponde al tamizaje sistemático en poblaciones con alto riesgo, como fumadores, consumidores crónicos de alcohol y personas infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). En estos grupos, la aplicación periódica de pruebas salivarias permitiría identificar alteraciones moleculares vinculadas con la transformación maligna antes de la aparición de manifestaciones clínicas. El desarrollo de un kit diagnóstico capaz de evaluar una firma molecular de miARN —incluyendo miR-21, miR-31 y miR-125a— facilitaría la detección de individuos con perfiles sospechosos, quienes podrían ser remitidos de manera oportuna a una evaluación clínica integral y confirmación histopatológica. Este enfoque guarda semejanza con el tamizaje cervical mediante la prueba de Papanicolaou, en la cual un método de recolección sencillo orienta la necesidad de realizar procedimientos más invasivos.

La incorporación de estas pruebas en la práctica odontológica rutinaria representa otro avance plausible. En el futuro, se prevé que profesionales

de la salud bucal puedan utilizar *tests* de saliva en el consultorio como parte del examen clínico ante lesiones sospechosas, tales como leucoplasias o úlceras persistentes. La detección de un perfil de miARN compatible con transformación neoplásica podría fortalecer la decisión de realizar una biopsia o, en casos de baja sospecha clínica, proporcionar una base molecular para un manejo expectante fundamentado (34). Esta integración aumentaría la certeza diagnóstica en etapas tempranas del cáncer oral, mejorando las tasas de detección sin incrementar innecesariamente la realización de procedimientos invasivos.

El avance en tecnologías de diagnóstico rápido y portátil constituye otro aspecto clave en el futuro de los miARN salivales. Actualmente se desarrollan biosensores y plataformas tipo *lab-on-a-chip* orientadas a la detección rápida, sensible y de bajo costo de miARN específicos. Se proyecta un escenario en el que dispositivos manuales, tiras reactivas o cartuchos desechables analicen muestras de saliva y proporcionen resultados en cuestión de minutos. Estas tecnologías serían ideales para campañas de tamizaje comunitario en entornos con recursos limitados o en atención primaria, ampliando la cobertura diagnóstica y posibilitando una atención más oportuna (41).

Aún más prometedor es el enfoque que plantea la combinación de los miARN salivales con otros biomarcadores, como fragmentos de ADN tumoral, proteínas (por ejemplo, citocinas inflamatorias o factores de crecimiento), metabolitos o patrones epigenéticos. Este abordaje multimodal ha sido propuesto como una vía para aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad diagnóstica. La integración de distintos niveles de información molecular —denominada “estrategia multi-ómica”— podría generar perfiles salivales más robustos y precisos, capaces de discriminar con mayor exactitud entre lesiones benignas, displasias y carcinomas incipientes (42, 43). Esta evolución tecnológica llevaría a la creación de un perfil molecular salival integral que permita, con alto grado de certeza, predecir el riesgo o confirmar la presencia de COCE en sus fases iniciales.

Para que los miARN salivales puedan incorporarse de manera efectiva en el diagnóstico temprano del cáncer oral, será indispensable validar estas pruebas mediante estudios clínicos prospectivos y de gran escala. Un ejemplo relevante es el desarrollo de una firma diagnóstica integrada por ocho miARN, la cual alcanzó una alta precisión (AUC = 0.954, sensibilidad = 86 %, especificidad = 90 %), logrando discriminar de forma eficaz entre pacientes con cáncer oral y sujetos sanos (44). Estos hallazgos confirman su potencial clínico y apoyan su futura implementación en estrategias poblacionales de tamizaje.

CONCLUSIÓN

El presente análisis ha permitido profundizar en el papel emergente de los microARN (miARN) salivales como herramientas diagnósticas no invasivas para la detección temprana del carcinoma oral, con especial énfasis en el carcinoma oral de células escamosas (COCE), el subtipo más prevalente de cáncer en la cavidad bucal. Los miARN salivales destacan como biomarcadores prometedores por su estabilidad en condiciones fisiológicas, la posibilidad de ser detectados mediante técnicas sensibles como RT-qPCR o secuenciación, y su capacidad de reflejar alteraciones moleculares tempranas asociadas con la transformación maligna.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), Proyecto PEE-2025-G-108.

REFERENCIAS

1. Bastías D, Maturana A, Marín C, Martínez R, Niklander SE. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb;25(5):2634. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25052634>
2. Li X, Wang Z, Oakley GG, Wang L, Lanzel EA, Buchakjian MR, et al. Targeting Aurora A to overcome cisplatin resistance in head and neck cancer. *J Dent Res*. 2025 May;104(5):531–540. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345241309624>
3. Mahuli AV, Sagar V, Kumar A, Mahuli SA, Kujur A. A Systematic Review and Meta-Analysis Assessing the Role of Oral Health as a Risk Factor in Oral Cancer. *Cureus*. 2023 May;15(5):e39786. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.39786>
4. Nazar NSBM, Ramanathan A, Ghani WMN, Rokhani FB, Jacob PS, Sabri NEB, et al. Salivary metabolomics in oral potentially malignant disorders and oral cancer patients-a systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2024 Jan;28(1):98. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-023-05481-6>
5. Yete S, Saranath D. MicroRNAs in oral cancer: Biomarkers with clinical potential. *Oral Oncol*. 2020 Jan;110:105002. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105002>
6. Dioguardi M, Spirito F, Sovereto D, Alovisei M, Troiano G, Aiuto R, et al. MicroRNA-21 expression as a prognostic biomarker in oral cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar;19(6):3396. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19063396>
7. Manzano-Moreno FJ, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, Olmedo-Gaya MV, Ruiz C, Reyes-Botella C. Role of salivary microRNA and cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov;22(22):12215. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222212215>
8. Menini M, De Giovanni E, Bagnasco F, Delucchi F, Pera F, Baldi D, et al. Salivary Micro-RNA and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021 Feb;11(2):101. <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11020101>
9. Kang JW, Eun YG, Lee YC. Diagnostic value of salivary miRNA in head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(13):7026. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22137026>
10. Prasad M, Sekar R, Priya MDL, Varma SR, Karobari MI. A new perspective on diagnostic strategies concerning the potential of saliva-based miRNA signatures in oral cancer. *Diagn Pathol*. 2024 Jan;19(1):147. <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-024-01575-1>
11. Yap T, Koo K, Cheng L, Vella LJ, Hill AF, Reynolds E, et al. Predicting the Presence of Oral Squamous Cell Carcinoma Using Commonly Dysregulated MicroRNA in Oral Swirls. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Aug;11(8):491–502. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0409>
12. Qin Y, Dong X, Li B. Salivary miRNAs and cytokines associated with diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Jan;13:1531016. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2025.1531016>
13. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan;116(2):281–297. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)

14. Chen Y, Wang X. miRDB: An online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan;48(D1):D127–D131. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkz757>
15. Hafner M, Katsantoni M, Köster T, Marks J, Mukherjee J, Staiger D, et al. CLIP and complementary methods to identify RNA-binding protein interaction sites on RNAs. *Nat Rev Methods Primers.* 2021 Mar;1:20. <http://dx.doi.org/10.1038/s43586-021-00018-1>
16. Ostheim P, Tichý A, Sirak I, Davidkova M, Stastna MM, Kultova G, et al. Overcoming challenges in human saliva gene expression measurements. *Sci Rep.* 2020 Jul;10(1):11147. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67825-6>
17. Altmeyer L, Baumer K, Hall D. Differentiation of five forensically relevant body fluids using a small set of microRNA markers. *Electrophoresis.* 2024 Oct;45(19-20):1785-1795. <http://dx.doi.org/10.1002/elps.202400089>
18. Romanowska K, Sobecka A, Rawluszko-Wieczorek AA, Suchorska WM, Golusiński W. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Epigenetic Landscape. *Diagnostics (Basel).* 2020 Dec;11(1):34. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010034>
19. Busato F, Ursuegui S, Deleuze JF, Tost J. Multiplex digital PCR for the simultaneous quantification of a miRNA panel. *Anal Chim Acta.* 2025 Jan;15;1335:343440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2024.343440>
20. Bocchetti M, Grisolia P, Melisi F, Ferraro MG, De Luca P, Camaioni A, et al. MicroRNAs' Crucial Role in Salivary Gland Cancers' Onset and Prognosis. *Cancers (Basel).* 2022 Oct;14(21):5304. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14215304>
21. Liu CJ, Lin SC, Yang CC, Cheng HW, Chang KW. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2012 Feb;34(2):219–224. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21727>
22. Xie Y, Li J, Li P, Li N, Zhang Y, Binang H, et al. RNA-Seq Profiling of Serum Exosomal Circular RNAs Reveals Circ-PNN as a Potential Biomarker for Human Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2020 Jun;10:982. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00982>
23. Sadique MA, Ranjan P, Prusty S, Das J. Graphene-based ultrasensitive electrochemical biosensor for salivary microRNA-31 detection: Application towards early oral cancer diagnosis. *J Biol Eng.* 2022 Nov;16:22. <http://dx.doi.org/10.1186/s13036-022-00310-y>
24. Bahari H, Hasanzadeh M, Davaran S, Ahmadpour F, Shadjou N. Label-free biosensing of microRNA-423-5p in saliva sample of patients using KAUST catalysis center-1 modified dendritic AuNPs: a new platform towards early-stage diagnosis of oral cancer. *RSC Adv.* 2025 Jul 22;15(32):26000-26012. <http://dx.doi.org/10.1039/d5ra03672k>
25. Bravo-Vázquez LA, Méndez-García A, Rodríguez AL, Sahare P, Pathak S, Banerjee A et al. Applications of nanotechnologies for miRNA-based cancer therapeutics: current advances and future perspectives. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Sep;11:1208547. <http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2023.1208547>
26. Liu D, Xin Z, Guo S, Li S, Cheng J, Jiang H. Blood and salivary microRNAs for diagnosis of oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021 May;79(5):1082.e1–1082.e13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2020.12.043>
27. Shaw AK, Garcha V, Shetty V, Vinay V, Bhor K, Ambildhok K, et al. Diagnostic accuracy of salivary biomarkers in detecting early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 May;23(5):1483–1495. <http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.5.1483>
28. Nguyen H, Nonaka T. Salivary miRNAs as auxiliary liquid biopsy biomarkers for diagnosis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2024 Mar;15:1352838. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2024.1352838>
29. Abbasi F, Mortazavi N, Behnampour N. Serum and salivary microRNA-31 in early detection of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Jorjani Biomed J* 2023 Dec;11(14): 11-18. <http://dx.doi.org/10.61186/jorjanibiomedj.11.4.11>
30. Koopaie M, Akhbari P, Fatahzadeh M, Kolahdooz S. Identification of common salivary miRNA in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2024 Mar;24:1177. <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-024-04986-0>
31. Mehterov N, Vladimirov B, Sacconi A, Pulito C, Rucinski M, Blandino G, et al. Salivary miR-30c-5p as potential biomarker for detection of oral squamous cell carcinoma. *Biomedicines.* 2021 Sep;9(9):1079. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9091079>
32. Patel RS, Jakymiw A, Yao B, Pauley BA, Carcamo WC, Katz J, et al. High resolution of microRNA signatures in human whole saliva. *Arch Oral Biol.* 2011 Dec;56(12):1506–1513. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.06.019>
33. Zhang X, Li J, Wu R, Li Y, Wang Q, Liu J. miR-31 commonly serves as an oncogenic factor in oral squamous cell carcinoma development. *Cell Death Dis.* 2022 Mar;13(12):949. <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-022-00948-z>
34. Song M, Bai H, Zhang P, Zhou X, Ying B. Promising applications of human-derived saliva biomarker testing

- in clinical diagnostics. *Int J Oral Sci.* 2023 Jan;15(1):2. <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-022-00209-w>
35. Mazumder S, Basu B, Ray JG. miRNAs as non-invasive biomarkers in the serum of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and oral potentially malignant disorder (OPMD) patients. *Arch Oral Biol.* 2023 Sep;147:105627. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105627>
36. Zahran F, Ghalwash D, Shaker O, El-Rouby D. Salivary microRNAs in oral cancer. *Oral Dis.* 2015 Sep;21(6):739–747. <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12345>
37. Gosch A, Banemann R, Dørum G, Haas C, Hadrys T, Haenggi N, et al. Spitting in the wind?-The challenges of RNA sequencing for biomarker discovery from saliva. *Int J Legal Med.* 2024 Oct; 138(2):401-412. <http://dx.doi.org/10.1007/s00414-023-03100-3>
38. Liu DS, Frampton AE. Plasma extracellular vesicles contain unannotated small RNA clusters suitable as biomarkers for detecting early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2022; Nov; 71: 1935-1936. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325798>
39. Riccardi G, Bellizzi MG, Fatuzzo I, Zoccali F, Cavalcanti L, Greco A, et al. Salivary Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Proteomic Overview. *Proteomes.* 2022 Nov;10(4):37. <http://dx.doi.org/10.3390/proteomes10040037>
40. Umapathy VR, Natarajan PM, Swamikannu B. Review Insights on Salivary Proteomics Biomarkers in Oral Cancer Detection and Diagnosis. *Molecules.* 2023 Jul;28(13):5283. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28135283>
41. Romani C, Salviato E, Paderno A, Zanotti L, Ravaggi A, Deganello A, et al. Genome-wide study of salivary miRNAs identifies miR-423-5p as promising diagnostic and prognostic biomarker in oral squamous cell carcinoma. *Theranostics.* 2021 Mar;11(6):2987–2999. <http://dx.doi.org/10.7150/thno.45157>
42. Tarrad NAF, Hassan S, Shaker OG, AbdelKawy M. Salivary LINC00657 and miRNA-106a as diagnostic biomarkers for oral squamous cell carcinoma, an observational diagnostic study. *BMC Oral Health.* 2023 Dec;23(1):994. <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-023-03726-0>
43. Wu D, Tao T, Eshraghian EA, Lin P, Li Z, Zhu X. Extracellular RNA as a kind of communication molecule and emerging cancer biomarker. *Front Oncol.* 2022 Nov;12:960072. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.960072>
44. Balakittnen J, Weeramange CE, Wallace DF, Duijf PHG, Cristino AS, Hartel G, Barrero RA, Taheri T, Kenny L, Vasani S, Batstone M, Breik O, Punyadeera C. A novel saliva-based miRNA profile to diagnose and predict oral cancer. *Int J Oral Sci.* 2024 Jan;16(1):14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-023-00273-w>