



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

Efectividad de los biomarcadores salivales como herramienta complementaria en la evaluación del diagnóstico y progresión del síndrome de Sjögren primario: revisión sistemática.

Maite Fernanda Cuturrufo Inostroza

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Laura Chaparro Ravazzano

Dra. Constanza Morales Gómez

Adscrito a Línea de investigación

**“Biomarcadores Salivales como Reflejo de la Salud Oral y Sistémica.”
Santiago - Chile
2024**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

Efectividad de los biomarcadores salivales como herramienta complementaria en la evaluación del diagnóstico y progresión del síndrome de Sjögren primario: revisión sistemática

Maite Fernanda Cuturrufo Inostroza

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Laura Chaparro Ravazzano

Dra. Constanza Morales Gómez

**Adscrito a Línea de investigación
“Biomarcadores Salivales como Reflejo de la Salud Oral y Sistémica.”
Santiago - Chile
2024**

Agradecimientos

Quiero comenzar expresando mi más profundo agradecimiento a mis padres, cuyo apoyo incondicional ha sido el pilar fundamental que me ha permitido superar los desafíos a lo largo de mi vida y especialmente durante mi trayectoria universitaria. A mi hermana Montse, le agradezco por su constante preocupación y por celebrar mis logros, por más pequeños que sean, lo cual me ha impulsado a seguir adelante sin rendirme ante las adversidades. Asimismo, quiero extender mi gratitud a mis tías, Loly y Kika, y mi abuela por estar siempre pendientes de mí y preocuparse por mi bienestar.

Durante mi etapa universitaria, tuve el privilegio de conocer a personas maravillosas, en especial a mi grupo de amigos: Darco, Cami A., Cata T., Sole, Nati S. y Javi T.. Con ellos compartí no solo trabajos académicos, sino también historias y momentos difíciles que nos brindaron la oportunidad de apoyarnos mutuamente, especialmente al final de cada semestre. También quiero agradecer a mis amigos Jean y Cami O. por los maravillosos momentos que hemos compartido en estos últimos años. Agradezco sinceramente al destino por haberme cruzado con estas personas durante mi etapa universitaria.

No puedo dejar de destacar la influencia positiva de mis amigas iquiqueñas, cuyo apoyo y aliento constante, a pesar de la distancia, han sido fundamentales en mi camino hacia el logro de metas. En cada encuentro, celebramos con orgullo los éxitos individuales de cada una, fortaleciendo así nuestra unión y motivación mutua.

Mi profundo agradecimiento se extiende también al excepcional equipo de tutores que me acompañó durante este período. Cada uno de ellos desempeñó un papel fundamental en la realización de este trabajo, en especial a la Dra. Laura, cuyo apoyo fue fundamental durante mi agitado cuarto año y en el inicio de mi proyecto de investigación. Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Coni Morales por su invaluable aporte al desarrollo de este trabajo y por su disposición para atender y resolver rápidamente las inquietudes que surgieron durante su elaboración. Además, valoro profundamente la amistad que hemos forjado. De manera especial, debo agradecer al Dr. Aitken por aceptar ser mi tutor principal y por brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis. Su experiencia y conocimiento en esta área de investigación han sido de gran inspiración y aprendizaje para mí.

Por último, deseo expresar mi gratitud tanto a la Dra. Coni como al Dr. Aitken por introducirme en el vasto mundo de la investigación y por su constante apoyo y alegría durante nuestras reuniones en la oficina de patología. Su motivación y estímulo fueron fundamentales para que participara en concursos científicos el año pasado, una experiencia que nunca había considerado previamente y que espero seguir desarrollando en el futuro.

“La felicidad se puede encontrar hasta en los momentos más oscuros, si somos capaces de usar bien la luz”, Albus Dumbledore. Esta cita me identifica profundamente y me recuerda que incluso en los momentos más desafiantes, siempre hay una chispa de esperanza que puede iluminar nuestro camino hacia el éxito y la autorrealización. Con el apoyo de mi familia, amigos y tutores, he encontrado esa luz en mi viaje académico, y estoy profundamente agradecida por ello.

ÍNDICE

1. Resumen	
2. Introducción	1
3. Marco teórico	3
3.1 Síndrome de Sjögren.....	3
3.2 Criterio de clasificación de paciente con síndrome de Sjögren primario (SSp).....	5
3.4 Biomarcadores.....	8
4.Pregunta de investigación	10
5.Objetivo general	11
5.1 Objetivos específicos.....	11
6.Metodología	11
6.1 Identificación del tipo de estudio.....	11
6.2 Búsqueda de información.....	11
6.3 Evaluación de calidad de los estudios.....	13
6.4 Extracción de datos desde artículos seleccionados.....	13
7.Resultados	14
7.1. Descripción de los estudios seleccionados.....	14
7.2 Presentación de los resultados.....	15
7.3 Caracterización de los biomarcadores salivales en el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario (SSp).....	16
7.4 Caracterización de los biomarcadores salivales en la progresión del síndrome de Sjögren primario (SSp).....	28
8. Discusión	33
9. Conclusión	40
10. Referencias Bibliográficas	41
11. Anexos y apéndice	48

1. Resumen

Introducción: El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica de diagnóstico complejo. Se clasifica en primario (SSp) o secundario dependiendo de su asociación con otras enfermedades autoinmunes. Dado su impacto significativo en la calidad de vida y la necesidad de detección en etapas iniciales, se han explorado métodos alternativos de diagnóstico como los biomarcadores salivales (BS). El objetivo de este estudio fue determinar la efectividad de los biomarcadores salivales como herramienta complementaria en la evaluación del diagnóstico y progresión del SSp.

Metodología: Durante marzo-agosto de 2023, se realizó una búsqueda siguiendo el protocolo PRISMA de revisiones sistemáticas en Pubmed/WoS/Scielo utilizando los términos "Sjogren's Syndrome" AND "saliva". Se seleccionaron artículos de los últimos 10 años, realizados en humanos y disponibles en español, inglés o portugués, que evaluaran la efectividad de biomarcadores salivales según el objetivo de este estudio. Se excluyeron artículos que no consideraron la saliva como fuente de biomarcadores complementarios para el diagnóstico o la progresión del SSp.

Resultados: Se seleccionaron 51 estudios de caso control y cohorte siguiendo criterios de inclusión y/o exclusión. 42 artículos describen la efectividad de los BS como herramienta complementaria en el diagnóstico, destacándose interleuquina 6, elastasa de neutrófilo, beta 2 microglobulina, catepsina G, exhibieron niveles aumentados en pacientes con SSp ($p < 0.05$). Respecto a la progresión de SSp, 11 estudios relacionaban mayor concentración de BS con mayor duración de la enfermedad, Focus Score (FoSc) e hiposalivación. El biomarcador de progresión más descrito, factor de crecimiento epidérmico, participando en la integridad tisular, se observó disminuido. El BS S100A8/A9 estaba aumentado en SSp asociado a linfoma o alto FoSc ($p < 0.05$).

Conclusiones: Los BS relacionados con el proceso inflamatorio del SSp representan una posible herramienta complementaria de mayor efectividad en diagnóstico que en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan

estudios con muestras más amplias y metodologías de evaluación uniformes. Se sugiere la evaluación de un perfil o panel de BS en futuras investigaciones, que podría proporcionar mayor efectividad para establecer el diagnóstico de SSp y el cual es crucial considerando la magnitud de los efectos en la calidad de vida de las personas afectadas.

2. Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad reumática autoinmune que afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y quinta década de vida. Existen algunos parámetros asociados a la enfermedad como, por ejemplo; la xerostomía y/o disminución del flujo salival, sintomatología articular y alteraciones oculares. La disminución considerable del flujo salival es parte de la sintomatología que afecta dramáticamente la calidad de vida de las personas. Actualmente la enfermedad está subdiagnosticada, siendo generalmente detectada cuando ha progresado, reflejándose en sus manifestaciones clínicas. Es relevante identificar esta enfermedad en estadios iniciales, donde generalmente no se sospecha de esta patología por no presentar la sintomatología característica. Todo esto es con el objetivo de retardar las manifestaciones clínicas por medio de tratamientos y así evitar las complicaciones que trae consigo la enfermedad. Actualmente la enfermedad es diagnosticada utilizando, por ejemplo; parámetros de flujo salival asociados al estudio histopatológico de glándulas salivales menores. Los exámenes son generalmente utilizados de manera tardía en vista de que el paciente ya presenta sintomatología de la enfermedad y a menudo no es posible realizarlos por diferentes razones.

A lo largo de los años se ha discutido y publicado distintos criterios diagnósticos para SSp, y actualmente el más usado es la clasificación de 2016 de American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) del SSp. Usualmente los exámenes que se encuentran dentro de los criterios son de carácter invasivo y dependiendo del contexto pueden ser de difícil acceso. Además se debe considerar que estas pruebas están sujetas a la colaboración del paciente y la experiencia del examinador, lo cual puede resultar en falsos positivos o falsos negativos, restando la precisión al diagnóstico de esta enfermedad. Actualmente, el diagnóstico del Síndrome de Sjögren (SS) se fundamenta en los criterios establecidos por EULAR, los cuales abarcan una serie de datos clínicos, análisis de laboratorio, estudios de imagen y pruebas patológicas. Estos análisis suelen llevarse a cabo cuando existe una sospecha clínica por parte del profesional médico o cuando el

paciente presenta síntomas relevantes. Normalmente, estos exámenes son solicitados después de una consulta con un especialista, a menudo como resultado de una interconsulta. Sin embargo, en muchos casos, el acceso inmediato a un especialista o a los análisis requeridos por los criterios de EULAR no está garantizado.

Los biomarcadores salivales se consideran como un instrumento cuantificable y efectivo para identificar procesos patológicos (Strimbu y Tavel, 2010). En otras palabras, la presencia, ausencia o aumento en la concentración de un biomarcador puede indicar la presencia de una condición patológica. Por ende, su uso como herramienta complementaria para el diagnóstico temprano del SS es altamente relevante. Esto se debe a su accesibilidad y naturaleza no invasiva, lo que facilita la realización de análisis rápidos en caso de sospecha de la enfermedad. Dada la crucial importancia de identificar diagnósticos en fases tempranas y prevenir la progresión del SSp, se destaca la necesidad de buscar parámetros objetivos a través de fuentes no invasivas. Recientemente, la saliva ha recibido una considerable atención debido a sus numerosas ventajas como fuente de biomarcadores, cuya detección en fluidos corporales puede contribuir al diagnóstico, evaluar la progresión de la enfermedad o monitorizar la respuesta a la terapia.

En el caso del Síndrome de Sjögren (SS), aunque se han investigado los biomarcadores salivales, aún persiste literatura que arroja resultados contradictorios. La obtención de biomarcadores a través de la saliva presenta múltiples ventajas, incluyendo su naturaleza no invasiva, la facilidad de obtener muestras en diferentes momentos del día, a diferencia de otros tipos de exámenes complementarios, y un costo económico inferior. Por consiguiente, la búsqueda de parámetros menos invasivos y más accesibles, como los biomarcadores salivales, podría proporcionar información valiosa sobre esta enfermedad.

Debido al efecto del síndrome de Sjögren en la calidad de vida de las personas, al potencial de la saliva como fuente de biomarcadores, la necesidad y dificultad de diagnosticar en estadios tempranos para evitar la progresión de la enfermedad es que el objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de los

biomarcadores salivales en el diagnóstico y progresión del síndrome de Sjögren primario.

3. Marco teórico.

3.1 Síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad reumática autoinmune crónica caracterizada por la infiltración de linfocitos a las glándulas exocrinas y otros órganos, también se encuentra asociado con la producción de varios autoanticuerpos en la sangre: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-síndrome de Sjögren A (anti-SS-A/Ro), anticuerpos anti-síndrome de Sjögren B (anti-SS-B/La) y factor reumatoideo (FR) (Vivino, 2017)

La enfermedad puede presentarse en todas las edades incluida la infancia, afecta principalmente a mujeres durante la cuarta y quinta década de la vida, con una relación 9:1 (mujer-hombre) (Mavragani y Moutsopoulos, 2010). Al describir la incidencia y prevalencia del SS en diversos países; los datos registrados a veces son discordantes, ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados para clasificar a los pacientes (Brito-Zerón y cols., 2016).

El síndrome de Sjögren se divide en dos categorías: primario y secundario, dependiendo de si el paciente presenta o no otra enfermedad autoinmune. Cuando el paciente no tiene ninguna otra enfermedad autoinmune, se define como síndrome de Sjögren primario (SSp). Por otro lado, si presenta algún trastorno autoinmune adicional, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerosis sistémica, se clasifica como síndrome de Sjögren secundario (SSs).(Nevares A., 2022). Ambos tipos de SS se caracterizan por daños en las glándulas secretoras salivales y lagrimales provocando distintas manifestaciones clínicas, siendo las principales: sensación de ojos secos (xeroftalmía) y sensación de boca seca (xerostomía) (Nevares A., 2022). La sensación de ojos secos provocada por la infiltración de linfocitos en la zona, destrucción de acinos y conductos de las glándulas lagrimales, pueden causar molestias a través de una sensación de arena en los ojos, prurito, quemazón, e inclusive, dolor al parpadear y es denominada xeroftalmía (García y Cedeño, 2004). En casos severos, puede ocurrir deterioro de la visión debido

al daño a la superficie de la córnea (Nevares A., 2022). La xerostomía puede ocurrir secundaria a una disminución de la secreción salival a partir del daño que se produce en las glándulas salivales por el infiltrado linfocitario. Esto tiene como consecuencia la dificultad para masticar, disfagia, inflamación de las glándulas salivales, favorecer el desarrollo de candidiasis y lesiones de caries, entre otros (Pijpe y cols., 2007).

Cualquier órgano o sistema puede verse afectado con distinto nivel de severidad producto de la fisiopatología del SS. Cabe señalar que el compromiso en órganos internos ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes con este síndrome (Yayla y cols., 2020). La manifestación extraglandular más común en pacientes con SS es a nivel musculoesquelético, presentando artralgia, mialgia y fatiga crónica. Otras manifestaciones son a nivel gastrointestinal, neuropatías periféricas, anemia por enfermedad crónica, leucopenia y linfopenia. Se debe considerar que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma de células B no Hodgkin, siendo esta una de las mayores complicaciones de la enfermedad (Pereira y cols., 2006).

Con respecto a los efectos de la enfermedad en la calidad de vida de las personas que están diagnosticadas, los pacientes con SS tienen peor calidad de vida tanto general como oral al compararlos con personas sin el síndrome (Fernández-Martínez y cols., 2020). Según estudio de Rojas-Alcayaga y cols., 2016, donde evalúan de manera cualitativa las experiencias de mujeres con SS y sus conductas relacionadas con la salud, abordan la progresión de esta enfermedad y sugiere que no solo los aspectos físicos son importantes para el adecuado control de SS, sino que también los aspectos psicosociales debido a que las personas que padecen SS tienen cierto abandono de actividades sociales o aislamiento, siendo resultado de la incomodidad o vergüenza que pueden experimentar los pacientes por presentar ciertos síntomas, limitaciones funcionales, defectos estéticos o de las frecuentes explicaciones que tienen que dar sobre el sufrimiento con SS.

Esto nos indica la importancia de diagnosticar a tiempo esta enfermedad para evitar las complicaciones asociadas a la progresión de esta enfermedad. Se debe considerar dentro de los beneficios de una detección

temprana, el impacto de reducir los procesos de ansiedad que acompaña la incertidumbre de no tener un diagnóstico preciso y oportuno con respecto a esta enfermedad autoinmune, ya que Ngo y cols., 2016 menciona que la calidad de vida también se ve afectada negativamente por el largo tiempo transcurrido hasta que se obtiene un diagnóstico preciso de SS.

Actualmente el diagnóstico de SS sigue siendo controversial porque es dependiente del criterio del odontólogo o médico frente a signos y/o síntomas, como es la xerostomía y xeroftalmía, además de que son poco específicos al momento de distinguir entre varios tipos de enfermedades. Sumado a esto se debe considerar que también se pueden cometer errores al realizar los exámenes, como por ejemplo la interpretación de la biopsia, que pueden dar lugar a diagnósticos erróneos.

3.2 Criterio de clasificación de paciente con síndrome de Sjögren primario (SSp)

Con respecto al criterio de inclusión de pacientes con SSp, se consideran tres clasificaciones de criterios diagnósticos comúnmente utilizados, elaborados por el Grupo de Consenso Americano-Europeo (AECG) en 2002, la Alianza Clínica Colaborativa Internacional de Sjögren (SICCA) en 2012 y los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR) en 2016.

Los criterios revisados del Consenso Europeo Americano (AECG 2002), han sido uno de los más utilizados en el diagnóstico de SS, ya que combina la evaluación de los síntomas de xerostomía y xeroftalmía, el recuento de autoanticuerpos en suero contra Ro y La, la capacidad secretora de las glándulas exocrinas y su histopatología para evaluar el recuento de infiltrado linfocitario. Esta dependencia del material de biopsia dificulta la evaluación eficiente de un individuo para SS e impide su monitoreo de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo (Delaleu y cols., 2015).

Criterio EULAR (ACR-EULAR) es hasta el día de hoy el *gold standard* para la clasificación de pacientes con SSp, ya que dan mayor valor a las medidas cuantificables, como los anticuerpos séricos anti-SSa y los focos linfocíticos en

muestras histológicas glandulares. En 2016, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) publicaron nuevos criterios para el diagnóstico del SSp. La clasificación de SSp se aplica a cualquier individuo que cumpla con los criterios de inclusión (xerostomía o xeroftalmía definida como una respuesta positiva a al menos una de las preguntas de la encuesta), que no tenga ninguna condición enumerada en los criterios de exclusión (Antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, infección activa por hepatitis C, SIDA, Sarcoidosis, Amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad relacionada con IgG4). Una vez pasado por esos criterios, es clasificado como SS cuando tenga una puntuación ≥ 4 al sumar las ponderaciones de los siguientes ítems: 1) Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal y FcSc $\geq 1,3$ (3 pts), 2) Anti-SSA (Ro) (3 pts), 3) Puntuación de tinción ocular ≥ 5 o Test de van Bijsterveld puntuación ≥ 4 en al menos un ojo (1 pts), 4) Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min en al menos un ojo (1 pts), 5) Tasa de flujo de saliva total no estimulada $\leq 0,1$ ml/min (1 pts). Estos criterios objetivos se desarrollaron específicamente para definir poblaciones homogéneas de pacientes con fines de investigación, incluidos los ensayos clínicos. Sin embargo, en la actualidad, este *gold standard* para el diagnóstico va a seguir dependiendo de la opinión experta del médico u odontólogo. Por lo que, es de gran importancia que cada médico trabaje con un patólogo o patólogo oral que tenga experiencia con el diagnóstico histológico de SS. Con frecuencia se cometen errores en la interpretación de la biopsia y pueden dar lugar a diagnósticos erróneos. En la mayoría de los casos, esto se relaciona con la interpretación errónea de FcSc, la falta de cálculo de una puntuación de FcSc, la falta de localización de una muestra de tejido inadecuada o la descripción de patrones histológicos alternativos en la interpretación de la biopsia.

Teniendo en cuenta la complejidad y la disponibilidad de algunas herramientas diagnósticas en la actualidad, sigue existiendo una necesidad de un examen no invasivo y más accesible para SSp. Por ello, la incorporación de biomarcadores salivales como método complementario al diagnóstico podrían jugar un rol esencial en la detección temprana de SSp. Además, las enfermedades autoinmunes crónicas, como el SSp, requieren un seguimiento para evaluar la progresión de la enfermedad y modular el tratamiento, para lo

cual es necesario repetir exámenes. En tales casos, la recolección de biomarcadores salivales versus a otros tipos de muestras sería más beneficioso por ser más accesible y menos invasivo.

3.3 Saliva

La saliva es un líquido hipotónico incoloro que se secreta continuamente y está compuesto predominantemente de agua (99,5%). El 0,5% restante está compuesto por electrolitos (sodio, cloruro, potasio, calcio, magnesio, fosfato y bicarbonato) junto con componentes orgánicos, como proteínas, aminoácidos, anticuerpos, hormonas, enzimas, citoquinas, factores antimicrobianos, glicoproteínas, entre muchos otros (Malamud, 2011). En cuanto a los componentes, estos interactúan entre ellos y son responsables de las diversas funciones atribuidas a la saliva. Esta función salival se puede organizar en 5 categorías principales que mantienen la salud oral: (1) lubricación y protección, (2) capacidad amortiguadora, (3) mantenimiento de los tejidos mineralizados (4) actividad antibacteriana y (5) sabor y digestión (Dawes y cols., 2015).

La saliva es producida por varias glándulas salivales ubicadas alrededor de la cavidad oral, las glándulas mayores: parótidas, submandibulares, sublinguales, son las que aportan en mayor medida y las salivales menores: labio inferior, lengua, paladar, mejillas y faringe (Pfaffe y cols., 2011). Las glándulas salivales están compuestas por acinos, grupo de células acinares, que producen alrededor de 500 a 1500 ml de saliva al día (Yoshizawa y cols., 2013). Estas glándulas están altamente vascularizadas, lo que permite el intercambio de componentes sanguíneos. Las células acinares dentro de las glándulas salivales reciben moléculas de la sangre y posteriormente se secreta a la cavidad oral por medio de la saliva (Yoshizawa y cols., 2013). Esto nos puede dar indicios que gran parte de los componentes que están en la sangre también están en la saliva, por lo que puede aportar como un método de examen complementario.

Jusko y Milsap, 1993, postulan que las moléculas derivadas de la sangre ingresan a los tejidos salivales a través de rutas transcelulares (por ejemplo, transporte pasivo y activo) o paracelulares (por ejemplo, ultrafiltración extracelular) influyendo potencialmente en la composición molecular de los fluidos orales. Esto sugiere que las alteraciones en la composición molecular de

la sangre debido a una enfermedad pueden también presentar cambios en la composición bioquímica de la saliva. En consecuencia, la saliva puede contener información molecular por medio de un biomarcador salival y ser capaz de reflejar el estado de salud o enfermedad actual de un individuo (Yoshizawa y cols., 2013).

3.4 Biomarcadores

Un biomarcador es un indicador objetivo que evalúa procesos biológicos, patológicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica. Existen en una variedad de formas, incluidos anticuerpos, microorganismos, ADN, ARN, lípidos, metabolitos y proteínas. Las alteraciones en su concentración, estructura, función o acción pueden estar asociadas con el inicio, progresión o incluso regresión de una enfermedad en particular o ser el resultado de cómo el cuerpo responde a él (Wagner y cols., 2004). Los biomarcadores que pueden ser, como los mencionados anteriormente, indicadores de una enfermedad, pueden ser evaluados tanto en sangre como en saliva. Dado que hay muchos elementos que han sido identificados en la sangre que además pueden ser identificados en la saliva, es por esta razón que la saliva promete ser una fuente de biomarcadores considerando las ventajas que esta ofrece. Muchos biomarcadores han sido detectados y estudiados a nivel sanguíneo, ofreciendo una certeza diagnóstica (Mayeux, 2004). Sin embargo, para determinar la presencia de estos biomarcadores en sangre se necesita una muestra por medio de una punción, siendo un examen invasivo. Es por esto que otras fuentes de biomarcadores no invasivas despierta nuestro interés como es el caso de la saliva.

Se ha utilizado la saliva como biomarcador de ciertas enfermedades sistémicas y ha sido ampliamente estudiada como una herramienta de diagnóstico potencial durante la última década (Pfaffe y cols., 2011). Las muestras de fluidos salivales tienen las características de un fluido biológico ideal ya que se pueden obtener fácilmente utilizando un procedimiento no invasivo, simple, seguro y sin estrés para el paciente permitiendo la repetición y recolección múltiple (Fleissig y cols., 2009). Recientemente se ha encontrado un avance en el uso de los biomarcadores salivales en enfermedades

autoinmunes, cardiovasculares, diabetes, VIH, cáncer oral y enfermedad periodontal (Javaid y cols., 2016).

En la mayoría de los casos, cuanto antes se diagnostique la enfermedad, más probable es que se trate con éxito o se controle correctamente, puede reducir dramáticamente el impacto en la vida del paciente, o prevenir y/o retrasar complicaciones posteriores (Zhang y cols., 2013).

En el caso del SS, con el fin de encontrar una manera no invasiva de detectarlo en estadios tempranos y evitar su progresión a sintomatología más severa, se ha planteado un creciente interés por la saliva como una herramienta prometedora en la detección de biomarcadores para la enfermedad. La saliva total o entera es un fluido mixto, siendo el resultado de los productos secretados por las glándulas salivales, principales órganos afectados en SSp. Por lo tanto, es probable que la saliva refleje cambios inmunológicos esenciales, incluida una expresión proteica alterada dentro de las glándulas, que potencialmente puede usarse como un diagnóstico temprano para el SSp (Schafer y cols., 2014). En un estudio de Baldini y cols., 2011, se detectaron en las muestras de saliva un total de 28 proteínas relacionadas al síndrome de Sjögren. Entre ellos, el precursor de α -amilasas, la anhidrasa carbónica VI, la microglobulina β -2, la gliceraldehídos-3-fosfato deshidrogenasa, la proteína de unión a ácidos grasos epidérmicos y la cadena ligera de inmunoglobulina que aparentemente mostraron las diferencias más significativas en SS en comparación con los controles. La presencia de estos biomarcadores salivales puede llevar a una herramienta clínica para el diagnóstico simple, no invasivo y altamente específico para el síndrome de Sjögren.

El diagnóstico del síndrome de Sjögren primario es considerado a menudo sobre la base de los síntomas clásicos de xerostomía, xeroftalmía, fatiga y dolor. Sin embargo, las complicaciones sistémicas a veces proporcionan las primeras sospechas de la enfermedad, encontrándose el paciente en estadios avanzados de la enfermedad.

Los exámenes actuales para diagnosticar el síndrome de Sjögren incluyen sialometría o determinación de la tasa de flujo salival, gammagrafía salival,

sialografía, pruebas serológicas o biopsias menores de glándulas salivales (Mariette u Criswell, 2018).

El diagnóstico temprano de esta enfermedad resulta fundamental para prevenir complicaciones que impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes. Actualmente, SS se diagnostica de manera tardía, cuando los síntomas ya están presentes. Los resultados de este estudio podrían establecer un precedente para considerar la saliva como un examen complementario en el diagnóstico y progresión de la enfermedad. El objetivo es detectar a tiempo la enfermedad y evitar su progresión, junto con sus problemas asociados. Es por ello que podría ser una herramienta complementaria para los pacientes que tienen sospecha una vez realizada la encuesta de sintomatología del criterio EULAR.

Dada la complejidad en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren primario (SSp) y su profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes, resulta fundamental identificar incluso aquellos individuos que aún no han sido diagnosticados, con el propósito de frenar la evolución de la enfermedad.

El análisis de la saliva permitiría evaluar múltiples muestras de manera simultánea, ofreciendo señales tempranas de la enfermedad en personas aún no diagnosticadas y facilitando su detección precoz para iniciar tratamiento y evitar una progresión rápida. No obstante, hasta la fecha, no se ha realizado una revisión exhaustiva que aborde todos los estudios sobre biomarcadores salivales relevantes en este contexto.

Ante la ausencia de conclusiones claras en la literatura existente, esta revisión sistemática se propone analizar la evidencia actual sobre la eficacia de los biomarcadores en el diagnóstico y la progresión del síndrome de Sjögren primario.

4.Pregunta de investigación.

¿Cuál es la efectividad los biomarcadores salivales como herramienta complementaria en el diagnóstico y progresión en pacientes con síndrome de Sjögren primario?

5.Objetivo general.

Determinar la efectividad de los biomarcadores salivales como herramienta complementaria en el diagnóstico y progresión del síndrome de Sjögren primario.

5.1 Objetivos específicos.

- Identificar biomarcadores salivales para síndrome de Sjögren primario.
- Determinar efectividad de los biomarcadores en el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario
- Determinar efectividad de los biomarcadores en la progresión del síndrome de Sjögren primario.

6.Metodología.

6.1 Identificación del tipo de estudio.

La siguiente revisión sistemática cualitativa se realizó siguiendo las indicaciones del protocolo PRISMA para revisiones sistemáticas (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).

El estudio se basó en la pregunta PICO: Población (pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren primario), Intervención o exposición (determinación de biomarcadores salivales en síndrome de Sjögren primario), Comparación (paciente sin síndrome de Sjögren primario) y Outcome o resultado (efectividad de biomarcadores salivales en el diagnóstico y progresión en síndrome de Sjögren primario).

6.2 Búsqueda de información.

Base de datos a utilizar.

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Medline vía PubMed, Web of Science y Scielo. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo utilizando las palabras claves en las distintas bases de datos.

Estrategia de búsqueda.

Palabras claves.

En los motores de búsqueda se usaron como palabras claves; “Sjogrens Syndrome”, “Syndrome, Sjogren's”, “Sjogren Syndrome”, “Sicca Syndrome”, “Syndrome, Sicca”, “Saliva”, “Salival” en diversas combinaciones utilizando término booleano “OR” para términos relacionados y “AND” para conceptos diferentes.

Utilización de filtros en motor de búsqueda.

Se utilizaron filtros con el fin de disminuir la cantidad de artículos encontrados solo a los de relevancia para esta revisión: la especie estudiada es humana y el año de publicación con una antigüedad de máximo 10 años.

Selección de artículos.

En la búsqueda y selección inicial se extrajeron los artículos en las tres bases de datos utilizando las palabras claves. Los diversos artículos obtenidos se agruparon y eliminaron aquellos que se encontraban duplicados utilizando el programa Endnote (versión X7). Posteriormente, esta selección de artículos primarios se examinó por dos revisores independientes (M.C.I y L.C.R) por medio de la plataforma Rayyan® - Intelligent Systematic Review donde se evaluaron los títulos y abstract para eliminar aquellos no relacionados con los objetivos de la revisión. Cuando existieron discrepancias para la inclusión de algún artículo por parte de los revisores, se discutió para llegar a un consenso y posteriormente el tercer revisor (J.A.S) verificó para tomar la decisión final. Finalmente, se descargaron los artículos seleccionados para su análisis de texto completo.

Criterios de elegibilidad.

Los artículos seleccionados son estudios en humanos (estudios casos y control, estudios transversales y estudios de cohorte) que evaluaron biomarcadores en saliva en síndrome de Sjögren primario. Como criterios de selección se eligieron los artículos publicados en los últimos 10 años escritos en idiomas español, inglés o portugués.

Los criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron en el análisis del texto completo fueron los siguientes:

- Se incluyeron todos los artículos que evaluaron biomarcadores en saliva en síndrome de Sjögren primario en población adulta.
- Se excluyeron todos los artículos que utilizaron animales de experimentación, evaluaron biomarcadores en glándulas salivales a partir de una biopsia o cultivo celular. Además de las revisiones bibliográficas y reporte de caso clínico.

6.3 Evaluación de calidad de los estudios.

Los artículos seleccionados se evaluaron cualitativamente, y por ende el último proceso de selección, lo realizó la revisora (M.C.I), en conjunto con los dos revisores (L.C.R y J.P.A), a través de una lectura crítica. Se leyeron los textos y se evaluaron los siguientes aspectos: tamaño muestral, apropiada descripción de la metodología y técnicas de investigación, control de error con capacitaciones y/o calibraciones, cumplimiento del objetivo del estudio, relevancia del artículo y ausencia de conflicto de interés de los autores.

6.4 Extracción de datos desde artículos seleccionados.

Para una organizada recopilación de información se realizó un instrumento de recolección de datos a través de una planilla Microsoft Excel®. La extracción de datos se realizó en base a una tabla con el fin de extraer características claves de cada artículo incluido. Cuando existió un artículo que no correspondía al objetivo de la revisión, se discutió y luego el tercer revisor tomó la decisión con respecto a su inclusión. Los datos que decidimos extraer de cada artículo se incluyeron en la tabla clasificándolos en cuatro columnas. La primera indica el nombre del autor principal, año de publicación y su origen. La segunda columna clasifica el tipo de estudio del artículo. Una tercera columna indica a los pacientes, dividiéndolos en grupo caso y control donde se clasificaron según su número, promedio de edad y porcentaje de mujeres en el grupo. La cuarta establece el tipo o tipos de biomarcadores biológicos o iones. Se

realizaron dos tablas según su efectividad dentro del estadio de la enfermedad (diagnóstico o progresión).

7.Resultados.

7.1. Descripción de los estudios seleccionados.

La búsqueda de estudios se realizó entre marzo y agosto del 2023. Las bases de datos MEDLINE/PubMed, WoS y Scielo arrojó un total de 1.071 resultados, los cuales fueron ingresados al programa Endnote (versión X7), tras lo que 68 estudios duplicados fueron eliminados. Posteriormente, en la plataforma Rayyan® - Intelligent Systematic Review se revisó el título y el *Abstract* de los 1.003 resultados únicos restantes, de los cuales 110 cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos para revisión del texto completo. Estos 110 resúmenes seleccionados inicialmente fueron revisados en detalle con su texto completo, y ordenados en una tabla Excel®, tras lo cual 51 fueron seleccionados y 59 excluidos. El total de 1.020 estudios que fueron excluidos se debió principalmente a que no cumplieron con los criterios de elegibilidad establecidos, ya sea porque no estudiaban biomarcadores en saliva sino en el tejido glandular, por haber sido realizados en estudios in vitro, o por ser revisiones de la literatura.

Luego de esta evaluación detallada del texto completo de todas las publicaciones seleccionadas que fueron obtenidas mediante la búsqueda electrónica, se incluyó para la síntesis de esta revisión sistemática cualitativa un total de 51 estudios (**Figura 1**). Todos los artículos seleccionados corresponden a estudios de tipo observacional en humanos, principalmente estudios de tipo caso-control (47 artículos), en menor medida cohorte (2 artículos) y transversales (2 artículos). Los artículos fueron publicados entre el 2013 a 2023.

7.2 Presentación de los resultados.

El resultado de la búsqueda se presentó en un diagrama de flujo.

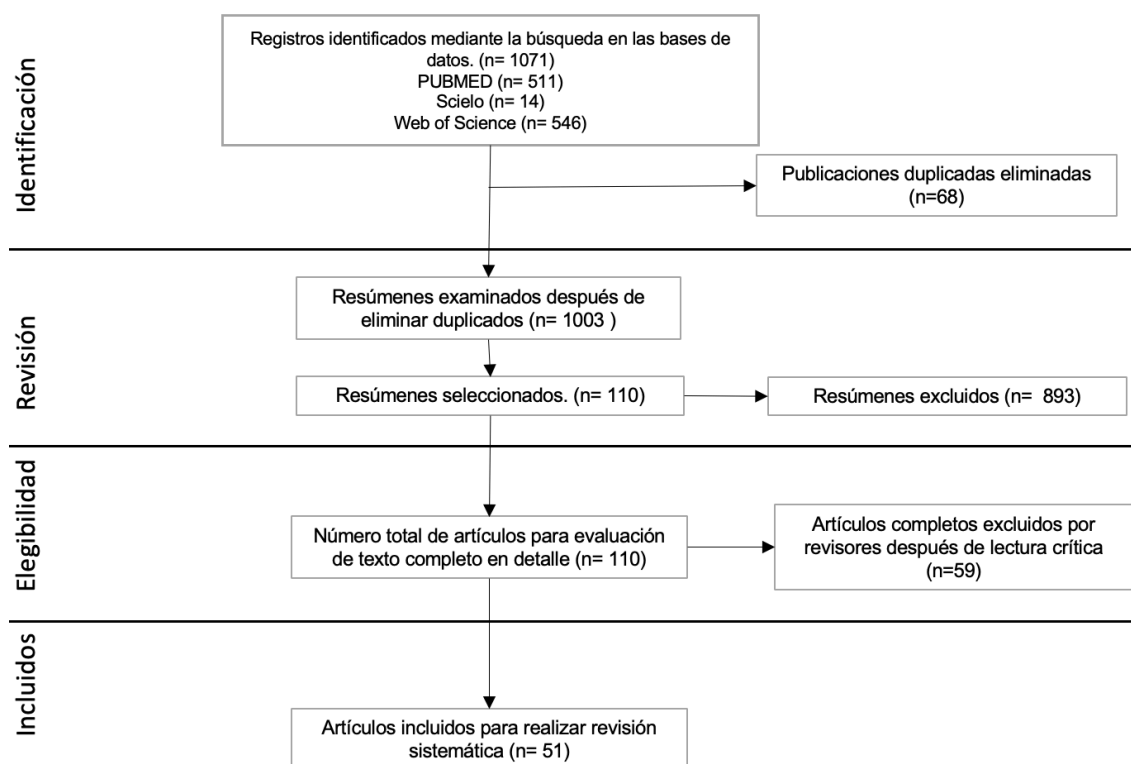


Figura 1. Flujograma tipo PRISMA. Presenta las etapas de esta revisión inicial, desde los artículos identificados mediante la búsqueda en las bases de datos hasta la selección de artículos incluidos para la revisión sistemática.

En relación a los artículos considerados en esta revisión sistemática, se observa que la mayoría de ellos tienen su origen en Europa y Asia. Además, entre los estudios revisados, se clasifican según su metodología como estudio de metabolómica por espectroscopia (1 estudio). Para análisis proteómico se realizan diferentes inmunoensayos como técnica ELISA (27 artículos), Western Blot (3 artículos) e inmunoensayo multiplex (5 artículos). Otras técnicas como LC-MS (12 publicaciones), LC-HP y PCR cuantitativa (1 publicación). Con respecto al tipo de muestra, se utiliza muestra de saliva de parótida (5 estudios), saliva total estimulada (20 estudios) y no estimulada (23 estudios), en 11 artículos no mencionan el tipo de muestra.

Los estudios han evaluado principalmente los biomarcadores salivales en pacientes con síndrome de Sjögren primario, aunque en cuatro artículos no se especifica la clasificación del síndrome. En cuanto a los pacientes de control, la población es variada entre los estudios. La mayoría de los artículos los comparan con pacientes sanos (49 artículos), pacientes SICCA (pacientes con sintomatología, pero biopsia y perfil de autoanticuerpos negativos) (5 artículos), pacientes con otros desórdenes de tejido conectivo (8 artículos), pacientes control (4 artículos) y pacientes con síndrome de Sjögren secundario. Además, en los estudios que evalúan la progresión de la enfermedad, los pacientes se clasifican según la severidad, determinada por el Focus Score (FoSc), la tasa de flujo salival, los años desde el diagnóstico de síndrome de Sjögren y, en un estudio específico, se considera el riesgo de desarrollar linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas).

En relación al sexo de los pacientes evaluados, en 13 artículos los pacientes casos fueron exclusivamente mujeres, el resto con un mayor porcentaje de mujeres y en 15 artículos no especifican. Con respecto a la edad de los casos se encuentran en promedio entre 45-60 años.

7.3 Caracterización de los biomarcadores salivales en el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario (SSp).

En los 42 estudios que evaluaron la efectividad de los biomarcadores en saliva para el diagnóstico del Síndrome de Sjögren primario (SSp), se identificaron un total de 102 biomarcadores, de los cuales 84 mostraron niveles más elevados en pacientes con SSp en comparación con los diferentes grupos de control. Entre los biomarcadores destacados se encuentran la interleucina 6 (IL-6), la elastasa de neutrófilos (ELANE), la beta 2 microglobulina (β 2MG) y la catepsina G, mencionadas 4, 5, 4 y 3 veces respectivamente. Por otro lado, se identificaron 11 biomarcadores con niveles más bajos, siendo el factor de crecimiento epidérmico (EGF) el más mencionado, con 3 menciones. En total, se evaluaron 2015 sujetos en el grupo de SSp y 2053 en los controles, con una edad promedio mínima de 34 años y una máxima de 63.2 años. En 10 artículos, exclusivamente se incluyeron mujeres en el grupo de casos, mientras que en 21

artículos se incluyeron hombres, con porcentajes siempre inferiores al 10%, y en 6 artículos no se proporcionó esta información. El detalle de los biomarcadores salivales utilizados como potenciales herramientas en el diagnóstico del SSp se resume en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Caracterización de los artículos de la revisión sistemática y tipo de biomarcador salival como herramienta diagnóstica.

Autor Año País	Pacientes							Biomarcadores biológico o iones		
	Estudio	Caso			Control			> Niveles aumentados	=	< Niveles disminuidos
		N° caso	Porcentaje mujeres %	Promedio edad en años	N° control	% mujer	Promedio edad en años			
<i>Fineide et al., 2021.</i> <i>Noruega</i>	CC	10	100	57,8	10	N/E	52,9	SPM CER DAG PC		
<i>Jayakanthan et al., 2016.</i> <i>India</i>	CC	43	95,34	40	31	N/E	N/E	L-selectina IL-7		
<i>Aqrawi et al., 2017.</i> <i>Noruega</i>	CC	27	N/E	52,4	32	N/E	N/E	NGAL PAMP CPNE1		
<i>Benchabane et al., 2016</i>	CC	44	90,9	43,9	15	80	41,4	IL-6 IL-17a		

<i>Argelia</i>									NO		
<i>Hernandez-Molina et al., 2015 México</i>	CC	30	93,3	54,5	30	N/E	N/E			IgA	CCL28
<i>Hall et al., 2017. USA</i>	CC	15	N/E	N/E	29	N/E	N/E		β2MG	CAH6 BPIFB2	
<i>Moreno-Quispe et al., 2020 España</i>	CC	35	100	56,5	35	100	54,4		IL-6		
<i>Li et al., 2019 China</i>	CC	99	97,9	49	66	94,11	45		B7-H3		
<i>Sembler-Møller et al., 2021 Dinamarca</i>	CC	24	91,6	55	16	67,5	53			Vitronectin CLUS CALR NE	
<i>Jin et al., 2019 China</i>	CC	12	94,1	57,6	24	N/E	N/E		IgG	IgA IgM	

<i>Das et al., 2021 Canadá</i>	CC	5	73,3	45,2	5	N/E	46,8	PRG4 CTSG NE		
<i>Azuma et al., 2014 Japón</i>	CC	40	92,5	55	23	N/E	N/E			EGF
<i>Pringle et al., 2021 Noruega</i>	CC	47	95	53	65	64,7	49	Na+	Cl- PO ₄ ³⁻ Amilasa	
<i>Karagianni et al., 2020 Grecia</i>	CC	18	93,75	63,2	10	N/E	57,2		Gen H19	
<i>Yamane et al., 2021 Japon</i>	CC	9	88,9	62,1	7	100	56,7		HNP-1 SPRR2D MPO NE CTSG	
<i>Semler-Møller et al., 2020</i>	CC	24	91,6	55	16	87,5	53	NE CALR		

<i>Dinamarca</i>									TRIM29		
<i>Karabulut et al., 2018</i> <i>Turquía</i>	CC	43	93	51,1	69	74,3	54,6		TNF- α Caspasa-1	IFN- γ	
<i>Aqrawi et al., 2019</i> <i>Noruega</i>	CC	10	100	55,2	25	100	N/E		MVO NGAL FKBP1A β 2MG SLUR1 CLUS FCN1 ANXA4		
<i>Bosello et al., 2016</i> <i>Italia</i>	CC	9	N/E	55,8	42	N/E	ss/SSc: 63 ss/SLE: 51 ss/RA: 61 SSc: 60,2 SLE: 48 RA: 64,1 Sanos:56,6		T β 4. T β 4 sulfoxide T β 10		

<i>Riega-Torres., 2017 Mexico</i>	T	128	98,9	53,1	64	98,4	45,9		β 2MG		
<i>Azuma et al., 2018 Japón</i>	CC	40	92,5	55,4	23	78,2	56,1				EGF
<i>Sandhya et al., 2017 India</i>	CC	15	86,6	34	15	N/E	34		FLC kappa FLC lambda		
<i>Chen et al., 2019 Noruega</i>	CC	29	100	56,8	37	100	Sicca: 51,7 Sanos: 45,4		IP-10 MIP-1 α		
<i>Błochowiak et al., 2018 Polonia</i>	CC	36	100	SSp: 28,5 SSs: 56	15	66,6	23			EGF VEGF	
<i>Garreto et al., 2021 Brazil</i>	CC	20	95	SSp: 55,4 SSs: 48,4	20	95	47,7		DPP4/CD26	ELANE CTSG PRTN3	

<i>Pan Wei et al., 2020 China</i>	CC	10	N/E	N/E	10	N/E	N/E		ENO1	
<i>Chaudhury et al., 2016 Suecia</i>	CC	25	N/E	55	35	N/E	55, 71			MUC5B MUC7
<i>P. Wei et al., 2015 China</i>	CC	100	95	54,2	140	N/E	RA: 53,3 SLE: 40,9 Sanos: 43,2		Anti- SSA/B	
<i>Jayakanthan et al., 2016 India</i>	CC	43	N/E	40	76	N/E	SLE: 34,5 Sanos: 32			Anti-M3R
<i>Herrala et al., 2021 Finlandia</i>	CC	14	100	N/E	15	100	49,8	Taurina Glicina Alanina Colina		

<i>Ohyama et al., 2015 Japón</i>	CC	90	93,3	61,9	86	XND: 83.3 RX: 31.8 Control: 41.6	XND: 69.4 RX: 67.3 Control: 42.4	IL-1beta IL-8 IFN- γ IL-6 IL-12p70 TNF IL-2 IL-4 IL-5 IL-10 IL-17A	IgA	
<i>Hung et al., 2019 Taiwan</i>	CC	138	94,9	56	100	95	55	IL-6	IL-17A TNF- α IgA	
<i>Tvarijonaviciute et al., 2019 España</i>	CC	17	100	60	32	100	Sicca: 55 Control: 49	Adiponectina ADA		

<i>Lee et al., 2019</i> <i>Corea del sur</i>	CC	170	99,4	53	146	Sicca: 89,7 SLE: 100 Sanos: 96	Sicca: 52 SLE: 38.5 Sanos: 41	Siglec-5		
<i>Sandhya et al., 2022</i> <i>India</i>	T	78	94,9	42,8	138	Sanos: 97,3 Control: 88,7	Sanos: 43,7 Control: 43,9	FLC lambda IgG IgM		
<i>Asashima et al., 2013</i> <i>Japón</i>	CC	71	97,1	60	179	SSs: 98 no-SS: 79,6 Sanos: 57,3	SSs: 55.8 non-SS: 60 Sanos: 50.7	β 2MG Na+ K+	Cl-	
<i>Kamounah et al., 2023</i> <i>USA</i>	CC	34	100	54	35	88,6	57,8	SSA/Ro-52		

<i>Choudhury et al., 2023</i> <i>India</i>	CC	10	100	41,5	42	Sanos: 72 RA: 88	Sanos: 35 RA: 41,8		DMBT1	
<i>Delaleu et al., 2015</i> <i>Noruega</i>	CC	48	100	N/E	24	N/E	N/E	IL-4 IL-5 CLUS		FGF4
<i>Mandal et al., 2018</i> <i>India</i>	CC	45	N/E	40	42	92,5	35,5		CXCL13	
<i>Karataş et al., 2021</i> <i>Turquía</i>	CC	30	100	51	59	Sanos: 51,7 SLE: 80	Sanos: 29 SLE: 37	DKK1		
<i>Aqrawi et al., 2020</i> <i>Noruega</i>	CC	25	84,6	N/E	18	100	N/E	NGAL		

CC, estudio caso-control; **SSp**, síndrome de Sjögren primario; **SSs**, síndrome de Sjögren secundario; **N/E**, no específica; **ss/SSc**, esclerosis sistémica y Sicca; **ss/SLE**, lupus eritematoso sistémico y Sicca; **ss/RA**, artritis reumatoidea y Sicca; **T**, estudio transversal; **SAPHO**, síndrome de SAPHO; **XND**, xerostomía asociado a desorden neuropsiquiátrico o fármaco; **RX**, asociado a xerostomía inducida por radiación; **noSS(CTD)**, enfermedad del tejido conectivo; **IL**, interleuquina; **SPM**, esfingomielinas; **CER**, ceramidas; **DAG**, diacilglicerol; **PC**, diacilglicerofosocolina; **PAMP**, proteína asociada a la membrana plasmática de los adipocitos; **CPNE1**, copine-1; **NO**, óxido nítrico; **CCL26**, ligando de quimiocina 26; **MIA**, Actividad inhibidora del melanoma; **CCL1**, Ligando de quimiocina 1; **GDF2**, factor de diferenciación de crecimiento 2; **ULBP2**, proteína 2 de unión a UL16;

CCL8, ligando de quimiocina 8; **IL2RA**, cadena alfa del receptor de interleuquina-2; **CCL28**, ligando de quimiocina 28; **B2MG**, beta 2 microglobulina; **CAH6**, anhidrasa carbónica 6; **BPIFB2**, familia B que contiene pliegues de BPI, miembro 2; **TRIM29**, proteína 29 que contiene motivos tripartitos; **CALR**, calreticulina; **TNF- α** , factor de necrosis tumoral; **IFN- γ** , interferón- gamma; **NGAL/ LCN2**, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; **FKBP1A**, proteína 1A de unión a FK506; **SLUR1**, Secreted Ly-6/uPAR-related protein 1; **CLUS**, clusterina; **FCN-1**, ficolin-1; **ANXA4**, anexina A4; **T β 4**, timosina beta 4; **T β 10**, timosina beta 10; **EGF**, factor de crecimiento epidérmico; **FLC kappa**, cadenas ligeras libres kappa; **FLC lambda**, cadenas ligeras libres lambda; **IP-10**, proteína 10 inducida por interferón gamma; **MIP-1 α** , proteína inflamatoria de macrófagos 1 α ; **VEGF**, factor de crecimiento endotelial vascular; **DPP4/ CD26**, serina proteasa dipeptidil peptidasa-4/CD26; **ELANE, NE**, elastasa de neutrófilo; **CTSG**, catepsina G; **PRTN3**, mieloblastina; **ENO1**, alfa enolasa; **MUC7**, mucina 7; **MUC5B**, mucina 5B; **anti-SSA/B**, anticuerpos anti SSA/Ro y SSB; **anti-M3R**, anticuerpo de receptor de acetilcolina tipo 3; **ADA**, adenosina desaminasa; **Siglec-5**, lectina soluble similar a la inmunoglobulina fijadora de ácido siálico- 5; **Na⁺**, sodio; **K⁺**, potasio; **Cl⁻**, cloro; **PO₄³⁻**, fosfato; **SSA/ RO-52**, anticuerpos anti RO-52; **DMBT1**, proteína deletada en tumores cerebrales malignos 1; **FGF4**, factor de crecimiento de fibroblastos 4; **CXCL13**, proteína quimiocina CXC ligando 13; **DKK1**, proteína 1 relacionada con Dickkopf ; **SPRR2D**, small proline-rich protein 2D; **MPO**, mieloperoxidasa; **HNP-1**, péptido neutrófilo humano-1; **MVO**, major vault protein; **anti-ENO1**, anticuerpo alfa enolasa.

7.4 Caracterización de los biomarcadores salivales en la progresión del síndrome de Sjögren primario (SSp).

En los 11 estudios que evaluaron la efectividad de los biomarcadores salivales en la progresión del Síndrome de Sjögren primario (SSp), se identificaron un total de 35 biomarcadores, de los cuales 33 mostraron niveles más altos en pacientes con SSp en comparación con el grupo de control. Entre los biomarcadores más destacados se encuentran las proteínas S100, específicamente la proteína S100 A8 y la proteína S100 A9, mencionadas respectivamente en 2 estudios. En cuanto a los biomarcadores con niveles más bajos, el más mencionado fue el factor de crecimiento epidérmico (EGF), reportado en 3 estudios. El número total de sujetos evaluados en estos estudios fue de 467 en el grupo de SSp y 289 en el grupo de control, con una edad promedio mínima de 47.5 años y máxima de 70 años. En 3 artículos, exclusivamente se incluyeron mujeres en el grupo de casos, mientras que en 4 artículos se incluyeron hombres, con porcentajes siempre inferiores al 10%, y en 5 artículos no se proporcionó información sobre el porcentaje de mujeres. Respecto al grupo de control, se mencionan pacientes sanos (sin enfermedad de base), pacientes con Síndrome de Sjögren secundario, pacientes Sicca (pacientes con sintomatología, pero biopsia y perfil de autoanticuerpos negativos), o pacientes con otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerodermia). El detalle de los biomarcadores salivales estudiados en cada artículo como posible herramienta complementaria para evaluar la progresión del SSp se resume en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Caracterización de los artículos de la revisión sistemática e identificación de biomarcadores salivales para la progresión de SSp.

Autor Año País	Pacientes							Biomarcadores biológicos o iones		
	Estudio	Caso			Control			> Niveles aumentados	=	< Niveles disminuidos
		N° caso	% mujer	Promedio edad (años)	N° control	% mujer	Promedio edad (años)			
<i>Jazzar et al., 2018 Inglaterra</i>	CC	70	N/E	SS-HR: 51.9 SS-LR: 51.7 SS subgrupo: 51.5	SNOX: 14 Sanos: 18	N/E	SNOX: 62.7 Sanos: 50.7	S100A8/A9		
<i>Azuma et al., 2015 Japon</i>	EC	23	SSp: 85,7 SSs: 100	SSp: 61,4 SSs: 56,4	SNOX: 14	71,40	59,9			EGF
<i>Delaleu et al., 2016 Suiza</i>	EC	48	N/E	Rango entre 41-52	No hay grupo control			ACE ADIPOQ APCS APOH AREG CD40 CEACAM5 CSF1 IL-18		SPP1 UMOD

								IL-1A IL-1RN ELANE MMP3 MUC16 SOD1 TF TFF3 TGFA TTR		
<i>Chatzis et al., 2021 Grecia</i>	CC	45	SSs: 90 SSL: 93,3	SSs: 80 SSL: 70	37	Sanos: 100 Sicca: 81 NHL: 33,3	Sanos: 48 Sicca: 50 NHL: 59,5	CXCL13		
<i>Azuma et al., 2014 Japón</i>	CC	40	SSp: 92,5 SSs: 100	SSp: 55 SSs: 56	23	N/E	N/E			EGF
<i>Lee et al., 2022 República de Corea</i>	CC	70	100	49,5	35	100	47,4			SDC-1
<i>Moreno- Quispe et al., 2020 España</i>	CC	36	100	56,5	35	100	54,4	IL-6		

<i>Cecchetti et al., 2019 Italia</i>	CC	20	N/E	SSp Alto FoSc/ flujo normal: 41 SSp Alto FoSc/ flujo bajo: 66 SSp Bajo FoSc/ flujo bajo: 55	20	Mismo sexo	Misma edad	S100 A2/ A7/ A8/ A9/A11/A12 CTSG		
<i>Martini et al., 2017 Italia</i>	CC	5	N/E	47,5	20	100	Misma edad	Cistatina-S miR-126 miR-335-5p		
<i>Cui et al., 2017 USA</i>	CC	70	N/E	N/E	50	N/E	N/E	CFL1 ENO1 RGI2		
<i>Azuma, Katada, & Sano, 2018 Japón</i>	CC	40	92,5	SS severo: 61,5 SS moderado: 52,7	23	78,2	56,1			EGF

CC, estudio caso-control; **SSp**, síndrome de Sjögren primario; **SSs**, síndrome de Sjögren secundario ; **N/E**, no especifica; **SS-M**, pacientes con síndrome de Sjögren primario diagnosticados con linfoma MALT; **SS-HR**, pacientes con síndrome de Sjögren primario con alto riesgo de presentar linfoma MALT; **SS-LR**, pacientes síndrome de Sjögren primario diagnosticados con bajo riesgo de presentar linfoma MALT; **SS sub-grupo**, pacientes síndrome de Sjögren primario diagnosticados sin riesgo de linfoma MALT; **SNOX**, pacientes con enfermedad autoinmune que no es SSp; **EC**, estudio de cohorte; **SGF**, función de las glándulas salivales; **FoSc**, focus score; **SSL**, síndrome de Sjögren asociado a linfoma no Hodgkin; **NHL**, linfoma no Hodgkin; **Sicca**; **non-SS**, no presenta síndrome de Sjögren; **S100/A8**, calgranulina A; **S100/A9**, calgranulina B; **EGF**, factor de crecimiento tumoral; **ACE**, Enzima convertidora de angiotensina; **ADIPOQ**, adiponectina; **APCS**, proteína amiloide sérica de fase aguda; **APOH**, apolipoproteína H; **AREG**, amphiregulin; **CD40**, receptor CD40; **CEACAM5**, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5; **CSF1**, factor estimulante de colonias de macrófagos 1; **IL-18**, interleuquina 18; **IL-1^a**, interleuquina 1^a; **IL-1RN**, interleuquina 1RN; **NGAL**, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; **MMP3**, matriz metaloproteínasa-3; **MUC16**, mucina 16; **SOD1**, superóxido dismutasa 1; **TF**, transferrina; **TFF3**, factor de protección gástrica 3; **TGFA**, factor de crecimiento epitelial similar a la epidermis; **TTR**, transtiretina; **CXCL13**, proteína quimocina CXC ligando 13 ; **SDC-1**, sindecán 1 ; **IL-6**, interleuquina 6; **S100/A2/A7**, psoriasina; **miR-126**, microRNA-126; **miR-335-5p**, microRNA-335-5p; **CFL1**, cofilin-1; **ENO1**, alfa enolasa 1; **RGI2**, inhibidor de la disociación Rho GDP 2; **CTSG**, cathepsina G.

Dentro de la revisión sistemática se encuentran ciertos biomarcadores salivales más mencionados dentro de los estudios. En la **Figura 2**, se clasifican estos biomarcadores según su efectividad para diagnóstico o progresión del síndrome de Sjögren. Dentro de los más mencionados se encuentra IL-17^a encontrándose aumentado (2 estudios) y sin cambios en otro. En el caso de NGAL se encuentra aumentado tanto en el diagnóstico (3 estudios) y progresión (1 estudio), al igual que IL-6 se observó sus niveles aumentados en ambos casos (5 artículos). El biomarcador IgA se indicó que no hubo cambios (4 artículos). Tanto ELANE/NE como TNF- α se encontraron niveles aumentados (2 estudios) y en otros no hubo diferencias significativas en su concentración (3 artículos, 1 artículos, respectivamente). CTSG fue estudiado en cuanto a su efectividad de diagnóstico, encontrando 1 estudio con niveles aumentados y 2 estudios no reportan cambios, en caso de su progresión hay un estudio que reporta un aumento de su concentración. La B2MG fue estudiada solo en cuanto a su efectividad siendo 4 artículos que mencionan de un aumento significativos en sus niveles en pacientes con SSp. Finalmente, el único BS que se encontraba disminuido es el caso de EGF tanto en la columna para el diagnóstico (2 estudios) como progresión (3 artículos).

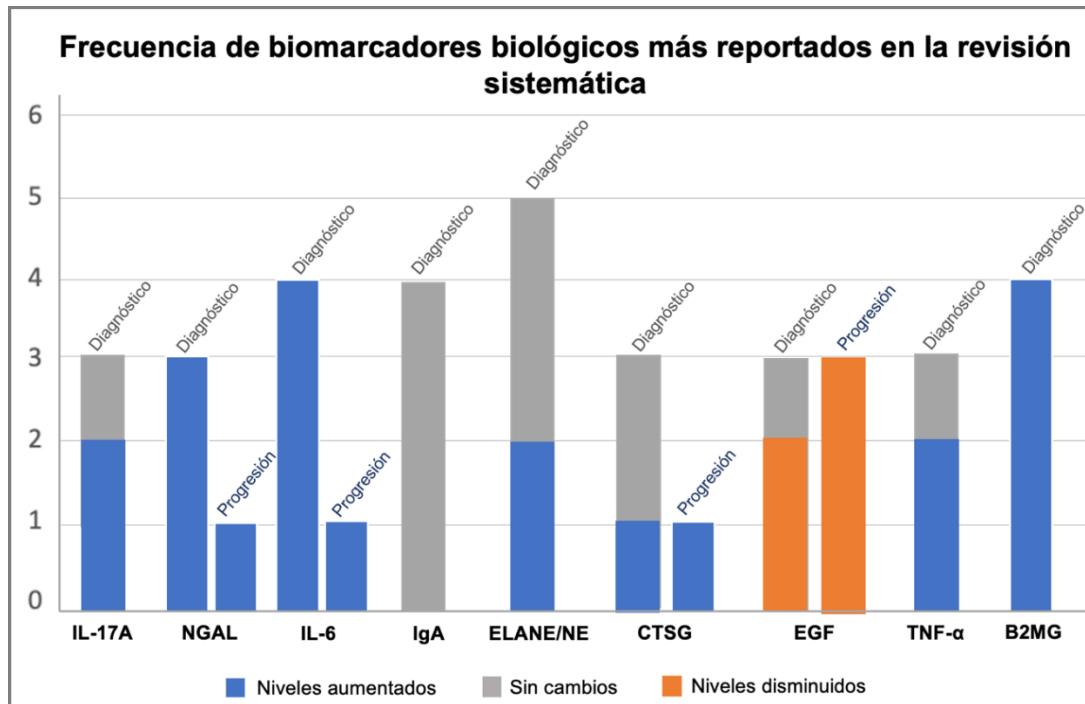


Figura 2. Frecuencia de biomarcadores biológicos más mencionados en la revisión sistemática.

NGAL, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilo; **IL-6**, interleuquina 6; **IL-17^a**, interleuquina 17^a; **IgA**, inmunoglobulina A; **ELANE/NE**, elastasa de neutrófilo; **B2MG**, beta 2 microglobulina; **CTSG**, catepsina G; **EGF**, factor de crecimiento tumoral; **TNF- α** , factor de necrosis tumoral.

8. Discusión.

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad que impacta significativamente en la calidad de vida, por ende, resulta crucial identificarlo en sus etapas iniciales para prevenir posibles complicaciones. A lo largo de las últimas décadas, se ha suscitado un debate constante en torno a los métodos de diagnóstico de este síndrome debido a su dificultad, lo que ha propiciado el surgimiento de exámenes complementarias adicionales, como la exploración de biomarcadores salivales. Esta aproximación se respalda en las ventajas de la saliva como fuente de fluidos diagnósticos, destacando su accesibilidad, costos reducidos y carácter menos invasivo (Fleissig y cols., 2009).

Si bien la etiología del SS se describe como autoinmune, se considera una enfermedad multifactorial, que involucra factores genéticos de riesgo, así como respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, infecciones virales y la influencia de hormonas sexuales (Brandt y cols., 2015). Este último aspecto es especialmente significativo, ya que la mayoría de los estudios analizados en esta investigación se centran en mujeres, predominantemente en la cuarta y quinta década de vida. Estas diferencias hormonales que se producen entre las mujeres y hombres también se refleja en la saliva. En un estudio explican la incidencia de SS en mujeres en relación al rol del estrógeno, ya que promueve la sobrevivencia de las células glandulares, protege contra la inflamación de las glándulas exocrinas, pero aumenta la producción y diversidad de autoanticuerpos, incluso después de la menopausia, por lo que conduce al depósito de complejos inmune (CI), daño tisular, activación de TLR/inflamasoma, aumento de niveles de interferones (IFN) y disfunción de las glándulas exocrinas (Brandt et al., 2015). Durante y posterior a la menopausia hay un aumento de la apoptosis de las células de las glándulas exocrinas producto de la disminución de los niveles de estrógeno causando un aumento en la inflamación local, reduciendo sus efectos en favor a las células glandulares, lo que conduce finalmente a un aumento de la apoptosis de ellas. El estrógeno, aún en dosis bajas, sigue promoviendo la formación de autoanticuerpos por lo que aumenta en mayor medida el riesgo de

desarrollar SSp en mujeres postmenopáusicas (Brandt y cols., 2015). La alta prevalencia de SS en mujeres se vincula con respuestas inflamatorias y autoanticuerpos mediados por el sistema inmunitario, modulados por hormonas sexuales, como el estrógeno (Brandt y cols., 2015). Todas estas diferencias hormonales podrían ser determinantes en la incidencia de SS en mujeres y es por este motivo que en esta revisión sistemática fueran estudios en principal o exclusivamente en mujeres.

El SSp provoca un daño tisular en las glándulas salivales, lo cual se puede reflejar a través de biomarcadores identificados en la saliva. Estos biomarcadores se han asociado a procesos inflamatorios, como se describe en los resultados de esta revisión, lo que sugiere que estas moléculas podrían reflejar el daño producto de esta inflamación glandular. Uno de los biomarcadores salivales más mencionados es β 2MG, regulado por interferón, indicando la infiltración activa de células mononucleares glandulares, representando actividad de la enfermedad en SSp (Asashima y cols., 2013). Con respecto a este biomarcador puede ser potencialmente efectivo para diagnosticar a pacientes SSp, ya que en múltiples estudios se ha encontrado con niveles aumentado significativamente (Aqrawi y cols., 2019; Asashima y cols., 2013; Hall y cols., 2017; Riega-Torres y cols., 2017).

Otros de los biomarcadores salivales inflamatorios más mencionados son las citoquinas, que corresponden a pequeños péptidos solubles y son elementos clave en la comunicación del sistema inmunitario, ya que regulan las respuestas inflamatorias del sistema inmunitario innato y adaptativo (Roescher y cols., 2009). En el contexto de SSp, se observa una progresión en tres etapas: la infiltración inicial de células Th CD4+ y luego células B en el tejido glandular, seguida por la infiltración en tejido extraglandular que promueve pseudolinfoma e hipergammaglobulinemia, y finalmente, la progresión a linfoma de células B, posiblemente acompañada de hipogammaglobulinemia e inmunodeficiencia. Se postula que el SS es un trastorno linfoproliferativo, y se destaca la importancia de las células Th CD4+ en el inicio y la progresión de la enfermedad (Ohyama y cols., 2015). Las células Th1 y Th2 desempeñan roles distintos en el SS: Th1 induce respuestas inflamatorias mediadas por células, mientras que Th2

promueve respuestas de inmunoglobulinas y eosinofílicas. La estimulación de las células B por las células Th2, a través de la diferenciación, proliferación y producción de inmunoglobulinas, afecta la severidad del SS. Se sugiere que las citoquinas secretadas por Th1 y Th17 son cruciales en la inducción y/o mantenimiento del SS, mientras que las citoquinas Th2 están implicadas en la progresión, especialmente en la activación local de las células B, desempeñando un papel crucial en la patogénesis del SSp. Además, se señala que las citoquinas inflamatorias, como la IL-6, podrían estar relacionadas con la patogénesis del SS al inducir la apoptosis en las células epiteliales de la glándula salival, siendo su nivel en saliva correlacionado con la actividad de la enfermedad. El rasgo histológico característico del SS es la infiltración de células mononucleares en las glándulas exocrinas, lo que contribuye a la disfunción y destrucción de las mismas (Hung y cols., 2019). Es por esto, que la utilización de este biomarcador conforme este mecanismo fisiológico, podría ser efectivo ya que en 5 estudios mencionan la sobreexpresión de IL-6 en pacientes con SS pero se debe considerar que al encontrarse en la fase inflamatoria no sería un biomarcador salival específico para este síndrome.

Con respecto a los biomarcadores más mencionados para el diagnóstico se encuentra asociado al proceso inflamatorio siendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta molécula es una citoquina proinflamatoria clave en SSp implicada en la regulación del sistema inmune innato y desempeña un papel importante en la inducción de la apoptosis de las células de las glándulas salivales, así como en la activación de la metaloproteinasa-9 y la consiguiente destrucción glandular (Hung y cols., 2019). Además, el TNF- α contribuye a la producción de autoanticuerpos patógenos relacionados con el SSp al generar autoantígenos nucleares (Kang y cols., 2011). Los estudios sugieren que los niveles elevados de TNF- α en la saliva respaldan el papel de la inmunidad innata en la inflamación de la mucosa en el SSp, particularmente en las etapas iniciales, al inducir la apoptosis de las células epiteliales en la mucosa oral y ocular. En este contexto, se destaca la importancia del TNF- α en las fases tempranas del desarrollo del SSp (Yamada y cols., 2013; Karabulut y cols., 2013) es por esto que podría ser detectado y podría potencialmente ser efectivo como biomarcador salival.

Dentro de los biomarcadores salivales de interés o más mencionados se encuentra también el factor de crecimiento epidérmico (EGF), sintetizado en glándulas salivales, se secreta en la saliva, desempeñando un papel crucial en la reparación y cicatrización de lesiones orales, así como en el mantenimiento de la integridad de la mucosa oral. Estudios han vinculado la disminución de los niveles salivales de EGF con enfermedades inflamatorias intraorales (Iino y cols., 1993 ; Adışen y cols., 2008). En condiciones normales, la unión de EGF a su receptor, estimula cascadas intracelulares que regulan la proliferación celular y la sobrevivencia antiapoptógena. En SSp, la reducción de los niveles de EGF salival afecta esta función antiapoptosis, comprometiendo la integridad de las mucosas orales. Un estudio encontró una rápida disminución en tres años de los niveles salivales de EGF en pacientes con SSp, sugiriendo que el deterioro de la calidad de la saliva podría contribuir a la progresión de las manifestaciones intraorales en etapas avanzadas de la enfermedad (Azuma y cols., 2015). En relación a este biomarcador, que mostró una disminución significativa tanto en la progresión como en el diagnóstico del SSp, su potencial efectividad es en la detección de la enfermedad. Esto se debe a que las muestras de pacientes utilizadas para evaluar la progresión fue de carácter heterogénea y de tamaño reducido, lo que sugiere que su capacidad diagnóstica podría ser más efectiva.

En el síndrome de Sjögren primario (SSp), un proceso inflamatorio crónico conduce a la infiltración de células mononucleares, resultando en la disfunción y destrucción de las glándulas salivales. La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y su proteína de unión al hierro están vinculadas al sistema inmunitario innato, activando neutrófilos y regulando niveles de autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes (Pawar y cols., 2014). Estudios muestran que la expresión de NGAL en saliva se detecta en pacientes con SSp y se correlaciona con el Focus Score (FcSc), respaldando la idea de una sobreactivación del sistema inmunitario innato y la inflamación en las glándulas salivales en el SSp (Aqrabi y cols., 2020). Se sugiere que NGAL puede ser más relevante en las fases iniciales del síndrome, ya que participa en la respuesta inmunitaria innata y se expresa en las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad.

Otros de los biomarcadores salivales más mencionados en esta revisión son las proteasas de serina ELANE y CTSG, presentes en neutrófilos, desempeñan un papel crucial en el síndrome de Sjögren (SSp). ELANE, relacionado con la regulación de la inmunidad innata, se asocia con la destrucción de la matriz extracelular y actúa como mediador clave en la inflamación y remodelación tisular (Thulborn y cols., 2019). Por otro lado, CTSG, al activar metaloproteasas y participar en la migración de neutrófilos, contribuye al equilibrio entre la protección y el daño tisular durante la inflamación. Estos biomarcadores, especialmente CTSG, reflejan el daño tisular en las glándulas salivales de pacientes con SSp (Yamane y cols., 2021). En cuanto a la proteína S100 A8/A9, su sobreexpresión en saliva sugiere un papel para evaluar etapas o subgrupos de SSp, siendo un factor clave en la progresión de la disfunción glandular y las manifestaciones orales, destacando su potencial como biomarcador en el diagnóstico y seguimiento del SSp (Cecchetti y cols., 2019). Con respecto a la proteína S100 A8/A9, pese a que los resultados son prometedores para ser un posible biomarcador salival aún faltan más estudios que lo respalden con un mayor grupo de pacientes SSp.

Las limitaciones en la investigación de las características clínicas en diferentes grupos de pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), así como en la metodología de recolección de muestras de saliva, revelan una notable diversidad en los contextos de estudio. En numerosos casos, los grupos de control muestran variaciones significativas, que van desde pacientes sanos hasta aquellos con SSp o afectados por diversas enfermedades autoinmunes. La presencia o ausencia de tratamientos farmacológicos en pacientes con SSp, especialmente los inmunosupresores, también emerge como un factor crucial que podría influir en las respuestas inflamatorias en las glándulas salivales. Además, la metodología utilizada para la recolección de muestras de saliva es muy variada, abarcando desde el uso de saliva total hasta la selección de glándulas específicas, y diferenciando entre muestras estimuladas y no estimuladas. La mayor cantidad de saliva recogida en la prueba saliva total estimulada puede facilitar otros procesos analíticos, como el examen de las firmas proteómicas (Alvariño y cols., 2021). Estos procedimientos son más

difíciles cuando se dispone de cantidades más pequeñas de saliva, lo cual es un inconveniente de las muestras de saliva total no estimulada. Se enfatiza la importancia de tener en cuenta la variabilidad en los tipos de muestras, donde la saliva estimulada emerge como un posible marcador diagnóstico más confiable. Esto se debe a que las personas con Síndrome de Sjögren (SS) suelen presentar una disminución en la producción de saliva, lo que facilita análisis adicionales como las firmas de metiloma, transcriptoma, microbioma y proteoma. (Jasim y cols., 2016). Este estudio también señala que la saliva estimulada podría ofrecer un proteoma más consistente en comparación con la saliva no estimulada, lo cual es esencial para una evaluación precisa, especialmente en pacientes con SS donde la tasa de flujo salival a menudo se ve significativamente reducida (Jasim y cols., 2016). Cabe señalar el pequeño tamaño de muestra con respecto a los análisis proteómicos, por lo que sería de gran importancia realizar la misma comparación en un grupo con mayor número de pacientes para comprobar la reproducibilidad de los resultados. Se debe considerar que debido a la gran heterogeneidad de las muestras y tipo de paciente control, además de las diferentes metodologías empleadas en cada estudio, no fue posible aplicar un instrumento de riesgo de sesgo en todos los estudios evaluados.

En cuanto a la relación entre la actividad de la enfermedad y los criterios diagnósticos para el SSp mediante múltiples exámenes clínicos, patológicos, imagenológicos y serológicos. Se observó en un estudio diferentes grupos de pacientes con SSp ya que demostraron diferencias significativas en la actividad de la enfermedad y presentaron perfiles diagnósticos diversos. Se concluyó que ciertas pruebas diagnósticas son más efectivas dependiendo de la actividad de la enfermedad, lo que determina la importancia de adaptar las estrategias diagnósticas según el estado de la enfermedad (Mohammadi y cols., 2023). En este contexto, el uso de biomarcadores salivales como herramienta complementaria para el diagnóstico del SSp podría ofrecer beneficios al proporcionar información adicional sobre la actividad de la enfermedad y mejorar la pesquisa en el diagnóstico, siendo en etapas tempranas.

A pesar de que podrían ser considerada una limitación el hecho de que hayan pocos estudios en relación a la progresión de la enfermedad podrían ser más

efectivos en relación al diagnóstico a partir de la literatura consistente que se encontró en esta revisión. Podemos decir que los biomarcadores salivales pueden tener un potencial uso como herramienta complementaria en el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario. Se sugiere que la efectividad de los biomarcadores salivales como herramienta complementaria se realice considerando varios biomarcadores simultáneos en forma de perfil o panel.

Para futuro se recomienda hacer mayores estudios en relación a la progresión del SSp ya que son muy pocos los artículos que se encuentran actualmente y entre ellos sus criterios son muy diferentes, por lo que es difícil compararlos. Es por ello que los biomarcadores salivales serían más efectivos como herramienta complementaria en el diagnóstico del SSp pero considerando el uso de panel o perfil, además de considerar la saliva total estimulada para este caso ya que tendría mayor efectividad porque los pacientes no tienen suficiente producción de saliva.

Los resultados a partir de esta revisión podrían potencialmente a futuro ser de efectividad para detectar la enfermedad específicamente en los estadios iniciales o en su etapa activa. Con el fin de beneficiar significativamente su calidad de vida al ser diagnosticados en etapas tempranas y también considerando la complejidad que exhibe el monitorear SSp durante su progresión.

9. Conclusión.

Basándonos en esta revisión sistemática, los biomarcadores salivales aparecen como herramientas complementarias potencialmente más efectivas en la fase diagnóstica del Síndrome de Sjögren primario (SSp) que en la monitorización de su progresión. Los biomarcadores salivales más citados en el contexto del SSp mayoritariamente reflejan procesos inflamatorios, respuestas autoinmunes exageradas y degradación tisular, todos asociados a fenómenos fisiopatológicos de la enfermedad. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales con muestras más amplias y protocolos uniformes para facilitar comparaciones significativas.

Para la aplicación de biomarcadores salivales como herramientas complementarias, se propone la evaluación de un perfil de biomarcadores que en conjunto puedan ofrecer utilidad clínica. En términos de la muestra a utilizar, la saliva estimulada podría ser preferible debido a la dificultad que presentan estos pacientes para generar saliva de forma natural.

10. Referencias Bibliográficas

- Adışen, E., Aral, A., Aybay, C., & Gürer, M. A. (2008). Salivary epidermal growth factor levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 217(3), 235–240. <https://doi.org/10.1159/000148250>
- Alvariño, C., Bagan, L., Murillo-Cortes, J., Calvo, J., & Bagan, J. (2021). Stimulated whole salivary flow rate: The most appropriate technique for assessing salivary flow in Sjögren syndrome. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 26(3), e404–e407. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.24736>
- Aqrawi, L. A., Galtung, H. K., Guerreiro, E. M., Øvstebø, R., Thiede, B., Utheim, T. P., Chen, X., Utheim, Ø. A., Palm, Ø., Skarstein, K., & Jensen, J. L. (2019). Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis research & therapy*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-019-1961-4>
- Aqrawi, L. A., Jensen, J. L., Fromreide, S., Galtung, H. K., & Skarstein, K. (2020). Expression of NGAL-specific cells and mRNA levels correlate with inflammation in the salivary gland, and its overexpression in the saliva, of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity*, 53(6), 333–343. <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1795140>
- Asashima, H., Inokuma, S., Onoda, M., & Oritsu, M. (2013). Cut-off levels of salivary beta2-microglobulin and sodium differentiating patients with sjögren's syndrome from those without it and healthy controls. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31(5), 699–703. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=6741>
- Azuma, N., Katada, Y., Kitano, S., Sekiguchi, M., Kitano, M., Nishioka, A., Hashimoto, N., Matsui, K., Iwasaki, T., & Sano, H. (2015). Rapid decrease in salivary epidermal growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome: A 3-year follow-up study. *Modern rheumatology*, 25(6), 876–882. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1034941>

- Baldini, C., Giusti, L., Ciregia, F., Da Valle, Y., Giacomelli, C., Donadio, E., Sernissi, F., Bazzichi, L., Giannaccini, G., Bombardieri, S., & Lucacchini, A. (2011). Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis research & therapy*, 13(6), R194. <https://doi.org/10.1186/ar3523>
- Brandt, J. E., Priori, R., Valesini, G., & Fairweather, D. (2015). Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biology of Sex Differences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/S13293-015-0037-7>
- Brito-Zerón, P., Theander, E., Baldini, C., Seror, R., Retamozo, S., Quartuccio, L., Bootsma, H., Bowman, S. J., Dörner, T., Gottenberg, J.-E., Mariette, X., Bombardieri, S., de Vita, S., Mandl, T., Ng, W.-F., Kruize, A. A., Tzioufas, A., Vitali, C., Buyon, J., ... Eular Sjögren Syndrome Task Force. (2016). Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert review of clinical immunology*, 12(2), 137–156. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1109449>
- Cecchetti, A., Finamore, F., Ucciferri, N., Donati, V., Mattii, L., Polizzi, E., Ferro, F., Sernissi, F., Mosca, M., Bombardieri, S., Rocchiccioli, S., & Baldini, C. (2019). Phenotyping multiple subsets in Sjögren's syndrome: A salivary proteomic SWATH-MS approach towards precision medicine. *Clinical Proteomics*, 16(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12014-019-9245-1/FIGURES/6>
- Dawes, C., Pedersen, A. M. L., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G. B., Vissink, A., Aframian, D., McGowan, R., Aliko, A., Narayana, N., Sia, Y. W., Joshi, R. K., Jensen, S. B., Kerr, A. R., & Wolff, A. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of oral biology*, 60(6), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>

- Delaleu, N., Mydel, P., Kwee, I., Brun, J. G., Jonsson, M. V., & Jonsson, R. (2015). High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *67*(4), 1084–1095. <https://doi.org/10.1002/ART.39015>
- Fernández-Martínez, G., Zamora-Legoff, V., & Hernández Molina, G. (2020). Oral health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome. *Reumatología Clínica*, *16*(2P1), 92–96. <https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2018.04.001>
- Fleissig, Y., Deutsch, O., Reichenberg, E., Redlich, M., Zaks, B., Palmon, A., & Aframian, D. J. (2009). Different proteomic protein patterns in saliva of Sjögren's syndrome patients. *Oral diseases*, *15*(1), 61–68. <https://doi.org/10.1111/J.1601-0825.2008.01465.X>
- García, M., & Cedeño, S. (2004). *Ojo seco en las consultas de Oftalmología | Medisan;8(1)ene.-mar. 2004. | LILACS.* <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-463217>
- Hall, S. C., Hassis, M. E., Williams, K. E., Albertolle, M. E., Prakobphol, A., Dykstra, A. B., Laurance, M., Ona, K., Niles, R. K., Prasad, N., Gormley, M., Shiboski, C., Criswell, L. A., Witkowska, H. E., & Fisher, S. J. (2017). Alterations in the Salivary Proteome and N-Glycome of Sjögren's Syndrome Patients. *Journal of Proteome Research*, *16*(4), 1693–1705. https://doi.org/10.1021/ACS.JPROTEOME.6B01051/SUPPL_FILE/PR6B01051_SI_001.XLSX
- Hung, Y. H., Lee, Y. H., Chen, P. P., Lin, Y. Z., Lin, C. H., & Yen, J. H. (2019). Role of Salivary Immune Parameters in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Annals of laboratory medicine*, *39*(1), 76–80. <https://doi.org/10.3343/ALM.2019.39.1.76>

- Jasim, H., Olausson, P., Hedenberg-Magnusson, B., Ernberg, M., & Ghafouri, B. (2016). The proteomic profile of whole and glandular saliva in healthy pain-free subjects. *Scientific reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/SREP39073>
- Javaid, M. A., Ahmed, A. S., Durand, R., & Tran, S. D. (2016). Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 6(1), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.006>
- Jusko, W. J., & Milsap, R. L. (1993). Pharmacokinetic principles of drug distribution in saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694, 36–47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18340.x>
- Kang, E. H., Lee, Y. J., Hyon, J. Y., Yun, P. Y., & Song, Y. W. (2011). Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(6), 970–976. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=4739>
- Karabulut, G., Kitapçioğlu, G., Özçaka, Ö., Alpöz, E., Nalbantsoy, A., Koçanaoğullari, H., Gücenmez, S., Keser, G., & Kabasakal, Y. (2018). Saliva levels of caspase-1, TNF- α , and IFN- γ in primary Sjögren's syndrome: oral mucosal abnormalities revisited. *Turkish journal of medical sciences*, 48(3), 554–559. <https://doi.org/10.3906/SAG-1710-31>
- Malamud, D. (2011). Saliva as a diagnostic fluid. *Dental clinics of North America*, 55(1), 159–178. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.08.004>
- Mariette, X., & Criswell, L. A. (2018). Primary Sjögren's Syndrome. *The New England journal of medicine*, 378(10), 931–939. <https://doi.org/10.1056/NEJMCP1702514>
- Mavragani, C. P., & Moutsopoulos, H. M. (2010). The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*, 9(5), A305-10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.004>

- Mayeux, R. (2004). Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(2), 182–188. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.182>
- Mohammadi, T., Yavari, T., Ghorbani, S., & Mohammadi, B. (2023). Associations of diagnostic findings with disease activity in primary Sjögren's syndrome: a cluster analysis. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 223(4), 209–215. <https://doi.org/10.1016/J.RCENG.2023.02.004>
- Nevares A. (2022). *Sjögren Syndrome - Bone, Joint, and Muscle Disorders - Merck Manuals Consumer Version*. <https://www.merckmanuals.com/home/bone,-joint,-and-muscle-disorders/autoimmune-disorders-of-connective-tissue/sj%C3%B6gren-syndrome>
- Ngo, D. Y. J., Thomson, W. M., Nolan, A., & Ferguson, S. (2016). The lived experience of Sjögren's Syndrome. *BMC oral health*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-016-0165-4>
- Pawar, R. D., Goilav, B., Xia, Y., Zhuang, H., Herlitz, L., Reeves, W. H., & Putterman, C. (2014). Serum Autoantibodies in Pristane Induced Lupus are Regulated by Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 154(1), 49. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2014.06.007>
- Pereira, D., Amaral, J., Szajubok, J., Lima, S., & Chahade, W. (2006). Otorhinolaryngologic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatology*, 118–125.
- Pfaffe, T., Cooper-White, J., Beyerlein, P., Kostner, K., & Punyadeera, C. (2011). Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clinical chemistry*, 57(5), 675–687. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>
- Pijpe, J., Kalk, W. W. I., Bootsma, H., Spijkervet, F. K. L., Kallenberg, C. G. M., & Vissink, A. (2007). Progression of salivary gland dysfunction in patients

with Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(1), 107–112.
<https://doi.org/10.1136/ard.2006.052647>

Riega-Torres, J., Delgado-García, G., Salas-Alanís, J. C., Skinner-Taylor, C., Pérez-Barbosa, L., Garza-Elizondo, M., Sánchez-Domínguez, C. N., Ceceñas-Falcón, L. Á., Mohamed-Noriega, K., Mohamed-Hamsho, J., & Vega-Morales, D. (2017). Beta-2 Microglobulin in Whole Unstimulated Saliva Can Effectively Distinguish Between Sjögren's Syndrome and Non-Autoimmune Sicca Symptoms. *Archives of rheumatology*, 32(4), 284–289.
<https://doi.org/10.5606/ARCHRHEUMATOL.2017.6273>

Roescher, N., Tak, P. P., & Illei, G. G. (2009). Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral diseases*, 15(8), 519–526. <https://doi.org/10.1111/J.1601-0825.2009.01582.X>

Rojas-Alcayaga, G., Herrera Ronda, A., Espinoza Santander, I., Bustos Reydet, C., Ríos Erazo, M., Wurmann, P., Sabugo, F., & Geenen, R. (2016). Illness Experiences in Women with Oral Dryness as a Result of Sjögren's Syndrome: The Patient Point of View. *Musculoskeletal care*, 14(4), 233–242.
<https://doi.org/10.1002/MSC.1134>

Schafer, C. A., Schafer, J. J., Yakob, M., Lima, P., Camargo, P., & Wong, D. T. W. (2014). Saliva diagnostics: utilizing oral fluids to determine health status. *Monographs in oral science*, 24, 88–98. <https://doi.org/10.1159/000358791>

Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463–466.
<https://doi.org/10.1097/COH.0B013E32833ED177>

Thulborn, S. J., Mistry, V., Brightling, C. E., Moffitt, K. L., Ribeiro, D., & Bafadhel, M. (2019). Neutrophil elastase as a biomarker for bacterial infection in COPD. *Respiratory research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12931-019-1145-4>

- Vivino, F. B. (2017). Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 182, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005>
- Wagner, P. D., Verma, M., & Srivastava, S. (2004). Challenges for biomarkers in cancer detection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1022, 9–16. <https://doi.org/10.1196/annals.1318.003>
- Yamada, A., Arakaki, R., Kudo, Y., & Ishimaru, N. (2013). Targeting IL-1 in Sjögren's syndrome. *Expert opinion on therapeutic targets*, 17(4), 393–401. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.754427>
- Yamane, K., Nakamura, H., Hamasaki, M., Minei, Y., Aibara, N., Shimizu, T., Kawakami, A., Nakashima, M., Kuroda, N., & Ohyama, K. (2021). Immune complexome analysis reveals the presence of immune complexes and identifies disease-specific immune complex antigens in saliva samples from patients with Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 204(2), 212–220. <https://doi.org/10.1111/CEI.13574>
- Yayla, M. E., Karaman, Z., Torgutalp, M., Keleşoğlu Dinçer, A. B., Aydemir Gülöksüz, E. G., Sezer, S., Şahin Eroğlu, D., Yüksel, M. L., Turgay, T. M., Kınıklı, G., & Ateş, A. (2020). Early onset primary Sjögren syndrome, clinical and laboratory characteristics. *Clinical rheumatology*, 39(9), 2689–2696. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05017-3>
- Yoshizawa, J. M., Schafer, C. A., Schafer, J. J., Farrell, J. J., Paster, B. J., & Wong, D. T. W. (2013). Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clinical microbiology reviews*, 26(4), 781–791. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-13>
- Zhang, A., Sun, H., Wang, P., & Wang, X. (2013). Salivary proteomics in biomedical research. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 415, 261–265. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.11.001>

11. Anexos y apéndice.

11.1 Anexo 1. Certificado de inscripción de línea de investigación.



CERTIFICADO

El Director de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile que suscribe, certifica la Línea de Investigación titulada: “Biomarcadores Salivales como Reflejo de la Salud Oral y Sistémica”, perteneciente al Dr. **Juan Pablo Aitken Saavedra**, en su calidad de Investigador Responsable, Académico del Departamento de Patología y Medicina Oral, Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, por un período de 3 años.

Fecha de Inicio: 1 de julio de 2022 - Fecha de Término: 1 de julio de 2025.

Dentro de las Áreas de Investigación Estratégicas, la Línea de Investigación del Dr. Aitken pertenece a la Disciplina de Patología y Medicina Oral y se encuentra Adscrita al Área Estratégica N°1, denominada: “Biología y Patología Bucal y Cráneo facial”.

Se extiende el presente certificado, para los fines que el interesado estime convenientes.

Santiago, 1 de julio de 2022.



DR. ALFREDO MOLINA BERRÍOS

Director de Investigación

Facultad de Odontología - Universidad de Chile