

## **MARCADORES SALIVALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES NEURODEGE-NERATIVAS**

### **SALIVARY MARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES.**

**Autores:** <sup>1</sup>José Luis Medina Valencia y <sup>2</sup>Yessenia Magaly Cruz Castillo.

<sup>1</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7011-9923>

<sup>1</sup>E-mail de contacto: [jmedina4033@uta.edu.ec](mailto:jmedina4033@uta.edu.ec)

Afiliación: <sup>1</sup>\*<sup>2</sup>Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

Artículo recibido: 23 de Diciembre del 2025

Artículo revisado: 25 de Diciembre del 2025

Artículo aprobado: 5 Enero del 2026

<sup>1</sup>Estudiante de la carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. (Ecuador).

<sup>2</sup>Médico especialista en Medicina Interna. Universidad Técnica de Ambato. (Ecuador).

#### **Resumen**

Las enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica, son trastornos crónicos y progresivos caracterizados por pérdida neuronal selectiva, con deterioro cognitivo, motor y conductual. A pesar de avances en neuroimagen y biomarcadores del líquido cefalorraquídeo, el diagnóstico temprano y no invasivo sigue siendo limitado, costoso y poco accesible. La saliva, biofluido no invasivo, económico y fácil de obtener, se perfila como fuente prometedora para biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas. El objetivo fue identificar biomarcadores salivales asociados con Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica, evaluando su potencial diagnóstico, ventajas y limitaciones, con énfasis en poblaciones vulnerables. Se realizó revisión sistemática de estudios publicados entre 2019 y 2025 en Scopus, Web of Science, ProQuest y Springer, utilizando términos MeSH y texto libre sobre "saliva", "biomarcadores" y "enfermedades neurodegenerativas". Se incluyeron estudios clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre diagnóstico o monitoreo de enfermedades neurodegenerativas mediante saliva. Se extrajeron datos sobre biomarcador, método de detección, rendimiento diagnóstico y población estudiada. En la Enfermedad de Parkinson, la  $\alpha$ -sinucleína oligomérica mostró alta precisión diagnóstica, y miARN como miR-153, miR-223 y miR-145-3p se correlacionaron con estadio de enfermedad. En el Alzheimer,  $\beta$ -amiloide 1-42, tau fosforilada (p-tau) y lactoferrina salival alcanzaron

sensibilidad y especificidad moderadas-altas para detección temprana. En la Esclerosis Lateral Amiotrófica, los niveles salivales de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) se asociaron con progresión y supervivencia. La evidencia respalda la viabilidad del análisis salival para pruebas repetidas y cribado poblacional, aunque la falta de estandarización limita su implementación clínica.

**Palabras clave:** Saliva, Biomarcadores, Enfermedades neurodegenerativas, Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica.

#### **Abstract**

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's, and amyotrophic lateral sclerosis, are chronic and progressive disorders characterized by selective neuronal loss, with cognitive, motor, and behavioral impairment. Despite advances in neuroimaging and cerebrospinal fluid biomarkers, early and noninvasive diagnosis remains limited, expensive, and inaccessible. Saliva, a noninvasive, inexpensive, and easily obtained biofluid, is emerging as a promising source of biomarkers in neurodegenerative diseases. The objective was to identify salivary biomarkers associated with Alzheimer's, Parkinson's, and amyotrophic lateral sclerosis, evaluating their diagnostic potential, advantages, and limitations, with an emphasis on vulnerable populations. A systematic review of studies published between 2019 and 2025 in Scopus, Web of Science, ProQuest, and Springer was conducted, using MeSH terms and free text on "saliva," "biomarkers," and "neurodegenerative diseases." Clinical studies,

meta-analyses, and systematic reviews on the diagnosis or monitoring of neurodegenerative diseases using saliva were included. Data were extracted on biomarkers, detection methods, diagnostic yield, and study populations. In Parkinson's disease, oligomeric  $\alpha$ -synuclein showed high diagnostic accuracy, and miRNAs such as miR-153, miR-223, and miR-145-3p correlated with disease stage. In Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid 1-42, phosphorylated tau (p-tau), and salivary lactoferrin achieved moderate-to-high sensitivity and specificity for early detection. In amyotrophic lateral sclerosis, salivary neurofilament light chain (NfL) levels were associated with progression and survival. Evidence supports the feasibility of salivary analysis for repeated testing and population screening, although lack of standardization limits its clinical implementation.

**Keywords:** Saliva, Biomarkers, Neurodegenerative diseases, Alzheimer's, Parkinson's, Amyotrophic Lateral Sclerosis.

#### **Sumário**

Doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), são distúrbios crônicos e progressivos caracterizados por perda neuronal seletiva, com comprometimento cognitivo, motor e comportamental. Apesar dos avanços em neuroimagem e biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, o diagnóstico precoce e não invasivo permanece limitado, dispendioso e inacessível. A saliva, um biofluido não invasivo, de baixo custo e fácil obtenção, está emergindo como uma fonte promissora de biomarcadores em doenças neurodegenerativas. O objetivo deste estudo foi identificar biomarcadores salivares associados a Alzheimer, Parkinson e ELA, avaliando seu potencial diagnóstico, vantagens e limitações, com ênfase em populações vulneráveis. Foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados entre 2019 e 2025 nas bases de dados Scopus, Web of Science, ProQuest e Springer, utilizando termos MeSH e texto livre relacionados a "saliva", "biomarcadores" e "doenças neurodegenerativas". Foram incluídos estudos clínicos, meta-análises e

revisões sistemáticas sobre o diagnóstico ou monitoramento de doenças neurodegenerativas utilizando saliva. Foram extraídos dados sobre biomarcadores, métodos de detecção, desempenho diagnóstico e população estudada. Na doença de Parkinson, a  $\alpha$ -sinucleína oligomérica apresentou alta acurácia diagnóstica, e microRNAs como miR-153, miR-223 e miR-145-3p correlacionaram-se com o estágio da doença. Na doença de Alzheimer,  $\beta$ -amiloide 1-42, tau fosforilada (p-tau) e lactoferrina salivar alcançaram sensibilidade e especificidade de moderadas a altas para detecção precoce. Na esclerose lateral amiotrófica (ELA), os níveis salivares da cadeia leve de neurofilamento (NfL) associaram-se à progressão e à sobrevida. As evidências apoiam a viabilidade da análise salivar para testes repetidos e triagem populacional, embora a falta de padronização limite sua implementação clínica.

**Palavras-chave:** Saliva, Biomarcadores, Doenças neurodegenerativas, Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica.

#### **Introducción**

Las enfermedades neurodegenerativas son trastornos crónicos y progresivos del sistema nervioso, caracterizados por el deterioro gradual y selectivo de las neuronas. Patologías como el Alzheimer, el Parkinson (EP) y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) representan un desafío creciente para la salud pública global debido al envejecimiento poblacional, su progresión irreversible y el profundo impacto funcional, emocional y económico que ejercen sobre los pacientes y sus familias. A pesar de los avances en neuroimagen y el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), el diagnóstico temprano y no invasivo de estos trastornos sigue siendo limitado y costoso, lo que retrasa intervenciones terapéuticas oportunas (Gadhav et al., 2024). La detección precoz es fundamental para retrasar la progresión de la enfermedad, preservar la calidad de vida y

planificar estrategias que mejoren los síntomas y brinden apoyo integral tanto al paciente como a su entorno.

En este contexto, la saliva ha emergido como un biofluido de creciente interés en la investigación biomédica, debido a su accesibilidad, bajo costo y carácter mínimamente invasivo. Diversos estudios han identificado en ella la presencia de proteínas, metabolitos y microARNs asociados con procesos neurodegenerativos, lo que la posiciona como una fuente potencialmente útil para la identificación de biomarcadores diagnósticos. En particular, se han observado niveles alterados de  $\alpha$ -sinucleína, tau fosforilada, neurofilamentos y factores inflamatorios en pacientes con deterioro cognitivo leve o enfermedades neurodegenerativas en estadios tempranos, lo que refuerza su valor clínico como herramienta complementaria en el diagnóstico precoz (De Bartolo et al, 2024). En el caso de la EP, la detección de formas oligoméricas de  $\alpha$ -sinucleína ha mostrado valores significativamente más altos en pacientes comparados con controles y un comportamiento prometedor en el análisis de curvas ROC (AUC  $\approx$  0,85–0,91).

Asimismo, en el Alzheimer se ha revelado la presencia de  $\beta$ -amiloide 1–42, tau fosforilada y lactoferrina en saliva, con sensibilidad y especificidad adecuadas para un diagnóstico temprano. Del mismo modo, los microARN salivales, como miR-153, miR-223 y miR-145-3p en EP, y perfiles de miARN asociados a deposición de A $\beta$  en Alzheimer, han mostrado correlaciones fuertes con los cambios neuropatológicos (Constanzo et al, 2024). Estas evidencias sugieren que la saliva tiene el potencial de convertirse en una herramienta diagnóstica de rutina, permitiendo

la detección temprana, la estratificación de riesgo y el seguimiento de la progresión de enfermedades neurodegenerativas. Este estudio tiene como finalidad evaluar la utilidad de los marcadores salivales como una herramienta diagnóstica innovadora para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas. En este marco, se plantea identificar los principales biomarcadores presentes en saliva que se asocian con patologías prevalentes como la EP, el Alzheimer y ELA, con base en la evidencia científica actual. Asimismo, se propone analizar de manera crítica las ventajas y limitaciones del uso de pruebas basadas en saliva, especialmente en su aplicabilidad en poblaciones vulnerables, como adultos mayores y pacientes con acceso limitado a métodos diagnósticos convencionales.

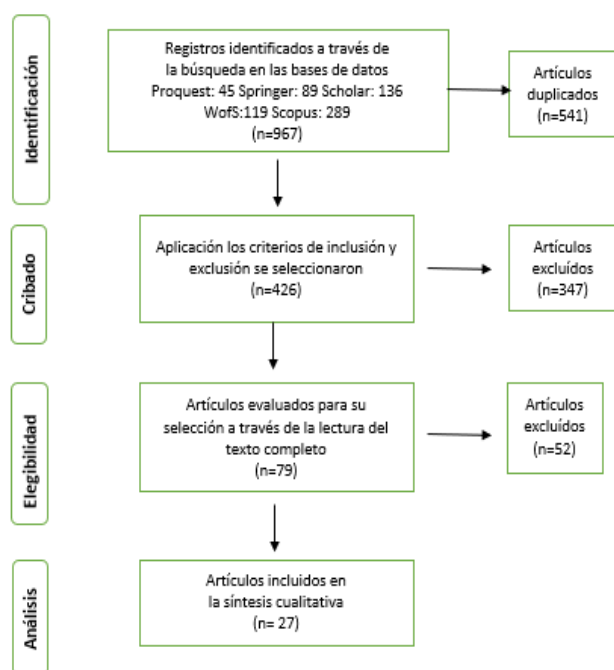
### **Materiales y Métodos**

Se trata de una revisión sistemática de tipo cualitativo. Para la recolección de información se empleó una técnica documental mediante una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos y publicaciones que aborden el papel de los marcadores salivales para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. Se aplicó una metodología rigurosa que garantiza la pertinencia de la búsqueda y profundidad del análisis, con el objetivo de aportar evidencia actualizada sobre su posible papel en el diagnóstico y toma de decisiones clínicas.

Se incluyeron artículos científicos que brindaron resultados respecto al papel diagnóstico de los marcadores salivales enfocado en las enfermedades neurodegenerativas. Se consideraron estudios en *inglés* y español de los últimos 5 años. Se excluyeron los estudios que no brindaron resultados con el suficiente soporte científico o que no fueron concluyentes, al igual que comentarios científicos, cartas al editor o cartas de opinión científica. Se llevó a cabo una

búsqueda electrónica sistemática de artículos publicados desde el 2019 hasta abril 2025 en las bases de datos Springer, Scopus, Web of Science, google scholar y Proquest. Se utilizaron términos MeSH en inglés y español: biomarcadores salivales, enfermedades neurodegenerativas, diagnóstico tempranos, técnicas diagnósticas no invasivas, salivary biomarkers, neurodegenerative diseases, early diagnosis, noninvasive diagnostic techniques. Se eligieron artículos científicos como revisiones bibliográficas y artículos originales, los cuales proporcionan el cociente de riesgo instantáneo (HR), intervalo de confianza (IC) y nivel de significancia (p) de las pruebas sobre los marcadores salivales como diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. Se realizó mediante el uso de un formulario que incluye: autores, año de publicación, objetivos, metodología y conclusiones respecto a los marcadores salivales y enfermedades neurodegenerativas.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA



## Resultados y Discusión

La mayoría de los estudios revisados adoptan un enfoque observacional, de tipo caso-control o transversal, cuyo objetivo principal ha sido identificar diferencias en la concentración o expresión de moléculas específicas entre pacientes y controles sanos. Sin embargo, la falta de estandarización en la recolección, almacenamiento y análisis de las muestras de saliva limita la reproducibilidad de los hallazgos y la posibilidad de establecer comparaciones entre estudios, mucho más, dificulta la realización de estudios multicéntricos. Goldoni et al. (2022) realizaron una revisión sistemática en la que destacaron la heterogeneidad metodológica existente entre las investigaciones, especialmente en relación con los protocolos de recolección y el tipo de biomarcadores analizados. Algunos estudios utilizan saliva total estimulada, mientras otros prefieren la no estimulada, lo cual puede alterar significativamente las concentraciones de proteínas y metabolitos. Además, las condiciones previas al muestreo, como ayuno, hora del día o consumo de medicamentos, no se controlan uniformemente, lo que introduce sesgos que comprometen la validez interna.

En el caso del Alzheimer, Guo et al. (2025) identificaron más de veinte estudios con diseños transversales que analizaron biomarcadores como beta amiloide (A $\beta$ ), proteína tau y lactoferrina. Sin embargo, al menos del 30% de estos trabajos incluyeron grupos control con criterios diagnósticos estandarizados o realizaron ajustes estadísticos por edad y comorbilidades. Esta falta de rigor metodológico dificulta la interpretación de la relación causal entre la concentración salival de los biomarcadores y el grado de deterioro cognitivo. Por su parte, Santos et al. (2020) llevaron a cabo un estudio de casos y controles en 120 individuos, aplicando técnicas



inmunoenzimáticas (ELISA) para cuantificar Aβ42 y t-Tau.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de la revisión:

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión

Autores y año	Título	Objetivos	Metodología	Conclusiones
Goldoni, R., Dolci, C., Boccalari, E., Inchingolo, F., Paghi, A., Strambini, L., Galimberti, D., & Tartaglia, G. M. Año: 2022	Salivary biomarkers of neurodegenerative and demyelinating diseases and biosensors for their detection.	El objetivo de este artículo es destacar los hallazgos más relevantes de investigadores en relación con los biomarcadores salivales de enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes, y describir estrategias de biosensores innovadoras y avanzadas para la detección de biomarcadores salivales.	Revisión sistemática bajo el marco de la declaración PRISMA	El análisis de saliva emerge como una estrategia diagnóstica innovadora para la detección temprana de biomarcadores asociados a trastornos del desarrollo neurológico y enfermedades desmielinizantes relacionadas con el envejecimiento. Este método, no invasivo y de fácil aplicación, podría optimizar la identificación precoz de pacientes, reducir la carga socioeconómica y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, su implementación clínica enfrenta limitaciones derivadas de la ausencia de protocolos estandarizados de recolección y análisis, así como de la falta de valores de referencia clínicamente validados que permitan una discriminación precisa entre sujetos sanos y afectados mediante un único biomarcador.
Guo, H., Yang, R., Cheng, W., Li, Q., & Du, M. Año: 2025	An Update of Salivary Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease.	Proporcionar una visión general de los hallazgos principales sobre biomarcadores salivales para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA), evaluando diferentes moléculas y parámetros (Aβ, tau, actividad de colinesterasa, lactoferrina, melatonina, cortisol, proteómica, metabolómica, exomas y microbioma) que muestran cambios en pacientes con EA frente a controles, con el fin de explorar su potencial como herramientas diagnósticas y de monitoreo, resaltando la necesidad de estudios bien diseñados para confirmar su fiabilidad y validez.	Revisión sistemática utilizando palabras clave, oral OR dental OR saliva; biomarker OR Aβ OR tau OR lactoferrin OR microbiome; y Alzheimer's disease, así como la estrategia de búsqueda ((#1 AND #2) AND #3), se utilizaron para buscar en las bases de datos de PubMed, Embase, Web of Science y Cochrane Library. La búsqueda se restringió a publicaciones en inglés, sin límite de año de publicación. La última búsqueda se realizó el 18 de julio de 2024. Solo se consideraron artículos originales sobre los biomarcadores salivales de la EA.	Este estudio proporciona una visión general del hallazgo principal de biomarcadores salivales para el diagnóstico de la EP. Con base en estos estudios disponibles, Aβ, tau, actividad de la enzima colinesterasa, lactoferrina, melatonina, cortisol, proteómica, metabolómica, exomas y el microbioma cambiaron en la saliva de pacientes con EA en comparación con los controles. Se requieren estudios bien diseñados para confirmar la confiabilidad y validez de estos biomarcadores en el diagnóstico y monitoreo de la patología.
Pawlik, P., & Blochowiak, K. Año: 2021	The Role of Salivary Biomarkers in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease.	Proporcionar una visión general de la literatura actual sobre biomarcadores salivales utilizados en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (AD) y la EP, destacando los biomarcadores más estudiados —β-amiloide 1-42/1-40 y proteína tau en AD, así como α-sinucleína y proteína deglycase (DJ-1) en PD—, y explorar las posibles correlaciones entre estos biomarcadores y síntomas clínicos tempranos para favorecer intervenciones antes del inicio de los síntomas.	Se trata de una revisión de la literatura científica existente centrada en estudios sobre biomarcadores salivales para AD y EP. Se recopiló, analizó y sintetizó los resultados publicados previamente, evaluando el potencial diagnóstico de diversos marcadores y su relación con el desarrollo temprano de la enfermedad, sin realizar experimentación directa.	A diferencia del LCR, la saliva es un fluido corporal que puede recolectarse de forma no invasiva, es fácilmente accesible y ofrece la posibilidad de obtener numerosas muestras. Se ha demostrado que los biomarcadores salivales pueden cuantificarse y utilizarse para diagnosticar la EP por lo que, con una mayor investigación y la estandarización de los métodos de recolección y cuantificación, así como con grupos de muestra más amplios, los biomarcadores salivales podrían convertirse en el estándar de oro para el diagnóstico y la detección temprana de esta patología.
Santos GAA., Olave, E. & Pardi, P. Año: 2020	Salivary Biomarkers in Alzheimer's Disease	Evaluar las concentraciones de la proteína t-Tau y el péptido Ab42 en la saliva de personas mayores con y sin demencia del tipo de enfermedad de Alzheimer	Estudio de casos y controles. Incluyó un total de 120 individuos	Se demostró la viabilidad de utilizar biomarcadores salivales como marcadores predictivos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer con mayor sensibilidad en aquellos que han sido diagnosticados con EP.
Jiang, Y., Chen, J., Sun, Y., Li, F., Wei, L., Sun, W., Deng, J., Yuan, Y., & Wang, Z. Año: 2021	Profiling of Differentially Expressed MicroRNAs in Saliva of Parkinson's Disease Patients	Identificar microARN salivales expresados diferencialmente y validar su potencial diagnóstico para la EP idiopática. Además de evaluar la especificidad de los microARN candidatos para la EP, la atrofia multisistémica (AMS) y el temblor esencial (TE).	Estudio multifásico de casos y controles para identificar los miRNA salivales como marcadores de diagnóstico para la EP. Se recogieron muestras salivales de 50 pacientes con EP, 20 temblor esencial y 20 pacientes con atrofia multisistémica, así como de 30 controles sanos. En la fase de descubrimiento, se realizó un análisis de microarrays de miRNA salivales y se utilizó un análisis in silico para investigar los genes diana de los miRNA expresados diferencialmente y las vías agrupadas. En la fase de validación, se realizó RT-qPCR con muestras de 30 pacientes con EP y 30 CS. Posteriormente, se investigaron los miRNA candidatos en todos los sujetos reclutados. Se realizó un análisis de la curva característica operativa del receptor y de correlación de Spearman para determinar su utilidad diagnóstica.	Se identificaron 34 miRNA diferenciales en saliva de pacientes con enfermedad de Parkinson, potencialmente involucrados en su patogénesis y en funciones moleculares como la actividad de la ubiquitina proteína ligasa. Destacan tres miRNA con expresión diferencial: miR-29a-3p, miR-29c-3p y miR-6756-5p. La combinación de miR-29a-3p y miR-29c-3p podría constituir un biomarcador no invasivo para el diagnóstico de EP idiopática, mientras que miR-29a-3p tendría utilidad en la diferenciación de EP, temblor esencial y atrofia multisistémica. Se requieren estudios adicionales en cohortes más amplias para validar y expandir estos hallazgos, fortaleciendo su aplicación clínica potencial.
Jiao, L. L., Dong, H. L., Liu, M. M., Wu, P. L., Cao, Y., Zhang, Y., Gao, F. G., & Zhu, H. Y. Año: 2024	The potential roles of salivary biomarkers in neurodegenerative diseases.	El objetivo es evaluar el rendimiento de biomarcadores salivales como herramientas de diagnóstico temprano y seguimiento de enfermedades neurodegenerativas, para facilitar intervenciones más tempranas y mejorar la comprensión de la progresión patológica.	Se realizó una revisión narrativa sobre biomarcadores salivales en enfermedades neurodegenerativas. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en bases de datos científicas y los datos fueron analizados cualitativamente para evaluar su aplicabilidad clínica.	Los hallazgos respaldan el uso de saliva como fuente biomarcadora; se requieren estudios longitudinales para validar especificidad, sensibilidad y utilidad en cribado y monitorización de enfermedades neurodegenerativas.
Nijkowski, K., Owecki, W., Jankowski, J. & Surdacka, A. Año: 2024	Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review.	Analizar críticamente la metodología propuesta en el material, para definir enfoques adecuados que optimicen la validez, reproducibilidad y aplicabilidad clínica de los hallazgos en salud.	Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de biomarcadores salivales en la enfermedad de Alzheimer. Se incluyeron estudios relevantes, evaluando la calidad metodológica y realizando análisis estadísticos para determinar la precisión diagnóstica de los biomarcadores.	Los biomarcadores salivales muestran promesa diagnóstica, especialmente Aβ42 y lactoferrina; se requieren más estudios longitudinales y estandarización para su adopción clínica generalizada.
McNicholas, K., Francois, M., Liu, JW., Doecke, JD., Hecker, J. et al. Año: 2022	Salivary inflammatory biomarkers are predictive of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.	Evaluar si biomarcadores inflamatorios salivales pueden predecir deterioro cognitivo leve y Alzheimer, evaluando su rendimiento diagnóstico y potencial utilidad clínica mediante un conjunto de proteínas inflamatorias.	Estudio observacional transversal con enfoque analítico. En el estudio, se recolectaron muestras de saliva de 60 participantes (16 con Alzheimer, 15 con deterioro cognitivo leve y 29 cognitivamente normales). Se utilizó espectrometría de masas para identificar biomarcadores inflamatorios, y se aplicaron análisis de características operativas del receptor para evaluar la precisión diagnóstica.	Los biomarcadores salivales son prometedores; se requieren cohortes mayores y estandarización de muestreo para consolidar su uso como herramientas de cribado y monitoreo en la trayectoria de la enfermedad.
Nijkowski, K., Owecki, W., Jankowski, J. & Surdacka, A. Año: 2024	Salivary Biomarkers for Parkinson's Disease: A Systematic Review.	Evaluar la utilidad de biomarcadores salivales para el diagnóstico de EP, sintetizando evidencia de 30 estudios y metaanálisis para delinear marcadores diagnósticos y su valor clínico.	Revisión sistemática siguiendo las guías PRISMA, que incluyó 30 estudios sobre biomarcadores salivales en pacientes con EP. Se realizó selección rigurosa según criterios PRISMA, evaluación de calidad y riesgo de sesgo, y se efectuó metaanálisis mediante MedCalc para determinar diferencias estandarizadas y área bajo la curva.	Biomarcadores salivales, especialmente alfa-sinucleína y HO-1, prometen diagnóstico temprano de PD; se requieren más estudios para validar sensibilidad, especificidad y uso clínico generalizado.
Contini, C., Olanas, A., Serrao, S., Deriu, C., Lavarone, F. et al. Año: 2021	Top-Down Proteomics of Human Saliva Highlights Anti-Oxidative Processes in Alzheimer's Disease.	El objetivo del estudio es desarrollar un modelo de aprendizaje automático que permita diagnosticar la enfermedad de Alzheimer mediante el análisis de datos proteómicos en fluidos no cerebrospinales (saliva, orina, suero).	Estudio observacional experimental de laboratorio con enfoque analítico (estudio proteómico comparativo). Se empleó proteómica top-down para analizar proteínas y péptidos salivales en pacientes con enfermedad de Alzheimer, identificando modificaciones postraduccionales. Se utilizó HPLC-ESI-MS para cuantificar y comparar niveles proteicos entre pacientes y controles. Los datos se depositaron en ProteomeXchange (PXD021538)	Los biomarcadores salivales identificados mediante análisis proteómico y aprendizaje automático ofrecen un método no invasivo y prometedor para detectar Alzheimer precozmente, aunque requiere validación en poblaciones más amplias y diversas.

Fuente: elaboración propia

Su metodología se destacó por el uso de criterios diagnósticos clínicos confirmados y un protocolo de recolección salival homogéneo, lo que permitió observar diferencias

estadísticamente significativas entre grupos. Aun así, los autores reconocen que el tamaño muestral limitado y el carácter transversal del diseño impiden establecer una relación

temporal entre los niveles salivales y la progresión de la enfermedad.

En el contexto de la EP, Jiang et al. (2021) emplearon análisis transcriptómico de microARN mediante secuenciación de alto rendimiento (RNA-seq). Este enfoque metodológico representa un avance importante, ya que permite identificar perfiles moleculares específicos con alta sensibilidad. No obstante, el número reducido de participantes y la ausencia de validación en cohortes independientes restringen la generalización de los resultados. En contraste, el metaanálisis de Nijakowski et al. (2024), basado en más de 2,000 sujetos, aporta mayor solidez estadística al confirmar la utilidad de la alfa-sinucleína y la hemo oxigenasa-1 (HO-1) como marcadores potenciales. Diversos autores, como Jiao et al. (2024), coinciden en que los estudios longitudinales multicéntricos son indispensables para evaluar la estabilidad temporal de los biomarcadores salivales y determinar su capacidad predictiva [6]. Asimismo, la implementación de técnicas proteómicas y transcriptómicas integradas con inteligencia artificial podría mejorar la sensibilidad diagnóstica, siempre que se acompañe de un diseño metodológico riguroso y reproducible.

### **Conclusiones**

Este estudio demuestra que la saliva constituye una matriz biológica con un alto potencial para la detección de biomarcadores asociados a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la EP y ELA. Su capacidad para reflejar alteraciones neuroquímicas y moleculares, unida a la facilidad, seguridad y bajo costo de su recolección, la posiciona como una alternativa viable frente a métodos invasivos y costosos como el análisis de líquido cefalorraquídeo o las

neuroimágenes avanzadas. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de estas pruebas aún enfrenta desafíos, especialmente relacionados con la estandarización de los métodos de recolección y análisis, la validación de los rangos de referencia y la confirmación de su especificidad y sensibilidad en cohortes amplias y diversas, además de la falta de tecnología en países de bajos ingresos. Aunque las proteínas, microARNs y metabolitos salivales han mostrado resultados prometedores, su incorporación a la práctica clínica aún requiere más investigaciones longitudinales y multicéntricas con el fin de consolidar su utilidad diagnóstica y pronóstica. La implementación de estas pruebas podría tener un impacto significativo en la atención de poblaciones vulnerables, al facilitar diagnósticos precoces y estrategias de monitoreo continuas, especialmente en contextos con recursos limitados ya que, la saliva se perfila no solo como una herramienta diagnóstica emergente, sino como un componente clave en el desarrollo de estrategias de salud pública más inclusivas, capaces de reducir la brecha en el acceso a tecnologías de diagnóstico para las enfermedades neurodegenerativas.

### **Referencias Bibliográficas**

- Arriagada, J. y Álvarez, R. (2022). Proteína tau como biomarcador en Alzheimer preclínico. *ARS Médica*, 43(2), 56–67. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v47i2.1892>
- Bamford, A., Adams, J., Kim, S., Taylor, L., Tuteja, N., McMillan, L., Sattari, N., Chen, I., Chappel, M., Escalante, Y., Lawrence, A., Meza, N., Berisha, D., Dave, A., Malhas, R., Mapstone, M., Mander, B., Yassa, M. y Thomas, E. (2025). Salivary levels of amyloid beta reflect brain amyloid beta burden in cognitively normal older adults. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100216>

- Benatar, M., Wu, J. y Turner, M. (2023). Neurofilament light chain in drug development for amyotrophic lateral sclerosis: A critical appraisal. *Brain*, 146(7), 2711–2716.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awac394>
- Bouftas, M. (2021). A systematic review on the feasibility of salivary biomarkers for Alzheimer's disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(1), 84–91. <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.57>
- Chen, Y., Zheng, J., Su, L., Chen, F., Zhu, R., Chen, X. y Ye, Q. (2020). Increased salivary microRNAs that regulate DJ-1 gene expression as potential markers for Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 210.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00210>
- Contini, C., Olanas, A., Serrao, S., Deriu, C., Iavarone, F., Boroumand, M. et al. (2021). Top-down proteomics of human saliva highlights anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial defense responses in Alzheimer disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 668852.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.668852>
- Costanzo, M., Galosi, E., Bartolo, M., Gallo, G., Leodori, G., Belvisi, D., Conte, A., Fabbrini, G., Truini, A., Berardelli, A. y Vivacqua, G. (2024). Evaluating the diagnostic potential of combined salivary and skin biomarkers in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4823.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25094823>
- De Bartolo, M., Belvisi, D., Mancinelli, R., Costanzo, M., Caturano, C., Leodori, G. et al. (2024). A systematic review of salivary biomarkers in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 19(12), 2613–2625.  
<https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01677>
- Doroszkiewicz, J., Groblewska, M. y Mroczko, B. (2022). Molecular biomarkers and their implications for the early diagnosis of selected neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4610.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23094610>
- Gadhawe, D., Sugandhi, V., Jha, S., Nangare, S., Gupta, G., Singh, S., Dua, K., Cho, H., Hansbro, P. y Paudel, K. (2024). Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Research Reviews*, 99, 102357.  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102357>
- Ganguly, U., Singh, S., Pal, S., Prasad, S., Agrawal, B., Saini, R. y Chakrabarti, S. (2021). Alpha-synuclein as a biomarker of Parkinson's disease: Good, but not good enough. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 702639.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.702639>
- Goldoni, R., Dolci, C., Boccalari, E., Inchingolo, F., Paghi, A., Strambini, L., Galimberti, D. y Tartaglia, G. (2022). Salivary biomarkers of neurodegenerative and demyelinating diseases and biosensors for their detection. *Ageing Research Reviews*, 76, 101587.  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101587>
- Guo, H., Yang, R., Cheng, W., Li, Q. y Du, M. (2025). An update of salivary biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 2059.  
<https://doi.org/10.3390/ijms26052059>
- Imam, F., Saloner, R., Vogel, J. et al. (2025). The global neurodegeneration proteomics consortium: Biomarker and drug target discovery for common neurodegenerative diseases and aging. *Nature Medicine*, 31, 2556–2566. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03834-0>
- Janeiro, M., Ardanaz, C., Sola, N., Dong, J., Cortés, M., Solas, M., Puerta, E. y Ramírez, M. (2021). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(1), 39–50.  
<https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
- Jiang, Y., Chen, J., Sun, Y., Li, F., Wei, L., Sun, W., Deng, J., Yuan, Y. y Wang, Z. (2021). Profiling of differentially expressed microRNAs in saliva of Parkinson's disease patients. *Frontiers in Neurology*, 12, 738530.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.738530>

- Jiao, L., Dong, H., Liu, M., Wu, P., Cao, Y., Zhang, Y., Gao, F. y Zhu, H. (2024). The potential roles of salivary biomarkers in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, 193, 106442. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106442>
- Lanznaster, D., Dingeo, G., Samey, R., Emond, P. y Blasco, H. (2022). Metabolomics as a crucial tool to develop new therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. *Metabolites*, 12(9), 864. <https://doi.org/10.3390/metabo12090864>
- Maciejczyk, M., Zalewka, A. y Gerreth, K. (2020). Salivary redox biomarkers in selected neurodegenerative diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 497. <https://doi.org/10.3390/jcm9020497>
- McNicholas, K., François, M., Liu, J., Doecke, J., Hecker, J., Faunt, J., Maddison, J., Johns, S., Pukala, T., Rush, R. y Leifert, W. (2022). Salivary inflammatory biomarkers are predictive of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a feasibility study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1019296. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1019296>
- Nijakowski, K., Owecki, W., Jankowski, J. y Surdacka, A. (2024). Salivary biomarkers for Alzheimer's disease: A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1168. <https://doi.org/10.3390/ijms25021168>
- Nijakowski, K., Owecki, W., Jankowski, J. y Surdacka, A. (2024). Salivary biomarkers for Parkinson's disease: A systematic review with meta-analysis. *Cells*, 13(4), 340. <https://doi.org/10.3390/cells13040340>
- Pawlik, P. y Błochowiak, K. (2021). The role of salivary biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Diagnostics*, 11(2), 371. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020371>
- Santos, G., Olave, E. y Pardi, P. (2020). Salivary biomarkers in Alzheimer's disease. *International Journal of Morphology*, 38(1), 230–234.
- Song, M., Bai, H., Zhang, P., Zhou, X. y Ying, B. (2023). Promising applications of human-derived saliva biomarker testing in clinical diagnostics. *International Journal of Oral Science*, 15(2). <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00209-w>
- Surdu, A., Foia, L., Luchian, I., Trifan, D., Tatarciuc, M., Scutariu, M., Ciupilan, C. y Budala, D. (2025). Saliva as a diagnostic tool for systemic diseases: A narrative review. *Medicina*, 61(2), 243. <https://doi.org/10.3390/medicina61020243>
- Vivacqua, G., Suppa, A., Mancinelli, R., Belvisi, D., Fabbrini, A., Costanzo, M., Formica, A. et al. (2019). Salivary alpha-synuclein in the diagnosis of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism and Related Disorders*, 63, 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.014>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional. Copyright © José Luis Medina Valencia y Yessenia Magaly Cruz Castillo.



