



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2024-25

**BIOMARCADORES ORALES EN EL
DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE LA
PERIODONTITIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por: Indra Ranganayaguy

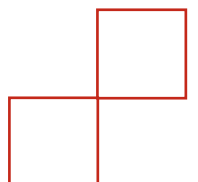
Tutor: Mónica Paula López Galindo

Campus de Valencia

Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

universidadeuropea.com



1 AGRADECIMIENTOS

Quisiera ante todo agradecer a mi madre, Marie-Josée Ranganayaguy, por haberme apoyado en mi proyecto de estudios y haberme permitido llevarlo a cabo. Siempre me ha impulsado a no conformarme con lo mínimo, me enseñó la importancia de tener ambición y a buscar más allá de lo que la vida podía ofrecerme. Gracias por tu amor y tu devoción.

Agradezco a mi tutora, Mónica Paula López Galindo, por haberme acompañado en la realización de este trabajo, así como a todos los profesores que nos formaron, a aquellos que tuvieron la paciencia de enseñarnos, les doy las gracias.

También quiero agradecer a mis amigas Alice, Fanny, Camille, Andréa, Coralie, Louise, Violaine y Marie-Sarah, con quienes he compartido todos estos años. No habrían sido los mismos sin vosotras y atesoraré durante mucho tiempo los momentos que pasamos juntas. Gracias, Alice, por enseñarme a luchar por mí misma, a expresar mis opiniones y a hacerme escuchar. Gracias a ti, Fanny, por tu amistad, nuestras noches en vela estudiando, ayudándonos mutuamente y empujándonos hacia el éxito en los exámenes, superando nuestros propios límites.

También quiero dar las gracias a una persona muy querida para mí, Dorian, quien ha estado a mi lado durante estos tres últimos años. Gracias por tu paciencia, tu amor y el apoyo incondicional que me has brindado.

Para terminar, agradezco de manera muy especial a mi mejor amiga, Morgane, que me acompaña en cada etapa de esta vida, que me sostiene en los peores momentos y comparte mis alegrías en los mejores.

Gracias a todos.

ÍNDICE

1	RESUMEN	1
2	ABSTRACT	4
3	PALABRAS CLAVES	6
4	INTRODUCCIÓN	8
4.1	Definición de la periodontitis	8
4.2	Patogénesis de la periodontitis	8
4.3	Clasificación de la periodontitis	9
4.4	Métodos diagnósticos de la periodontitis en la actualidad	10
4.5	Importancia del diagnóstico precoz.....	13
4.6	Emergencia de los biomarcadores orales de la periodontitis	13
4.6.1	¿Qué son los biomarcadores orales?	13
4.6.2	Tipos de biomarcadores orales	14
5	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	17
6	OBJETIVOS	20
7	MATERIAL Y MÉTODO	22
7.1	Identificación de la pregunta PICO	22
7.2	Criterios de elegibilidad.....	23
7.3	Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos	25
7.4	Proceso de selección de los estudios	28
7.5	Extracción de datos.....	28
7.6	Valoración de la calidad	29
7.7	Síntesis de datos.....	30
8	RESULTADOS.....	32
8.1	Selección de estudio. Flow-Chart.....	32
8.2	Análisis de las características de los estudios revisados	33
8.3	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	35

8.4	Síntesis de resultados.....	37
8.4.1	Validez diagnóstica	37
8.4.2	Correlación con los parámetros clínicos.....	38
8.4.3	Relación entre los biomarcadores y la progresión de la periodontitis.....	40
9	DISCUSIÓN	43
9.1	Validez diagnóstica	43
9.2	Correlación con los parámetros clínicos	44
9.3	Relación los biomarcadores y la progresión de la periodontitis	46
9.4	Limitaciones	48
10	CONCLUSIÓN	50
11	BIBLIOGRAFÍA	52
12	ANEXOS	60

1 RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que provoca la destrucción progresiva del aparato de soporte dental. El diagnóstico tradicional se basa en parámetros clínicos como la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica, pero estos indicadores sólo permiten identificar la enfermedad en etapas avanzadas. En este contexto, los biomarcadores orales han emergido como una herramienta prometedora para mejorar la detección precoz y el seguimiento clínico de la periodontitis.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática siguiendo los criterios PRISMA 2020. Se incluyeron estudios clínicos y observacionales publicados entre 2010 y 2025 en PubMed, Scopus y Web of Science, centrados en pacientes sin enfermedades sistémicas y con evaluación de biomarcadores orales (inflamatorios, bacterianos, metabólicos, genéticos y de estrés oxidativo) en saliva, fluido crevicular o sangre. Se analizaron tres variables: validez diagnóstica, correlación con parámetros clínicos y capacidad de monitoreo.

Resultados: Se incluyeron 10 estudios. Biomarcadores como la metaloproteinasa de la matriz 8 activa (aMMP-8), la apelina o la endotoxina subgingival mostraron valores elevados de sensibilidad y especificidad diagnóstica. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de varios biomarcadores y la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica. Múltiples biomarcadores demostraron variaciones relevantes tras tratamiento periodontal, lo que apoya su utilidad potencial en el monitoreo de la enfermedad.

Conclusiones: Los biomarcadores orales representan una alternativa no invasiva con validez diagnóstica y potencial utilidad clínica en el seguimiento de

la periodontitis. No obstante, se requiere mayor estandarización metodológica y estudios longitudinales para confirmar su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

2 ABSTRACT

Background: Periodontitis is a chronic inflammatory disease leading to the progressive destruction of dental support tissues. Traditional diagnosis relies on clinical parameters such as probing depth, bleeding on probing, and clinical attachment loss, which only detect the disease in advanced stages. Oral biomarkers have emerged as promising tools for early detection and monitoring.

Material and Methods: A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Clinical and observational studies published between 2010 and 2025 in PubMed, Scopus, and Web of Science were included, focusing on systemically healthy patients. Evaluated biomarkers included inflammatory, bacterial, metabolic, genetic, and oxidative stress-related markers found in saliva, gingival crevicular fluid (GCF), or blood. The review analyzed diagnostic validity, correlation with clinical parameters, and monitoring capacity.

Results: Ten studies were included. Biomarkers such as active MMP-8 (aMMP-8), apelin, and subgingival endotoxin demonstrated high diagnostic sensitivity and specificity. Several biomarkers showed significant correlations with PD, BOP, and CAL. Post-treatment variations supported their potential utility in monitoring periodontal disease.

Conclusions: Oral biomarkers represent a valid and non-invasive diagnostic tool with potential applications in monitoring periodontitis. However, further standardization and longitudinal studies are needed to confirm their clinical applicability.

3 PALABRAS CLAVES

- I. Biomarkers of periodontitis
- II. Salivary biomarkers
- III. Gingival fluid crevicular biomarkers
- IV. Oxidative stress
- V. MicroRNA
- VI. Inflammatory markers
- VII. Early diagnosis
- VIII. Monitoring of periodontitis

4 INTRODUCCIÓN

4.1 Definición de la periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, crónica, multifactorial que se origina por la inflamación de los tejidos de soporte dentales compuestos por la encía, el ligamento periodontal y el hueso alveolar y su progresión da lugar a la destrucción irreversible de estos tejidos (1,2). Aunque los individuos afectados pueden ser asintomáticos en los estadios iniciales, suelen presentar signos y síntomas característicos de la enfermedad según la severidad de la enfermedad:

- eritema y edema gingival;
- sangrado al sondaje;
- formación de bolsas periodontales;
- pérdida de inserción clínica;
- pérdida ósea alveolar, visible radiográficamente.

También son comunes la recesión gingival, con exposición de raíces dentales, la movilidad y migración dental, así como la acumulación excesiva de placa dentobacteriana y cálculo supragingival y subgingival (1,3). Otros síntomas asociados incluyen la halitosis persistente, la percepción de un sabor metálico, la supuración espontánea o provocada y una mayor sensibilidad dental debida a la exposición radicular (3). En casos muy severos, conduce a la pérdida de dientes, por lo tanto, es una de las principales causa de edentulismo en adultos y representa un problema de salud pública debido a su alta prevalencia, ya que afecta a más del 50% de la población adulta mundial (4,5).

4.2 Patogénesis de la periodontitis

La periodontitis es el resultado de una interacción compleja entre el microbioma oral y la respuesta inmune del huésped. Un individuo suele albergar entre 150 y 200 especies bacterianas, y un 10% sería capaz de iniciar la enfermedad periodontal. Sin embargo, su desarrollo está condicionado principalmente por la alta virulencia de las bacterias *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, and *Treponema denticola*, y por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que son responsables de la inflamación y la destrucción periodontal (5).

A continuación, la acumulación de biopelícula bacteriana en el surco gingival desencadena una respuesta inflamatoria, mediada por citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que contribuyen a la destrucción del tejido periodontal, y quimiocinas, expresadas por células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos, macrófagos y linfocitos T en respuesta a un microbioma subgingival disbiótico (6).

Además, el estrés oxidativo juega un papel clave en la patogénesis de la enfermedad, exacerbando el daño celular y la reabsorción ósea (7). Para luchar contra la infección bacteriana, las células inflamatorias junto con los osteoclastos consumen una gran cantidad de oxígeno y producen sustancias llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS), que son tóxicas para los patógenos. Dañan directamente a los microbios al oxidar sus proteínas, lípidos o su ADN, contribuyendo así a su destrucción y acaban provocando una explosión respiratoria (8). La explosión respiratoria es la vía central de la fagocitosis y las citoquinas también pueden provocar esta explosión al actuar de manera directa sobre los neutrófilos, aumentando así el estrés oxidativo local (9).

4.3 Clasificación de la periodontitis

La clasificación de la periodontitis de 1999 diferenciaba, por una parte, la forma crónica de progresión generalmente lenta, que engloba todas las enfermedades periodontales destructivas y, por otra parte, la forma agresiva que representa las formas altamente destructivas de la enfermedad (10).

En 2017, surgió la necesidad de reactualizar la clasificación de 1999 con datos nuevos relativos a la epidemiología, etiología y patogenia de la periodontitis, con el objetivo de clarificar y facilitar la clasificación, y precisar el diagnóstico (11).

The 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions divide la presentación de la enfermedad periodontal en tres formas por su fisiopatología (11,12):

- A) Periodontitis necrotizante.
- B) Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas.

C) Periodontitis: esta tercera reagrupa las formas “crónica” y “agresiva”, y se caracterizar en cuatro estadios y tres grados diferentes (11):

Estadios	I	Periodontitis inicial.
	II	Periodontitis moderada.
	III	Periodontitis severa con posibilidad de pérdida adicional de dientes
	IV	Periodontitis severa con posibilidad de pérdida adicional de dentición.
Grados	A	Baja tasa de progresión.
	B	Progresión esperada.
	C	Alto riesgo de progresión.

Definir el estadio de la enfermedad consiste en evaluar la severidad y la extensión de la periodontitis, y su complejidad, por la identificación de factores específicos que podrían dificultar su control y su manejo a largo plazo (13).

En cuanto a la graduación de la periodontitis, permite predecir su progresión y el impacto potencial de la periodontitis en la salud, lo que daría una guía por su monitoreo y alternativas terapéuticas (13).

4.4 Métodos diagnósticos de la periodontitis en la actualidad

El diagnóstico clínico de la periodontitis se basa en la evaluación de parámetros clínicos como la profundidad al sondaje, la pérdida de inserción clínica, el sangrado al sondaje (Índice gingival) y la puntuación de placa medida en las seis caras dentarias (9). Además, las radiografías periapicales y panorámicas son herramientas complementarias utilizadas para evaluar la pérdida ósea alveolar. Sin embargo, estos métodos sólo detectan la enfermedad en etapas avanzadas, cuando el daño tisular ya es significativo.

La clasificación de 2017 identifica un paciente como un caso de periodontitis cuando:

- La pérdida de inserción clínica interdental es detectable en al menos dos dientes no adyacentes, o

- cuando la pérdida de inserción clínica bucal u oral supera los 3 mm incluidos, con presencia de bolsas periodontales de al menos 3 mm de profundidad, detectable en dos o más dientes (11).

No se considerará como paciente periodontal cuando presente: recesión gingival de origen traumático; caries dental en la zona cervical; presencia de pérdida de inserción clínica en la cara distal de un segundo molar, asociada a la malposición o extracción de un tercer molar; una lesión endodóntica que drena a través del periodonto marginal; fractura radicular vertical (11).

Una vez la enfermedad periodontal establecida en una individuo, se procede a su estadificación y graduación (13):

Tabla 1. Clasificación de la periodontitis por estadios.

		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Severidad	Pérdida de inserción clínica interdental	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal (< 15%)	Tercio coronal (15% a 33%)	Se extiende hasta el tercio medio de la raíz y más allá	Se extiende hasta el tercio medio de la raíz y más allá
	Pérdida dentaria	Ninguna debida a la periodontitis		Hasta ≤ 4 debida a periodontitis	≥ 5 debida a periodontitis

Complejidad	Local	Profundidad máxima de sondaje ≤ 4 mm. Pérdida ósea mayoritariamente horizontal	Profundidad máxima de sondaje ≤ 5 mm. Pérdida ósea mayoritariamente horizontal	Además de la complejidad de la etapa II: Profundidad de sondaje ≥ 6 mm Pérdida ósea vertical ≥ 3 mm Afectación de la furcación de clase II o III Defecto moderado de la cresta	Además de la complejidad del estadio III: Necesidad de rehabilitación compleja debido a: Disfunción masticatoria Traumatismo oclusal secundario (grado de movilidad dental ≥ 2) Defecto severo de la cresta Colapso de la mordida, desviación, ensanchamiento Menos de 20 dientes remanentes (10 pares opuestos)
Extensión y distribución	Añadir al estadio como descriptor	Para cada estadio, describa la extensión como localizada ($< 30\%$ de los dientes afectados), generalizada o patrón molar/incisivo.			

Tabla 2. Clasificación de la periodontitis por grados.

			Grado A	Grado B	Grado C
Criterios primarios	Evidencia directa de la progresión	Datos longitudinales (pérdida ósea radiográfica o de inserción clínica)	Ninguna en 5 años	<2 mm en 5 años	≥ 2 mm en 5 años
	Evidencia indirecta	% pérdida ósea/edad	$<0,25$	0,25-1,0	$>1,0$

	de la progresión	Fenotipo	Grandes depósitos de biopelícula con bajos niveles de destrucción	Destrucción acorde con los depósitos de biofilm	Destrucción superior a la esperada dados los depósitos de biopelícula; patrones clínicos específicos que sugieren periodos de progresión rápida y/o enfermedad de inicio precoz (por ejemplo, patrón molar/incisivo ; falta de respuesta esperada a las bacterias estándar
Modificadores del grado	Factores de riesgo	Tabaco	No fumador	<10 cigarrillos/día	≥10 cigarrillos/día
		Diabetes	Normoglicémico o Paciente no diagnosticado con diabetes	HbA1c <7,0% en pacientes diabéticos	HbA1c ≥7,0% en pacientes diabéticos

4.5 Importancia del diagnóstico precoz

Por otra parte, la detección precoz de la periodontitis sería útil, no sólo como método para detectar posibles manifestaciones de otras enfermedades no transmisibles (ENT), sino también como intervención preventiva frente a posibles factores de riesgo de ENT (14).

4.6 Emergencia de los biomarcadores orales de la periodontitis

4.6.1 ¿Qué son los biomarcadores orales?

Los biomarcadores son moléculas biológicas cuantificables que reflejan procesos fisiológicos, patológicos o respuestas a un tratamiento. En los últimos años, ha surgido un gran interés en su identificación en fluidos orales, como la saliva, el fluido crevicular gingival y la sangre capilar periférica.

Contienen proteínas, metabolitos, ácidos nucleicos y componentes microbianos que pueden reflejar la actividad de la enfermedad y permitir una detección más temprana y precisa (15).

4.6.2 Tipos de biomarcadores orales

4.6.2.1 Biomarcadores inflamatorios

Son indicadores de la activación del sistema inmune frente a la infección bacteriana. Entre los más estudiados se encuentran:

- IL-1 β y TNF- α : están asociados con la inflamación aguda y crónica. La IL-1 β se asocia con el reclutamiento de neutrófilos y la activación de osteoclastos y está en concentraciones elevadas en el líquido gingivo-crevicular. El TNF- α también es un activador potente de osteoclastos por lo que estimula la resorción ósea (16).
- Interleucina-6 (IL-6): está relacionada con la destrucción ósea y la progresión de la enfermedad. Las concentraciones de IL-6 son mayores en la saliva de los pacientes con enfermedad periodontal y permite distinguirlos de los que tienen gingivitis o un periodonto sano (17).

4.6.2.2 Biomarcadores enzimáticos

Son indicadores del daño tisular y la actividad destructiva de la enfermedad:

- Metaloproteinasas de matriz (MMP-8): se llama también “colagenasa-2” y es predominante en el tejido conjuntivo gingival afectado por periodontitis, tanto en su presencia como su actividad. Es responsable de la degradación del colágeno en la matriz extracelular. Su aumento en saliva o fluido crevicular se asocia con la progresión de la periodontitis (18).
- Lactato deshidrogenasa (LDH): son indicadores del daño celular y la actividad inflamatoria. La LDH es presente en la saliva, pero su detección en el suero es muy indicativa del estado periodontal (19).

4.6.2.3 Biomarcadores bacterianos

La presencia de determinadas bacterias en el fluido crevicular gingival o en la saliva puede indicar riesgo de periodontitis:

- *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*: se consideran el "complejo rojo" de bacterias periodontopatógenas. El potencial patógeno *Porphyromonas gingivalis* radica en la generación de diversos factores de virulencia, entre ellos la peptidilarginina deiminasa (PPAD) y la lipoproteína RagB, que forma parte del sistema de adquisición de nutrientes y de las gingipaínas. Además, sintetiza adhesinas que facilitan su adhesión a la superficie epitelial, los eritrocitos y otras estructuras orales. La abundante producción de proteinasas contribuye a la degradación de los tejidos, comprometiendo su integridad. *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* tienen características similares (20).
- ADN bacteriano y microARNs específicos: pueden detectarse mediante técnicas moleculares avanzadas como la PCR y la secuenciación de nueva generación (NGS) (20).

4.6.2.4 Biomarcadores del estrés oxidativo

Son indicadores del daño tisular y del impacto del estrés oxidativo en la progresión de la enfermedad:

- Malondialdehído (MDA): es el producto de la peroxidación lipídica, indica daño celular en periodontitis avanzada.
- Ácido úrico y glutatión: son moléculas antioxidantes cuya reducción en saliva se ha asociado con mayor inflamación periodontal (7).

El uso de biomarcadores en el diagnóstico periodontal representa un avance prometedor hacia una odontología de precisión, permitiendo no solo una detección temprana, sino también un seguimiento de la progresión de la enfermedad y una personalización del tratamiento basada en la respuesta biológica del paciente.

5 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Justificación

A pesar del creciente interés en esta área, la evidencia sigue siendo heterogénea: aunque combinaciones de biomarcadores como IL-6 con MMP-8 o IL-1 β con IL-6 han mostrado una alta precisión diagnóstica en fluidos orales, la incorporación de más biomarcadores no mejora sustancialmente esta precisión por la variabilidad de la sensibilidad y la especificidad (21,22). Además, aún no se ha establecido un consenso sobre su aplicación clínica ni sobre qué biomarcadores ofrecen el mayor valor diagnóstico y pronóstico (22). De igual modo, aunque los biomarcadores microbianos han sido evaluados clínicamente, existe una falta de consenso respecto a su precisión pronóstica. La heterogeneidad de los estudios impide realizar un metaanálisis y limita la aplicabilidad de los hallazgos (23).

Existen revisiones sistemáticas previas sobre biomarcadores en periodontitis, pero muchas de ellas incluyen pacientes con condiciones sistémicas que pueden afectar los resultados (24–27).

Ampliar la investigación sobre estas moléculas proporcionará un nuevo método diagnóstico eficiente ya que la mayoría de ellas se encuentra en la saliva y ésta es un fluido cuya recolección es no invasiva y rápida (28).

La implementación de estos métodos permitirá una transición de un enfoque terapéutico a uno preventivo en el manejo de la periodontitis, mejorando la salud bucodental global y optimizando los recursos sanitarios (29). Asimismo, el desarrollo de nuevas tecnologías basadas en biomarcadores contribuirá a la innovación en el diagnóstico periodontal y a la equidad en la atención de la salud oral. Esta investigación se alinea con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), particularmente en la mejora del bienestar (ODS 3), el fomento de la innovación en salud (ODS 9), la educación científica en odontología (ODS 4) y la reducción de desigualdades en el acceso a métodos diagnósticos avanzados (ODS 10).

Hipótesis

Los biomarcadores orales presentes en saliva, fluido crevicular gingival y otros biofluidos son una herramienta diagnóstica tan válida como los métodos convencionales para la detección y el monitoreo de la periodontitis en pacientes no comprometidos sistémicamente con periodontitis. Se espera que la integración de estos biomarcadores en el diagnóstico clínico permita una detección más temprana de la enfermedad y una evaluación más precisa de su progresión, contribuyendo así a una mejor prevención y enfocar el tratamiento.

6 OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Evaluar la validez diagnóstica de diversos biomarcadores orales en la detección de la periodontitis, y compararla con los métodos clínicos convencionales utilizados habitualmente en el diagnóstico, como la pérdida de inserción clínica, la profundidad de sondaje y el sangrado gingival al sondaje.

Objetivos secundarios

1. Analizar la correlación entre los niveles de biomarcadores orales y los parámetros clínicos de la periodontitis, tales como la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje o la pérdida de inserción clínica, con el fin de valorar su utilidad como marcadores del estado clínico de la enfermedad.
2. Investigar una relación entre la concentración o la actividad de los biomarcadores orales y el avance de la enfermedad en cuanto a su detención, su estabilización o su cronificación, incluyendo su posible utilidad para monitorizar la respuesta al tratamiento periodontal.

7 MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados, publicados hasta febrero 2025, sobre pacientes con un periodonto diagnosticado con periodontitis en los que se han recogido fluidos orales para detectar la presencia y/o la actividad de biomarcadores relacionados para responder a la pregunta de investigación siguiente: *¿En pacientes sin enfermedades o condiciones sistémicas (diabetes, artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares y renales, embarazo o lactancia materna), la detección biomarcadores orales (bacterianos, inflamatorios, metabólicos, genéticos y relacionados con el estrés oxidativo), en la saliva, el fluido gingivo-crevicular o la sangre es una herramienta válida con respecto las pruebas convencionales (profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, pérdida de inserción clínica) para diagnosticar y monitorear la progresión de la periodontitis?*

Esta pregunta de investigación se elaboró según la estructura de una pregunta PICO cuyos elementos son:

P (población): pacientes sin enfermedades sistémicas como la diabetes, la artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares y renales.

I (intervención): detección biomarcadores orales bacterianos, inflamatorios, metabólicos, genéticos y relacionados con el estrés oxidativo, en la saliva, el fluido gingivo-crevicular o la sangre.

C (comparación): pruebas convencionales que son la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica.

O (resultados):

- O1: Determinación de la validez diagnóstica de los biomarcadores en comparación con las pruebas convencionales en la detección de periodontitis.

- O2: Evaluación de una posible correlación entre las concentraciones de biomarcadores y los pruebas clínicas clásicas.
- O3: Investigación de la capacidad de los biomarcadores para monitorear la progresión de la periodontitis sin o tras un tratamiento en comparación con métodos tradicionales.

7.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión siguiendo la estrategia de la pregunta PICO fueron:

Tipo de Estudio: ensayos clínicos controlados, estudios observacionales de cohortes, estudios observacionales de casos y controles, Estudios transversales, Serie de casos e Informe de casos.

Se filtró por artículos en inglés, castellano y francés, y se incluyeron estudios publicados desde enero 2010 hasta marzo 2025.

Tipo de Pacientes (P):

- Estudios en humanos: pacientes adultos diagnosticados con periodontitis.
- Se incluyeron estudios con un mínimo de 10 participantes por grupo.
- Se consideraron estudios con un seguimiento mínimo de 1 mes para evaluar la progresión de la enfermedad.

Tipo de Intervención (I):

- Evaluación de la presencia y cuantificación de biomarcadores orales en saliva, fluido crevicular gingival (GCF) o sangre para el diagnóstico de periodontitis y/o el monitoreo de su progresión.
- Biomarcadores inflamatorios, enzimáticos, microbianos o de estrés oxidativo.

Tipo de Control (C):

- Diagnóstico basado en parámetros clínicos convencionales como la profundidad de sondaje, la pérdida de inserción clínica y el sangrado al sondaje.

Tipo de variables de resultados (R):

- Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los biomarcadores en comparación con los métodos convencionales.
- Correlación los datos analizados y el diagnóstico clínico.
- Asociación entre biomarcadores y estado de la enfermedad.
- Capacidad de los biomarcadores para detectar la progresión de la periodontitis.

Los criterios de exclusión basada en la pregunta PICO fueron:

Tipo de estudio:

- Estudios con diseño no relevante: metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, cartas al editor, opiniones de expertos, estudios en animales, estudios in vitro.
- Estudios con una muestra insuficiente: tamaño muestral inferior a 10 participantes.
- Artículos duplicados o versiones preliminares de estudios posteriormente publicados con datos más completos.

Tipo de pacientes (P):

- Pacientes con enfermedades o condiciones sistémicas que puedan influir en la periodontitis (diabetes, obesidad, síndrome metabólico, patologías cardiovasculares o reumáticas, embarazo, lactancia materna).
- Pacientes en tratamiento periodontal reciente ($\leq$ 6 meses antes del estudio).
- Uso de fármacos $\leq$ 6 meses que alteren la inflamación o respuesta inmune (inmunosupresores, corticoides sistémicos, antibióticos recientes).

Tipo de intervención (I):

- Estudios que no evalúen biomarcadores en fluidos orales.
- Biomarcadores analizados exclusivamente en tejidos sin correlación con los métodos de detección clínicos.

Tipo de control (C):

- Estudios sin comparación con métodos diagnósticos convencionales.

Tipo de variables de resultado (O):

- Estudios que no evalúan las concentraciones de biomarcadores con los parámetros clínicos antes y después del tratamiento.
- Falta de datos sobre la asociación entre biomarcadores y progresión de la enfermedad periodontal.

7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada a partir de tres bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science con las palabras clave siguientes: "systemically healthy", "periodontitis", "diabetes mellitus", "arthritis, rheumatoid", "cardiovascular diseases", "kidney diseases", "biomarkers", "markers", "microrna", "inflammatory markers", "inflammation mediators", "oxidative stress", "antioxidants", "antioxidant response elements", "reactive oxygen species", "ros", "bacteria", "oral cavity", "mouth", "saliva", "gingival crevicular fluid", "gcf", "blood", "biofluids", "oral fluid", "clinical diagnosis", "periodontal parameters", "clinical parameters", "probing depth", "periodontal pocket", "periodontal index", "alveolar bone loss", "periodontal attachment loss", "periodontal atrophy", "gingival pocket", "gingival recession", "radiographic attachment loss", "diagnosis", "diagnosis, oral", "early diagnosis", "monitoring", "monitoring, physiologic", "biological monitoring", "follow-up studies", "disease progression", "periodontitis", "periodontal diseases". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos

controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed permitió elaborar la estrategia de la búsqueda de datos que se replicó siguiendo en Scopus y Web of Science.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((("systemically healthy"[Title/Abstract] OR "gingivitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[MeSH Terms]) NOT "diabetes mellitus"[MeSH Terms]) NOT "arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]) NOT "cardiovascular diseases"[MeSH Terms]) NOT "kidney diseases"[MeSH Terms]) AND (("biomarkers"[MeSH Terms] OR "markers"[Title/Abstract] OR "microRNA"[Title/Abstract] OR "inflammatory markers"[Title/Abstract] OR "inflammation mediators"[MeSH Terms] OR "oxidative stress"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidant response elements"[MeSH Terms] OR "reactive oxygen species"[MeSH Terms] OR "ROS"[Title/Abstract] OR "bacteria"[MeSH Terms]) AND ("oral cavity"[Title/Abstract] OR "mouth"[MeSH Terms] OR "saliva"[MeSH Terms] OR "gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR "GCF"[Title/Abstract] OR "blood"[MeSH Terms] OR "biofluids"[Title/Abstract] OR "oral fluid"[Title/Abstract])) AND ("clinical diagnosis"[Title/Abstract] OR "clinical parameters"[Title/Abstract] OR "periodontal parameters"[Title/Abstract] OR "probing depth"[Title/Abstract] OR "periodontal pocket"[MeSH Terms] OR "periodontal index"[MeSH Terms] OR "alveolar bone loss"[MeSH Terms] OR "periodontal attachment loss"[MeSH Terms] OR "periodontal atrophy"[MeSH Terms] OR "gingival pocket"[MeSH Terms] OR "gingival pocket"[MeSH Terms] OR "radiographic attachment loss"[Title/Abstract]) AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis, oral"[MeSH Terms] OR "early diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("monitoring"[Title/Abstract] OR "monitoring, physiologic"[MeSH Terms] OR "biological monitoring"[MeSH Terms] OR "follow up studies"[MeSH Terms] OR "disease progression"[MeSH Terms]) AND ("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms])).

La búsqueda en Scopus fue la siguiente: (TITLE-ABS-KEY(("systemically healthy") OR ("gingivitis") OR ("periodontitis") AND NOT ("diabetes mellitus") AND NOT ("arthritis, rheumatoid") AND NOT ("cardiovascular diseases") AND NOT ("kidney diseases")) AND TITLE-ABS-KEY(("biomarkers") OR "markers" OR "microna" OR "inflammatory markers" OR ("inflammation mediators") OR ("oxidative stress") OR ("antioxidants") OR ("antioxidant response elements") OR ("reactive oxygen species") OR "ROS" OR ("bacteria")) AND TITLE-ABS-KEY("oral cavity" OR ("mouth") OR ("saliva") OR ("gingival crevicular fluid") OR "GCF" OR ("blood") OR "biofluids" OR "oral fluid") AND TITLE-ABS-KEY("clinical diagnosis" OR "periodontal parameters" OR "clinical parameters" OR "probing depth" OR ("periodontal pocket") OR ("periodontal index") OR ("alveolar bone loss") OR ("periodontal attachment loss") OR ("periodontal atrophy") OR ("gingival pocket") OR ("gingival recession") OR "radiographic attachment loss") AND TITLE-ABS-KEY(("diagnosis") OR ("diagnosis, oral") OR ("early diagnosis")) AND TITLE-ABS-KEY("monitoring" OR ("monitoring, physiologic") OR ("biological monitoring") OR ("follow-up studies") OR ("disease progression")) AND TITLE-ABS-KEY(("periodontitis") OR ("periodontal diseases"))).

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: (TS=((("systemically healthy") OR ("gingivitis") OR ("periodontitis") NOT ("diabetes mellitus") NOT ("arthritis, rheumatoid") NOT ("cardiovascular diseases") NOT ("kidney diseases")))) AND ((TS=((("biomarkers") OR "markers" OR "microna" OR "inflammatory markers" OR ("inflammation mediators") OR ("oxidative stress") OR ("antioxidants") OR ("antioxidant response elements") OR ("reactive oxygen species") OR "ROS" OR ("bacteria")))) AND (TS=("oral cavity" OR ("mouth") OR ("saliva") OR ("gingival crevicular fluid") OR "GCF" OR ("blood") OR "biofluids" OR "oral fluid")))) AND (TS=("clinical diagnosis" OR "periodontal parameters" OR "clinical parameters" OR "probing depth" OR ("periodontal pocket") OR ("periodontal index") OR ("alveolar bone loss") OR ("periodontal attachment loss") OR ("periodontal atrophy") OR ("gingival pocket") OR ("gingival recession") OR "radiographic attachment loss")) AND ((TS=((("diagnosis") OR ("diagnosis, oral") OR ("early diagnosis")))) AND (TS=("monitoring" OR ("monitoring, physiologic")

OR (“biological monitoring”) OR (“follow-up studies”) OR (“disease progression”))) AND (TS=(“periodontitis”) OR (“periodontal diseases”))).

7.4 Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección se llevó a cabo por un revisor (IR). La primera selección de los estudios se hizo por la aplicación de filtros seleccionando el tipo de estudio que se mencionó en los criterios de inclusión. En segundo lugar, se descartaron los artículos que relacionaban los biomarcadores de la periodontitis con una patología sistémica. A continuación, se realizó otra selección por los resúmenes según el número de individuos, el tipo de intervención, el tipo de muestra que se analizan (saliva, sangre, fluido gingivo-crevicular), la evidencia diagnóstica y el periodo de seguimiento en cuanto al monitoreo. Por último, se filtró según la lectura del artículo completo y se procedió a la extracción de los datos usando formulario de recogida de datos previamente laborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

7.5 Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en una tabla recapitulativa: autores con el año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, pérdidas en la muestra, tiempo de seguimiento y variables analizadas.

Para la extracción de datos en la revisión sistemática, se definirán las siguientes variables principales y secundarias en concordancia con los objetivos propuestos:

Variables principales:

1. **Validez diagnóstica:** en primer lugar, los biomarcadores estudiados deben ser capaces de detectar la presencia de la periodontitis. En segundo lugar, se evaluará su precisión diagnóstica por la curva

Característica Operativa del Operador (ROC), la sensibilidad, la especificidad o el valor predictivo.

Variables secundarias:

1. ***Correlación entre biomarcadores orales y parámetros clínicos de periodontitis:*** Se refiere a la relación estadística entre los niveles de ciertos biomarcadores presentes en la saliva o el fluido crevicular gingival y los signos clínicos de la enfermedad periodontal, tales como la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje o la pérdida de inserción clínica. Una correlación positiva indica que, a mayor concentración del biomarcador, mayor severidad clínica, lo que sugiere su potencial como indicador del estado de la enfermedad.

2. ***Relación entre biomarcadores y progresión de la enfermedad periodontal:*** en función del avance o control de la periodontitis a lo largo del tiempo, la concentración de los biomarcadores varía de forma proporcional o inversa. permitiendo así estimar su actividad en tiempo real. Por otra parte, la progresión clínica de la enfermedad periodontal se evaluará si la terapia periodontal produce cambios medibles en los niveles de los biomarcadores, lo que indicaría su utilidad como herramienta para monitorear la eficacia del tratamiento y la respuesta del paciente.

7.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (IR) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible

que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” por la falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas > 6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6 .

7.7 Síntesis de datos

Con el objetivo de analizar y comparar los resultados obtenidos en los estudios incluidos, se realizó una síntesis descriptiva de todos los biomarcadores periodontales evaluados. Para cada uno, se recopilaron los datos relativos a sus concentraciones, sensibilidad, especificidad y capacidad diagnóstica (potencia), según los métodos y umbrales definidos en cada estudio.

A continuación, se estableció la concordancia diagnóstica entre los biomarcadores analizados y los parámetros clínicos convencionales utilizados en el diagnóstico de la periodontitis. Cuando fue posible, se aplicaron pruebas estadísticas para validar la significación de estas diferencias, asegurando así la solidez de los resultados.

Finalmente, se identificaron aquellos biomarcadores que no solo mostraron valor diagnóstico, sino también potencial utilidad para el seguimiento clínico de la enfermedad, a través de su variación frente a intervenciones terapéuticas o en función del estado periodontal.

8 RESULTADOS

8.1 Selección de estudio. Flow-Chart

El proceso de búsqueda inicial resultó en la obtención de un total de 163 artículos: PubMed (n= 90), Scopus (n= 48), Web of Science (n= 25). Se eliminaron 20 duplicados, resultando en un total de 143 artículos.

Un primer cribado por títulos y resúmenes se llevó cabo y se identificaron 21 estudios potencialmente elegibles. Posteriormente, ya que 3 artículos no pudieron recuperarse, se realizó una segunda selección por el análisis del texto completo de 18 estudios, lo que resultó en la inclusión de 10 estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de estudios durante la revisión sistemática.

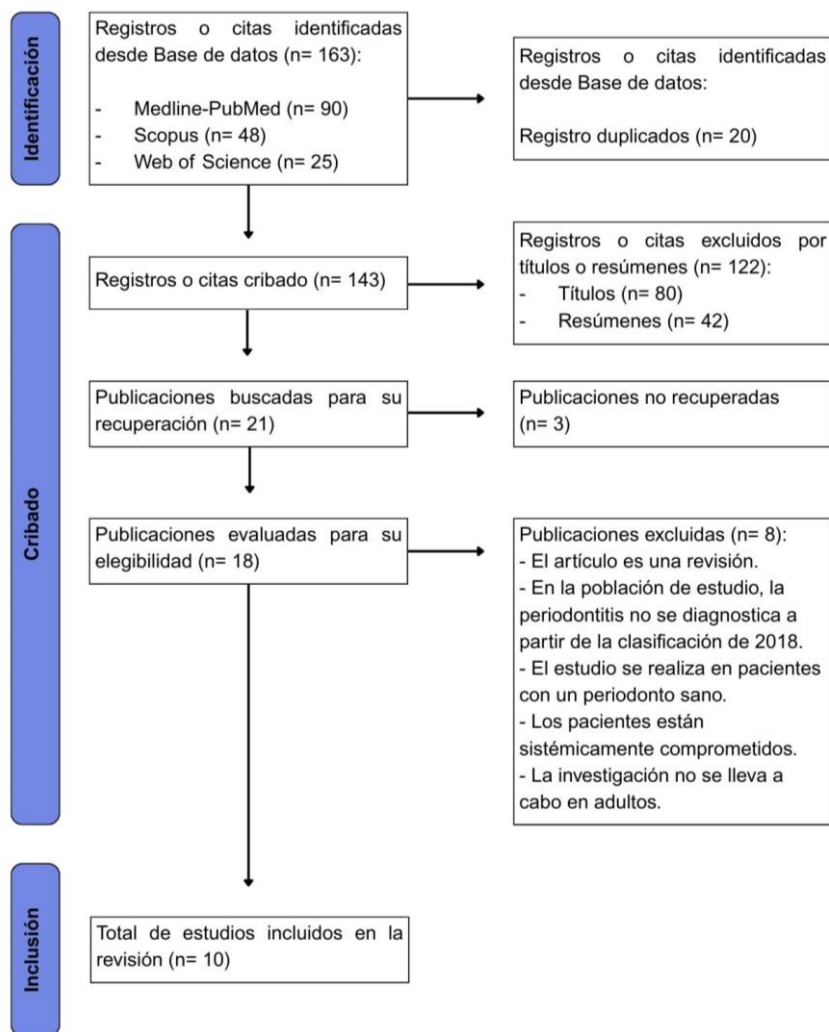


Tabla 3. Artículos excluidos de la revisión y su motivo de exclusión.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Bakri y cols. 2013 (30)	J Clin Periodontol	La clasificación de la periodontitis se realiza a partir de la clasificación antigua de 1999.
Birsan y cols. 2015 (31)	Eur Arch Paediatr Dent	- La clasificación de la periodontitis se realiza a partir de la clasificación antigua de 1999. - Se investiga el diagnóstico de la periodontitis en pacientes adolescentes.
Giannopoulou y cols. 2012 (32)	J Periodontol	La clasificación de la periodontitis se realiza a partir de la clasificación antigua de 1999.
Kim 2022 (33)	BMC Oral Health	La clasificación de la periodontitis se realiza según el Índice Periodontal comunitario de la OMS (1982).
Orti y cols. 2018 (34)	Data Brief	La clasificación de la periodontitis se realiza a partir de la clasificación antigua de 1999.
Rai y cols. (35)	J Oral Sci	Se monitorea la evolución del estado periodontal en una muestra de pacientes con un periodonto sano.
Werner y cols. 2024 (36)	J Clin Periodontol	La muestra tiene pacientes con diabetes mellitus.
Winning y cols. 2015 (37)	J Clin Periodontol	La clasificación de la periodontitis se realiza a partir de la clasificación antigua de 1999.

8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

En esta revisión sistemática, seis estudios de los diez incluidos evaluaron la capacidad diagnóstica de los biomarcadores orales y su precisión (38–43), cinco de ellos su correlación con los parámetros clínicos (38–42) y seis artículos investigaron la su aptitud a seguir la evolución de la periodontitis y monitorear la respuesta a una intervención terapéutica (40,42,44–47).

Dos artículos fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados (45,46) y ocho fueron estudios observacionales, incluso cinco longitudinales prospectivos (40,42–44,47) y tres transversales (38,39,41) (Tabla 4).

Tabla 4. Características generales de los estudios incluidos. *BM* = biomarcadores; *IT* = intervención terapéutica.

Autor. Año	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Pérdidas	Tiempo de seguimiento	Variables
Borges y cols. 2019 (44)	Observacional longitudinal prospectivo	27 pacientes (18 con periodontitis estadio II grado B; 9 sanos)	0	2 meses	Monitoreo antes y tras la IT.
Detzen y cols. 2019 (38)	Transversal	100 pacientes (50 con periodontitis; 50 sanos)	0	-	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación de los BM con los parámetros clínicos.
Hashim y cols. 2024 (39)	Transversal	45 pacientes (17 con periodontitis estadio I y II; 15 con periodontitis estadio III y IV; 1 sanos)	0	-	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación de los BM con los parámetros clínicos; Establecer la severidad de la enfermedad.
Hernandez y cols. 2021 (43)	Observacional longitudinal prospectivo	31 pacientes (18 con periodontitis y 13 sanos)	0	4 años	Diagnóstico de la periodontitis.
Keskin y cols. 2023 (40)	Observacional longitudinal prospectivo	52 pacientes (27 pacientes con periodontitis de grado C en estadio III o IV; 25 sanos)	0	1 mes	Diagnóstico de la periodontitis; Monitoreo de los niveles de BM; Correlación con los parámetros clínicos.
Nardi y cols. 2020 (45)	Ensayo clínico aleatorizado	96 pacientes con periodontitis	0	3 meses	Monitoreo de los niveles de BM tras IT.
Qadri y cols. 2010 (46)	Ensayo clínico aleatorizado	30 pacientes con periodontitis	0	3 meses	Monitoreo de los niveles de BM tras IT.
Silbereisen y cols. 2024 (47)	Observacional longitudinal prospectivo	10 pacientes con periodontitis en estadio III, grado C	0	6 meses	Monitoreo de los niveles de BM tras IT.
Yoldas y cols. 2023 (41)	Transversal	30 pacientes (10 con periodontitis; 10 con gingivitis; 10 sanos)	0	-	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación con los parámetros clínicos.

Zaric y cols. 2022 (42)	Observacional longitudinal prospectivo	55 pacientes (22 con periodontitis generalizada inestable, estadios II a IV; 33 personas sanas)	0	3 meses	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación con los parámetros clínicos; Monitoreo de los niveles de BM tras IT.
-------------------------	--	---	---	---------	---

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

En los dos ensayos clínicos aleatorizados, uno tuvo un alto riesgo de sesgo y el otro un riesgo de sesgo incierto según la guía Cochrane (Tabla 5).

Entre los estudios observacionales, todos son de bajo riesgo de sesgo según la escala de Newcastle-Ottawa (Tabla 6).

El sesgo con mayor riesgo fue el de realización.

Tabla 5. Medición del riesgo de sesgo de los estudio randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento de los participantes y e personal de estudio (sesgo de realización)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Nardi y cols. 2020 (45)	?	+	—	+	+	+	?
Qadri y cols. 2010 (46)	+	+	?	+	+	+	?

Tabla 6. Representación del riesgo de sesgo.

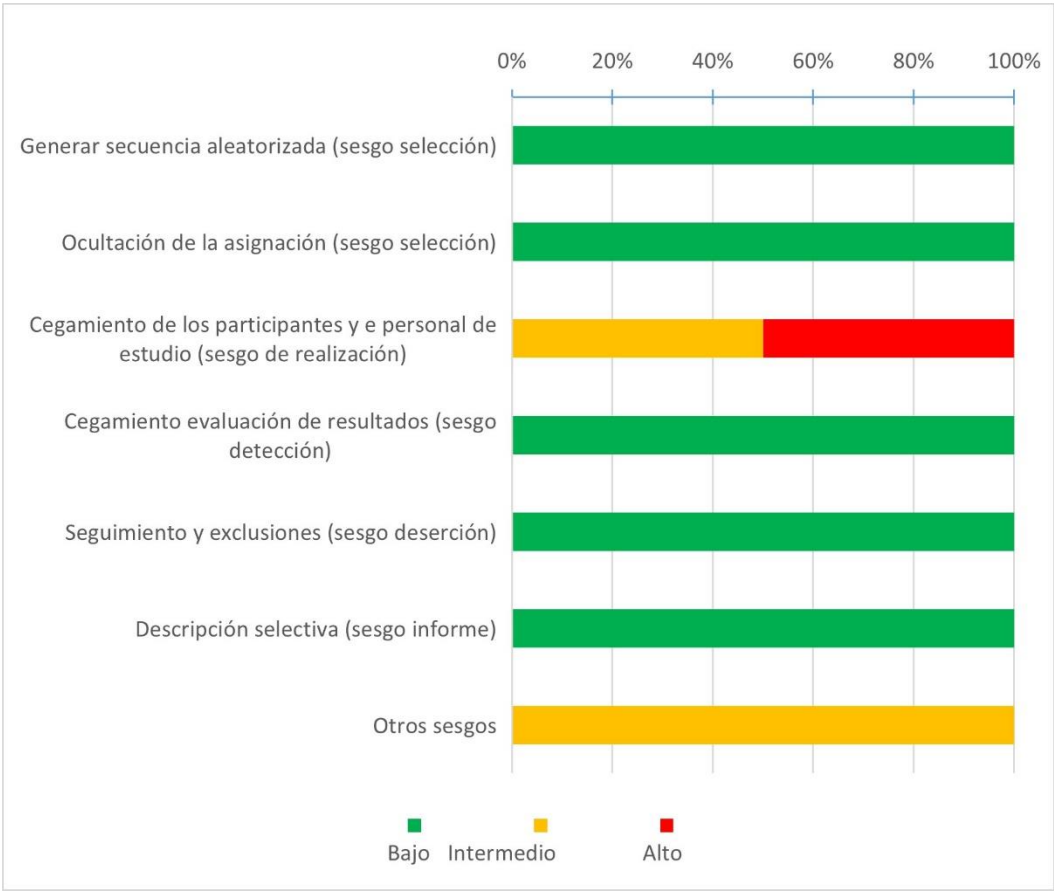


Tabla 7. Medición del riesgo de sesgo de los estudio observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Borges y cols. 2019 (44)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Detzen y cols. 2019 (38)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hashim y cols. 2024 (39)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9

Hernandez y cols. 2021 (43)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	9
Keskin y cols. 2023 (40)	☆	☆	-	-	☆	☆	☆	☆	☆	7
Silbereisen y cols. 2024 (47)	☆	☆	-	-	☆	☆	☆	☆	☆	7
Yoldas y cols. 2023 (41)	☆	☆	☆	☆	-	-	☆	☆	☆	7
Zaric y cols. 2022 (42)	☆	☆	☆	☆	-	-	☆	☆	☆	7

8.4 Síntesis de resultados

8.4.1 Validez diagnóstica

Para valorar la capacidad de un biomarcador de distinguir un caso enfermo de un sano, 5 estudios midieron su nivel o concentración en pacientes con periodontitis, antes de un tratamiento (38,39,41–43), excepto uno (40). Además, entre estos 5 estudios, sólo 3 realizaron un análisis Característica Operadora del Receptor (ROC) para obtener los indicadores de rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad y potencia) y así poder evaluar la precisión diagnóstica de un biomarcador (40,42,43).

Entre los biomarcadores estudiados se encuentran el sRAGE (forma soluble del receptor de productos finales de glicación avanzada), la sAA (amilasa salival alfa), la aMMP-8 e tMMP-8 (formas activa y total de la metaloproteinasa-8 respectivamente), la apelina y la endotoxina salival y subgingival. Varios estudios, como los de Hernández y cols. (43) y Keskin y cols. (40), mostraron una alta sensibilidad y especificidad para las MMP, mientras que las endotoxinas subgingivales también demostraron un buen rendimiento (sensibilidad del 91 % y especificidad del 85 %). En cambio, algunos estudios, como el de Detzen y cols. (38), no proporcionaron indicadores de precisión diagnóstica, aunque se observó una disminución del sRAGE en los pacientes afectados. En general, se destaca el potencial de varios biomarcadores salivales como herramientas de diagnóstico no invasivas para la periodontitis, y subraya la importancia de utilizar modelos ajustados para una evaluación más precisa (Tabla 5).

Tabla 8. Resultados descriptivos de la validez diagnóstica de los biomarcadores.

Validez diagnóstica			
Publicación	Biomarcador	Nivel/Concentración del biomarcador	Precisión diagnóstica (potencia, sensibilidad y especificidad)
Detzen y cols. 2019 (38)	sRAGE (cRAGE + esRAGE)	Concentración baja de cRAGE entre los pacientes con periodontitis y los pacientes sanos, antes y después ajustar por el sexo, la edad y el IMC.	-
Hashim y cols. 2024 (39)	sAA	Nivel de sAA más alto en los pacientes con periodontitis que en los pacientes sanos.	-
Hernandez y cols. 2021 (43)	aMMP-8; tMMP-8	Niveles de aMMP y tMMP más altos más alto en los pacientes con periodontitis que en los pacientes sanos, tanto en modelo crudo como en modelo ajustado.	- Alta para aMMP y tMMP. - aMMP: sensibilidad= 98% y especificidad= 67% en modelos ajustados. - tMMP: sensibilidad= 90% y especificidad= 70%, en modelos ajustados.
Keskin y cols. 2023 (40)	aMMP-8	-	- A un umbral de 20 ng/mL: sensibilidad pre-TT= fue 85,2%; sensibilidad postratamiento del 81,5%; - A un umbral de 10 ng/mL: sensibilidad= 100%.
Yoldas y cols. 2023 (41)	Apelina	Concentración más alto en pacientes con periodontitis que en pacientes gingivitis y sanos.	-
Zaric y cols. 2022 (42)	Endotoxina	La actividad de ambas endotoxinas salival y subgingival era más elevada en pacientes con periodontitis que en pacientes sanos.	- La subgingival es significativamente superior a la salival. - Endototoxina subgingival: sensibilidad= 91% y especificidad= 85%, - Endotoxina salival: sensibilidad= 69% y especificidad= 61%.

8.4.2 Correlación con los parámetros clínicos

Todos los estudios evaluaron un biomarcador específico y su relación con indicadores clínicos como la profundidad de sondaje (PD), el índice de placa (PI), el sangrado al sondaje (SAS), el índice gingival (GI) y el porcentaje de sitios con sangrado (PS). El estudio de Detzen y cols. (38) encontró una correlación negativa y significativa entre los niveles de sRAGE y los parámetros clínicos (PS y SAS), mientras que Hashim y cols. (39) observaron una correlación positiva

moderada entre los niveles de sAA y los parámetros PD y PIC. En el caso de la aMMP, Keskin y cols. (40) reportaron una correlación positiva con el SAS. Yoldas y cols. (41) identificaron una correlación positiva de la apelina con múltiples parámetros (PD, GI, PIC, PI). Finalmente, Zaric y cols. (42) mostraron que la endotoxina subgingival tenía una fuerte correlación positiva con la PD, independientemente de factores como edad, género y tabaquismo, mientras que la endotoxina salival también correlacionó positivamente con parámetros como PD y SAS.

Tabla 9. Resultados descriptivos de la correlación entre los biomarcadores orales y los parámetros clínicos.

Correlación con los parámetros clínicos		
Publicación	Biomarcador	Resultados significativos
Detzen y cols. 2019 (38)	sRAGE (cRAGE + esRAGE)	Correlación negativa y significativa entre cRAGE y los parámetros clínicos (PS, SAS).
Hashim y cols. 2024 (39)	sAA	Correlación positiva moderada y significativa entre los niveles de amilasa y los parámetros clínicos (PD, PIC).
Keskin y cols. 2023 (40)	aMMP	Correlación positiva y significativa con el SAS.
Yoldas y cols. 2023 (41)	Apelina	Correlación positiva y significativa con los parámetros clínicos (PD, GI, PIC, PI).
Zaric y cols. 2022 (42)	Endotoxina salival; Endotoxina subgingival	- Correlación positiva y significativa de la endotoxina subgingival con la PD, con o sin ajustar por la edad, el género y el hábito tabáquico. - Correlación positiva y significativa de la endotoxina salival con los parámetros clínicos (PD, SAS), con o sin ajustar por la edad, el género y el hábito tabáquico. - Correlación negativa con la relación entre placa y sangrado, mientras que no se encontró una correlación significativa con la cantidad total de placa en la boca.

8.4.3 Relación entre los biomarcadores y la progresión de la periodontitis

La mayoría de los estudios muestran que los tratamientos periodontales, especialmente el RAR y la higiene oral, reducen significativamente biomarcadores inflamatorios como MMP-8, aMMP-8, RANKL y OPG (40,44–46).

Las intervenciones adicionales, como el uso de láser o aceite ozonizado, pueden potenciar la disminución de ciertos biomarcadores (45,46).

Otros estudios investigaron la posibilidad de analizar biomarcadores diferentes: por una parte, uno demostró que el análisis proteómico revela una reducción de proteínas humanas y bacterias patógenas tras el tratamiento, especialmente en casos severos (47). Sin embargo, no todos los biomarcadores responden igual: en Zaric y cols (42), las endotoxinas no mostraron cambios significativos tras el tratamiento convencional.

Tabla 10. Resultados descriptivos de la correlación entre los biomarcadores orales y los parámetros clínicos.

Monitoreo de la periodontitis			
Publicación	Biomarcador	Intervención	Resultados significativos
Borges y cols. 2019 (44)	- En saliva: IL-10, MMP-8, VEGF, RANKL, OPG, TGF- β 1. - En GCF: IL-10, MMP-8, VEGF.	RAR; Profilaxis; IHO	- Después de 2 meses post-TT, reducción significativa de 40% de RANKL y OPG salivales. - MMP-8 GCF: entre T0 y 2 meses post-TT, hubo una reducción significativa en sitios inflamados, y a 15 días, hubo una disminución significativa en sitios inflamados con respecto a los inflamados. - VEGF GCF: disminución significativa en cada tiempo en sitios inflamados con respecto a los controles, pero no hay diferencias significativas entre T0 y 15 días o 2 meses, o entre 15 días y 2 meses. - Es similar para IL-10, aunque también se vio una diferencia significativa entre sitios no inflamados y controles.
Keskin y cols. 2023 (40)	aMMP	IHO; RAR; cirugía periodontal en caso de furca II o III.	Disminución significativa tras el tratamiento.

Nardi y cols. 2020 (45)	MMP-8	RAR vs. RAR + Aceite de oliva ozonizado	- En comparación con T0, hay una disminución significativa en pacientes con periodontitis y los sanos a 14 días, 1 mes y 3 meses. - Al comparar el grupo de estudio y el control, MMP-8 es significativamente más bajo en los pacientes con periodontitis a cada tiempo, excepto a T0.
Qadri y cols. 2010 (46)	MMP-8; IL-1 β , -4, -6, -8	RAR vs. RAR + láser Nd:YAG	- A 1 semana post-TT, los niveles de IL-1β y MMP-8 se redujeron significativamente con RAR + láser con respecto al TT de RAR sólo. - No hubo diferencias significativas en los niveles de la otras citoquinas.
Silbereisen y cols. 2024 (47)	Proteomas humano y bacteriano	Terapia periodontal no quirúrgica (RAR)	Proteínas humanas: - A 1 mes (T1): se observaron 80 proteínas reguladas (60 aumentadas y 20 disminuidas). - A 6 meses (T6): hubo 118 proteínas reguladas (67 aumentadas y 51 disminuidas). - Proteínas humanas más significativamente reguladas: - o Small proline-rich protein 3: aumentó 5,4 veces en T1. - o Lymphocyte-specific protein 1: disminuyó 4,6 veces en T6. - Las proteínas de origen bacteriano también disminuyeron notablemente tras el tratamiento: - o <i>Neisseria mucosa</i>: reducida 8 veces en T1. - o <i>Treponema socranskii</i>: reducida 4,9 veces en T1.
Zaric y cols. 2022 (42)	Endotoxina salival; Endotoxina subgingival	IHO; Profilaxis; RAR	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles medios de actividad de endotoxinas salivales en el grupo de pacientes con periodontitis antes y después del tratamiento periodontal.

9 DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática aporta datos sobre biomarcadores orales periodontales por evidencia científica. El objetivo principal fue evaluar su posible capacidad diagnóstica por la determinación de la curva ROC para evaluar la precisión diagnóstica, la sensibilidad y la especificidad. En segundo lugar, se pretendió evaluar su correlación con los instrumentos diagnósticos clínicos convencionales, así como su utilidad potencial como herramienta de seguimiento en la evolución de la enfermedad.

9.1 Validez diagnóstica

Los resultados de la presente revisión sistemática demostraron que los biomarcadores orales tienen la capacidad considerable para discriminar entre individuos con periodontitis y sujetos sanos, dado que los niveles de las moléculas estudiadas se encontraron significativamente más altos en los pacientes enfermos. Se puede ver la concordancia de estos resultados con los del metaanálisis de Arias-Bujanda y cols. (48) al destacar los valores más altos para los siguientes biomarcadores: IL-1 β , MMP-8, IL-6 y hemoglobina. Reportó sensibilidades superiores al 70 % para estos marcadores, junto con especificidades aceptables, reforzando su utilidad diagnóstica. Más allá del análisis individual, la combinación de múltiples biomarcadores también ha mostrado mejorar la precisión. Por ejemplo, un estudio piloto de Katsiki y cols. (49) demostró que la combinación de MMP-8 y quitinasa en muestras de enjuague bucal alcanzó una sensibilidad del 84,2 %, especificidad del 90 % y precisión diagnóstica del 87,2 %, lo que refuerza el interés por paneles multimarcadores en lugar de pruebas únicas.

En el caso específico de aMMP-8, uno de los biomarcadores más ampliamente estudiados, la reciente revisión sistemática y metaanálisis de Li y cols. (50) evaluó su precisión diagnóstica mediante pruebas rápidas (point-of-care) en adultos. Este estudio incluyó tanto ensayos de validación como un metaanálisis actualizado, y reportó una sensibilidad global del 76 % y una especificidad del 80 %, con un área bajo la curva ROC (HSROC) de 0,85. Estos datos reflejan una precisión diagnóstica buena y consolidan el valor clínico del

test de aMMP-8 como herramienta fiable para discriminar entre salud y enfermedad periodontal (50).

Por otro lado, algunos estudios incluidos en esta revisión no ofrecieron indicadores completos de rendimiento diagnóstico. Por ejemplo, Detzen y cols. (38) observaron una concentración significativamente menor de sRAGE en pacientes con periodontitis, pero no proporcionaron análisis ROC, lo que limita su interpretación clínica en términos de sensibilidad o especificidad.

En conjunto, la evidencia disponible respalda el potencial de varios biomarcadores salivales como herramientas de diagnóstico no invasivas, accesibles y eficaces para la periodontitis. No obstante, su uso en la práctica clínica requiere más estudios comparativos, modelos ajustados y validación a gran escala, idealmente bajo metodologías estandarizadas que incluyan análisis ROC para todos los marcadores evaluados.

9.2 Correlación con los parámetros clínicos

De las 10 publicaciones incluidas, 5 evaluaron la correlación entre los niveles de biomarcadores específicos en relación con los parámetros clínicos fundamentales del diagnóstico periodontal: la profundidad de sondaje (PD), el índice de placa (PI), el sangrado al sondaje (SAS), el índice gingival (GI) y el porcentaje de sitios con sangrado (PS). Estos parámetros reflejan tanto la actividad inflamatoria como la destrucción tisular característica de la periodontitis, por lo que establecer correlaciones significativas con biomarcadores puede aportar valor diagnóstico y pronóstico.

Todas encontraron una correlación significativa, aunque el hecho de que fuera positiva o negativa dependía de si el biomarcador estudiado se reduce o se incrementa a medida que progresa el estado patológico en un paciente con periodontitis.

Por ejemplo, el estudio de Detzen y cols. (38) encontró una correlación negativa y significativa entre los niveles de sRAGE. Esta correlación inversa sugiere que una menor concentración de sRAGE se asocia a un estado periodontal más severo, ya que este receptor actúa como una forma de control antiinflamatorio al secuestrar ligandos proinflamatorios de RAGE. Esta hipótesis se ve reforzada por otros trabajos, como el de Reichert y cols. (51) que reportan

una disminución significativa de sRAGE en pacientes con periodontitis y una correlación negativa, aunque no significativa, con el sangrado gingival al sondaje (SAS).

En el caso de la alfa-amilasa salival (sAA), se observó una correlación positiva moderada con la PD y la pérdida de inserción clínica (PIC). Esto sugiere que sAA podría reflejar el nivel de estrés inflamatorio oral. Un artículo de Sánchez y cols. (52) coincide con estos resultados, destacando que los niveles de sAA aumentan en los casos de periodontitis. Al contrario, el estudio piloto de Rai y cols. (53), que investigaba la relación entre los parámetros clínicos periodontales y los biomarcadores salivales del estrés, incluida la sAA, no encontraron ninguna correlación con esta enzima. Dado el escaso número de publicaciones que analizan la utilidad diagnóstica de esta proteína, resulta necesario seguir investigando para esclarecer su valor clínico.

En cuanto a la metaloproteinasa de matriz-8 activa (aMMP-8), evaluada por Keskin y cols. (40), se identificó una correlación positiva con el SAS, lo que sugiere su implicación directa en el proceso inflamatorio agudo. Estos resultados son coherentes con estudios como el de Deng y cols. (54), quienes demostraron que la aMMP-8 refleja de forma sensible la actividad de destrucción del tejido conectivo y predice la progresión de la enfermedad periodontal más eficazmente que el SAS.

Yoldas y cols. (41) investigaron la apelina, una adipocina involucrada en la regulación inflamatoria y vascular. Su estudio mostró una correlación positiva con múltiples parámetros clínicos (PD, GI, PI, PIC), lo que refuerza la hipótesis de que los mediadores metabólicos sistémicos pueden jugar un papel en la inflamación periodontal. Esto se apoya en datos recientes publicados por Hirani y cols. (55), quienes observaron niveles más altos de apelina en sujetos con periodontitis y una correlación positiva y significativa con la PS.

Por último, el trabajo de Zaric y cols. (42) destaca la importancia de la endotoxina subgingival y salival, al demostrar una correlación positiva significativa con la profundidad de sondaje (PD) y el SAS, independientemente de factores como la edad, el género o el tabaquismo. Además, encontraron una correlación negativa con la relación entre placa y sangrado, sugiriendo que ciertos pacientes pueden presentar endotoxemia local significativa incluso con

niveles moderados de placa. Aunque son escasas las investigaciones que analizan específicamente la relación entre endotoxinas y parámetros clínicos periodontales, numerosos estudios han abordado la asociación entre biomarcadores bacterianos y dichos parámetros, ya sea mediante la identificación directa de especies bacterianas, el análisis de moléculas específicas de estas, o la detección de compuestos que producen, distintos de las endotoxinas. Por ejemplo, estudio observacional de 2018 puso de manifiesto una correlación entre la PS y el número de individuos por especie bacteriana, incluso el complejo rojo que está asociado a los valores de PS más altos (56).

9.3 Relación los biomarcadores y la progresión de la periodontitis

Los resultados presentados muestran de forma consistente que el tratamiento periodontal convencional, en particular el raspado y alisado radicular (RAR) y las medidas de higiene oral (IHO), disminuyen significativamente los niveles de varios biomarcadores inflamatorios, como MMP-8, aMMP-8, RANKL y OPG. Estos hallazgos respaldan la utilidad de dichos biomarcadores no solo como herramientas diagnósticas, sino también como indicadores dinámicos de respuesta al tratamiento.

De forma específica, la MMP-8, una enzima involucrada en la degradación del colágeno fue uno de los marcadores más estudiados y con una respuesta terapéutica más evidente. Su reducción tras el tratamiento se observó tanto en saliva como en fluido crevicular en aquellos estudios donde se empleó una terapia periodontal no quirúrgica (57,58), siendo aún más marcada cuando se aplicaron terapias adyuvantes como el láser o el aceite ozonizado, lo que refuerza su potencial como biomarcador dinámico para evaluar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, una revisión sistemática sobre esta enzima concluyó que resulta difícil establecer un consenso respecto a su uso para el monitoreo de la periodontitis, debido a la heterogeneidad en los métodos de detección, principalmente los diferentes valores umbrales de detección (59). Por ello, aunque los resultados actuales son prometedores, se requieren más

investigaciones estandarizadas y longitudinales que confirmen su utilidad clínica a largo plazo.

Además, el estudio de Roldán y cols. (60) evaluó el impacto del tratamiento periodontal sobre la proporción RANKL/OPG en el fluido crevicular gingival, observando una disminución significativa de la relación RANKL/OPG tras la fase terapéutica inicial. Este cambio sugiere una modulación favorable del equilibrio entre resorción y formación ósea como resultado del tratamiento, lo que apoya el valor de estos biomarcadores en el seguimiento clínico de la enfermedad.

A pesar de estos resultados alentadores, no todos los biomarcadores responden de manera homogénea al tratamiento. En el estudio de Zaric y cols. (42), por ejemplo, los niveles de endotoxinas salivales y subgingivales no mostraron diferencias estadísticamente significativas antes y después del tratamiento. Este resultado puede explicarse por la resiliencia de la biopelícula bacteriana, o bien por la naturaleza más estable de estos marcadores frente a los cambios clínicos. También resalta la necesidad de complementar los biomarcadores bacterianos con biomarcadores del huésped para una monitorización más sensible de la actividad de la enfermedad. En esta línea, un enfoque más reciente ha sido el uso del análisis proteómico salival, como se observa en el estudio de Hartenbach y cols. (61): su trabajo reveló que múltiples proteínas presentes en la saliva, tanto humanas como de origen bacteriano, presentan una expresión diferencial significativa entre sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica, en particular en relación con la inflamación y la pérdida de inserción. Esto apunta a la posibilidad de identificar firmas proteicas específicas como herramientas para evaluar la progresión y la respuesta terapéutica de la enfermedad.

En conjunto, nuestros resultados son coherentes con la literatura actual y refuerzan el potencial de los biomarcadores orales como herramientas útiles para el monitoreo de la progresión y la respuesta terapéutica en la periodontitis. No obstante, la variabilidad interindividual, la falta de estandarización de los métodos de análisis, y el escaso número de estudios longitudinales limitan, por el momento, su implementación clínica rutinaria. Se requieren más

investigaciones, con mayor número de participantes y seguimiento a largo plazo, para consolidar el uso de estos marcadores en la práctica periodontal.

9.4 Limitaciones

A pesar del creciente interés por los biomarcadores salivales y del GCF como herramientas diagnósticas de la periodontitis, la presente revisión sistemática enfrenta limitaciones metodológicas importantes derivadas de los estudios incluidos. En primer lugar, varios estudios presentan un tamaño muestral reducido, lo cual limita la potencia estadística y la generalización de los resultados, como ocurre en los trabajos de Detzen y cols., Hashim y cols. y Keskin y cols. (38–40). Además, una heterogeneidad en los métodos de recolección y análisis de muestras, como el uso exclusivo de un mismo operador para la recogida de GCF y realización del tratamiento en estudio de Borges y cols. (44), puede introducir sesgos de procedimiento o de observador.

En otros casos, como el de la publicación de Detzen y cols. (38), la ausencia de grupo control y el diseño transversal limitan la capacidad de establecer relaciones causales. Asimismo, la variabilidad en la definición de los grupos clínicos, la sensibilidad de los ensayos utilizados y factores no controlados como el estrés, la dieta o el tabaquismo, introducen posibles factores de confusión (39).

Otro aspecto crítico es la falta de estandarización en los biomarcadores evaluados y sus métodos de cuantificación, por ejemplo, la diferencia en la sensibilidad de los métodos ELISA versus IFMA para MMP-8, lo cual puede afectar la comparabilidad entre estudios (43).

También es importante destacar que, en algunos estudios, como el de Zaric y cols. (42), ciertos biomarcadores como las endotoxinas no mostraron cambios significativos tras el tratamiento, lo que sugiere limitaciones en su utilidad como marcadores de seguimiento.

Por todo ello, aunque los biomarcadores presentan un gran potencial diagnóstico, se requieren estudios longitudinales con un periodo de seguimiento más largo, un mayor rigor metodológico, muestras más amplias y protocolos estandarizados para validar su aplicación clínica.

10 CONCLUSIÓN

Conclusiones principales:

1. Los biomarcadores orales tienen un potencial prometedor en la detección de la periodontitis, especialmente aquellos como la aMMP-8, la apelina o las endotoxinas subgingivales, que han demostrado una sensibilidad y especificidad elevadas en algunos estudios. Sin embargo, esta validez varía según el biomarcador, el tipo de muestra analizada y la metodología empleada. En comparación con los métodos clínicos tradicionales, los biomarcadores ofrecen una alternativa complementaria, menos invasiva, aunque aún no suficientemente estandarizada para ser empleada de forma rutinaria en la práctica clínica.

Conclusiones secundarias:

1. Los estudios determinaron una correlación significativa entre los niveles de ciertos biomarcadores orales y los parámetros clínicos clásicos de la periodontitis, como la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica. Biomarcadores como la aMMP-8, la apelina, el sRAGE o la alfa-amilasa salival (sAA) mostraron correlaciones positivas o negativas con estos indicadores clínicos, lo que refuerza su utilidad potencial como marcadores del estado inflamatorio y destructivo del periodonto. No obstante, esta correlación no fue uniforme entre todos los estudios, lo que subraya la necesidad de investigaciones más homogéneas y con mayor poder estadístico.
2. En relación con la progresión de la enfermedad, varios biomarcadores orales responden de forma proporcional a la evolución de la periodontitis y a la eficacia del tratamiento periodontal. Esta revisión respalda la hipótesis de que ciertos biomarcadores podrían utilizarse para monitorizar en tiempo real el estado de la enfermedad y evaluar la respuesta terapéutica, aunque todavía es necesario validar su consistencia y reproducibilidad a largo plazo.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Ridho FM, Syachputra AJ, Nur'aini AD, Ulfah K, Faqih M, Nurhuda A. Pre-clinical and clinical efficacy of curcumin as an anti-inflammatory agent for periodontitis. A systematic review. *Revista Científica Odontológica*. 2024;12(4):e222.
2. Fratini A, Izzetti R, Riccetti N, Gennai S, Graziani F, Marchetti E. Diagnostic Accuracy of Urinary Biomarkers in Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Dent*. 2024;2024:9769772.
3. Alarcón-Sánchez MA, Romero-Castro NS, Becerra-Ruiz JS, Romero-Servin S, Heboyán A. Increased of IL-18 levels are associated with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):981.
4. Bostanci N, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):68–84.
5. Sachelarie L, Scrobota I, Romanul I, Iurcov R, Potra Cicalau GI, Todor L. Probiotic Therapy as an Adjuvant in the Treatment of Periodontal Disease: An Innovative Approach. *Medicina (B Aires)*. 2025;61(1):126.
6. Lee CH, Chen YW, Tu YK, Wu YC, Chang PC. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J Periodontal Res*. 2018;53(4):545–54.
7. Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S, Amato M, Polizzi A, Mascitti M, et al. The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *J Pers Med*. 2023;13(2):166.
8. Jiang Q, Zhao Y, Shui Y, Zhou X, Cheng L, Ren B, et al. Interactions Between Neutrophils and Periodontal Pathogens in Late-Onset Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:627328.
9. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S, et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of

- tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res.* 2014;49(1):129–36.
10. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1–6.
 11. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S173–82.
 12. Belluz M, Longhi EV. Periodontal Disease. Managing Psychosexual Consequences in Chronic Diseases. 2023;329–36.
 13. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S159–72.
 14. Albahri J, Allison H, Whitehead KA, Muhamadali H. The role of salivary metabolomics in chronic periodontitis: bridging oral and systemic diseases. *Metabolomics.* 2025;21(1):24.
 15. Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:62.
 16. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):164–83.
 17. Rocha ACSD, Orlandini RK, Motta ACF, Pinheiro JB, Silva GA e., Oliveira V de C, et al. Variability of salivary analytes under daily conditions and their implications for periodontitis biomarkers. *Frontiers in Dental Medicine.* 2024;5:1369186.
 18. Domokos Z, Simon F, Uhrin E, Szabó B, Váncsa S, Varga G, et al. Evaluating salivary MMP-8 as a biomarker for periodontal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2024;10(22):e40402.
 19. Ansari Moghadam S, Ahmadi Moghadam FS, Alijani E. Diagnostic Accuracy of Salivary Biomarkers including Lactate Dehydrogenase

- and Hemoglobin A1c for Screening Chronic Periodontitis. *Dis Markers*. 2022;2022:1119038.
20. Dolińska E, Wiśniewski P, Pietruska M. Periodontal Molecular Diagnostics: State of Knowledge and Future Prospects for Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12624.
 21. Blanco-Pintos T, Regueira-Iglesias A, Seijo-Porto I, Balsa-Castro C, Castelo-Baz P, Nibali L, et al. Accuracy of periodontitis diagnosis obtained using multiple molecular biomarkers in oral fluids: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2023;50(11):1420–43.
 22. Dong A, Proctor G, Zaric S. Diagnostic Accuracy of Microbiome-Derived Biomarkers in Periodontitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontal Res*. 2025;
 23. Chew RJJ, Goh CE, Sriram G, Preshaw PM, Tan KS. Microbial biomarkers as a predictor of periodontal treatment response: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2023;58(6):1113–27.
 24. Batool A, Vaithilingam RD, Mohamad Hassan NH, Safii SH, Saub R. Evaluating the potential of matrix metalloproteinase as a diagnostic biomarker in rheumatoid arthritis and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2023;102(41):E35340.
 25. Hirkane PS, Verma UP, Verma AK, Singh P. Exploring the Relation Between Interstitial Lung Diseases and Chronic Periodontitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(1).
 26. de MENEZES CC, da Silva BARBIRATO D, FOGACCI MF, MARAÑÓN-VÁSQUEZ GA, CARNEIRO JRI, MAIA LC, et al. Systemic benefits of periodontal therapy in patients with obesity and periodontitis: a systematic review. *Braz Oral Res*. 2024;38.
 27. Ferreira SMSP, Gomes-Filho IS, Costa M da CN, Cruz SS da, Neves CL, Silva CAL da, et al. Periodontitis and systemic parameters in chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2024;30(7).

28. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci.* 2016;8(3):133.
29. Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive Periodontitis: The Most Promising Salivary Biomarkers for Early Diagnosis of Periodontitis. *J Clin Med.* 2021;10(7):1488.
30. Bakri I, Douglas CWI, Rawlinson A. The effects of stress on periodontal treatment: A longitudinal investigation using clinical and biological markers. *J Clin Periodontol.* 2013;40(10):955–61.
31. Birsan I. Polymerase chain reaction as a prospect for the early diagnosis and prediction of periodontal diseases in adolescents. *European Archives of Paediatric Dentistry.* 2015;16(1):9–12.
32. Giannopoulou C, Cappuyens I, Cancela J, Cionca N, Mombelli A. Effect of Photodynamic Therapy, Diode Laser, and Deep Scaling on Cytokine and Acute-Phase Protein Levels in Gingival Crevicular Fluid of Residual Periodontal Pockets. *J Periodontol.* 2012;83(8):1018–27.
33. Kim HN. Changes in salivary matrix metalloproteinase-3,-8, and-9 concentrations after 6 weeks of non-surgical periodontal therapy. *BMC Oral Health.* 2022;22(1).
34. Orti V, Mertens B, Vialaret J, Gibert P, Relaño-Ginés A, Lehmann S, et al. Data from a targeted proteomics approach to discover biomarkers in saliva for the clinical diagnosis of periodontitis. *Data Brief.* 2018;18:294–9.
35. Rai B, Kaur J. Periodontal status, salivary immunoglobulin, and microbial counts after short exposure to an isolated environment. *J Oral Sci.* 2013;55(2):139–43.
36. Werner N, Frasheri I, Heck K, Scalia C, Pitchika V, Summer B, et al. A Study Into Systemic and Oral Levels of Proinflammatory Biomarkers Associated With Endpoints After Active Non-Surgical Periodontal Therapy. *J Clin Periodontol.* 2025;52(2):188–98.
37. Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Stevenson KA, Lundy FT, Kee F, et al. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 2015;42(9):799–806.

38. Detzen L, Cheng B, Chen CY, Papapanou PN, Lalla E. Soluble Forms of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) in Periodontitis. *Sci Rep*. 2019;9(1).
39. Hashim NT, Fathima S, Hisham NM, Shivappa P, Magaogao M V, Islam MS, et al. Exploring Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker in Periodontitis: A Comparative Analysis of Disease Stages and Clinical Correlations. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(11):12230–43.
40. Keskin M, Rintamarttunen J, Gülçiçek E, Räisänen IT, Gupta S, Tervahartiala T, et al. A Comparative Analysis of Treatment-Related Changes in the Diagnostic Biomarker Active Metalloproteinase-8 Levels in Patients with Periodontitis. *Diagnostics*. 2023;13(5).
41. Yoldas O, Nogueira AVB, Kantar PM, Ziskoven PC, Deschner J, Buduneli N. Gingival crevicular fluid levels of apelin correlates with clinical periodontal diagnosis. *Clin Oral Investig*. 2023;28(1).
42. Zaric S, Strachan A, Kurushima Y, Dong A, McIlwaine C, Harrington Z, et al. Evaluating clinical utility of subgingival and salivary endotoxin activity levels as periodontal biomarkers. *FRONTIERS IN ORAL HEALTH*. 2022;3.
43. Hernandez M, Baeza M, Raisanen IT, Contreras J, Tervahartiala T, Chaparro A, et al. Active MMP-8 Quantitative Test as an Adjunctive Tool for Early Diagnosis of Periodontitis. *DIAGNOSTICS*. 2021;11(8).
44. Borges CD, Ricoldi MS, Messoria MR, Palioto DB, de SOUZA SLS, Novaes Júnior AB, et al. Clinical attachment loss and molecular profile of inflamed sites before treatment. *Journal of Applied Oral Science*. 2019;27.
45. Nardi GM, Cesarano F, Papa G, Chiavistelli L, Ardan R, Jedlinski M, et al. Evaluation of salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) in periodontal patients undergoing non-surgical periodontal therapy and mouthwash based on ozonated olive oil: A randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):1–10.
46. Qadri T, Poddani P, Javed F, Tunér J, Gustafsson A. A Short-Term Evaluation of Nd:YAG Laser as an Adjunct to Scaling and Root

- Planing in the Treatment of Periodontal Inflammation. *J Periodontol*. 2010;81(8):1161–6.
47. Silbereisen A, Bao K, Wolski W, Nanni P, Kunz L, Afacan B, et al. Probing the salivary proteome for prognostic biomarkers in response to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2024;
 48. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47(1):2–18.
 49. Katsiki P, Nazmi K, Loos BG, Laine ML, Schaap K, Hepdenizli E, et al. Comparing periodontitis biomarkers in saliva, oral rinse and gingival crevicular fluid: A pilot study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(9):1250.
 50. Li Y, Kung JCK, Shi J, Wu X, Lam SLT, Deng K, et al. Diagnostic Accuracy of a Point-Of-Care aMMP-8 Test for Discriminating Periodontal Health Status in Adults: Validation Trials and Updated Meta-Analysis. *J Clin Periodontol*. 2025;52(4):510.
 51. Reichert S, Hofmann B, Kohnert M, Santos AN, Friebe L, Grollnitz J, et al. Advanced Glycation End Product (AGE) and Soluble Receptor of AGE (sRAGE) Levels in Relation to Periodontitis Severity and as Putative 3-Year Outcome Predictors in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). *J Clin Med*. 2022;11(14).
 52. Sánchez G, Miozza V, Delgado A, Busch L. Relationship between salivary mucin or amylase and the periodontal status. *Oral Dis*. 2013;19(6):585–91.
 53. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary Stress Markers, Stress, and Periodontitis: A Pilot Study. *J Periodontol*. 2011;82(2):287–92.
 54. Deng K, Pelekos G, Jin L, Tonetti MS. Diagnostic accuracy of a point-of-care aMMP-8 test in the discrimination of periodontal health and disease. *J Clin Periodontol*. 2021;48(8):1051.
 55. Hirani T, Kumar S, Patel V, Hirani S, Mohammed I, Shishoo D. Expression of apelin among the individuals of chronic periodontitis,

- with and without type ii diabetes mellitus: A study using enzyme-linked immunosorbent assay. *Advances in Human Biology*. 2020;10(3):182.
56. Yilmaz M, Kasnak G, Polat NG, Topcuoglu NE, Külekci G, Firatli E. Pathogen profile and MMP-3 levels in areas with varied attachment loss in generalized aggressive and chronic periodontitis. *Central European Journal of Immunology*. 2019;44(4):440–6.
 57. Jung JS, Choi GH, Lee H, Ko Y, Ji S. The Clinical Effect of a Propolis and Mangosteen Extract Complex in Subjects with Gingivitis: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2024;16(17):3000.
 58. Görgülü NG, Doğan B. Effect of non-surgical periodontal treatment on salivary and serum biomarkers in Stage III Grade B and C periodontitis. *J Periodontol*. 2022;93(8):1191–205.
 59. Gul SS, Zardawi FM, Abdulkareem AA, Shaikh MS, Al-Rawi NH, Zafar MS. Efficacy of MMP-8 Level in Gingival Crevicular Fluid to Predict the Outcome of Nonsurgical Periodontal Treatment: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3131.
 60. Roldán AL, Giménez JLG, Illueca FA. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227757.
 61. Hartenbach FARR, Velasquez É, Nogueira FCS, Domont GB, Ferreira E, Colombo APV. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. *J Proteomics*. 2020;213.

12 ANEXOS

GUÍA PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
TÍTULO			Portada
Título	1	Identifique el reporte como una revisión sistemática.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020.	1-2, 4
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	17
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	20
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	23
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	25
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	25
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada reporte recuperado, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	28
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o reportes, incluyendo cuántos revisores recopilaban datos de cada reporte, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	28

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	29
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	30
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	
Evaluación del sesgo en el reporte	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en los reportes).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver Figura 1).	32
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	34-35
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	35-37
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	37-41
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en el reporte	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos del reporte) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	43

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	48
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	48
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

Declaración de uso de Inteligencia Artificial (IA) en la elaboración del TFG

En la elaboración del presente trabajo, se ha recurrido a herramientas de inteligencia artificial para guiar el procedimiento metodológico, concretamente ChatGPT 4o.

- **Herramienta:** Chat GPT 4o
- **Funciones:** apoyo en el desarrollo de un esquema para un artículo de revisión sistemática sobre los biomarcadores de la periodontitis. Reformular párrafos y corregir vocabularios. Ordenar ideas.
- **Prompts utilizados:** *¿Cuál sería un plan lógico para mi introducción? ¿Puedes corregir esta frase? ¿Me puedes traducir esta frase científica al español? ¿Cómo puedo reformular esta frase para que sea más precisa y académica? ¿Puedes organizar las ideas? ¿Qué biomarcadores orales son más relevantes en el diagnóstico de la periodontitis? ¿Cómo formular las variables? ¿Qué estudios recientes muestran la correlación entre biomarcadores salivales y parámetros periodontales?*
- **Enlace:** <https://chatgpt.com>

EVALUACIÓN DEL USO DE BIOMARCADORES ORALES EN EL DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE LA PERIODONTITIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Título corto: Biomarcadores orales en periodontitis

Indra Ranganayaguy¹, Mónica Paula López Galindo²

¹5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

²Faculty Professor of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Correspondencia:

Mónica Paula López Galindo

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

monicapaula.lopez@universidadeuropea.es

Resumen

Introducción: La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que provoca la destrucción progresiva del aparato de soporte dental. El diagnóstico tradicional se basa en parámetros clínicos como la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica, pero estos indicadores sólo permiten identificar la enfermedad en etapas avanzadas. En este contexto, los biomarcadores orales han emergido como una herramienta prometedora para mejorar la detección precoz y el seguimiento clínico de la periodontitis.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática siguiendo los criterios PRISMA 2020. Se incluyeron estudios clínicos y observacionales publicados entre 2010 y 2025 en PubMed, Scopus y Web of Science, centrados en pacientes sin enfermedades sistémicas y con evaluación de biomarcadores orales (inflamatorios, bacterianos, metabólicos, genéticos y de estrés oxidativo) en saliva, fluido crevicular o sangre. Se analizaron tres variables: validez diagnóstica, correlación con parámetros clínicos y capacidad de monitoreo.

Resultados: Se incluyeron 10 estudios. Biomarcadores como la metaloproteinasa de la matriz 8 activa (aMMP-8), la apelina o la endotoxina subgingival mostraron valores elevados de sensibilidad y especificidad diagnóstica. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de varios biomarcadores y la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica. Múltiples biomarcadores demostraron variaciones relevantes tras tratamiento periodontal, lo que apoya su utilidad potencial en el monitoreo de la enfermedad.

Conclusiones: Los biomarcadores orales representan una alternativa no invasiva con validez diagnóstica y potencial utilidad clínica en el seguimiento de la periodontitis. No obstante, se requiere mayor estandarización metodológica y estudios longitudinales para confirmar su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

Palabras claves: *Periodontitis, Biomarcadores orales, Saliva, Diagnóstico precoz, Fluido crevicular gingival, Monitoreo.*

Introducción

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, crónica, multifactorial por una interacción compleja entre el microbioma oral y la respuesta inmune del huésped. Da lugar a la inflamación de los tejidos de soporte dentales y su progresión da lugar a la destrucción irreversible de estos tejidos (1). Aunque los individuos afectados pueden ser asintomáticos en los estadios iniciales, suelen presentar signos y síntomas característicos de la enfermedad según la severidad de la enfermedad: eritema y edema gingival, sangrado al sondaje, formación de bolsas periodontales, pérdida de inserción clínica, pérdida ósea alveolar hasta la pérdida de dientes en casos más severos (1,2). Por lo tanto, es una de las principales causas de edentulismo en adultos y representa un problema de salud pública debido a su alta prevalencia, ya que afecta a más del 50% de la población adulta mundial (3,4).

En la actualidad, la periodontitis se clasifica por estadios y grados a partir de la clasificación de 2017, que evalúa su severidad, extensión y complejidad, y permite predecir su progresión y el impacto potencial de la periodontitis en la salud respectivamente. Se lleva a cabo por pruebas clínicas como profundidad al sondaje, la pérdida de inserción clínica o el sangrado al sondaje. Sin embargo, estos métodos sólo detectan la enfermedad en etapas avanzadas, cuando el daño tisular ya es significativo (5).

En los últimos años, los biomarcadores orales han cobrado relevancia como herramientas diagnósticas emergentes en periodoncia. Se definen como moléculas biológicas detectables en fluidos orales (saliva, fluido crevicular, sangre capilar) que reflejan procesos fisiopatológicos. Entre ellos se encuentran biomarcadores inflamatorios (como IL-1 β , IL-6, TNF- α), enzimáticos (como la MMP-8), microbianos (como *Porphyromonas gingivalis* y su ADN) y de estrés oxidativo (como el MDA o el glutatión) (6–8). Su análisis permite una detección más temprana y no invasiva de la enfermedad, así como el seguimiento de su evolución, abriendo paso a una odontología más personalizada y preventiva (9).

Material y método

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (10).

- Pregunta PICO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

P (población): pacientes sin enfermedades sistémicas como la diabetes, la artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares y renales.

I (intervención): detección biomarcadores orales bacterianos, inflamatorios, metabólicos, genéticos y relacionados con el estrés oxidativo, en la saliva, el fluido gingivo-crevicular o la sangre.

C (comparación): pruebas convencionales que son la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica.

O (resultados):

- O1: Validez diagnóstica de los biomarcadores.
- O2: correlación entre las concentraciones de biomarcadores y los pruebas clínicas clásicas.
- O3: Monitoreo de la progresión de la periodontitis sin o tras un tratamiento.

- **Criterios de elegibilidad:**

Los criterios de inclusión siguiendo la estrategia de la pregunta PICO fueron:

Tipo de Estudio: ensayos clínicos controlados, estudios observacionales de cohortes, estudios observacionales de casos y controles, Estudios transversales, Serie de casos e Informe de casos. Filtros: artículos en inglés, castellano y francés, y se incluyeron estudios publicados desde enero 2010 hasta marzo 2025.

Tipo de Pacientes: Estudios en humanos: pacientes adultos diagnosticados con periodontitis; mínimo de 10 participantes por grupo; seguimiento mínimo de 1 mes para evaluar la progresión de la enfermedad.

Tipo de Intervención: Evaluación de la presencia y cuantificación de biomarcadores inflamatorios, enzimáticos, microbianos o de estrés oxidativo en saliva, fluido crevicular gingival o sangre para el diagnóstico de periodontitis y/o el monitoreo de su progresión.

Tipo de Control: Diagnóstico basado en parámetros clínicos convencionales como la profundidad de sondaje, la pérdida de inserción clínica y el sangrado al sondaje.

Tipo de Variables de Resultados: Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los biomarcadores en comparación con los métodos convencionales; Correlación los datos analizados y el diagnóstico clínico; Capacidad de los biomarcadores para detectar la progresión de la periodontitis.

Los criterios de exclusión basada en la pregunta PICO fueron:

Tipo de Estudio: Estudios con diseño no relevante: metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, cartas al editor, opiniones de expertos, estudios en animales, estudios in vitro, con un tamaño muestral inferior a 10 participantes y duplicados o versiones preliminares de estudios posteriormente publicados con datos más completos.

Tipo de Pacientes: Pacientes con enfermedades o condiciones sistémicas que puedan influir en la periodontitis (diabetes, obesidad, síndrome metabólico, que recibieron tratamiento periodontal o que tomaron fármacos que alteren la inflamación o respuesta inmune (inmunosupresores, corticoides sistémicos, antibióticos), ≤ 6 meses antes del estudio.

Tipo de Intervención: Estudios que no evalúen biomarcadores en fluidos orales o que los analicen exclusivamente en tejidos sin correlación con los métodos de detección clínicos.

Tipo de Control: Estudios sin comparación con métodos diagnósticos convencionales.

Tipo de Variables de Resultado: Estudios que no evalúan las concentraciones de biomarcadores con los parámetros clínicos antes y después del tratamiento o en los que faltan datos sobre la asociación entre biomarcadores y progresión de la enfermedad periodontal.

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada a partir de tres bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science con las palabras clave siguientes: "systemically healthy", "periodontitis", "diabetes mellitus", "arthritis, rheumatoid", "cardiovascular diseases", "kidney diseases", "biomarkers", "markers", "microrna", "inflammatory markers", "inflammation mediators", "oxidative stress", "antioxidants", "antioxidant response elements", "reactive oxygen species", "ros", "bacteria", "oral cavity", "mouth", "saliva", "gingival crevicular fluid", "gcf", "blood", "biofluids", "oral fluid", "clinical diagnosis", "periodontal parameters", "clinical parameters", "probing depth", "periodontal pocket", "periodontal index", "alveolar bone loss", "periodontal attachment loss", "periodontal atrophy", "gingival pocket", "gingival recession", "radiographic attachment loss", "diagnosis", "diagnosis, oral", "early diagnosis", "monitoring", "monitoring, physiologic", "biological monitoring", "follow-up studies", "disease progression", "periodontitis", "periodontal diseases". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores

booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda (Tabla 1).

- Proceso de selección de estudios:

El proceso de selección se llevó a cabo por un revisor (IR). La primera selección de los estudios se hizo por la aplicación de filtros seleccionando el tipo de estudio que se mencionó en los criterios de inclusión. En segundo lugar, se descartaron los artículos que relacionaban los biomarcadores de la periodontitis con una patología sistémica. A continuación, se realizó otra selección por los resúmenes según el número de individuos, el tipo de intervención, el tipo de muestra que se analizan (saliva, sangre, fluido gingivo-crevicular), la evidencia diagnóstica y el periodo de seguimiento en cuanto al monitoreo. Por último, se filtró según la lectura del artículo completo y se procedió a la extracción de los datos usando formulario de recogida de datos previamente laborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

- Extracción de datos:

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en una tabla recapitulativa: autores con el año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, pérdidas en la muestra, tiempo de seguimiento y variables analizadas.

- Valoración de la calidad:

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (IR) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de "bajo riesgo de sesgo" cuando cumplían todos los criterios, "alto riesgo de sesgo" cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y "sesgo incierto" por la falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo. Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa; se consideró "bajo riesgo de sesgo" en el caso de una puntuación de estrellas > 6 y "alto riesgo de sesgo" en el caso de una puntuación ≤ 6.

- Síntesis de datos:

Con el objetivo de analizar y comparar los resultados obtenidos en los estudios incluidos, se realizó una síntesis descriptiva de todos los biomarcadores periodontales evaluados.

Para cada uno, se recopilaron los datos relativos a sus concentraciones, sensibilidad, especificidad y capacidad diagnóstica (potencia), según los métodos y umbrales definidos en cada estudio. A continuación, se estableció la concordancia diagnóstica entre los biomarcadores analizados y los parámetros clínicos convencionales utilizados en el diagnóstico de la periodontitis. Cuando fue posible, se aplicaron pruebas estadísticas para validar la significación de estas diferencias, asegurando así la solidez de los resultados. Finalmente, se identificaron aquellos biomarcadores que no solo mostraron valor diagnóstico, sino también potencial utilidad para el seguimiento clínico de la enfermedad, a través de su variación frente a intervenciones terapéuticas o en función del estado periodontal.

Resultados

- Selección de estudios:

El proceso de búsqueda inicial resultó en la obtención de un total de 163 artículos: PubMed (n= 90), Scopus (n= 48), Web of Science (n= 25). Se eliminaron 20 duplicados, resultando en un total de 143 artículos. Un primer cribado por títulos y resúmenes se llevó cabo y se identificaron 21 estudios potencialmente elegibles. Posteriormente, ya que 3 artículos no pudieron recuperarse, se realizó una segunda selección por el análisis del texto completo de 18 estudios, lo que resultó en la inclusión de 10 estudios. (Fig.1).

- Análisis de las características de los estudios revisados:

En las características destacadas (Tabla 2), seis estudios de los diez incluidos evaluaron la capacidad diagnóstica de los biomarcadores orales y su precisión (11–16), cinco de ellos su correlación con los parámetros clínicos (11–15) y seis artículos investigaron la su aptitud a seguir la evolución de la periodontitis y monitorear la respuesta a una intervención terapéutica (13,15,17–20). Dos artículos fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados (18,19) y ocho fueron estudios observacionales, incluso cinco longitudinales prospectivos (13,15–17,20) y tres transversales (11,12,14).

- Evaluación de la calidad metodológica:

En los dos ensayos clínicos aleatorizados, uno tuvo un alto riesgo de sesgo y el otro un riesgo de sesgo incierto según la guía Cochrane (Fig. 2). Entre los estudios observacionales, todos son de bajo riesgo de sesgo según la escala de Newcastle-Ottawa (Fig. 2). El sesgo con mayor riesgo fue el de realización.

- **Síntesis de resultados:**

Se reportaron los resultados de cada variables analizadas en la tabla 3.

1. Validez diagnóstica:

Para valorar la capacidad de un biomarcador de distinguir un caso enfermo de un sano, 5 estudios midieron su nivel o concentración en pacientes con periodontitis, antes de un tratamiento (11,12,14–16), excepto uno (13). Además, entre estos 5 estudios, sólo 3 realizaron un análisis Característica Operadora del Receptor (ROC) para obtener los indicadores de rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad y potencia) y así poder evaluar la precisión diagnóstica de un biomarcador (13,15,16). Entre los biomarcadores estudiados se encuentran el sRAGE (forma soluble del receptor de productos finales de glicación avanzada), la sAA (amilasa salival alfa), la aMMP-8 e tMMP-8, la apelina y la endotoxina salival y subgingival. Varios estudios, como los de Hernández y cols. (16) y Keskin y cols. (13) , mostraron una alta sensibilidad y especificidad para las MMP, mientras que las endotoxinas subgingivales también demostraron un buen rendimiento (sensibilidad del 91 % y especificidad del 85 %). En cambio, algunos estudios, como el de Detzen y cols. (11), no proporcionaron indicadores de precisión diagnóstica, aunque se observó una disminución del sRAGE en los pacientes afectados. En general, se destaca el potencial de varios biomarcadores salivales como herramientas de diagnóstico no invasivas para la periodontitis, y subraya la importancia de utilizar modelos ajustados para una evaluación más precisa.

2. Correlación con los parámetros clínicos:

Todos los estudios evaluaron un biomarcador específico y su relación con indicadores clínicos como la profundidad de sondaje (PD), el índice de placa (PI), el sangrado al sondaje (SAS), el índice gingival (GI) y el porcentaje de sitios con sangrado (PS). El estudio de Detzen y cols. (11) encontró una correlación negativa y significativa entre los niveles de sRAGE y los parámetros clínicos (PS y SAS), mientras que Hashim y cols. (12) observaron una correlación positiva moderada entre los niveles de sAA y los parámetros PD y PIC. En el caso de la aMMP, Keskin y cols. (13) reportaron una correlación positiva con el SAS. Yoldas y cols. (14) identificaron una correlación positiva de la apelina con múltiples parámetros (PD, GI, PIC, PI). Finalmente, Zaric y cols. (15) mostraron que la endotoxina subgingival tenía una fuerte correlación positiva con la PD, independientemente de factores como edad, género y tabaquismo, mientras que la endotoxina salival también correlacionó positivamente con parámetros como PD y SAS.

3. Relación entre los biomarcadores y la progresión de la periodontitis:

La mayoría de los estudios muestran que los tratamientos periodontales, especialmente el RAR y la higiene oral, reducen significativamente biomarcadores inflamatorios como MMP-8, aMMP-8, RANKL y OPG (13,17–19). Las intervenciones adicionales, como el uso de láser o aceite ozonizado, pueden potenciar la disminución de ciertos biomarcadores (18,19). Otros estudios investigaron la posibilidad de analizar biomarcadores diferentes: por una parte, uno demostró que el análisis proteómico revela una reducción de proteínas humanas y bacterias patógenas tras el tratamiento, especialmente en casos severos (20). Sin embargo, no todos los biomarcadores responden igual: en Zaric y cols (15) , las endotoxinas no mostraron cambios significativos tras el tratamiento convencional.

Discusión

1. Validez diagnóstica:

Los resultados de esta revisión muestran que varios biomarcadores orales tienen la capacidad de distinguir pacientes con periodontitis de sujetos sanos. En particular, la aMMP-8, la apelina y la endotoxina subgingival demostraron alta sensibilidad y especificidad en estudios individuales (13,15,16). El metaanálisis de Li y cols. (21) confirmó la precisión de la prueba rápida de aMMP-8, con una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 80 %, y un área bajo la curva ROC de 0,85. Además, estudios como el de Katsiki y cols. (22) evidencian que la combinación de biomarcadores, como aMMP-8 y quitinasa, puede aumentar la precisión diagnóstica. No obstante, no todos los estudios aportaron medidas completas de rendimiento: por ejemplo, Detzen y cols. (11) detectaron una disminución de sRAGE en periodontitis, pero sin análisis ROC, lo que limita su valor clínico directo.

2. Correlación con los parámetros clínicos:

Cinco estudios evaluaron la relación entre los niveles de biomarcadores y parámetros clínicos como la PD, el SAS, la PIC, el GI o el PS. El sRAGE mostró una correlación negativa con el PS y el SAS, lo que sugiere un efecto protector (11,23). En cambio, biomarcadores como la sAA, la aMMP-8 y la apelina se correlacionaron positivamente con varios parámetros clínicos (12–14). Aunque algunos estudios, como Rai y cols. (24) no encontraron correlación con ciertos marcadores (como la sAA), otros como Sánchez y cols. (25) apoyan su valor potencial. Estas diferencias reflejan la heterogeneidad metodológica y la necesidad de investigaciones más estandarizadas.

3. Relación entre los biomarcadores y la progresión de la periodontitis:

En cuanto al seguimiento de la enfermedad, varios estudios demostraron que los niveles de biomarcadores como la MMP-8, la aMMP-8 y el RANKL/OPG disminuyen tras el tratamiento periodontal, lo que sugiere que son útiles para monitorizar la evolución de la periodontitis (18,19,26). Asimismo, el análisis proteómico salival reveló cambios significativos en la expresión de proteínas humanas y bacterianas tras el tratamiento (27), lo que abre nuevas vías para el seguimiento individualizado de la enfermedad. Por el contrario, algunos biomarcadores como las endotoxinas no mostraron cambios significativos tras la intervención (15), lo que limita su utilidad para monitorizar la respuesta terapéutica.

Bibliografía

1. Ridho FM, Syachputra AJ, Nur'aini AD, Ulfah K, Faqih M, Nurhuda A. Pre-clinical and clinical efficacy of curcumin as an anti-inflammatory agent for periodontitis. A systematic review. *Rev Cient Odontol*. 2024;12(4):e222.
2. Alarcón-Sánchez MA, Romero-Castro NS, Becerra-Ruiz JS, Romero-Servin S, Heboyan A. Increased of IL-18 levels are associated with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):981.
3. Bostanci N, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):68-84.
4. Sachelarie L, Scrobota I, Romanul I, Iurcov R, Potra Cicalau GI, Todor L. Probiotic Therapy as an Adjuvant in the Treatment of Periodontal Disease: An Innovative Approach. *Medicina (B Aires)*. 2025;61(1):126.
5. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-82.
6. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):164-83.
7. Dolińska E, Wiśniewski P, Pietruska M. Periodontal Molecular Diagnostics: State of Knowledge and Future Prospects for Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12624.
8. Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S, Amato M, Polizzi A, Mascitti M, et al. The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as

Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *J Pers Med*. 2023;13(2):166.

9. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci*. 2016;8(3):133.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 29 mars 2021;372.
11. Detzen L, Cheng B, Chen CY, Papapanou PN, Lalla E. Soluble Forms of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) in Periodontitis. *Sci Rep*. 2019;9(1).
12. Hashim NT, Fathima S, Hisham NM, Shivappa P, Magaogao M V, Islam MS, et al. Exploring Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker in Periodontitis: A Comparative Analysis of Disease Stages and Clinical Correlations. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(11):12230-43.
13. Keskin M, Rintamarttunen J, Gülçiçek E, Räisänen IT, Gupta S, Tervahartiala T, et al. A Comparative Analysis of Treatment-Related Changes in the Diagnostic Biomarker Active Metalloproteinase-8 Levels in Patients with Periodontitis. *Diagnostics*. 2023;13(5).
14. Yoldas O, Nogueira AVB, Kantar PM, Ziskoven PC, Deschner J, Buduneli N. Gingival crevicular fluid levels of apelin correlates with clinical periodontal diagnosis. *Clin Oral Investig*. 2023;28(1).
15. Zaric S, Strachan A, Kurushima Y, Dong A, McIlwaine C, Harrington Z, et al. Evaluating clinical utility of subgingival and salivary endotoxin activity levels as periodontal biomarkers. *Front Oral Health*. 2022;3.
16. Hernandez M, Baeza M, Raisanen IT, Contreras J, Tervahartiala T, Chaparro A, et al. Active MMP-8 Quantitative Test as an Adjunctive Tool for Early Diagnosis of Periodontitis. *Diagnostics*. 2021;11(8).
17. Borges CD, Ricoldi MS, Messoria MR, Palioto DB, de SOUZA SLS, Novaes Júnior AB, et al. Clinical attachment loss and molecular profile of inflamed sites before treatment. *J Appl Oral Sci*. 2019;27.
18. Nardi GM, Cesarano F, Papa G, Chiavistelli L, Ardan R, Jedlinski M, et al. Evaluation of salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) in periodontal patients undergoing non-surgical periodontal therapy and mouthwash

based on ozonated olive oil: A randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):1-10.

19. Qadri T, Poddani P, Javed F, Tunér J, Gustafsson A. A Short-Term Evaluation of Nd:YAG Laser as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Periodontal Inflammation. *J Periodontol*. 2010;81(8):1161-6.
20. Silbereisen A, Bao K, Wolski W, Nanni P, Kunz L, Afacan B, et al. Probing the salivary proteome for prognostic biomarkers in response to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2024;
21. Li Y, Kung JCK, Shi J, Wu X, Lam SLT, Deng K, et al. Diagnostic Accuracy of a Point-Of-Care aMMP-8 Test for Discriminating Periodontal Health Status in Adults: Validation Trials and Updated Meta-Analysis. *J Clin Periodontol*. 2025;52(4):510-29.
22. Katsiki P, Nazmi K, Loos BG, Laine ML, Schaap K, Hepdenizli E, et al. Comparing periodontitis biomarkers in saliva, oral rinse and gingival crevicular fluid: A pilot study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(9):1250.
23. Reichert S, Hofmann B, Kohnert M, Santos AN, Friebe L, Grollnitz J, et al. Advanced Glycation End Product (AGE) and Soluble Receptor of AGE (sRAGE) Levels in Relation to Periodontitis Severity and as Putative 3-Year Outcome Predictors in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). *J Clin Med*. 2022;11(14).
24. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary Stress Markers, Stress, and Periodontitis: A Pilot Study. *J Periodontol*. 2011;82(2):287-92.
25. Sánchez G, Miozza V, Delgado A, Busch L. Relationship between salivary mucin or amylase and the periodontal status. *Oral Dis*. 2013;19(6):585-91.
26. Roldán AL, Giménez JLG, Illueca FA. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227757.
27. Hartenbach FARR, Velasquez É, Nogueira FCS, Domont GB, Ferreira E, Colombo APV. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. *J Proteomics*. 2020;213.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda avanzada de las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science

Pubmed	(((((("systemically healthy"[Title/Abstract] OR "gingivitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[MeSH Terms]) NOT "diabetes mellitus"[MeSH Terms]) NOT "arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]) NOT "cardiovascular diseases"[MeSH Terms]) NOT "kidney diseases"[MeSH Terms]) AND ((("biomarkers"[MeSH Terms] OR "markers"[Title/Abstract] OR "microRNA"[Title/Abstract] OR "inflammatory markers"[Title/Abstract] OR "inflammation mediators"[MeSH Terms] OR "oxidative stress"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidant response elements"[MeSH Terms] OR "reactive oxygen species"[MeSH Terms] OR "ROS"[Title/Abstract] OR "bacteria"[MeSH Terms]) AND ("oral cavity"[Title/Abstract] OR "mouth"[MeSH Terms] OR "saliva"[MeSH Terms] OR "gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR "GCF"[Title/Abstract] OR "blood"[MeSH Terms] OR "biofluids"[Title/Abstract] OR "oral fluid"[Title/Abstract])) AND ("clinical diagnosis"[Title/Abstract] OR "clinical parameters"[Title/Abstract] OR "periodontal parameters"[Title/Abstract] OR "probing depth"[Title/Abstract] OR "periodontal pocket"[MeSH Terms] OR "periodontal index"[MeSH Terms] OR "alveolar bone loss"[MeSH Terms] OR "periodontal attachment loss"[MeSH Terms] OR "periodontal atrophy"[MeSH Terms] OR "gingival pocket"[MeSH Terms] OR "gingival recession"[MeSH Terms] OR "radiographic attachment loss"[Title/Abstract]) AND ((("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis, oral"[MeSH Terms] OR "early diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("monitoring"[Title/Abstract] OR "monitoring, physiologic"[MeSH Terms] OR "biological monitoring"[MeSH Terms] OR "follow up studies"[MeSH Terms] OR "disease progression"[MeSH Terms]) AND ("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms]))
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(("systemically healthy") OR ("gingivitis") OR ("periodontitis") AND NOT ("diabetes mellitus") AND NOT ("arthritis, rheumatoid") AND NOT ("cardiovascular diseases") AND NOT ("kidney diseases")) AND TITLE-ABS-KEY(("biomarkers") OR "markers" OR "microrna" OR "inflammatory markers" OR ("inflammation mediators") OR ("oxidative stress") OR ("antioxidants") OR ("antioxidant response elements") OR ("reactive oxygen species") OR "ROS" OR ("bacteria")) AND TITLE-ABS-KEY("oral cavity" OR ("mouth") OR ("saliva") OR ("gingival crevicular fluid") OR "GCF" OR ("blood") OR "biofluids" OR "oral fluid") AND TITLE-ABS-KEY("clinical diagnosis" OR "periodontal parameters" OR "clinical parameters" OR "probing depth" OR ("periodontal pocket") OR ("periodontal index") OR ("alveolar bone loss") OR ("periodontal attachment loss") OR ("periodontal atrophy") OR ("gingival pocket") OR ("gingival recession") OR "radiographic attachment loss") AND TITLE-ABS-KEY((("diagnosis") OR ("diagnosis, oral") OR ("early diagnosis")) AND TITLE-ABS-KEY("monitoring" OR ("monitoring, physiologic") OR ("biological monitoring") OR ("follow-up studies") OR ("disease progression")) AND TITLE-ABS-KEY(("periodontitis") OR ("periodontal diseases")))
Web of Science	(TS=((("systemically healthy") OR ("gingivitis") OR ("periodontitis") NOT ("diabetes mellitus") NOT ("arthritis, rheumatoid") NOT ("cardiovascular diseases") NOT ("kidney diseases")))) AND ((TS=((("biomarkers") OR "markers" OR "microrna" OR "inflammatory markers" OR ("inflammation mediators") OR ("oxidative stress") OR ("antioxidants") OR ("antioxidant response elements") OR ("reactive oxygen species") OR "ROS" OR ("bacteria")))) AND (TS=("oral cavity" OR ("mouth") OR ("saliva") OR ("gingival crevicular fluid") OR "GCF" OR ("blood") OR "biofluids" OR "oral fluid")))) AND (TS=("clinical diagnosis" OR "periodontal parameters" OR "clinical parameters" OR "probing depth" OR ("periodontal pocket") OR ("periodontal index") OR ("alveolar bone loss") OR ("periodontal attachment loss") OR ("periodontal atrophy") OR ("gingival pocket") OR ("gingival recession") OR "radiographic attachment loss")) AND ((TS=((("diagnosis") OR ("diagnosis, oral") OR ("early diagnosis")))) AND (TS=("monitoring" OR ("monitoring, physiologic") OR ("biological monitoring") OR ("follow-up studies") OR ("disease progression")))) AND (TS=((("periodontitis") OR ("periodontal diseases")))).

Tabla 2. Características generales de los estudios incluidos. BM = biomarcadores; IT = intervención terapéutica.

Autor. Año	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Pérdidas	Tiempo de seguimiento	Variables
Borges y cols. 2019 (17)	Observacional longitudinal prospectivo	27 pacientes (18 con periodontitis estadio II grado B; 9 sanos)	0	2 meses	Monitoreo antes y tras la IT.
Detzen y cols. 2019 (11)	Transversal	100 pacientes (50 con periodontitis; 50 sanos)	0	-	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación de los BM con los parámetros clínicos.
Hashim y cols. 2024 (12)	Transversal	45 pacientes (17 con periodontitis estadio I y II; 15 con periodontitis estadio III y IV; 1 sanos)	0	-	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación de los BM con los parámetros clínicos; Establecer la severidad de la enfermedad.
Hernandez y cols. 2021 (16)	Observacional longitudinal prospectivo	31 pacientes (18 con periodontitis y 13 sanos)	0	4 años	Diagnóstico de la periodontitis.
Keskin y cols. 2023 (13)	Observacional longitudinal prospectivo	52 pacientes (27 pacientes con periodontitis de grado C en estadio III o IV; 25 sanos)	0	1 mes	Diagnóstico de la periodontitis; Monitoreo de los niveles de BM; Correlación con los parámetros clínicos.
Nardi y cols. 2020 (18)	Ensayo clínico aleatorizado	96 pacientes con periodontitis	0	3 meses	Monitoreo de los niveles de BM tras IT.
Qadri y cols. 2010 (19)	Ensayo clínico aleatorizado	30 pacientes con periodontitis	0	3 meses	Monitoreo de los niveles de BM tras IT.
Silbereisen y cols. 2024 (20)	Observacional longitudinal prospectivo	10 pacientes con periodontitis en estadio III, grado C	0	6 meses	Monitoreo de los niveles de BM tras IT.
Yoldas y cols. 2023 (14)	Transversal	30 pacientes (10 con periodontitis; 10 con gingivitis; 10 sanos)	0	-	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación con los parámetros clínicos.
Zaric y cols. 2022 (15)	Observacional longitudinal prospectivo	55 pacientes (22 con periodontitis generalizada inestable, estadios II a IV; 33 personas sanas)	0	3 meses	Diagnóstico de la periodontitis; Correlación con los parámetros clínicos; Monitoreo de los niveles de BM tras IT.

Tabla 3. Resultados descriptivos de las variables analizadas.

BM: biomarcador; PD: profundidad de sondaje; PI: índice de placa; SAS: sangrado al sondaje; GI: índice gingival; PS: porcentaje de sitios con sangrado; PIC: pérdida de inserción clínica; GCF: fluido gingival crevicular; TT: tratamiento; aMMP-8: metaloproteínasa de matriz-8 activa; tMMP-8: metaloproteínasa de matriz-8 total; IL: interleucina; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B; OPG: osteoprotegerina; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; TGF- β 1: factor de crecimiento transformante beta 1; sRAGE: receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; sAA: alfa-amilasa salival.

Validez diagnóstica			
Publicación	Biomarcador	Nivel/Concentración del biomarcador	Precisión diagnóstica (potencia, sensibilidad y especificidad)
Detzen y cols. 2019 (11)	sRAGE (cRAGE + esRAGE)	Concentración baja de cRAGE entre los pacientes con periodontitis y los pacientes sanos, antes y después ajustar por el sexo, la edad y el IMC.	-
Hashim y cols. 2024 (12)	sAA	Nivel de sAA más alto en los pacientes con periodontitis que en los pacientes sanos.	-
Hernandez y cols. 2021 (16)	aMMP-8; tMMP-8	Niveles de aMMP y tMMP más altos más alto en los pacientes con periodontitis que en los pacientes sanos, tanto en modelo crudo como en modelo ajustado.	- Alta para aMMP y tMMP. - aMMP: sensibilidad= 98% y especificidad= 67% en modelos ajustados. - tMMP: sensibilidad= 90% y especificidad= 70%, en modelos ajustados.
Keskin y cols. 2023 (13)	aMMP-8	-	- A un umbral de 20 ng/mL: sensibilidad pre-TT= fue 85,2%; sensibilidad postratamiento del 81,5%; - A un umbral de 10 ng/mL: sensibilidad= 100%.
Yoldas y cols. 2023 (14)	Apelina	Concentración más alto en pacientes con periodontitis que en pacientes gingivitis y sanos.	-
Zaric y cols. 2022 (15)	Endotoxina	La actividad de ambas endotoxinas salival y subgingival era más elevada en pacientes con periodontitis que en pacientes sanos.	- La subgingival es significativamente superior a la salival. - Endototoxina subgingival: sensibilidad= 91% y especificidad= 85%, - Endotoxina salival: sensibilidad= 69% y especificidad= 61%.
Correlación con los parámetros clínicos			
Publicación	Biomarcador	Resultados significativos	
Detzen y cols. 2019 (11)	sRAGE (cRAGE + esRAGE)	Correlación negativa y significativa entre cRAGE y los parámetros clínicos (PS, SAS).	
Hashim y cols. 2024 (12)	sAA	Correlación positiva moderada y significativa entre los niveles de amilasa y los parámetros clínicos (PD, PIC).	
Keskin y cols. 2023 (13)	aMMP	Correlación positiva y significativa con el SAS.	
Yoldas y cols. 2023 (14)	Apelina	Correlación positiva y significativa con los parámetros clínicos (PD, GI, PIC, PI).	
Zaric y cols. 2022 (15)	Endotoxina salival; Endotoxina subgingival	- Correlación positiva y significativa de la endotoxina subgingival con la PD, con o sin ajustar por la edad, el género y el hábito tabáquico. - Correlación positiva y significativa de la endotoxina salival con los parámetros clínicos (PD, SAS), con o sin ajustar por la edad, el género y el hábito tabáquico. - Correlación negativa con la relación entre placa y sangrado, mientras que no se encontró una correlación significativa con la cantidad total de placa en la boca.	
Monitoreo de la periodontitis			
Publicación	Biomarcador	Intervención	Resultados significativos

Borges y cols. 2019 (17)	- En saliva: IL-10, MMP-8, VEGF, RANKL, OPG, TGF-β1. - En GCF: IL-10, MMP-8, VEGF.	RAR; Profilaxis; IHO	- Después de 2 meses post-TT, reducción significativa de 40% de RANKL y OPG salivales. - MMP-8 GCF: entre T0 y 2 meses post-TT, hubo una reducción significativa en sitios inflamados, y a 15 días, hubo una disminución significativa en sitios inflamados con respecto a los inflamados. - VEGF GCF: disminución significativa en cada tiempo en sitios inflamados con respecto a los controles, pero no hay diferencias significativas entre T0 y 15 días o 2 meses, o entre 15 días y 2 meses. - Es similar para IL-10, aunque también se vio una diferencia significativa entre sitios no inflamados y controles.
Keskin y cols. 2023 (13)	aMMP	IHO; RAR; cirugía periodontal en caso de furca II o III.	Disminución significativa tras el tratamiento.
Nardi y cols. 2020 (18)	MMP-8	RAR vs. RAR + Aceite de oliva ozonizado	- En comparación con T0, hay una disminución significativa en pacientes con periodontitis y los sanos a 14 días, 1 mes y 3 meses. - Al comparar el grupo de estudio y el control, MMP-8 es significativamente más bajo en los pacientes con periodontitis a cada tiempo, excepto a T0.
Qadri y cols. 2010 (19)	MMP-8; IL-1 β , -4, -6, -8	RAR vs. RAR + láser Nd:YAG	- A 1 semana post-TT, los niveles de IL-1β y MMP-8 se redujeron significativamente con RAR + láser con respecto al TT de RAR sólo. - No hubo diferencias significativas en los niveles de la otras citoquinas.
Silbereisen y cols. 2024 (20)	Proteomas humano y bacteriano	Terapia periodontal no quirúrgica (RAR)	Proteínas humanas: - A 1 mes (T1): se observaron 80 proteínas reguladas (60 aumentadas y 20 disminuidas). - A 6 meses (T6): hubo 118 proteínas reguladas (67 aumentadas y 51 disminuidas). - Proteínas humanas más significativamente reguladas: - o Small proline-rich protein 3: aumentó 5,4 veces en T1. - o Lymphocyte-specific protein 1: disminuyó 4,6 veces en T6. - Las proteínas de origen bacteriano también disminuyeron notablemente tras el tratamiento: - o <i>Neisseria mucosa</i>: reducida 8 veces en T1. - o <i>Treponema socranskii</i>: reducida 4,9 veces en T1.
Zaric y cols. 2022 (15)	Endotoxina salival; Endotoxina subgingival	IHO; Profilaxis; RAR	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles medios de actividad de endotoxinas salivales en el grupo de pacientes con periodontitis antes y después del tratamiento periodontal.

Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de estudios durante la revisión sistemática.

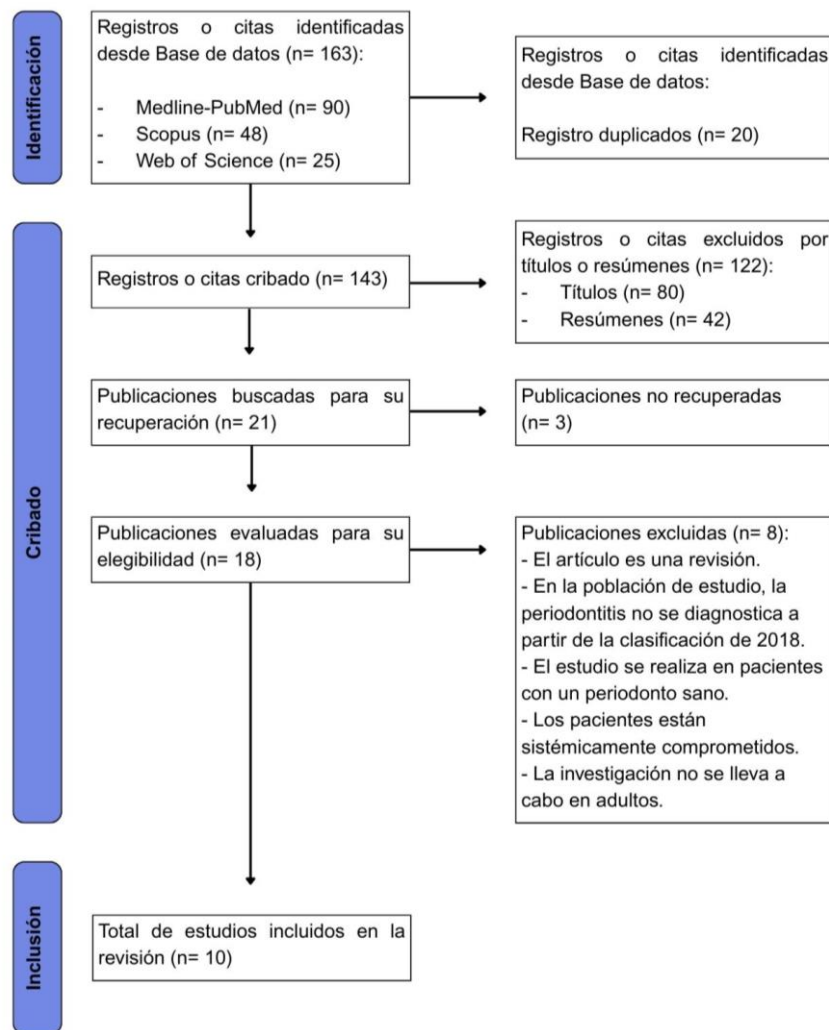


Fig. 2. Medición del riesgo de sesgo de los estudio randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento de los participantes y e personal de estudio (sesgo de realización)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Nardi y cols. 2020 (18)	?	+	-	+	+	+	?
Qadri y cols. 2010 (19)	+	+	?	+	+	+	?

Fig. 3. Medición del riesgo de sesgo de los estudio observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Borges y cols. 2019 (17)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Detzen y cols. 2019 (11)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hashim y cols. 2024 (12)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hernandez y cols. 2021 (16)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Keskin y cols. 2023 (13)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7
Silbereisen y cols. 2024 (20)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7
Yoldas y cols. 2023 (14)	★	★	★	★	-	-	★	★	★	7
Zaric y cols. 2022 (15)	★	★	★	★	-	-	★	★	★	7

EVALUATION OF THE USE OF ORAL BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF PERIODONTITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Running Title: Oral biomarkers in Periodontitis

Indra Ranganayaguy¹, Mónica Paula López Galindo²

¹5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

²Faculty Professor of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author:

Mónica Paula López Galindo

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

monicapaula.lopez@universidadeuropea.es

Abstract

Background: Periodontitis is a chronic inflammatory disease leading to the progressive destruction of dental support tissues. Traditional diagnosis relies on clinical parameters such as probing depth, bleeding on probing, and clinical attachment loss, which only detect the disease in advanced stages. Oral biomarkers have emerged as promising tools for early detection and monitoring.

Material and Methods: A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Clinical and observational studies published between 2010 and 2025 in PubMed, Scopus, and Web of Science were included, focusing on systemically healthy patients. Evaluated biomarkers included inflammatory, bacterial, metabolic, genetic, and oxidative stress-related markers found in saliva, gingival crevicular fluid (GCF), or blood. The review analyzed diagnostic validity, correlation with clinical parameters, and monitoring capacity.

Results: Ten studies were included. Biomarkers such as active MMP-8 (aMMP-8), apelin, and subgingival endotoxin demonstrated high diagnostic sensitivity and specificity. Several biomarkers showed significant correlations with PD, BOP, and CAL. Post-treatment variations supported their potential utility in monitoring periodontal disease.

Conclusions: Oral biomarkers represent a valid and non-invasive diagnostic tool with potential applications in monitoring periodontitis. However, further standardization and longitudinal studies are needed to confirm their clinical applicability.

Keywords: *Periodontitis, Oral biomarkers, Saliva, Early diagnosis, Gingival crevicular fluid, Monitoring.*

Introduction

Periodontitis is a chronic, inflammatory, and multifactorial disease resulting from a complex interaction between the oral microbiome and the host immune response. It leads to inflammation of the supporting dental tissues and, as it progresses, causes irreversible destruction of these structures (1). Although affected individuals may be asymptomatic in the early stages, they usually present characteristic signs and symptoms as the disease advances, such as gingival erythema and edema, bleeding on probing, formation of periodontal pockets, clinical attachment loss, alveolar bone loss, and, in severe cases, tooth loss (1,2). Therefore, periodontitis is a leading cause of edentulism in adults and constitutes a major public health concern due to its high prevalence, affecting more than 50% of the global adult population (3,4).

Currently, periodontitis is classified by stages and grades according to the 2017 classification, which evaluates the severity, extent, and complexity of the disease and allows prediction of its progression and potential impact on overall health. This classification relies on clinical assessments such as probing depth, clinical attachment loss, and bleeding on probing. However, these methods detect the disease only in advanced stages, when tissue damage is already significant (5).

In recent years, oral biomarkers have gained importance as emerging diagnostic tools in periodontology. They are defined as biological molecules detectable in oral fluids (saliva, gingival crevicular fluid, capillary blood) that reflect pathophysiological processes. These include inflammatory biomarkers (such as IL-1 β , IL-6, TNF- α), enzymatic markers (such as MMP-8), microbial biomarkers (such as *Porphyromonas gingivalis* and its DNA), and oxidative stress markers (such as MDA or glutathione) (6–8). Their analysis enables earlier and non-invasive detection of the disease, as well as monitoring of its progression, paving the way toward more personalized and preventive dentistry (9).

Material and Methods

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (10).

- Focus question:

The structured research question was formulated following the PICO format:

P (Population): systemically healthy patients without conditions such as diabetes, rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, or kidney disease.

I (Intervention): detection of oral biomarkers—bacterial, inflammatory, metabolic, genetic, or related to oxidative stress, in saliva, gingival crevicular fluid (GCF), or blood.

C (Comparison): conventional diagnostic methods such as probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), and clinical attachment loss (CAL).

O (Outcomes):

- O1: Diagnostic validity of oral biomarkers.
- O2: Correlation between biomarker concentrations and conventional clinical parameters.
- O3: Monitoring of periodontitis progression with or without therapeutic intervention.

- **Eligibility criteria:**

Inclusion criteria, based on the PICO strategy, were as follows:

Study design: Randomized clinical trials, cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, case series, and case reports. Filters: articles published in English, Spanish, or French between January 2010 and March 2025.

Participants: Studies in humans: adult patients diagnosed with periodontitis; minimum of 10 participants per group; minimum follow-up of 1 month to assess disease progression.

Intervention: Evaluation and quantification of inflammatory, enzymatic, microbial, or oxidative stress-related biomarkers in saliva, GCF, or blood for the diagnosis or monitoring of periodontitis.

Controls: based on conventional clinical parameters (PD, CAL, BOP).

Outcomes: Sensitivity, specificity, and predictive value of biomarkers compared to conventional methods; correlation with clinical diagnosis; ability of biomarkers to detect progression.

Exclusion criteria were:

Study design: Non-relevant designs (meta-analyses, systematic or narrative reviews, letters to the editor, expert opinions, animal or in vitro studies), studies with fewer than 10 participants, and duplicate or preliminary versions of subsequently published data.

Participants: Patients with systemic diseases affecting periodontitis (e.g., diabetes, obesity, metabolic syndrome), those who had received periodontal treatment or medications that could alter inflammation or immune response (e.g., immunosuppressants, systemic corticosteroids, antibiotics) within 6 months prior to the study.

Intervention: Studies not evaluating biomarkers in oral fluids or limited to tissue analysis without clinical diagnostic correlation.

Controls: Studies lacking comparison with conventional diagnostic methods.

Outcomes: Studies not analyzing biomarker concentrations in relation to clinical parameters before and after treatment, or lacking data on the association between biomarkers and disease progression.

- Information sources and data search:

An automated research was carried out in three databases: Pubmed, Scopus y Web of Science using the following keywords: "systemically healthy", "periodontitis", "diabetes mellitus", "arthritis, rheumatoid", "cardiovascular diseases", "kidney diseases", "biomarkers", "markers", "microna", "inflammatory markers", "inflammation mediators", "oxidative stress", "antioxidants", "antioxidant response elements", "reactive oxygen species", "ros", "bacteria", "oral cavity", "mouth", "saliva", "gingival crevicular fluid", "gcf", "blood", "biofluids", "oral fluid", "clinical diagnosis", "periodontal parameters", "clinical parameters", "probing depth", "periodontal pocket", "periodontal index", "alveolar bone loss", "periodontal attachment loss", "periodontal atrophy", "gingival pocket", "gingival recession", "radiographic attachment loss", "diagnosis", "diagnosis, oral", "early diagnosis", "monitoring", "monitoring, physiologic", "biological monitoring", "follow-up studies", "disease progression", "periodontitis", "periodontal diseases". Keywords were combined using Boolean operators (AND, OR, NOT), and controlled vocabulary terms (e.g., MeSH terms in PubMed) were applied to optimize sensitivity and specificity of the search. The full search strategy for each database is detailed in Table 1.

- Search strategy:

The selection process was carried out by a single reviewer (IR). First, studies were filtered by type according to the eligibility criteria. Articles linking periodontitis biomarkers to systemic conditions were excluded. A second screening based on abstracts was performed using the following criteria: number of participants, type of intervention,

sample type analyzed (saliva, GCF, or blood), availability of diagnostic data, and follow-up duration for monitoring purposes. Finally, full-text screening was conducted, and eligible studies were included. A standardized data collection form was used to confirm eligibility and extract relevant information.

- **Extraction data:**

The following data were extracted from each selected study and summarized in a synthesis table: authors and year of publication, study design, number of patients and sample losses, follow-up duration, variables analyzed (diagnostic validity, clinical correlation, monitoring capability).

- **Quality and risk of bias assessment:**

Risk of bias was assessed by a single reviewer (IR) to evaluate the methodological quality of the studies included. For randomized controlled trials, the Cochrane Risk of Bias Tool 5.1.0 was used (<http://handbook.cochrane.org>). Studies were rated as: “low risk” of bias if they fulfilled all criteria, “high risk of bias” if one or more criteria were not met, potentially compromising the reliability of results, and “unclear risk of bias” in cases of insufficient information or uncertainty regarding the potential for bias. For non-randomized observational studies, the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was applied: a score >6 was considered “low risk of bias” and score ≤6 indicated “high risk of bias”. Visual representations of bias assessments for both randomized and observational studies are presented in Figures 2 and 3.

- **Data synthesis:**

To analyze and compare the results across the included studies, a descriptive synthesis of all periodontal biomarkers evaluated was performed. For each biomarker, information regarding concentration levels, sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy was collected, according to thresholds and methods defined in each study. Next, the diagnostic agreement between the biomarkers and conventional clinical parameters was assessed. Where possible, statistical analyses were conducted to validate the significance of these differences and support the robustness of the findings. Finally, biomarkers that demonstrated not only diagnostic value but also potential usefulness in monitoring disease progression—through measurable variation after treatment or according to periodontal status—were highlighted.

Results

- **Study selection:**

The initial search yielded a total of 163 articles: PubMed (n = 90), Scopus (n = 48), Web of Science (n = 25). After removing 20 duplicates, 143 articles remained. A first screening by titles and abstracts was conducted, identifying 21 potentially eligible studies. Three articles could not be retrieved, and after full-text analysis of 18 studies, 10 were finally included (Fig. 1).

- **Study characteristics:**

As shown in Table 2, six of the ten included studies evaluated the diagnostic capacity and accuracy of oral biomarkers (11–16), five studies examined their correlation with clinical parameters (11–15) and six articles assessed their suitability for monitoring periodontitis progression and treatment response (13,15,17–20). Two studies were randomized controlled clinical trials (18,19) and eight were observational studies, including five prospective longitudinal designs (13,15–17,20) and three cross-sectional studies (11,12,14).

- **Risk of bias:**

Among the two randomized clinical trials, one was classified as high risk of bias, and the other as unclear risk of bias according to the Cochrane tool (Fig. 2). All observational studies were rated as low risk of bias according to the Newcastle-Ottawa Scale (Fig. 3). The domain with the highest risk of bias was related to performance bias.

- **Synthesis of results:**

The results of each variable analyzed are reported in Table 3.

1. Diagnostic validity:

To assess the ability of each biomarker to distinguish between diseased and healthy individuals, five studies measured their levels or concentrations in patients with periodontitis prior to treatment (11,12,14–16), except for one study (13). Among these five, only three conducted a Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis to determine diagnostic performance indicators (sensitivity, specificity, and overall accuracy) and thus evaluate the diagnostic precision of the biomarker (13,15,16). The biomarkers studied included sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end-products), sAA (salivary alpha-amylase), aMMP-8 and tMMP-8 (active and total forms of matrix metalloproteinase-8), apelin, and salivary and subgingival endotoxins. Several studies, such as those by Hernández et al. (16) y Keskin et al. (13), demonstrated high sensitivity and specificity values for MMPs, while subgingival endotoxins also showed

good diagnostic performance (91% sensitivity and 85% specificity). In contrast, some studies like Detzen et al. (11), did not provide diagnostic accuracy indicators, although they reported lower levels of sRAGE in affected patients. In general, several salivary biomarkers show strong potential as non-invasive diagnostic tools for periodontitis, highlighting the importance of using adjusted models for more accurate evaluation.

2. Correlation with clinical parameters:

All studies evaluated at least one specific biomarker and its association with clinical indicators such as probing depth (PD), plaque index (PI), bleeding on probing (BOP), gingival index (GI), and percentage of bleeding sites (PS). Detzen et al. (11) found a negative and significant correlation between sRAGE levels and clinical parameters (PS and BOP), whereas Hashim et al. (12) observed a moderate positive correlation between sAA levels and PD and CAL. As for the aMMP, Keskin et al. (13) reported a positive correlation with BOP. Yoldas et al. (14) identified a positive correlation between apelin and multiple parameters (PD, GI, CAL, PI). Finally, Zaric et al. (15) showed that subgingival endotoxin levels were strongly and positively correlated with PD, regardless of age, gender, or smoking status, while salivary endotoxins also showed positive correlations with PD and BOP.

3. Relationship between biomarkers and periodontitis progression:

Most studies indicate that periodontal treatments, particularly scaling and root planning (SRP) and oral hygiene interventions, significantly reduce inflammatory biomarkers such as MMP-8, aMMP-8, RANKL, and OPG (13,17–19). Additional therapies, including the use of laser or ozonated olive oil, may enhance the reduction of certain biomarkers (18,19). Other studies explored less conventional biomarkers: one demonstrated that proteomic analysis revealed a reduction in human proteins and pathogenic bacteria after treatment, especially in severe cases (20). However, not all biomarkers respond similarly: in Zaric et al (15), endotoxin levels showed no significant changes following conventional treatment.

Discussion

1. Diagnostic validity:

The results of this review show that several oral biomarkers have the capacity to distinguish between patients with periodontitis and healthy individuals. aMMP-8, apelin, and subgingival endotoxins demonstrated high sensitivity and specificity in individual

studies (13,15,16). The meta-analysis by Li et al. (21) confirmed the accuracy of the aMMP-8 rapid test, reporting a sensitivity of 76%, a specificity of 80%, and an area under the ROC curve of 0.85. Additionally, studies such as that by Katsiki et al. (22) showed that combining biomarkers like aMMP-8 and chitinase may increase diagnostic accuracy. However, not all studies provided complete performance metrics: for example, Detzen et al. (11) reported reduced sRAGE levels in periodontitis patients, but without ROC analysis, limiting the clinical interpretability of the results.

2. Correlation with clinical parameters:

Five studies evaluated the relationship between biomarker levels and clinical parameters such as PD, BOP, CAL, GI, or PS. sRAGE showed a negative correlation with PS and BOP, suggesting a possible protective role (11,23). In contrast, biomarkers such as sAA, aMMP-8, and apelin correlated positively with several clinical parameters (12–14). While some studies, such as Rai et al. (24) found no significant correlation with certain biomarkers (e.g., sAA), others like Sánchez et al. (25) support their potential value. These differences reflect methodological heterogeneity and underscore the need for more standardized research.

3. Relationship between biomarkers and periodontitis progression:

Regarding disease monitoring, several studies demonstrated that the levels of biomarkers such as MMP-8, aMMP-8, and the RANKL/OPG ratio decrease after periodontal treatment, supporting their use in tracking disease progression (18,19,26). Furthermore, salivary proteomic analysis revealed significant changes in human and bacterial protein expression post-treatment (27), opening new avenues for personalized disease monitoring. Conversely, certain biomarkers such as endotoxins did not show significant changes after therapy (15), limiting their usefulness for monitoring treatment response.

References

1. Ridho FM, Syachputra AJ, Nur'aini AD, Ulfah K, Faqih M, Nurhuda A. Pre-clinical and clinical efficacy of curcumin as an anti-inflammatory agent for periodontitis. A systematic review. *Revista Científica Odontológica*. 2024;12(4):e222.
2. Alarcón-Sánchez MA, Romero-Castro NS, Becerra-Ruiz JS, Romero-Servin S, Heboyan A. Increased of IL-18 levels are associated with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):981.

3. Bostanci N, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):68–84.
4. Sachelarie L, Scrobota I, Romanul I, Iurcov R, Potra Cicalau GI, Todor L. Probiotic Therapy as an Adjuvant in the Treatment of Periodontal Disease: An Innovative Approach. *Medicina (B Aires)*. 2025;61(1):126.
5. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173–82.
6. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):164–83.
7. Dolińska E, Wiśniewski P, Pietruska M. Periodontal Molecular Diagnostics: State of Knowledge and Future Prospects for Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12624.
8. Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S, Amato M, Polizzi A, Mascitti M, et al. The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *J Pers Med*. 2023;13(2):166.
9. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci*. 2016;8(3):133.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021 Mar 29;372.
11. Detzen L, Cheng B, Chen CY, Papapanou PN, Lalla E. Soluble Forms of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) in Periodontitis. *Sci Rep*. 2019;9(1).
12. Hashim NT, Fathima S, Hisham NM, Shivappa P, Magaogao M V, Islam MS, et al. Exploring Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker in Periodontitis: A Comparative Analysis of Disease Stages and Clinical Correlations. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(11):12230–43.
13. Keskin M, Rintamarttunen J, Gülçiçek E, Räisänen IT, Gupta S, Tervahartiala T, et al. A Comparative Analysis of Treatment-Related Changes in the Diagnostic

- Biomarker Active Metalloproteinase-8 Levels in Patients with Periodontitis. *Diagnostics*. 2023;13(5).
14. Yoldas O, Nogueira AVB, Kantar PM, Ziskoven PC, Deschner J, Buduneli N. Gingival crevicular fluid levels of apelin correlates with clinical periodontal diagnosis. *Clin Oral Investig*. 2023;28(1).
 15. Zaric S, Strachan A, Kurushima Y, Dong A, McIlwaine C, Harrington Z, et al. Evaluating clinical utility of subgingival and salivary endotoxin activity levels as periodontal biomarkers. *Front Oral Health*. 2022;3.
 16. Hernandez M, Baeza M, Raisanen IT, Contreras J, Tervahartiala T, Chaparro A, et al. Active MMP-8 Quantitative Test as an Adjunctive Tool for Early Diagnosis of Periodontitis. *Diagnostics*. 2021;11(8).
 17. Borges CD, Ricoldi MS, Messori MR, Palioto DB, de SOUZA SLS, Novaes Júnior AB, et al. Clinical attachment loss and molecular profile of inflamed sites before treatment. *Journal of Applied Oral Science*. 2019;27.
 18. Nardi GM, Cesarano F, Papa G, Chiavistelli L, Ardan R, Jedlinski M, et al. Evaluation of salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) in periodontal patients undergoing non-surgical periodontal therapy and mouthwash based on ozonated olive oil: A randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):1–10.
 19. Qadri T, Poddani P, Javed F, Tunér J, Gustafsson A. A Short-Term Evaluation of Nd:YAG Laser as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Periodontal Inflammation. *J Periodontol*. 2010;81(8):1161–6.
 20. Silbereisen A, Bao K, Wolski W, Nanni P, Kunz L, Afacan B, et al. Probing the salivary proteome for prognostic biomarkers in response to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2024;
 21. Li Y, Kung JCK, Shi J, Wu X, Lam SLT, Deng K, et al. Diagnostic Accuracy of a Point-Of-Care aMMP-8 Test for Discriminating Periodontal Health Status in Adults: Validation Trials and Updated Meta-Analysis. *J Clin Periodontol*. 2025;52(4):510–29.
 22. Katsiki P, Nazmi K, Loos BG, Laine ML, Schaap K, Hepdenizli E, et al. Comparing periodontitis biomarkers in saliva, oral rinse and gingival crevicular fluid: A pilot study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(9):1250.

23. Reichert S, Hofmann B, Kohnert M, Santos AN, Friebe L, Grollnitz J, et al. Advanced Glycation End Product (AGE) and Soluble Receptor of AGE (sRAGE) Levels in Relation to Periodontitis Severity and as Putative 3-Year Outcome Predictors in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). *J Clin Med*. 2022;11(14).
24. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary Stress Markers, Stress, and Periodontitis: A Pilot Study. *J Periodontol*. 2011;82(2):287–92.
25. Sánchez G, Miozza V, Delgado A, Busch L. Relationship between salivary mucin or amylase and the periodontal status. *Oral Dis*. 2013;19(6):585–91.
26. Roldán AL, Giménez JLG, Illueca FA. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227757.
27. Hartenbach FARR, Velasquez É, Nogueira FCS, Domont GB, Ferreira E, Colombo APV. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. *J Proteomics*. 2020;213.

Table 1. Advanced database search strategy Pubmed, Scopus and Web of Science

Pubmed	(((((("systemically healthy"[Title/Abstract] OR "gingivitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[MeSH Terms]) NOT "diabetes mellitus"[MeSH Terms]) NOT "arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]) NOT "cardiovascular diseases"[MeSH Terms]) NOT "kidney diseases"[MeSH Terms]) AND ((("biomarkers"[MeSH Terms] OR "markers"[Title/Abstract] OR "microRNA"[Title/Abstract] OR "inflammatory markers"[Title/Abstract] OR "inflammation mediators"[MeSH Terms] OR "oxidative stress"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidant response elements"[MeSH Terms] OR "reactive oxygen species"[MeSH Terms] OR "ROS"[Title/Abstract] OR "bacteria"[MeSH Terms]) AND ("oral cavity"[Title/Abstract] OR "mouth"[MeSH Terms] OR "saliva"[MeSH Terms] OR "gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR "GCF"[Title/Abstract] OR "blood"[MeSH Terms] OR "biofluids"[Title/Abstract] OR "oral fluid"[Title/Abstract])) AND ("clinical diagnosis"[Title/Abstract] OR "clinical parameters"[Title/Abstract] OR "periodontal parameters"[Title/Abstract] OR "probing depth"[Title/Abstract] OR "periodontal pocket"[MeSH Terms] OR "periodontal index"[MeSH Terms] OR "alveolar bone loss"[MeSH Terms] OR "periodontal attachment loss"[MeSH Terms] OR "periodontal atrophy"[MeSH Terms] OR "gingival pocket"[MeSH Terms] OR "gingival recession"[MeSH Terms] OR "radiographic attachment loss"[Title/Abstract]) AND ((("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis, oral"[MeSH Terms] OR "early diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("monitoring"[Title/Abstract] OR "monitoring, physiologic"[MeSH Terms] OR "biological monitoring"[MeSH Terms] OR "follow up studies"[MeSH Terms] OR "disease progression"[MeSH Terms]) AND ("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms]))
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(("systemically healthy") OR ("gingivitis") OR ("periodontitis") AND NOT ("diabetes mellitus") AND NOT ("arthritis, rheumatoid") AND NOT ("cardiovascular diseases") AND NOT ("kidney diseases")) AND TITLE-ABS-KEY(("biomarkers") OR "markers" OR "microrna" OR "inflammatory markers" OR ("inflammation mediators") OR ("oxidative stress") OR ("antioxidants") OR ("antioxidant response elements") OR ("reactive oxygen species") OR "ROS" OR ("bacteria")) AND TITLE-ABS-KEY("oral cavity" OR ("mouth") OR ("saliva") OR ("gingival crevicular fluid") OR "GCF" OR ("blood") OR "biofluids" OR "oral fluid") AND TITLE-ABS-KEY("clinical diagnosis" OR "periodontal parameters" OR "clinical parameters" OR "probing depth" OR ("periodontal pocket") OR ("periodontal index") OR ("alveolar bone loss") OR ("periodontal attachment loss") OR ("periodontal atrophy") OR ("gingival pocket") OR ("gingival recession") OR "radiographic attachment loss") AND TITLE-ABS-KEY((("diagnosis") OR ("diagnosis, oral") OR ("early diagnosis")) AND TITLE-ABS-KEY("monitoring" OR ("monitoring, physiologic") OR ("biological monitoring") OR ("follow-up studies") OR ("disease progression")) AND TITLE-ABS-KEY(("periodontitis") OR ("periodontal diseases")))
Web of Science	(TS=((("systemically healthy") OR ("gingivitis") OR ("periodontitis") NOT ("diabetes mellitus") NOT ("arthritis, rheumatoid") NOT ("cardiovascular diseases") NOT ("kidney diseases")))) AND ((TS=((("biomarkers") OR "markers" OR "microrna" OR "inflammatory markers" OR ("inflammation mediators") OR ("oxidative stress") OR ("antioxidants") OR ("antioxidant response elements") OR ("reactive oxygen species") OR "ROS" OR ("bacteria")))) AND (TS=("oral cavity" OR ("mouth") OR ("saliva") OR ("gingival crevicular fluid") OR "GCF" OR ("blood") OR "biofluids" OR "oral fluid")))) AND (TS=("clinical diagnosis" OR "periodontal parameters" OR "clinical parameters" OR "probing depth" OR ("periodontal pocket") OR ("periodontal index") OR ("alveolar bone loss") OR ("periodontal attachment loss") OR ("periodontal atrophy") OR ("gingival pocket") OR ("gingival recession") OR "radiographic attachment loss")) AND ((TS=((("diagnosis") OR ("diagnosis, oral") OR ("early diagnosis")))) AND (TS=("monitoring" OR ("monitoring, physiologic") OR ("biological monitoring") OR ("follow-up studies") OR ("disease progression")))) AND (TS=((("periodontitis") OR ("periodontal diseases")))).

Table 2. General characteristics of included studies. *BM* = biomarkers; *TI* = therapeutic intervention.

Author. Year	Study design	Sample size	Sample losses	Follow-up duration	Variables
Borges et al. 2019 (17)	Prospective longitudinal observational	27 patients (18 with stage II stage B periodontitis; 9 healthy)	0	2 months	Monitoring before and after TI.
Detzen et al. 2019 (11)	Transversal	100 patients (50 with periodontitis; 50 healthy)	0	-	Diagnosis of periodontitis; Correlation of BM with clinical parameters.
Hashim et al. 2024 (12)	Transversal	45 patients (17 with stage I and II periodontitis; 15 with stage III and IV periodontitis; 1 healthy)	0	-	Diagnosis of periodontitis; Correlation of BM with clinical parameters; Establish the severity of the disease..
Hernandez et al. 2021 (16)	Prospective longitudinal observational	31 patients (18 with periodontitis and 13 healthy)	0	4 years	Diagnosis of periodontitis;
Keskin et al. 2023 (13)	Observacional Prospective longitudinal observational	52 patients (27 patients with stage III or IV grade C periodontitis; 25 healthy patients)	0	1 month	Diagnosis of periodontitis; Monitoring of BM levels; Correlation with clinical parameters.
Nardi et al. 2020 (18)	Randomized clinical trial	96 patients with periodontitis	0	3 months	Monitoring before and after TI.
Qadri et al. 2010 (19)	Randomized clinical trial	30 patients with periodontitis	0	3 months	Monitoring before and after TI.
Silbereisen et al. 2024 (20)	Prospective longitudinal observational	10 patients with periodontitis stage III, grade C	0	6 months	Monitoring before and after TI.
Yoldas et al. 2023 (14)	Transversal	30 patients (10 with periodontitis; 10 with gingivitis; 10 healthy)	0	-	Diagnosis of periodontitis; Correlation with clinical parameters.
Zaric et al. 2022 (15)	Prospective longitudinal observational	55 patients (22 with unstable generalized periodontitis, stages II to IV; 33 healthy persons)	0	3 months	Diagnosis of periodontitis; Correlation with clinical parameters; Monitoring of BM levels after TI.

Table 3. Descriptive results of the variables analyzed.

BM: biomarker; PD: probing depth; PI: plaque index; BOP: bleeding on probing; GI: gingival index; PS: percentage of bleeding sites; CAL: clinical attachment loss; GCF: gingival crevicular fluid; TT: treatment; aMMP-8: active matrix metalloproteinase-8; tMMP-8: total matrix metalloproteinase-8; IL: interleukin; RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; OPG: osteoprotegerin; VEGF: vascular endothelial growth factor; TGF- β 1: transforming growth factor beta 1; sRAGE: soluble receptor for advanced glycation end-products; sAA: salivary alpha-amylase. SRP: scaling and root planning; OHI: oral hygiene instructions

Diagnostic validity			
Publication	Biomarker	Biomarker level/concentration	Diagnostic accuracy (power, sensitivity and specificity)
Detzen et al. 2019 (11)	sRAGE (cRAGE + esRAGE)	Low cRAGE concentration between periodontitis patients and healthy patients, before and after adjusting for sex, age and BMI.	-
Hashim et al. 2024 (12)	sAA	Higher sAA level in patients with periodontitis than in healthy patients.	-
Hernandez et al. 2021 (16)	aMMP-8; tMMP-8	Higher aMMP and higher tMMP levels in patients with periodontitis than in healthy patients in both crude and adjusted models.	- High for aMMP and tMMP. - aMMP: sensitivity= 98% and specificity= 67%, in adjusted models. - tMMP: sensitivity= 90% and specificity= 70%, in adjusted models.
Keskin et al. 2023 (13)	aMMP-8	-	- At a threshold of 20 ng/mL: pre-TT sensitivity= was 85.2%; post-treatment sensitivity 81.5%. - At a threshold of 10 ng/mL: sensitivity= 100%.
Yoldas et al. 2023 (14)	Apelin	Higher concentration in patients with periodontitis than in gingivitis and healthy patients.	-
Zaric et al. 2022 (15)	Endotoxin	The activity of both salivary and subgingival endotoxins was higher in patients with periodontitis than in healthy patients.	- Subgingival is significantly superior to salivary. - Subgingival endotoxin: sensitivity= 91% and specificity= 85%, - Salivary endotoxin: sensitivity= 69% and specificity= 61%.
Correlation with clinical parameters			
Publication	Biomarker	Significant results	
Detzen et al. 2019 (11)	sRAGE (cRAGE + esRAGE)	Significant negative correlation between cRAGE and clinical parameters (PS, SAS).	
Hashim et al. 2024 (12)	sAA	Moderate and significant positive correlation between amylase levels and clinical parameters (PD, ICP).	
Keskin et al. 2023 (13)	aMMP	Correlación positiva y significativa con el SAS.	
Yoldas et al. 2023 (14)	Apelin	Positive and significant correlation with SAS.	
Zaric et al. 2022 (15)	Salivary Endotoxin; Subgingival Endotoxin	- Positive and significant correlation of subgingival endotoxin with PD, with or without adjusting for age, gender and smoking. - Positive and significant correlation of salivary endotoxin with clinical parameters (PD, SAS), with or without adjusting for age, gender and smoking. - Negative correlation with the relationship between plaque and bleeding, while no significant correlation was found with the total amount of plaque in the mouth.	
Relationship between biomarkers and periodontitis progression			
Publication	Biomarker	Intervention	Significant results
Borges et al. 2019 (17)	- Saliva: IL-10, MMP-8, VEGF, RANKL, OPG, TGF-β1. - GCF: IL-10, MMP-8, VEGF.	SRP; Profilaxis; OHI	- After 2 months post-TT, there was a significant 40% reduction in salivary RANKL and OPG. - MMP-8 GCF: between T0 and 2 months post-TT, there was a significant reduction in inflamed sites, and at 15 days, there was a significant

			decrease in inflamed sites relative to inflamed sites. - VEGF GCF: significant decrease at each time in inflamed sites with respect to controls, but no significant difference between T0 and 15 days or 2 months, or between 15 days and 2 months. - Similar for IL-10, although a significant difference was also seen between non-inflamed sites and controls.
Keskin et al. 2023 (13)	aMMP	OHI; SRP; periodontal surgery in case of furcation II or III.	Significant decrease after treatment.
Nardi et al. 2020 (18)	MMP-8	SRP vs. SRP + Ozonated olive oil	- Compared to T0, there is a significant decrease in periodontitis patients and healthy patients at 14 days, 1 month and 3 months. - When comparing the study group and the control, MMP-8 is significantly lower in patients with periodontitis at every time, except at T0.
Qadri et al. 2010 (19)	MMP-8; IL-1 β , -4, -6, -8	SRP vs. SRP + Nd:YAG laser	- At 1 week post-TT, IL-1β and MMP-8 levels were significantly reduced with RAR + laser relative to RAR TT alone. - There were no significant differences in the levels of the other cytokines.
Silbereisen et al. 2024 (20)	Human and bacterial proteomes	SRP	Human proteins: - At 1 month (T1): there were 80 up-regulated proteins (60 increased and 20 decreased). - At 6 months (T6): 118 proteins were up-regulated (67 up-regulated and 51 down-regulated). - Most significantly up-regulated human proteins: - or Small proline-rich protein 3: increased 5.4-fold at T1. - or Lymphocyte-specific protein 1: decreased 4.6-fold at T6. - Proteins of bacterial origin were also significantly decreased after treatment: - o <i>Neisseria mucosa</i>: decreased 8-fold at T1. - o <i>Treponema socranskii</i>: decreased 4.9-fold at T1.
Zaric et al. 2022 (15)	Salivary endotoxin; Subgingival endotoxin; Subgingival endotoxin	OHI; Profilaxis; SRP	There was no statistically significant difference between the mean salivary endotoxin activity levels in the group of patients with periodontitis before and after periodontal treatment.

Fig. 1. PRISMA 2020 flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

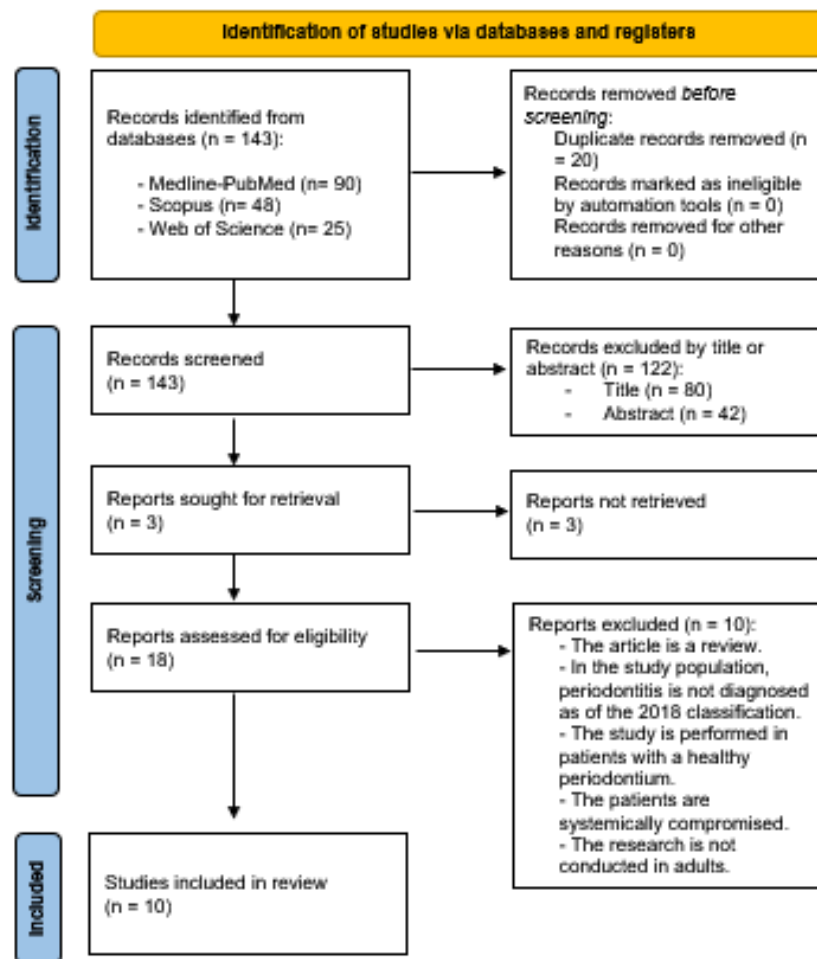


Fig. 2. Measurement of the risk of bias of randomized studies according to the Cochrane guidelines.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Nardi y cols. 2020 (18)	?	+	—	+	+	+	?
Qadri y cols. 2010 (19)	+	+	?	+	+	+	?

Fig. 3. Measurement of the risk of bias of non-randomized observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational studies with non-randomized control group.

	Case definition	Representativeness	Selection of controls	Definition of controls	Comparability (main factor)	Comparability (any other factor)	Exposure assessment	Same method for both groups	Non-response rate	Total
Borges y cols. 2019 (17)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Detzen y cols. 2019 (11)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hashim y cols. 2024 (12)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hernandez y cols. 2021 (16)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Keskin y cols. 2023 (13)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7
Silbereisen y cols. 2024 (20)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7
Yoldas y cols. 2023 (14)	★	★	★	★	-	-	★	★	★	7
Zaric y cols. 2022 (15)	★	★	★	★	-	-	★	★	★	7