



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**BIOMARCADORES SALIVALES VALIDADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER GÁSTRICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Validated salivary biomarkers for the diagnosis of gastric cancer: a systematic review.

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca
como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título
de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: HUMBERTO ENRIQUE MUÑOZ NAVARRO
NATALIA RUTH ZÚÑIGA PÉREZ
PROFESOR GUÍA: DR. CÉSAR ANDRÉS RIVERA MARTÍNEZ**

TALCA - CHILE

2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

Nombre del profesor guía
César Rivera
ORCID del profesor guía
https://orcid.org/0000-0002-5491-4233
Google Scholar del profesor guía
https://scholar.google.com/citations?user=3fWOPJEAAAAJ&hl=es
Correo electrónico del profesor guía
cerivera@utalca.cl
Enlace al archivo SciELO <i>preprints</i>
https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3174

DEDICATORIA

Dedico esta memoria a mi abuelita Elba, quien, con mucho amor, me acompañó y aconsejó durante todos estos años. Cuando necesité un abrazo, siempre estuvo ahí. Mi memoria es para ti Abuelita. “Creo que, aunque no supieras quien soy, seguirías sabiendo que te quiero”.

También dedico esta memoria a mi hermano Ángel Zúñiga Pérez, quien, con mucho esfuerzo, aceptó ser mi paciente durante 3 años en la universidad de Talca. Jamás faltó a una sesión clínica, aun trasnochado o cansado por su carrera. Gran parte de mi práctica clínica se la debo a él. Le dedico esta memoria como regalo porque está solo a 3 semanas de ser un gran arquitecto. El esfuerzo siempre trae buenos frutos. Al fin llegamos a la meta hermanito. Te amo.

Natalia Zúñiga Pérez

Dedico esta memoria a toda mi familia. Sin su apoyo, motivación y cariño jamás hubiera llegado hasta aquí. Especialmente a mi abuelo, quien seguramente estaría orgulloso de mi si estuviera acá en la tierra. Me enseñó valores fundamentales, pero por sobre todo me enseñó a ser una buena persona. Un abrazo al cielo abuelo, esta memoria es para ti.

Humberto Muñoz Navarro

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi querido padre, Ángel Zúñiga Garrido, quien trabajó arduamente y sin descanso estos largos seis años, tan solo por mi felicidad. Postergó muchos de sus sueños por ayudarme a cumplir los míos. Gracias papi por enseñarme a sonreír aun en las peores circunstancias. “Si te caes 9 veces, 10 veces te levantas”. Todo este logro no hubiese sido posible sin tu gran sacrificio.

Agradezco a mi abuelita, Elba Garrido González, quien siempre tuvo la palabra correcta, para guiarme y aconsejarme a seguir este camino, aun cuando ya no podía más. Estoy feliz de que Dios le haya dado vida suficiente para ver realizados mis sueños.

Agradezco a todas las doctoras que me abrieron las puertas de sus clínicas para trabajar asistiendo durante los últimos 3 años de universidad. Dra. Margott Ortiz, Dra. Paola Donoso ;y especialmente Dra. Paula Ortiz, Don Francisco y Karina Faundez, unos jefes muy empáticos que siempre me ayudaron a compatibilizar los estudios con el trabajo durante este año. Gracias infinitas por entregarme tanto cariño, conocimientos y experiencia clínica.

A mi psicólogo, Pablo González Galmes, la persona más sabia que he conocido. Quien, sin dudar, creyó en mi capacidad de llegar al final de este proceso. Siempre me recalca “tú puedes” cuando no tenía fe en mí. Él tenía razón. “No nos damos cuenta lo capaces que somos hasta que lo intentamos”.

Agradezco a mi compañero Humberto, por su cariño sincero durante estos seis años, y por el apoyo incondicional en esta última etapa.

A mi docente guía, quien con sus enseñanzas logró motivar en mí el área de investigación. Muy agradecida por su excelencia, dedicación, y por guiar este hermoso trabajo.

Finalmente, agradezco a Dios, mi guía, fortaleza y esperanza. Su paternidad continuamente abrazó mis tristezas. Su amor incondicional siempre me fortaleció. No fue fácil, pero gracias a él, logré avanzar todo este camino. Mis más sinceros agradecimientos.

Natalia Zúñiga Pérez

En este momento tan importante, y a un paso de lograr este sueño, quiero agradecer a mi familia. A mi hermano Ignacio por su alegría. A mi madre Genoveva por ser una persona ejemplar y posponer sus necesidades por sus hijos. A mi padre Boris por ser un apoyo incondicional en todo momento, inclusive transportando a mis pacientes a la universidad para poder atenderlos. Será muy difícil pagarles todo lo que han hecho por mi durante todos estos años, pero espero poder recompensarlos algún día.

A mis abuelos por traspasarme tantas y tantas enseñanzas. A mi abuela Inés por sus palabras de aliento y por tener fe en que podría llegar a hasta este momento, y a mis abuelos Omar y Mónica por su calidez y cariño, por alegrarse con mis logros y por aconsejarme en mis fracasos. Si bien ellos ya no están presentes, sé que me están viendo y espero se sientan orgullosos de mí.

A mis compañeros y amigos que me han ayudado a disfrutar estos años de esfuerzo, en especial a Natalia que se ha convertido en un pilar fundamental para mí. No podría pedir una mejor co-tesista.

A los funcionarios del centro de clínicas y a todos y cada uno de mis docentes por su excelente disposición y conocimientos. Siempre estaré muy agradecido de ellos.

A mi tutor Cesar Rivera por su empatía, apoyo y excelencia. Sin duda alguna, elegimos a un gran tutor de tesis. Muchas gracias por habernos apoyado y creer en nosotros.

Finalmente, a Dios por darme la fortaleza en todo este proceso. Muchísimas gracias.

Humberto Muñoz Navarro

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	1
1.1.	Palabras clave.....	1
2.	ABSTRACT.....	2
2.1.	Keywords.....	2
3.	INTRODUCCIÓN.....	3
4.	MÉTODOS.....	5
4.1.	Biomarcador diagnóstico.....	5
4.2.	Estrategia de búsqueda.....	5
4.3.	Extracción de datos.....	6
4.4.	Criterios de inclusión y exclusión.....	6
4.5.	Evaluación de calidad.....	7
5.	RESULTADOS.....	8
5.1.	Selección de los artículos.....	8
5.2.	Características de los estudios.....	9
5.3.	Medidas de capacidad diagnóstica en fase de validación.....	9
5.4.	Evaluación de calidad.....	10
6.	DISCUSIÓN.....	12
7.	REFERENCIAS.....	15
8.	ARCHIVO SUPLEMENTARIO S1.....	1

1. RESUMEN

Durante los últimos años la saliva ha demostrado poseer biomarcadores capaces de diagnosticar distintas enfermedades, incluyendo el cáncer gástrico. Aquí presentamos una revisión sistemática (PRÓSPERO CRD42021259519) con el objetivo de evaluar biomarcadores más próximos a su utilización clínica. Identificamos marcadores de distinta naturaleza molecular, de los cuales destacan 3 proteínas (CSTB, TPI1 y DMBT1), que en etapa de validación presentaron alta exactitud diagnóstica. Los biomarcadores salivales tienen gran potencial para la detección de cáncer de estómago, sin embargo, se recomienda en estudios posteriores perfeccionar fases del diseño y ejecución de la investigación, para obtener mejor calidad en la evidencia.

1.1. Palabras clave.

Biomarcadores, Saliva, Neoplasias gástricas.

2. ABSTRACT

In recent years, saliva has been shown to possess biomarkers capable of diagnosing different diseases, including gastric cancer. Here we present a systematic review (PROSPERO CRD42021259519) with the aim of evaluating biomarkers closer to clinical use. We identified markers of different molecular nature, of which 3 proteins stand out (CSTB, TPI1 and DMBT1), which in the validation stage presented high diagnostic accuracy. Salivary biomarkers have great potential for the detection of stomach cancer; however, it is recommended in subsequent studies to improve the design and execution phases of the research in order to obtain better quality evidence.

2.1. Keywords.

Biomarkers, Saliva, Stomach Neoplasms.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una neoplasia maligna originada en los tejidos que recubren el estómago (1, 2), la cual posee alto riesgo de producir metástasis a órganos adyacentes (3). El 90% de estos cánceres corresponde a un adenocarcinoma (4), clasificado como precoz cuando involucra la submucosa y avanzado una vez que excede su profundidad (2). Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de esta enfermedad son la genética, edad avanzada, elevado consumo de alcohol y tabaquismo, dietas altas en sodio, carnes rojas, alimentos conservados con salazón y ahumados (5, 6); y principalmente la infección por *Helicobacter Pylori* contribuye en un 36-47% al desarrollo de cáncer gástrico (4). Según GLOBOCAN 2020, es la quinta neoplasia maligna más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer en ambos sexos a nivel mundial (5).

La alta mortalidad se debe al diagnóstico tardío de esta enfermedad (7). El cáncer gástrico suele ser asintomático en sus primeras etapas y los síntomas tienden a presentarse en fases avanzadas, en un 80 % de los pacientes (2, 4). Dentro de los síntomas de alarma se encuentran la pérdida de peso, disfagia, dispepsia, náuseas, vómitos y saciedad precoz (2, 7). El pronóstico va a depender del estadio en el que se detecte el cáncer. En etapas tempranas, el pronóstico es favorable, pues con el manejo quirúrgico se obtiene una alta tasa de curación (2). Sin embargo, la supervivencia en etapas tardías son 6 meses (4). El “estándar de oro” para el diagnóstico de cáncer de estómago es la endoscopia digestiva alta con biopsia (3), un procedimiento invasivo, molesto y costoso que requiere personal apto y preparado para su ejecución (4). En países de alta incidencia, como Japón y Corea, se realizan tamizajes masivos organizados para la detección precoz del cáncer gástrico, obteniendo muy buenos resultados, pues en los últimos años ha disminuido la mortalidad y ha aumentado la supervivencia en un 50-70% (4, 8). Sin embargo, en países de menor incidencia como Chile, los cribados masivos no han obtenido buenos resultados, por lo que la guía clínica Auge recomienda que las endoscopías solo sean realizadas en pacientes sintomáticos (4). Esto es alarmante, pues cerca de la mitad de los pacientes chilenos presenta metástasis a órganos adyacentes cuando es realizado el diagnóstico (2).

La detección del cáncer gástrico en etapas tempranas se ha convertido en gran desafío clínico, que, de conseguirse, podría aumentar las opciones terapéuticas y mejoraría considerablemente la evolución clínica y supervivencia de los pacientes.

Actualmente, se han investigado diversos biomarcadores (moléculas que indican procesos biológicos normales o patógenos (9) para la detección precoz del cáncer gástrico, en distintos fluidos como la saliva humana. En ella se encuentran muchos componentes, tales como ARNm, microARN, enzimas, entre otros; los cuales están relacionados con enfermedades locales y sistémicas (10, 11). Además, su principal ventaja sobre otros fluidos es la recolección rápida, segura, económica y no invasiva (12).

Pese a las investigaciones realizadas, aun no hay biomarcadores utilizados rutinariamente en clínica para la detección precoz de esta enfermedad. Considerando lo anteriormente expuesto, realizamos una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de identificar, evaluar, clasificar y comparar los biomarcadores salivales que estén más próximos a ser utilizados en clínica. Por lo que, con un criterio estricto, seleccionamos solo artículos en etapa de validación, que reportaran valores de capacidad diagnóstica.

A través de métodos de detección accesibles y actualmente utilizados, encontramos biomarcadores de distinta naturaleza molecular, de los cuales destacan proteínas (CSTB, TPI1 y DMBT1), que, de forma combinada, presentaron la mayor exactitud diagnóstica en la etapa de validación independiente.

4. MÉTODOS

En esta investigación realizamos una revisión sistemática. Las variables independientes fueron los biomarcadores salivales informados por los estudios y la variable dependiente fue la presencia de cáncer gástrico.

4.1. Biomarcador diagnóstico

Definimos un biomarcador diagnóstico como una molécula obtenida de estudios que involucren un análisis de regresión logística binaria o un modelo de riesgos proporcionales de Cox, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el biomarcador y el resultado (Cáncer gástrico). El riesgo calculado (odds ratio, OR o hazard ratio, HR) deberían haberse informado como el riesgo de un resultado específico del grupo con el biomarcador frente al grupo de referencia, con OR / HR > 1 indicando mayor riesgo y OR / HR < 1 indicando disminución del riesgo (13).

4.2. Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda sistemática de toda la literatura en inglés o español en MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Google Scholar hasta el 30 de junio de 2021. Nuestra estrategia de búsqueda fue el resultado de la combinación de las siguientes palabras claves:

Base de datos	Fórmula	Resultados
MEDLINE	((("Biomarkers"[Mesh] OR "Biomarkers, Tumor/metabolism"[Mesh] OR "Biomarkers, Tumor"[Mesh]) AND ("Saliva"[Mesh]) AND ("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR Gastric cancer [all fields])))	18
Scopus	(((((("Biomarkers" OR "Biomarkers, Tumor/metabolism" OR "Biomarkers, Tumor") AND ("Saliva")) AND ("Stomach Neoplasms" OR "Gastric cancer"))))	36

Web of Science	TS="Biomarker*" AND TS="Saliva" AND TS=("Stomach Neoplasms" OR "Gastric cancer") AND TS="Diagnosis"	19
Cochrane Library	(Biomarkers): ti,ab,kw AND (Saliva):ti,ab,kw AND (Stomach Neoplasms):ti,ab,kw AND (Diagnosis):ti,ab,kw	0
Google Scholar	("Biomarkers") + ("Saliva") + ("Stomach Neoplasms" OR "gastric cancer") + ("Diagnosis")	6940

4.3.Extracción de datos

Dos autores de la revisión extrajeron de forma independiente los datos por duplicado. Los desacuerdos fueron resueltos con la intervención de un tercer investigador, el cual decidió. Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: referencia completa, características del estudio, país, origen étnico, tamaño de la muestra (cáncer frente a no cáncer), tipo de cáncer, tipo de saliva (estimulada o no estimulada), muestra de saliva (muestra completa, sobrenadante o sedimento) y valores de capacidad diagnóstica.

4.4.Criterios de inclusión y exclusión

Incluimos estudios observacionales (estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles, estudios transversales) que reportaron valores de precisión diagnóstica de biomarcadores salivales en cáncer gástrico. Excluimos estudios preliminares, resúmenes de conferencias y revisiones de la literatura que presentaron otros idiomas además del inglés o el español. Después del análisis a texto completo, excluimos estudios que no presentaron fase de validación independiente.

4.5.Evaluación de calidad

Se utilizó la lista de verificación Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) (14).

Se analizaron cuatro dominios clave: (1) selección de pacientes, (2) prueba índice, (3) prueba de referencia y (4) flujo y tiempos. Cada dominio fue evaluado en términos de su riesgo de sesgo y, además, los primeros tres dominios también fueron evaluados en términos de preocupaciones de aplicabilidad. El riesgo de sesgo y la preocupación por la aplicabilidad de cada dominio se consideraron "bajo", "alto" o "poco claro". Cuando la respuesta a las preguntas sobre riesgo de sesgo y aplicabilidad fue "bajo" riesgo o "baja" preocupación, se otorgó un punto por cada ítem. Los artículos se agruparon según su puntuación en categorías de calidad alta (6 y 7 puntos), moderada (4 y 5 puntos) y baja (0-3 puntos). Además, realizamos una lectura crítica de los artículos guiados por las herramientas del Programa de Habilidades de Valoración Crítica (CASP) (15-17).

Con ellos evaluamos la validez del estudio; cuales son los resultados; y si estos resultados son aplicables.

5. RESULTADOS

5.1. Selección de los artículos

La búsqueda sistemática proporcionó 73 artículos, de los cuales excluimos 22 por duplicado y 42 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Obtuvimos 9 artículos para la revisión a texto completo. De ellos excluimos 6 artículos por no estar validados. Finalmente, seleccionamos 3 artículos, los cuales cumplían con los criterios de inclusión. El detalle de cada artículo seleccionado puede consultarse en el **Archivo suplementario S1**.

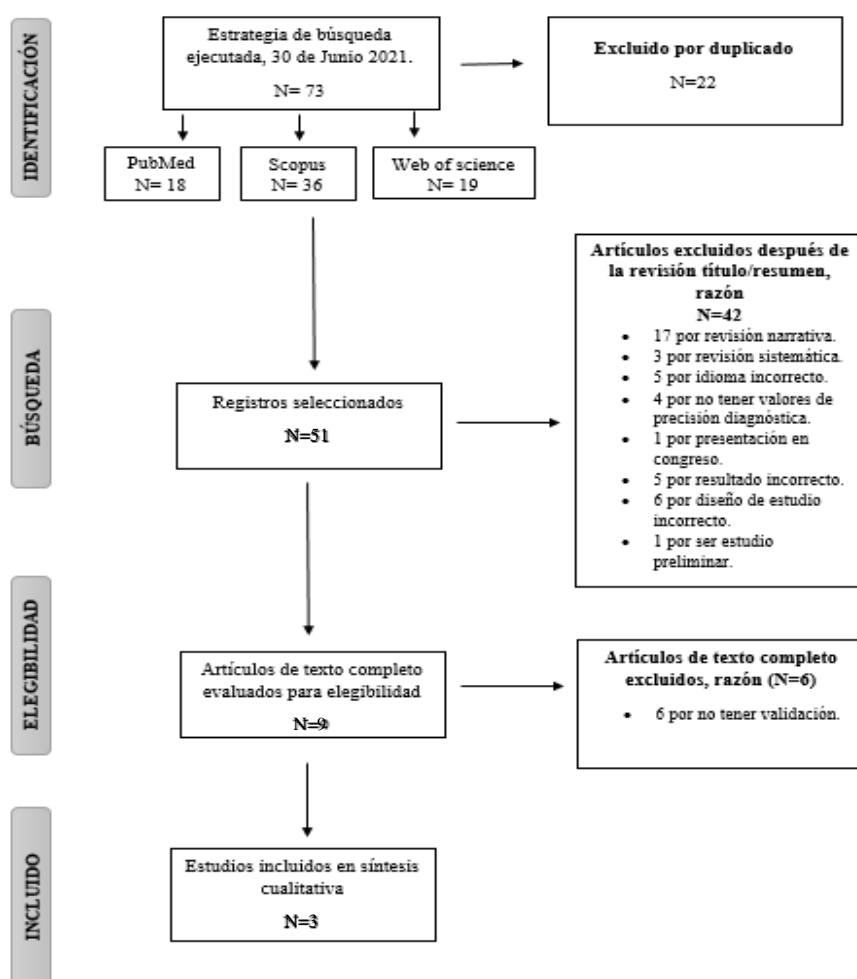


Figura 1. Flujograma PRISMA. Diagrama que representa la búsqueda sistemática de la bibliografía sobre los biomarcadores salivales para el diagnóstico de pacientes con cáncer gástrico.

5.2. Características de los estudios.

Las características de los estudios se muestran en la **Tabla 1**. Estos artículos, realizados en Korea y China, se publicaron entre 2016 y 2018. Usaron como fuente la saliva no estimulada (completa). Identificamos tres distintos métodos diagnósticos; ELISA, microarrays de saliva y análisis de transferencia de lectina; y RT-qPCR. Los tamaños de la muestra para cáncer gástrico y no cáncer variaron entre 20 y 100 participantes. Uno de los estudios reportó, además, una muestra de pacientes con gastritis atrófica (una lesión potencialmente maligna).

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos en fase de validación.

Study	Country	Ethnicity	Saliva specimen	Method	Sample size		
					Gastric cancer (GC)	No-cancer (controls)	Atrophic gastritis (AG)
Xiao et al., 2016	Korea	Asian	Unstimulated saliva	ELISA	20	20	No reported
Shu et al., 2017	China	No reported	Whole saliva	Saliva microarrays and lectin blotting analysis	23	30	24
Li et al., 2018	Korea	Asian	Unstimulated whole saliva	RT-qPCR	100	100	No reported

5.3. Medidas de capacidad diagnóstica en fase de validación.

Encontramos biomarcadores salivales de tipo ARN extracelular, glicoproteínas y proteínas. En el caso de las glicoproteínas, fueron utilizadas tanto de forma combinada como única. En general, todos los biomarcadores presentaron altas medidas de capacidad diagnóstica. Sin embargo, la combinación de las proteínas CSTB, TPI1 y DMBT1 presentaron el mayor valor AUC, es decir, mayor capacidad para discriminar entre pacientes con cáncer gástrico y pacientes sanos. En cuanto a la sensibilidad y especificidad los valores van desde 70 a 92 y 72 a 91 respectivamente. Las medidas de capacidad diagnóstica se detallan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Medidas de capacidad diagnóstica en fase de validación.

Study	Type of biomarker	Biomarker name	Unique or combined	Accuracy (ROC curve)	Sensitivity	Specificity	Significance
Xiao et al., 2016	Protein	CSTB, TPI1, DMBT1	Combined	93	85	80	<0,05
Shu et al., 2017	Glycoprotein	VVA and SBA	Combined	89 (80-99)	96	80	<0,001
Shu et al., 2017	Glycoprotein	VVA	Unique	81 (71-91)	70	91	<0,001
Shu et al., 2017	Glycoprotein	LEL and DSA †	Combined	83 (71-94)	92	72	<0,001
Li et al., 2018	Extracellular RNA	3 mRNAs (SPINK7, PPL, and SEMA4B) and 2 miRNAs (MIR140-5p and MIR301a)	Combined	81 (72-89)	75	83	0,093

†Biomarcadores combinados para un modelo diagnóstico de gastritis atrófica.

5.4.Evaluación de calidad

Se utilizó la herramienta QUADAS-2 para determinar el riesgo sesgo de los estudios, en cuatro dominios clave, la selección de pacientes, prueba índice, prueba de referencia; y los flujos y tiempos. El signo (-) indica alto riesgo de sesgo, el (+) bajo riesgo de sesgo, y el signo (?) indica riesgo de sesgo incierto. En la evaluación del riesgo de sesgo, el aspecto más preocupante fue la debilidad en la información respecto a la selección de pacientes y las informaciones poco claras sobre la prueba índice. Con ello, los artículos evaluados presentan una calidad moderada (Figura 2).

	<u>RISK OF BIAS</u>				<u>APPLICABILITY CONCERNS</u>		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Li et al., 2018	-	?	+	+	+	+	+
Shu et al., 2017	-	?	+	+	+	+	+
Xiao et al., 2016	-	?	+	+	+	+	+




 LOW
  HIGH
  UNCLEAR

Figura 2. Resumen de evaluación de calidad (QUADAS-2) de todos los artículos.

6. DISCUSIÓN

En los últimos años, se han estudiado diversos biomarcadores en fluidos como la saliva humana. Esto genera un gran interés, puesto que estas biomoléculas podrían colaborar con el diagnóstico precoz de enfermedades como el cáncer gástrico, el cual presenta un pronóstico desfavorable debido a su diagnóstico tardío.

En esta investigación identificamos 3 tipos de biomarcadores salivales, que corresponden a ARN extracelular (SPINK7, PPL, SEMA4B y MIR140-5p, MIR301a), glicoproteínas (VVA, SBA, LEL y DSA) y proteínas (CSTB, TPI1 y DMBT1). Estos biomarcadores salivales, utilizados de forma combinada o única, presentaron una alta exactitud diagnóstica (representada por sus valores de AUC) para ser potencialmente utilizados en la detección del cáncer gástrico y gastritis atrófica.

Todos los biomarcadores se validaron en cohortes independientes. En primera instancia, se identificaron en una fase de descubrimiento. Posteriormente los marcadores candidatos avanzaron a una fase de validación, en la cual se utilizaron muestras externas para evaluar la exactitud diagnóstica. Cabe destacar que en la etapa de validación se evalúan las características de rendimiento de medición del biomarcador, y se determina si este proporciona datos reproducibles y precisos (18). Según Ziegler y cols, el desarrollo de un biomarcador conlleva múltiples fases antes de su implementación en la atención clínica; estas corresponden al descubrimiento inicial, validación externa, utilidad clínica y cuantificación de rentabilidad (9). El objetivo de incluir solo estudios que presentaran fase de validación fue precisamente enfocar nuestra revisión en marcadores salivales que se encuentren próximos a ser utilizados en clínica.

Los biomarcadores diagnósticos más promisorios fueron 3 proteínas utilizadas de forma combinada. CSTB, una cisteína que reduce su expresión en las células de cáncer gástrico y puede contribuir al desarrollo de esta patología promoviendo la proliferación celular, mejorando la metástasis e inhibiendo la apoptosis (19). TPI1, enzima involucrada en la vía glicolítica. Esta proteína se encuentra sobreexpresada en cánceres como el de esófago (20) debido al aumento en la glicólisis a causa de la necesidad de las células tumorales de energía para su crecimiento (21). DMBT1, una molécula compleja implicada en la defensa inmune innata y la diferenciación de células epiteliales; se ha visto sobreexpresada en cáncer gástrico,

pues un factor clave para la progresión metaplásica en el estómago corresponde a la inflamación (22). Estos 3 biomarcadores fueron validados mediante Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), un método ampliamente utilizado por su facilidad y rapidez (23), como en el caso del Panel VIDAS® HIV de BioMérieux; un kit para una detección rápida y precisa del VIH (24). Una posible razón de encontrar estos biomarcadores se debe a la presencia de exomas, definidos como vesículas extracelulares con un papel importante en la comunicación intercelular (25) provenientes de todo tipo de células (incluidas células tumorales) que contienen diverso contenido molecular, como proteínas o ARN (26) y que son transportados a distancia para ser finalmente encontrados en fluidos corporales tales como la saliva (27). El potencial de estas proteínas es tal, que han sido incluidas en un panel de biomarcadores registrados en una patente (US20180188256A1) por David T. Wong en el año 2018. Según el autor; su invención puede ser utilizada para diagnosticar, identificar o cribar personas que tienen, no tienen o están en riesgo de tener la enfermedad, diagnosticar diferencialmente estados de la enfermedad, evaluar la gravedad o los cambios en la gravedad de la enfermedad, entre otros eventuales usos (28).

La evidencia de la cual emergen estos resultados es de calidad moderada. El problema en los diseños radica principalmente en la selección de pacientes y en la prueba índice. En los estudios seleccionados los pacientes no fueron incluidos de forma consecutiva (en orden de entrada) ni fueron seleccionados de forma aleatoria. Por otro lado, estos estudios no evitaron un diseño de casos y controles, lo cual según Lijmer y col. puede llevarnos a sobreestimar la precisión diagnóstica debido a que la prueba se evalúa en un grupo de pacientes que ya se sabe que tiene la enfermedad y en un grupo de pacientes sanos (29). Además, los estudios no dejan en claro si existió cegamiento al momento interpretar los resultados de la prueba índice, es decir, sin tener conocimiento de los resultados de la prueba de referencia. Esto puede aumentar la concordancia entre ambas pruebas resultando en una sobrevaloración de medidas de capacidad diagnóstica tales como sensibilidad y especificidad (30). Es necesario que en las futuras investigaciones se perfeccionen las deficiencias identificadas, ya que llama la atención que pese a lo promisor de los hallazgos la saliva aún no se utilice como un fluido biológico para la detección de cáncer gástrico de manera rutinaria.

De forma acumulativa las evidencias encontradas en esta investigación muestran que existen biomarcadores con alta capacidad diagnóstica, validados por métodos de detección ampliamente utilizados y accesibles, capaces de detectar cáncer gástrico.

7. REFERENCIAS

1. Kanda M, Kodera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(34):9838-52. doi: 10.3748/wjg.v21.i34.9838.
2. Rojas Duarte M, & Marinkovic Gómez, B. *Cirugía en Medicina General: Manual de enfermedades quirúrgicas* Primera ed. Santiago, Chile: Centro de Enseñanza y Aprendizaje, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.2020.
3. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cancer. *BMJ*. 2013;347:f6367. doi: 10.1136/bmj.f6367.
4. Salud Md. *Guías Clínicas AUGE: Cáncer Gástrico*. tercera ed. Santiago2014.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. 2021;71(3):209-49. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
6. Sasako M, Inoue M, Lin J-T, Khor C, Yang H-K, Ohtsu A. Gastric Cancer Working Group Report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2010;40(suppl_1):i28-i37. doi: 10.1093/jjco/hyq124 %J Japanese Journal of Clinical Oncology.
7. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(8):1149-55. doi: 10.3748/wjg.14.1149.
8. Matsuda T, Saika K. The 5-Year Relative Survival Rate of Stomach Cancer in the USA, Europe and Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013;43(11):1157-8. doi: 10.1093/jjco/hyt166 %J Japanese Journal of Clinical Oncology.

9. Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, Grosshennig A. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. *Human genetics*. 2012;131(10):1627-38. doi: 10.1007/s00439-012-1188-9.
10. Zhang C-Z, Cheng X-Q, Li J-Y, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*. 2016;8(3):133-7. doi: 10.1038/ijos.2016.38.
11. Setti G, Pezzi ME, Viani MV, Pertinhez TA, Cassi D, Magnoni C, et al. Salivary MicroRNA for Diagnosis of Cancer and Systemic Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3). doi: 10.3390/ijms21030907.
12. Kaczor-Urbanowicz KE, Wei F, Rao SL, Kim J, Shin H, Cheng J, et al. Clinical validity of saliva and novel technology for cancer detection. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(1):49-59. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.05.007.
13. Rivera C, Gallegos R, Figueroa C. Biomarkers of progression to oral cancer in patients with dysplasia: A systematic review. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(5):42. doi: 10.3892/mco.2020.2112.
14. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
15. Programme CAS. CASP (Cohort Study) Checklist 2019. Available from: https://casp-uk.b-cdn.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Cohort-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf.
16. Programme CAS. CASP (Case Control Study) Checklist 2019. Available from: https://casp-uk.b-cdn.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Cohort-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf.

17. Programme CAS. CASP (Diagnostic Study) Checklist 2019. Available from: https://casp-uk.b-cdn.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Cohort-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf.
18. Hunter DJ, Losina E, Guermazi A, Burstein D, Lasserre MN, Kraus V. A pathway and approach to biomarker validation and qualification for osteoarthritis clinical trials. *Curr Drug Targets*. 2010;11(5):536-45. doi: 10.2174/138945010791011947.
19. Zhang J, Shi Z, Huang J, Zou X. CSTB Downregulation Promotes Cell Proliferation and Migration and Suppresses Apoptosis in Gastric Cancer SGC-7901 Cell Line. *Oncology research*. 2016;24(6):487-94. doi: 10.3727/096504016X14685034103752.
20. Qi YJ, He QY, Ma YF, Du YW, Liu GC, Li YJ, et al. Proteomic identification of malignant transformation-related proteins in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cell Biochem*. 2008;104(5):1625-35. doi: 10.1002/jcb.21727.
21. Akram M. Mini-review on Glycolysis and Cancer. *Journal of Cancer Education*. 2013;28(3):454-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13187-013-0486-9>.
22. Sousa JF, Ham AJ, Whitwell C, Nam KT, Lee HJ, Yang HK, et al. Proteomic profiling of paraffin-embedded samples identifies metaplasia-specific and early-stage gastric cancer biomarkers. *Am J Pathol*. 2012;181(5):1560-72. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.07.027.
23. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015;72:4-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.012>.
24. BioMérieux. VIDAS® HIV panel. Available from: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/vidasr-hiv-panel-0#Excellent%20performances>.

25. Meldolesi J. Exosomes and Ectosomes in Intercellular Communication. *Current Biology*. 2018;28(8):R435-R444. doi: 10.1016/j.cub.2018.01.059.
26. Skog J, Würdinger T, van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Sena-Esteves M, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nature cell biology*. 2008;10(12):1470-6. doi: 10.1038/ncb1800.
27. Keller S, Ridinger J, Rupp A-K, Janssen JWG, Altevogt P. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *Journal of translational medicine*. 2011;9:86-. doi: 10.1186/1479-5876-9-86.
28. David T . Wong BH, CA (US), inventor; The Regents of the University of California , Oakland , CA (US) assignee. Salivary biomarkers for gastric cancer detection. US patent US009939442B2 2018 Apr . 10 , 2018
29. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP, et al. Empirical Evidence of Design-Related Bias in Studies of Diagnostic Tests. *JAMA*. 1999;282(11):1061-6. doi: 10.1001/jama.282.11.1061 %J JAMA.
30. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Glas AS, et al. Sources of Variation and Bias in Studies of Diagnostic Accuracy. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(3):189-202.

8. ARCHIVO SUPLEMENTARIO S1

Tabla S1. Artículos obtenidos de las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science según palabras claves

Title	Year	Journal	DOI	Authors	Source	Language
Evaluation of predictive role of carcinoembryonic antigen and salivary mRNA biomarkers in gastric cancer detection.	2020	Medicine	10.1097/MD.0000000000020419	Xu F and Jiang M.	PubMed	English
Salivary MicroRNA for Diagnosis of Cancer and Systemic Diseases: A Systematic Review.	2020	International journal of molecular sciences	10.3390/ijms2103	Setti G and Pezzi ME and Viani MV and Pertinhez TA and Cassi D and Magnoni C and Bellini P and Musolino A and Vescovi P and Meleti M.	PubMed	English
Long Noncoding RNAs as Novel Biomarkers Have a Promising Future in Cancer Diagnostics.	2016	Disease markers	10.1155/2016/9085195	Shi T and Gao G and Cao Y	PubMed	English
Salivary glycopatterns as potential biomarkers for diagnosis of gastric cancer.	2017	Oncotarget	10.18632/oncotarget.16082	Shu J and Yu H and Li X and Zhang D and Liu X and Du H and Zhang J and Yang Z and Xie H and Li Z.	PubMed	English
Salivary IL-17A, IL-17F, and TNF- α Are Associated with Disease Advancement in Patients with Oral	2020	Journal of immunology research	10.1155/2020/3928504	Zielińska K and Karczmarek-Borowska B and Kwaśniak K and Czarnik-Kwaśniak J and Ludwin A and	PubMed	English

and Oropharyngeal Cancer.				Lewandowski B and Tabarkiewicz J.		
Identification and Functional Inference for Tumor-Associated Long Non-Coding RNA.	2019	IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics	10.18632/TCBB.2017.2687442	Shu J and Yu H and Li X and Zhang D and Liu X and Du H and Zhang J and Yang Z and Xie H and Li Z.	PubMed	English
Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review.	2011	Omics : a journal of integrative biology	10.1089/omi.2010.0134	Al-Tarawneh SK and Border MB and Dibble CF and Bencharit S.	PubMed	English
Discovery and Validation of Salivary Extracellular RNA Biomarkers for Noninvasive Detection of Gastric Cancer.	2018	2018	10.1373/clinchem.2018.290569	Li F and Yoshizawa JM and Kim KM and Kanjanapangka J and Grogan TR and Wang X and Elashoff DE and Ishikawa S and Chia D and Liao W and Akin D and Yan X and Lee MS and Choi R and Kim SM and Kang SY and Bae JM and Sohn TS and Lee JH and Choi MG and Min BH and Lee JH and Kim JJ and Kim Y and Kim S and Wong DTW.	PubMed	English
Possible proteomic biomarkers for the detection of pancreatic cancer in oral fluids.	2020	Scientific reports	10.1038/s41598-020-78922-x	Deutsch O and Haviv Y and Krief G and Keshet N and Westreich R and Stemmer SM and Zaks B and Navat	PubMed	English

				SP and Yanko R and Lahav O and Aframian DJ and Palmon A.		
Mutual information network-based support vector machine strategy identifies salivary biomarkers in gastric cancer.	2017	Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology	-	Xu YG and Cheng M and Zhang X and Sun SH and Bi WM.	PubMed	English
Differential Proteomic Analysis of Human Saliva using Tandem Mass Tags Quantification for Gastric Cancer Detection.	2016	Scientific reports	10.1038/srep22165	Xiao H and Zhang Y and Kim Y and Kim S and Kim JJ and Kim KM and Yoshizawa J and Fan LY and Cao CX and Wong DT..	PubMed	English
Identification of N- and O-linked glycans recognized by AAL in saliva of patients with atrophic gastritis and gastric cancer.	2018	Cancer biomarkers : section A of Disease markers	10.3233/CBM-171087	Shu J and Yu H and Du H and Zhang J and Zhang K and Li X and Xie H and Li Z	PubMed	English
A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 8 (neutrophil collagenase) using monoclonal antibodies.	1996	Clinica chimica acta	10.1016/0009-8981(95)06197-5	Matsuki H and Fujimoto N and Iwata K and Knäuper V and Okada Y and Hayakawa T.	PubMed	English
Sustained delivery of Her-2/neu antibody by TCPL delivery device	2003	Biomedical sciences instrumentation	-	Brinkley J and Copeland L and Streckfus C and	PubMed	English

using adult male rats as a model.				Tucci M and Benghuzzi H.		
[Immunohistological study of blood group antigens (Lea, Leb, X, Y) and CA19-9 (sialylated-Lea) in gastric cancers and normal gastric tissues].	1987	Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology	-	Tokumaru T and Sakamoto J and Watanabe T and Yamauchi N and Ito K and Ichihashi H and Nakazato H and Takagi H.	PubMed	Japanese
[Use of the carcinoembryonic antigen in the gastric juice for diagnosing pretumorous stomach diseases].	1885	Voprosy onkologii	-	Ivanov PK and Komarov IG.	PubMed	Russian
[Carcinoembryonic antigen content of human nontumorous tissues and biological fluids].	1982	Voprosy onkologii	-	Bobrov IuF and Gamaionova VB and Stefanenko IuF.	PubMed	Russian
The usefulness of microRNA in urine and saliva as a biomarker of gastroenterological cancer	2021	International Journal of Clinical Oncology	10.1007/s10147-021-01911-1	Hoshino, I.	Scopus	English
Salivary Microbiota for Gastric Cancer Prediction: An Exploratory Study	2021	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	10.3389/fcimb.2021.640309	Huang, K. and Gao, X. and Wu, L. and Yan, B. and Wang, Z. and Zhang, X. and Peng, L. and Yu, J. and Sun, G. and Yang, Y.	Scopus	English
Classification and prediction of gastric cancer from saliva diagnosis using	2021	Engineering Letters	-	Aslam, M.A. and Xue, C. and Liu, M. and Wang, K. and Cui, D.	Scopus	English

artificial neural network						
Needle stochastic sensors for on-site fast recognition and quantification of biomarkers for gastric cancer in biological samples	2020	New Journal of Chemistry	10.1039/d0nj03847d	Stefan-Van Staden, R.-I. and Ilie-Mihai, R.-M. and Pogacean, F. and Pruneanu, S.M.	Scopus	English
Simultaneous Determination of Carcinoembryonic Antigen (CEA), Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9), and Serum Protein p53 in Biological Samples with Protoporphyrin IX (PIX) Used for Recognition by Stochastic Microsensors	2020	Analytical Letters	10.1080/00032719.2020.1747480	Stefan-van Staden, R.-I. and Ilie-Mihai, R.-M. and Gurzu, S.	Scopus	English
Non-invasive early molecular detection of gastric cancers	2020	Cancers	10.3390/cancers12102880	Yamamoto, H. and Watanabe, Y. and Sato, Y. and Maehata, T. and Itoh, F.	Scopus	English
The power of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in liquid biopsies	2020	Cancer Drug Resistance	10.20517/cdr.2019.103	Quirico, L. and Orso, F.	Scopus	English
SVM based classification and prediction system	2020	Nano Biomedicine and Engineering	10.5101/nbe.v12i1.p1-13	Aslam, M.A. and Xue, C. and Wang, K. and Chen, Y. and	Scopus	English

for gastric cancer using dominant features of saliva				Zhang, A. and Cai, W. and Ma, L. and Yang, Y. and Sun, X. and Liu, M. and Pan, Y. and Munir, M.A. and Song, J. and Cui, D.		
Spontaneous implantation of gold nanoparticles on graphene oxide for salivary SERS sensing	2019	Analytical Methods	10.1039/c9ay01500k	Zhang, A. and Chang, J. and Chen, Y. and Huang, Z. and Alfranca, G. and Zhang, Q. and Cui, D.	Scopus	English
Analysis of extracellular vesicles in gastric juice from gastric cancer patients	2019	International Journal of Molecular Sciences	10.3390/ijms20040953	Kagota, S. and Taniguchi, K. and Lee, S.-W. and Ito, Y. and Kuranaga, Y. and Hashiguchi, Y. and Inomata, Y. and Imai, Y. and Tanaka, R. and Tashiro, K. and Kawai, M. and Akao, Y. and Uchiyama, K.	Scopus	English
Recent advances in gastric cancer early diagnosis	2019	World Journal of Gastroenterology	10.3748/wjg.v25.i17.2029	Necula, L. and Matei, L. and Dragu, D. and Neagu, A.I. and Mambet, C. and Nedeianu, S. and Bleotu, C. and Diaconu, C.C. and Chivu-Economescu, M.	Scopus	English
Salivary analysis based on surface enhanced Raman scattering sensors	2018	Journal of Biomedical Nanotechnology	10.1166/jbn.2018.2621	Chen, Y. and Cheng, S. and Zhang, A. and Song, J. and Chang, J. and Wang, K. and	Scopus	English

distinguishes early and advanced gastric cancer patients from healthy persons				Gao, G. and Zhang, Y. and Li, S. and Liu, H. and Alfranca, G. and Aslam, M.A. and Chu, B. and Wang, C. and Pan, F. and Ma, L. and De La Fuente, J.M. and Ni, J. and Cui, D.		
Hydrophilic probe in mesoporous pore for selective enrichment of endogenous glycopeptides in biological samples	2018	Analytica Chimica Acta	10.1016/j.aca.2018.04.030	Li, Y. and Deng, C. and Sun, N.	Scopus	English
Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus identifies variants and genes associated with gastric carcinoma and population structure	2017	Tumor Biology	10.1177/1010428317714195	Chandra Gupta, S. and Nandan Tripathi, Y.	Scopus	English
Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets	2017	International Journal of Cancer	10.1002/ijc.30546	Chandra Gupta, S. and Nandan Tripathi, Y.	Scopus	English
Extracellular RNAs: Development as biomarkers of human disease	2015	Journal of Extracellular Vesicles	10.3402/jev.v4.27495	Quinn, J.F. and Patel, T. and Wong, D. and Das, S. and Freedman, J.E. and Laurent, L.C. and Carter, B.S. and Hochberg, F. and Van Keuren-Jensen,	Scopus	English

				K. and Huentelman, M. and Spetzler, R. and Kalani, M.Y.S. and Arango, J. and Adelson, P.D. and Weiner, H.L. and Gandhi, R. and Goilav, B. and Putterman, C. and Saugstad, J.A.		
An application of ontology-based filtering method in discovery of saliva biomarkers for gastric cancer	2014	Proceedings - 2014 IEEE Workshop on Electronics, Computer and Applications, IWCECA 2014	10.1109/IWECA.2014.6845755	Quinn, J.F. and Patel, T. and Wong, D. and Das, S. and Freedman, J.E. and Laurent, L.C. and Carter, B.S. and Hochberg, F. and Van Keuren-Jensen, K. and Huentelman, M. and Spetzler, R. and Kalani, M.Y.S. and Arango, J. and Adelson, P.D. and Weiner, H.L. and Gandhi, R. and Goilav, B. and Putterman, C. and Saugstad, J.A.	Scopus	English
Proximal fluid proteomics for the discovery of digestive cancer biomarkers	2014	Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics	10.1016/j.bbapap.2013.10.011	Farina, A.	Scopus	English
Advances in proteomics of digestive juices for the diagnosis of	2012	World Chinese Journal of Digestology	-	Wan, Q.-S. and Zhang, K.-H.	Scopus	Chinese

digestive system malignancies						
Differential salivary proteome profile-based predictive model for discrimination between gastric cancer and chronic gastritis	2010	World Chinese Journal of Digestology	10.11569/wcjd.v18.i9.926	Zhang, X.-L. and Wang, J.-G. and Cao, M.-Q. and Wu, Z.-Z.	Scopus	Chinese
Preliminary study of salivary proteome on the diagnosis for discrimination of gastric cancer and chronic gastritis	2009	ITME2009 - Proceedings 2009 IEEE International Symposium on IT in Medicine and Education	10.1109/ITIME.2009.5236460	Wu, Z.-Z. and Wang, J.-G. and Zhang, X.-L. and Cao, M.-Q.	Scopus	English
Gastrointestinal fluids proteomics	2007	Proteomics - Clinical Applications	10.1002/prca.200700169	Tan, S. and Liang, C.R.M.Y. and Yeoh, K.G. and So, J. and Hew, C.L. and Chung, M.C.M.	Scopus	English
Nitric oxide and peroxydinitrite. The ugly, the uglier and the not so good: A personal view of recent controversies	1999	Free Radical Research	10.1080/10715769900301221	Halliwell, B. and Zhao, K. and Whiteman, M.	Scopus	English
Lymphoma associated antigen (LAA)--a unique biomarker for lymphomas.	1991	Indian journal of biochemistry &	-	Udayachander, M. and Meenakshi, A. and Sakthivel, R. and Sreenivasan, R. and Krishnan, R.H. and Padma, S.	Scopus	English
Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is	2020	Expert review of molecular diagnostics	10.1080/14737159.2020.1743686	Buzalaf, MAR and Ortiz, AD and Carvalho, TS and Fideles, SOM and Araujo, TT and	Web of science	English

there a need for more biomarkers?				Moraes, SM and Buzalaf, NR and Reis, FN and Buzalaf, Marilia Afonso Rabelo and Ortiz, Adriana de Cassia and Carvalho, Thamyris Souza and Fideles, Simone Ortiz Moura and Araujo, Tamara Teodoro and Moraes, Samanta Mascarenhas and Buzalaf, Nathalia Rabelo and Reis, Fernanda Navas.		
The roles of extracellular vesicles in gastric cancer development, microenvironment, anti-cancer drug resistance, and therapy	2019	Molecular cancer	10.1186/s12943-019-0967-5	Huang, TT and Song, CL and Zheng, L and Xia, LG and Li, Y and Zhou, YW and Huang, Tingting and Song, Chunli and Zheng, Lei and Xia, Ligang and Li, Yang and Zhou, Yiwen.	Web of science	English
Dysregulation of Mir-196b in Head and Neck Cancers Leads to Pleiotropic Effects in the Tumor Cells and Surrounding Stromal Fibroblasts	2017	Scientific reports	10.1038/s41598-017-18138-8	Alvarez-Teijeiro, S and Menendez, ST and Villaronga, MA and Rodrigo, JP and Manterola, L and de Villalain, L and de Vicente, JC and Alonso-Duran, L and Fernandez, MP and Lawrie, CH and Garcia-Pedrero, JM	Web of science	English

				and Alvarez-Teijeiro, Saul and Menendez, Sofia T. and Angeles Villaronga, M. and Rodrigo, Juan P. and Manterola, Lorea and de Villalain, Lucas and de Vicente, Juan C. and Alonso-Duran, Laura and Pilar Fernandez, M. and Lawrie, Charles H. and Garcia-Pedrero, Juana M.		
Salivary biomarkers for diagnosis of systemic diseases and malignant tumors. A systematic review	2020	Oral medicine oral pathology and oral surgery	10.4317/medoral.23355	Meleti, M and Cassi, D and Vescovi, P and Setti, G and Pertinhez, TA and Pezzi, ME and Meleti, Marco and Cassi, Diana and Vescovi, Paolo and Setti, Giacomo and Pertinhez, Thelma A. and Pezzi, Margherita Eleonora.	Web of science	English
Circular RNAs as Biomarkers for Cancer	2018	Circular RNAs: biogenesis and functions	10.1007/978-981-13-1426-1_14	Xia, L and Song, MY and Sun, MX and Wang, F and Yang, CQ and Xia, Lu and Song, Meiyi and Sun, Mengxue and Wang, Fei and Yang, Changqing	Web of science	English

Circulating exosomes and exosomal microRNAs as biomarkers in gastrointestinal cancer	2017	Cáncer gene therapy	10.1038/cgt.2016.77	Shoda, K and Saito, R and Maruyama, S and Furuya, S and Akaike, H and Kawaguchi, Y and Amemiya, H and Kawaida, H and Sudo, M and Inoue, S and Kono, H and Ichikawa, D and Shoda, Katsutoshi and Saito, Ryo and Maruyama, Suguru and Furuya, Shinji and Akaike, Hidenori and Kawaguchi, Yoshihiko and Amemiya, Hidetake and Kawaida, Hiromichi and Sudo, Makoto and Inoue, Shingo and Kono, Hiroshi and Ichikawa, Daisuke.	Web of science	English
Liquid biopsy as a perioperative biomarker of digestive tract cancers: review of the literature	2021	Surgery today	10.1007/s00595-020-02148-7	Shoda, K and Saito, R and Maruyama, S and Furuya, S and Akaike, H and Kawaguchi, Y and Amemiya, H and Kawaida, H and Sudo, M and Inoue, S and Kono, H and Ichikawa, D and Shoda, Katsutoshi and Saito, Ryo and Maruyama, Suguru	Web of science	English

				and Furuya, Shinji and Akaike, Hidenori and Kawaguchi, Yoshihiko and Amemiya, Hidetake and Kawaida, Hiromichi and Sudo, Makoto and Inoue, Shingo and Kono, Hiroshi and Ichikawa, Daisuke.		
The functional roles of exosomes-derived long non-coding RNA in human cancer	2019	Cancer biology & therapy	10.1080/15384047.2018.1564562	Chen, FY and Wang, N and Tan, HY and Guo, W and Zhang, C and Feng, YB and Chen, Feiyu and Wang, Ning and Tan, Hor-Yue and Guo, Wei and Zhang, Cheng and Feng, Yibin.	Web of science	English
Extracellular Vesicles as a Novel Liquid Biopsy-Based Diagnosis for the Central Nervous System, Head and Neck, Lung, and Gastrointestinal Cancers: Current and Future Perspectives	2021	Cancers	10.3390/cancers13112792	Testa, A and Venturelli, E and Brizzi, MF and Testa, Anna and Venturelli, Emilio and Brizzi, Maria Felice	Web of science	English
Implementing liquid biopsies into clinical decision making for	2017	Oncotarget	10.18632/oncotarget.17397	Quandt, D and Zucht, HD and Amann, A and Wulf-Goldenberg,	Web of science	English

cancer immunotherapy				<p>A and Borrebaeck, C and Cannarile, M and Lambrechts, D and Oberacher, H and Garrett, J and Nayak, T and Kazinski, M and Massie, C and Schwarzenbach, H and Maio, M and Prins, R and Wendik, B and Hockett, R and Enderle, D and Noerholm, M and Hendriks, H and Zwierzina, H and Seliger, B and Quandt, Dagmar and Zucht, Hans Dieter and Amann, Arno and Wulf-Goldenberg, Anne and Borrebaeck, Carl and Cannarile, Michael and Lambrechts, Diether and Oberacher, Herbert and Garrett, James and Nayak, Tapan and Kazinski, Michael and Massie, Charles and Schwarzenbach, Heidi and Maio, Michele and Prins, Robert and Wendik, Bjoern and Hockett,</p>		
----------------------	--	--	--	--	--	--

				Richard and Enderle, Daniel and Noerholm, Mikkell and Hendriks, Hans and Zwierzina, Heinz and Seliger, Barbara		
--	--	--	--	--	--	--

Tabla S2. Artículos excluidos luego del análisis título/resumen

Title	Exclusion reason
Identification and Functional Inference for Tumor-Associated Long Non-Coding RNA.	Narrative review
The usefulness of microRNA in urine and saliva as a biomarker of gastroenterological cancer	Narrative review
Non-invasive early molecular detection of gastric cancers	Narrative review
The power of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in liquid biopsies	Narrative review
Recent advances in gastric cancer early diagnosis	Narrative review
Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets	Narrative review
Extracellular RNAs: Development as biomarkers of human disease	Narrative review

Proximal fluid proteomics for the discovery of digestive cancer biomarkers	Narrative review
Gastrointestinal fluids proteomics	Narrative review
Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers?	Narrative review
The roles of extracellular vesicles in gastric cancer development, microenvironment, anti-cancer drug resistance, and therapy	Narrative review
Circular RNAs as Biomarkers for Cancer	Narrative review
Circulating exosomes and exosomal microRNAs as biomarkers in gastrointestinal cancer	Narrative review
Liquid biopsy as a perioperative biomarker of digestive tract cancers: review of the literature	Narrative review
The functional roles of exosomes-derived long non-coding RNA in human cancer	Narrative review
Extracellular Vesicles as a Novel Liquid Biopsy-Based Diagnosis for the Central Nervous System, Head and Neck, Lung, and Gastrointestinal Cancers: Current and Future Perspectives	Narrative review
Implementing liquid biopsies into clinical decision making for cancer immunotherapy	Narrative review
Salivary MicroRNA for Diagnosis of Cancer and Systemic Diseases: A Systematic Review.	Systematic review

Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review.	Systematic review
Salivary biomarkers for diagnosis of systemic diseases and malignant tumors. A systematic review	Systematic review
Long Noncoding RNAs as Novel Biomarkers Have a Promising Future in Cancer Diagnostics.	Incorrect study desingn
Hydrophilic probe in mesoporous pore for selective enrichment of endogenous glycopeptides in biological samples	Incorrect study desingn
Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus identifies variants and genes associated with gastric carcinoma and population structure	Incorrect study desingn
A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 8 (neutrophil collagenase) using monoclonal antibodies.	Incorrect study desingn
Analysis of extracellular vesicles in gastric juice from gastric cancer patients	Incorrect study desingn
Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good: A personal view of recent controversies	Incorrect study desingn
Salivary IL-17A, IL-17F, and TNF- α Are Associated with Disease Advancement in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer.	Wrong outcome
Possible proteomic biomarkers for the detection of pancreatic cancer in oral fluids.	Wrong outcome
Sustained delivery of Her-2/neu antibody by TCPL delivery device using adult male rats as a model.	Wrong outcome

Lymphoma associated antigen (LAA)--a unique biomarker for lymphomas.	Wrong outcome.
Dysregulation of Mir-196b in Head and Neck Cancers Leads to Pleiotropic Effects in the Tumor Cells and Surrounding Stromal Fibroblasts	Wrong outcome
[Immunohistological study of blood group antigens (Lea, Leb, X, Y) and CA19-9 (sialylated-Lea) in gastric cancers and normal gastric tissues].	Wrong language
[Use of the carcinoembryonic antigen in the gastric juice for diagnosing pretumorous stomach diseases].	Wrong language
[Carcinoembryonic antigen content of human nontumorous tissues and biological fluids].	Wrong language
Advances in proteomics of digestive juices for the diagnosis of digestive system malignancies	Wrong language
Differential salivary proteome profile-based predictive model for discrimination between gastric cancer and chronic gastritis	Wrong language
Identification of N- and O-linked glycans recognized by AAL in saliva of patients with atrophic gastritis and gastric cancer.	No measurements of diagnostic capacity
Needle stochastic sensors for on-site fast recognition and quantification of biomarkers for gastric cancer in biological samples	No measurements of diagnostic capacity
Simultaneous Determination of Carcinoembryonic Antigen (CEA), Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9), and Serum Protein p53 in Biological Samples with Protoporphyrin IX (PIX) Used for Recognition by Stochastic Microsensors	No measurements of diagnostic capacity
Spontaneous implantation of gold nanoparticles on graphene oxide for salivary SERS sensing	No measurements of diagnostic capacity

Salivary IL-17A, IL-17F, and TNF- α Are Associated with Disease Advancement in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer.	Preliminar estudy
Salivary IL-17A, IL-17F, and TNF- α Are Associated with Disease Advancement in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer.	Conference presentation

Tabla S3. Artículos excluidos luego del análisis a texto completo.

Title	Exclusion reason
Evaluation of predictive role of carcinoembryonic antigen and salivary mRNA biomarkers in gastric cancer detection.	The validation phase is performed on combined fluids (blood and saliva). (blood and saliva).
Mutual information network-based support vector machine strategy identifies salivary biomarkers in gastric cancer.	Discovery phase without independent validation.
Salivary Microbiota for Gastric Cancer Prediction: An Exploratory Study	Discovery phase without independent validation.
Classification and prediction of gastric cancer from saliva diagnosis using artificial neural network	Discovery phase without independent validation.
SVM based classification and prediction system for gastric cancer using dominant features of saliva	Discovery phase without independent validation.
Salivary analysis based on surface enhanced Raman scattering sensors distinguishes early and advanced gastric cancer patients from healthy persons	Discovery phase without independent validation.

Tabla S4. Resumen QUADAS-2. Preguntas para calificación de riesgo de sesgo y aplicabilidad.

Domain	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing
Description	Describe methods of patient selection: Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):	Describe the index test and how it was conducted and interpreted:	Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:	Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram): Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:
Signalling questions(yes/no/unclear)	Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?
	Was a case-control design avoided?	If a threshold was used, was it pre-specified?	Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Did all patients receive a reference standard?
	Did the study avoid inappropriate exclusions?			Did all patients receive the same reference standard?
Risk of bias: High/low/unclear	Could the selection of patients have introduced bias?	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	Could the patient flow have introduced bias?
Concerns regarding applicability: High/low/unclear	Are there concerns that the included patients do not match the review question?	Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	