



INTERLEUCINA-6 COMO BIOMARCADOR SALIVAL PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER ORAL EN ADULTOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

INTERLEUKIN-6 AS A SALIVARY BIOMARKER FOR EARLY DETECTION OF ORAL CANCER IN ADULTS: SYSTEMATIC REVIEW

Nathaly Elizabeth Guamán Congo¹, Carem Franscelys Prieto Fuenmayor²

{nathaly.guaman.29@est.ucacue.edu.ec¹, carem.prieto@ucacue.edu.ec²}

Fecha de recepción: 16/12/2025 / Fecha de aceptación: 08/03/2026 / Fecha de publicación: 10/03/2026

RESUMEN: Detectar el cáncer oral en las etapas iniciales es esencial para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad asociada. En este contexto, la interleucina-6 (IL-6) salival ha surgido como un biomarcador potencialmente útil debido a su papel en los procesos inflamatorios y tumorales. Evaluar la Interleucina-6 (IL-6) como biomarcador salival para el diagnóstico precoz del cáncer oral. Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA 2020 y se registró en la base de datos PROSPERO (ID: CRD42025629346). La pregunta de investigación se estructuró utilizando el marco PIRD para evaluar la precisión diagnóstica de la IL-6 salival en la detección precoz del cáncer oral en adultos. Para la búsqueda de los artículos a usar, se consultó las bases digitales PubMed, Scopus y ProQuest, se utilizó términos MeSH y palabras claves sobre la IL-6, saliva, biomarcadores y cáncer oral. Se incluyeron estudios originales publicados en inglés y español durante los últimos 11 años que evaluaban los niveles de la IL-6 en saliva para la detección del cáncer oral. Dos revisores de manera independiente realizaron la extracción de datos y la evaluación de la calidad, utilizando la herramienta QUADAS-2. De 1011 registros que se obtuvieron en la búsqueda, ocho estudios cumplieron con los criterios de inclusión. Dichos estudios utilizaron ELISA tipo sándwich y ensayos multiplex basados en Luminex para la medición de la IL-6 salival. La sensibilidad reportada se situó entre el 63% y 100%, y la especificidad entre 70,83% y 100% y el área bajo la curva (AUC) entre 0,8 y 1,0, reflejando un buen rendimiento diagnóstico. Los estudios encontrados en su totalidad se hallaban indexados en PubMed y son de tipo caso-control. La IL-6 en la saliva ha sido identificada como un biomarcador con notable potencial diagnóstico para la detección precoz del cáncer oral, con resultados consistentes en diferentes técnicas analíticas. Su accesibilidad y naturaleza no invasiva la posiciona como un biomarcador prometedor, especialmente en entornos con recursos limitados. No obstante, se requieren investigaciones multicéntricas adicionales, con mayores tamaños de muestra y metodologías

¹Universidad Católica de Cuenca UCACUE, Cuenca – Ecuador, <https://orcid.org/0009-0006-8107-0626>.

²Universidad Católica de Cuenca UCACUE, Cuenca – Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>.



estandarizadas para confirmar su utilidad clínica para incorporarla en protocolos rutinario de cribado.

Palabras clave: Interleucina 6; IL-6, biomarcador, saliva, cáncer oral, neoplasia oral, carcinoma de células escamosas, carcinomas de células escamosas

ABSTRACT: Detecting oral cancer in its early stages is essential for improving prognosis and reducing associated mortality. In this context, salivary interleukin-6 (IL-6) has emerged as a potentially useful biomarker due to its role in inflammatory and tumor processes. To evaluate interleukin-6 (IL-6) as a salivary biomarker for the early diagnosis of oral cancer. A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines and registered in the PROSPERO database (ID: CRD42025629346). The research question was structured using the PIRD framework to evaluate the diagnostic accuracy of salivary IL-6 in the early detection of oral cancer in adults. The PubMed, Scopus, and ProQuest digital databases were consulted for the search, using MeSH terms and keywords on IL-6, saliva, biomarkers, and oral cancer. Original studies published in English and Spanish during the last 11 years that evaluated IL-6 levels in saliva for the detection of oral cancer were included. Two reviewers independently performed data extraction and quality assessment using the QUADAS-2 tool. Of the 1,011 records obtained in the search, eight studies met the inclusion criteria. These studies used sandwich ELISA and Luminex-based multiplex assays to measure salivary IL-6. The reported sensitivity ranged from 63% to 100%, specificity from 70.83% to 100%, and the area under the curve (AUC) from 0.8 to 1.0, reflecting good diagnostic performance. All of the studies found were indexed in PubMed and were case-control studies. Salivary IL-6 has been identified as a biomarker with remarkable diagnostic potential for the early detection of oral cancer, with consistent results across different analytical techniques. Its accessibility and non-invasive nature position it as a promising biomarker, especially in resource-limited settings. However, additional multicenter research with larger sample sizes and standardized methodologies is required to confirm its clinical utility for incorporation into routine screening protocols.

Keywords: Interleukin 6, IL-6, Biomarker, saliva, oral cancer, oral neoplasia, squamous cell carcinoma, squamous cell carcinomas

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral representa un problema creciente de salud pública y se encuentra entre los quince tipos de cáncer con mayor frecuencia reportados a nivel mundial (1-3). Según estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el proyecto GLOBOCAN 2022 de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), se registraron alrededor de 390,000 casos nuevos cada año, con mayor carga en Asia (66.3%), seguida de Europa (15.9%) y América Latina y el Caribe (5%) (1-3). Aunque históricamente los hombres presentan una incidencia mayor de cáncer oral que las mujeres, en los últimos años se ha



observado un incremento progresivo en las mujeres, relacionado principalmente al consumo de tabaco (4).

La aparición del cáncer oral está influenciada por diversos factores de riesgo, entre ellos el consumo de tabaco constituye uno de los determinantes más relevantes. El consumo de tabaco, ya sea fumado (como cigarrillos) o mascado (como tabaco sin humo / tabaco de masticar), incrementa significativamente el riesgo de cáncer oral. Además, el consumo de alcohol aumentando el riesgo de forma sinérgica (5,6). Asimismo, la infección por el virus del papiloma humano (VPH), especialmente el genotipo VPH-16, surge como un factor de riesgo significativo, sobre todo en pacientes más jóvenes y no fumadores (7). Otros factores que contribuyen a la patogénesis son una higiene oral deficiente, periodontitis crónica, dietas bajas en antioxidantes, así como, el consumo de nuez de betel en regiones del sur de Asia (8,9). Los diferentes patrones epidemiológicos ponen en manifiesto la búsqueda de nuevas estrategias de prevención y tamizaje ajustándose a los diferentes perfiles de riesgo de cada grupo población.

Desde el punto de vista a nivel clínico el 90% de los casos de cánceres corresponde a neoplasias malignas, caracterizado por un inicio poco evidente y una rápida progresión, con potencial metastásico (10,11). La detección temprana es decisiva para el pronóstico: mientras la supervivencia global a cinco años se aproxima al 40%, en estadios iniciales (I–II) puede alcanzar hasta el 80% (11). No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes son diagnosticados en fases avanzadas (III–IV), lo que disminuye significativamente la supervivencia (11).

El retraso diagnóstico se da por múltiples factores, entre ellos la demora de los pacientes en buscar atención médica y la falta de sospecha clínica en las evaluaciones iniciales, lo que conlleva a diagnósticos tardíos y tratamientos menos efectivos (12,13). Si bien la biopsia histopatológica es considerada como el estándar de oro para el diagnóstico del cáncer oral, su carácter invasivo, costo elevado y la necesita de personal capacitado para su realización, limita su uso para aplicaciones en programas de tamizaje poblacional (14). La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) aportan información que permite valorar la extensión tumoral y el compromiso ganglionar, pero resultan costosos y poco accesibles para cribados poblacionales (15,16).

En este contexto, los biomarcadores salivales han generado interés como herramientas diagnósticas para la detección precoz del cáncer oral. La saliva ofrece ventajas prácticas y relevantes, debido a su fácil obtención, bajo costo y su potencial para reflejar alteraciones moleculares locales y sistémicas (17,18). No obstante, la utilidad clínica de los biomarcadores salivales depende sobre todo de la estandarización de los procedimientos preanalíticos y analíticos, aspectos que aun presentan variabilidad entre estudios (18).

Entre las citoquinas estudiadas, la interleucina-6 (IL-6) ha sido objeto de especial atención debido a su participación en procesos clave de carcinogénesis, incluyendo a la inflamación crónica, angiogénesis y proliferación celular (19). Diversas investigaciones han reportado



concentraciones elevadas de la IL-6 en saliva en pacientes que presentan cáncer oral en comparación de controles sano (18, 19).

No obstante, a pesar de los hallazgos preliminares, aún persisten dudas respecto a la validez clínica de IL-6 como biomarcador salival específico para cáncer oral. Por ello, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica de la IL-6 en saliva en la detección precoz del cáncer oral, analizando su sensibilidad, especificidad y área bajo la curva, con el fin de determinar su utilidad como una herramienta de apoyo para el tamizaje y diagnóstico temprano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo los criterios establecidos por PRISMA 2020 (20), para guiar el proceso de revisión. Este estudio fue registrado en la plataforma PRÓSPERO donde se obtuvo el número de identificación CRD42025629346.

La pregunta de investigación se formuló utilizando la estrategia PIRD, adecuada para evaluar la efectividad de una prueba de diagnóstico en términos de sensibilidad y especificidad. La estrategia PIRD se describe a continuación: Población: Adultos. Test Índice: Niveles de interleucina-6 en saliva. Test de Referencia: diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer oral y la biopsia. Diagnóstico de Interés: Detección precoz del cáncer oral. Con base en esta estrategia, la pregunta formulada fue: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los niveles de interleucina-6 en saliva comparado con el diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer oral y la biopsia para la detección precoz del cáncer oral en adultos?

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**

Artículos en inglés y español; artículos que reporten datos cuantitativos sobre la sensibilidad y especificidad, o análisis de curvas ROC de la IL-6 como biomarcador salival versus la biopsia para el diagnóstico del cáncer oral; estudios realizados en adultos (mayores de 18 años) diagnosticados con cáncer oral o en riesgo de cáncer oral; artículos originales, de pruebas diagnósticas, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohorte y casos y controles; artículos publicados en los últimos 11 años

- **Criterios de exclusión**

Revisiones Sistemáticas y Revisiones Bibliográficas, Artículos de notas tecnológicas; estudios en animales.



Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda se utilizaron las bases de datos PubMed, Scopus y ProQuest. Se emplearon términos como "Interleukin 6", "IL6", "IL-6", "Biomarker", "Biologic Marker", "Saliva", "Salivary", "Oral cancer", "Mouth Neoplasm", "Oral Neoplasm", "Squamous cell carcinoma" y "Squamous Cell Carcinomas". En la tabla 1 se presenta la sentencia de búsqueda utilizada para cada una de las bases de datos.

Tabla 1. Sentencias de búsquedas usadas en las diferentes bases de datos.

Base de datos	Sentencia de búsqueda	Fecha de búsqueda
PubMed	(Interleukin 6 or IL6 or IL-6) and (Biomarker) and (Saliva or Salivary) and (Oral cancer or Oral Neoplasm or squamous cell carcinoma)	15 de diciembre del 2024 a las 13:59 pm
Scopus	(Interleukin 6 OR il6) AND (biomarker) AND (saliva OR salivary) AND (oral AND cancer OR oral AND neoplasm OR squamous AND cell AND carcinoma)	15 de diciembre del 2024 a las 12:47 pm
ProQuest	(IL-6) and (Biomarker) and (Saliva or Salivary) and (Oral Neoplasm) and (Squamous Cell Carcinomas)	15 de diciembre del 2024 a las 13:53 pm

Análisis de la información

Los artículos seleccionados a partir de la estrategia de búsqueda fueron importados a la plataforma Rayyan, herramienta que facilita la organización de los estudios y el proceso de selección de los mismo. En una primera fase, se identificaron y eliminaron los artículos duplicados.

Subsiguientemente, se llevó a cabo una lectura inicial de títulos y resúmenes de los artículos, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Este proceso permitió descartar aquellos artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión.

En una segunda fase, los artículos incluidos fueron evaluados a texto completo, verificando el cumplimiento de los criterios de inclusión y la pertinencia de los datos reportados.

Finalmente, los artículos que cumplieron con todos los criterios establecidos fueron seleccionados para el análisis final. La información relevante fue extraída y tabulada, permitiendo comparar las técnicas empleada y los parámetros de presión diagnóstica de la IL -6 salival. Esto facilitó la síntesis de la evidencia disponible y la interpretación de los resultados en relación al objetivo del estudio.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos durante el proceso de selección de artículos se presentan mediante el flujograma PRISMA 2020 (15), el cual describe detalladamente cada una de las etapas del proceso. En la primera fase, se identificaron un total de 1011 registros provenientes de tres bases de datos. De los cuales, fueron excluidos 214 que estaban duplicados. Después de aplicar los criterios de selección se identificaron 36 artículos como potenciales fuentes de información. Finalmente, ocho 8 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incorporados en la revisión.

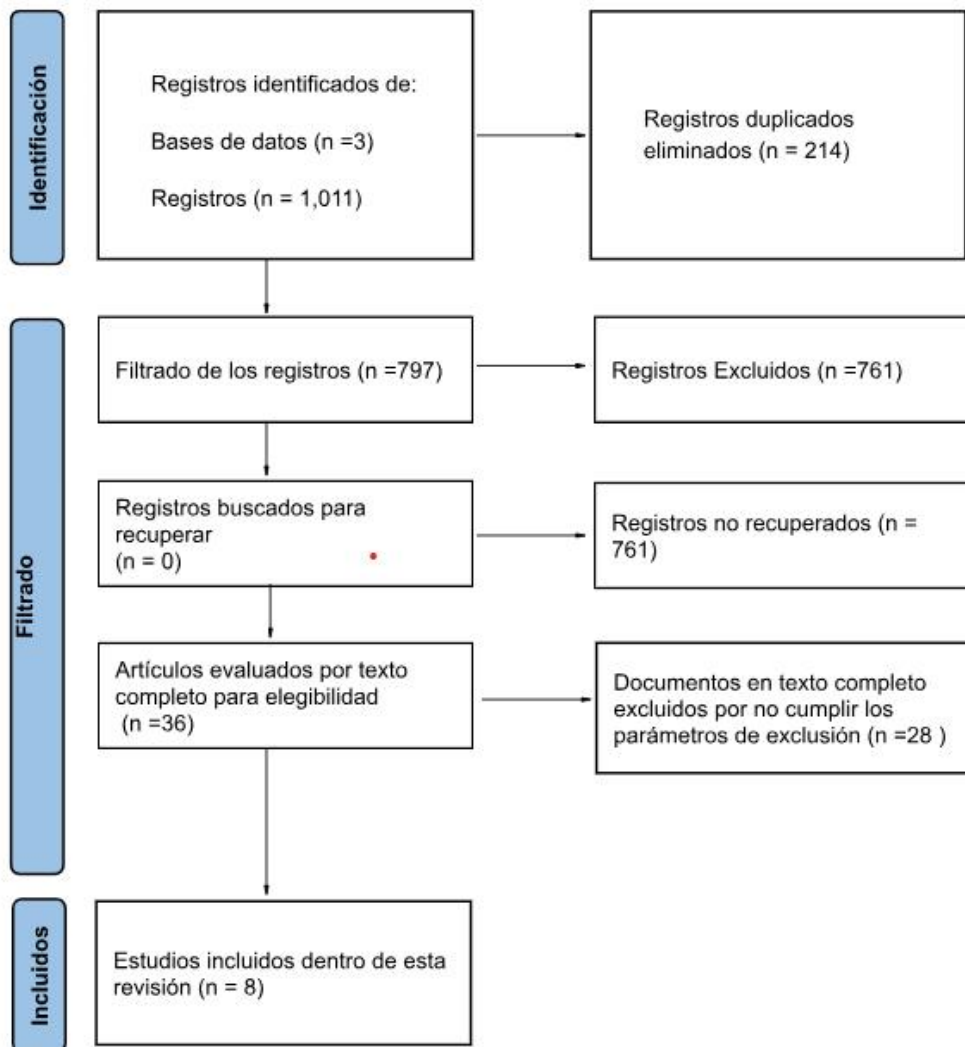


Figura 1. Metodología de identificación PRISMA usada para la identificación, selección y clasificación de estudios realizados.



Análisis de sesgo

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se utilizó la herramienta QUADAS-2, la cual me permitió identificar el riesgo de sesgo en cuatro dominios: selección de pacientes, prueba índice, estándar de referencia, y flujo y tiempo. Como análisis general de este estudio, se observó que en los ocho estudios analizados por QUADAS-2, el riesgo es bajo en la mayoría de los dominios evaluados, aunque dos estudios mostraron algunas preocupaciones en el dominio de selección de pacientes. Estos hallazgos indican una adecuada calidad metodológica global, aunque ciertos aspectos deben considerarse al interpretar la solidez de los resultados (Figura 2).



Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo mediante QUADAS-2 usando la herramienta "robvis" (21).

La tabla 2 resumen las características de los ocho estudios que analizaron la interleucina-6 (IL-6) como un biomarcador salival para el diagnóstico precoz del cáncer oral. Los artículos encontrados fueron publicados, en revistas indexadas en la base de datos de PUBMED entre los años 2018 y 2024, las cuales pertenecen a cuartiles Q1 a Q3. La mayoría de los estudios son de tipo casos-controles, lo que permite comparar los niveles salivales de IL-6 entre pacientes con cáncer y controles sanos.

En relación a las técnicas usadas en los estudios, La más utilizada fue ELISA tipo sándwich, presentando un rendimiento diagnostico bueno. En este contexto, Márton et al. reportaron una



sensibilidad del 94,5% y una especificidad del 81,9% (22). De manera similar, los ensayos multiplex también demostraron precisión aceptable, como el estudio de Lee et al., que reportó una sensibilidad del 82,93% y especificidad del 70,83% (23).

Entre los estudios analizados, la sensibilidad de la IL-6 como biomarcador salival varía significativamente, con rangos que oscilaron entre el 63% y el 100%. La mayor sensibilidad reportada del 100% fue de Ghalwash et al. (2025) (24), mientras que el valor más bajo de 63% fue reportado en el estudio Horváth et al. (2018) (25). De igual forma la especificidad presenta fluctuaciones, con valores que van desde el 70.83% hasta el 100%, dependiendo del diseño del estudio y la técnica utilizada.

Se examinó la precisión diagnóstica a través del análisis de curvas ROC, con valores del área bajo la curva (AUC) comprendidas entre 0.8 y 1.0. Un AUC de 1.0, como el reportado por Ghalwash et al. (24), indica una precisión diagnóstica perfecta, sin embargo, otros estudios, como el de Piyarathne et al. (26), revelan un AUC de 0.8, lo que sugiere una capacidad diagnóstica considerada buena.

**Tabla 2 .Sensibilidad ,Especificidad y Área Bajo la Curva (AUC) de la IL-6 como Biomarcador Salival en Estudios de Detección de Cáncer Oral.**

Autor y año	Título	Nombre de la Revista	Base de datos	Cuartil de la revista	Tipo de estudio	Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva (AUC)
Piyarathne et al., (26)	Salivary Interleukin Levels in Oral Squamous Cell Carcinoma and Oral Epithelial Dysplasia: Findings from a Sri Lankan Study	Cancers	PUBMED	Q1	Estudio de caso-control	ELISA tipo sándwich	La sensibilidad de IL-6 para diferenciar el carcinoma de células escamosas orales (OSCC) de los controles sanos fue de 75.6%. En de OED, la especificidad comparación entre OSCC fue del 90%.	La especificidad de IL-6 para diferenciar OSCC de los controles sanos fue de 96.6%. En de OED, la especificidad comparación entre OSCC fue del 90%.	0.8
Márton et al., (22)	Salivary IL-6 mRNA is a Robust Biomarker in Oral Squamous Cell Carcinoma	Journal of Clinical Medicine	PUBMED	Q1	Estudio de casos y controles	ELISA tipo sándwich	La sensibilidad de IL-6 para detectar el carcinoma de células escamosas orales (OSCC) y personas sanas fue del 81.9%.	La especificidad de IL-6 para diferenciar entre personas con OSCC y personas sanas fue del 94.5%.	0,9379
Lee et al., (23)	Evaluation of saliva and plasma cytokine biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma	International journal of oral and maxillofacial surgery	PUBMED	Q2	Estudio de casos y controles	Ensayo multiplex basado en cuentas de Luminex para analizar las muestras de saliva y plasma	La sensibilidad de IL-6 en saliva para detectar el carcinoma de células escamosas orales (OSCC) de los controles sanos fue del 82.93%.	La especificidad de IL-6 en saliva para diferenciar entre personas con OSCC y personas sanas fue del 70.83%.	0,823



Oshin et al., (27)	Salivary and Serum Interleukin-6: A Credible Marker for Predicting Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Cureus part of Springer Nature	PUBMED	Q3	Estudio de casos y controles	ELISA tipo sándwich	La sensibilidad de IL-6 en saliva para detectar el carcinoma de células escamosas orales (OSCC) y personas sanas fue del 86%. La especificidad de IL-6 en saliva para diferenciar entre personas con OSCC y personas sanas fue del 93%.
Chundru et al., (28)	Evaluation of salivary biomarker interleukin-6 in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders – A comparative cross-sectional South Indian study	Journal of oral and maxillofacial pathology	PUBMED	Q3	Estudio transversal comparativo	ELISA tipo sándwich	La sensibilidad de IL-6 en saliva para detectar el carcinoma de células escamosas orales (OSCC) y personas sanas fue del 71%. La especificidad de IL-6 en saliva para diferenciar entre personas con OSCC y personas sanas fue del 100%.
Dikova et al., (29)	Potential Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma	Journal of Clinical Medicine	PUBMED	Q1	Estudio de casos y controles.	Ensayo multiplex basado en cuentas de Luminex	La sensibilidad de IL-6 en saliva para detectar el carcinoma de células escamosas orales (OSCC) y personas sanas fue del 81.82%. La especificidad de IL-6 en saliva para diferenciar entre personas con OSCC y personas sanas fue del 96%.



Horváth et al., Oral Health May (25)	Affect the Performance of mRNA-Based Saliva Biomarkers for Oral Squamous Cell Cancer	Pathology oncology research	PUBMED	Q3	Estudio de casos y controles.	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qPCR)	La sensibilidad de IL-6 enLa especificidad de IL-6 0,870 saliva para detectar el en saliva para carcinoma de células diferenciar entre escamosas orales (OSCC) personas con OSCC y y personas sanas fue del personas sanas fue del 63%. 90%.
Ghalwash et al., (24)	Validation of salivary proteomic biomarkers for early detection of oral cancer in the Egyptian population	Future Science OA	PUBMED	Q2	Estudio de casos y controles.	ELISA tipo sándwich	La sensibilidad de IL-6 enLa especificidad de IL-6 1,00 saliva para detectar el en saliva para carcinoma de células diferenciar entre escamosas orales (OSCC) personas con OSCC y fue del 100% cuando se personas sanas fue del comparó con el grupo100% cuando se de control. comparó con el grupo de control.



DISCUSIÓN

Los resultados de la presente revisión sistemática evidencian el potencial de la interleucina-6 (IL-6) como biomarcador salival en el diagnóstico precoz del cáncer oral. En los estudios incluidos, los valores de sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva (AUC) se encuentran dentro de rangos moderados a elevados, esto respalda su posible utilidad como biomarcador salival en determinados contextos clínicos específicos (30,31).

Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la IL-6 no fue completamente uniforme entre los estudios que se incluyeron (22 -29). Esta variabilidad puede atribuirse, en primer lugar, a las diferencias metodológicas. La mayoría de los estudios incluidos son de tipo caso-control, que, a pesar de permitir la comparación directa entre los pacientes con cáncer oral y los pacientes sanos, tienden a sobreestimar la precisión diagnóstica en comparación con estudios prospectivos o poblacionales (22-29). Asimismo, las discrepancias en los criterios de inclusión, el tamaño de la muestra y las características clínicas de las poblaciones analizadas (22 -29) explican la variabilidad vista en los valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) entre los estudios incluidos.

Considerando estas variaciones metodológicas y su rendimiento, es importante comparar la precisión diagnóstica de la IL-6 con otros biomarcadores salivales propuestos para el diagnóstico del cáncer oral. Shaw et al (32) reportaron que los biomarcadores basados en mRNA y miRNA los cuales presentan una mayor precisión diagnóstica con una sensibilidad y especificidad elevada (AUC > 0,95), sin embargo, estos resultados se obtienen mediante técnicas en PCR, las cuales presentan mayor complejidad técnica, costos elevados y requerimientos de infraestructura especializada. Por otra parte, otras citoquinas como la IL-1 β e IL-8 presentaron un rendimiento limitado cuando se evaluó mediante técnicas de ELISA, con sensibilidades inferiores al 55% y con valores del AUC por debajo del 0,65 (32).

En este contexto, la IL-6 analizada con técnicas basadas en ELISA, demostró un comportamiento relativamente estable en los estudios analizados, además se presentó como una alternativa más accesible en comparación a las técnicas moleculares. Esta característica permite considerar a la IL-6 como una alternativa en aplicaciones clínicas, cuando los recursos son limitados. Sahibzada et al. (33) coincide con el comportamiento mencionado, pues destaca la aplicabilidad diagnóstica de IL-6 en el cáncer oral en comparación con otras citoquinas como IL-8 y TNF- α (33). De igual manera, Chiamulera et al. (34) evidenciaron que los niveles de IL-6 eran más altos en pacientes con cáncer oral en comparación con controles sanos y con individuos que presentaban trastornos potencialmente malignos orales (OPMD).

De forma complementaria, Ferrari et al. (35) demostraron que la IL-6 es un marcador de progresión tumoral, ya que permite correlacionar el estadio clínico del paciente con el grado de histología del tumor, además de sobre expresarse en el cáncer oral.



Cabe destacar que el rendimiento diagnóstico de la IL-6, aumenta de manera significativa cuando se integra a paneles multimarcadores junto con otras citoquinas o biomarcadores moleculares, como IL-8, TNF- α , IL-1 β , MMP-9 o CYFRA 21-1 (36–38). La combinación de estos marcadores mejora el desempeño de los biomarcadores individuales ya que incrementa el área bajo la curva (AUC) y la capacidad discriminativa entre mucosa sana, OPMD y OSCC (36–38).

De forma independiente al uso de paneles multimarcadores, diversos estudios han señalado que la IL-6 aporta información relevante sobre los cambios moleculares asociados a la progresión de las lesiones orales en el cáncer (39). Ya que, se ha documentado un incremento de sus niveles desde mucosa sana hacia OPMD y posterior OSCC, sugiriendo que la IL-6 podría contribuir a la identificación de lesiones de mayor riesgo, además de apoyar en la toma de decisiones clínicas como la indicación de una biopsia (39,40)

En este punto, resulta importante comparar el comportamiento de la IL-6 salival y sérica, ya que ambos ofrecen información complementaria, pero no equivalente (40). Mientras la IL-6 sérica se asocia con procesos inflamatorios sistémicos, la IL-6 salival parece reflejar de forma más directa los cambios inflamatorios y moleculares que ocurren a nivel de la cavidad oral, en estrecha relación del microambiente tumoral (40). Además, la saliva ofrece ventajas como tamizajes y el seguimiento, ya que su obtención es sencilla, no invasiva y de bajo costo. Por lo que es importante mencionar que los valores obtenidos en saliva y suero no siempre se corresponden de manera directa, es decir cada uno reflejan un aspecto distinto del proceso patológico. Por esta razón, los niveles de IL-6 deben interpretarse dependiendo del tipo de muestra analizada y el objetivo clínico a estudiar evitando comparaciones directas entre ambos (41,42).

Un aspecto importante identificado en la literatura es la variabilidad preanalítica. Factores como el horario de recolección, el tipo de saliva utilizada, la presencia de inflamación oral, los ciclos de congelación-descongelación y las diferencias entre plataformas analíticas pueden modificar de forma significativa los niveles detectados de IL-6. Por ello, guías recientes destacan la necesidad de estandarizar los procedimientos preanalíticos y analíticos con el fin de mejorar la reproducibilidad y comparabilidad entre estudios (43,44).

Finalmente, además de su utilidad diagnóstica, la IL-6 ha mostrado aplicaciones pronósticas y de monitorización terapéutica. Estudios han asociado niveles elevados de IL-6 con desenlaces clínicos relevantes y con el seguimiento de complicaciones relacionadas con el tratamiento, como la mucositis inducida por quimio-radioterapia (45,46). Investigaciones adicionales respaldan su utilidad en el cribado temprano y la vigilancia de OPMD, así como su integración en paneles proteómicos emergentes (47–50).

En conjunto, la evidencia disponible posiciona a la IL-6 salival como un biomarcador prometedor y clínicamente relevante para la detección temprana del cáncer oral y la evaluación de lesiones potencialmente malignas. No obstante, su implementación rutinaria requiere estudios multicéntricos, tamaños muestrales más amplios y protocolos estandarizados que permitan validar su utilidad clínica y optimizar su incorporación en programas de tamizaje.



CONCLUSIONES

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática sugieren que la interleucina-6 (IL-6) salival puede ser una herramienta útil para la detección precoz del del cáncer oral, con valores favorables de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva entre los estudios analizados. Su fácil obtención, no invasiva, y bajo costo, lo posicionan como un prometedor biomarcador especialmente para estrategias de tamizaje y seguimiento clínico, sobre todo en entornos con recursos limitados.

De igual forma, la IL-6 aporta información importante sobre los cambios moleculares que ocurren durante la evolución de las lesiones malignas, lo que podría ayudar a identificar lesiones con mayor riesgo y ayuda a la toma de decisiones clínicas.

Sin embargo, dada la diversidad de las metodologías observadas entre los estudios incluidos y la variabilidad preanalítica limita la generalización de los hallazgos. Para ello, se necesitan estudios prospectivos y multicéntricos, con protocolos estandarizados y tamaño de muestras más amplias, que permitan confirmar la utilidad clínica de la IL-6 salival, para así definir con mayor claridad su función dentro de los programas de detección temprana y del manejo del cáncer oral.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR (OPCIONAL)

Nathaly Elizabeth Guamán Congo llevó a cabo la búsqueda bibliográfica, selección de estudios, análisis de datos y redacción del manuscrito. Carem Franscelys Prieto Fuenmayor participó en la supervisión académica, revisión crítica del contenido y corrección del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Oral health [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 12 de abril del 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
2. Jokar M, Namavari N, Moshiri S, Jahromi H, Rahmanian V. The incidence of oral cavity cancer in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep* [Internet]. 2023 2020 [citado 6 de octubre del 2025];6(6):1836. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1836>
3. Kijowska, J., Grzegorzcyk, J., Gliwa, K., Jędras, A., & Sitarz, M. Epidemiología, diagnóstico y terapia del cáncer oral - Revisión de actualización. *Cáncer* [Internet]. (2024). 16(18), 3156. Disponible <https://doi.org/10.3390/cancers16183156>
4. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [citado 14 de noviembre de 2025]; ;8(9):11884–1194. Disponible en: DOI:10.5281/zenodo.192487



5. Shield K, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. The global incidence of lip and oral cavity cancer. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2017 [citado 28 de octubre del 2025];47(1):193–202. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.02.005>
6. Petti S, Scully C. Oral cancer: the association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol* [Internet]. 2005 [citado 28 de octubre del 2025] ;41(8):828–834. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.02.006>
7. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 [citado 28 de octubre del 2025] ;92(9):709–720. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709>
8. Lee CH, Ko AM, Warnakulasuriya S, Yin BL, Sunarjo, Zain RB, et al. Inter-country prevalences and practices of betel-quid use in South, Southeast and East Asia. *Subst Use Misuse* [Internet] . 2018 [citado 28 de octubre del 2025];53(7):1113–1123. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1381805>
9. Tezal M, Sullivan M, Hyland A, Marshall J, Stoler D, Reid M, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 [citado 28 de octubre del 2025];18(9):2406–2412. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1171>
10. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado 28 de octubre del 2025];17(24):9160. Disponible en: doi:10.3390/ijerph17249160
11. Groome P, Rohland S, Hall S, Irish J, Mackillop WJ, O’Sullivan B. A population-based study of factors associated with early versus late stage oral cavity cancer diagnoses. *Oral Oncol* [Internet]. 2011 [citado 28 de octubre del 2025];47(7):642–7. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.04.018
12. Kaur J, Jacobs R, Huang Y, Salvo N, Politis C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2018 [citado 28 de octubre del 2025];22(2):633–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2337-x>
13. Kumar S, Debnath N, Ismail MB. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2016 [citado 11 de septiembre del 2025];20(3):494–500. Disponible en: doi:10.4103/0973-029X.190951
14. Abril L, Lalangui J, Solís E, Solano D, Quito E, Moreno M. Cáncer oral: etiología, lesiones precancerosas y tratamiento. *Rev ADM* [Internet]. 2024; 81 (4): 201-205. Disponible en : <https://dx.doi.org/10.35366/117349>



15. Nejat Dehkordi A, Maddahi M, Vafa P, Ebrahimi N, Aref AR. Salivary biomarkers: a promising approach for predicting immunotherapy response in head and neck cancers. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2024[citado 11 de septiembre del 2025]; 27:1887–920. Disponible en: doi:10.1007/s12094-024-03742-8
16. Benito-Ramal E, Egido-Moreno S, González-Navarro B, Jané-Salas E, Roselló-Llabrés X, López-López J. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2023 [citado 11 de septiembre del 2025] ;28(5): e474–86. Disponible en: doi:10.4317/medoral.26238
17. Zhang L, Wang H. The role of salivary biomarkers in oral cancer detection. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2009;38(10):737–45. Disponible en: doi:10.1111/j.1600-0714.2009.00793.
18. Sivakumar IK, Rao SR. Identification of possible salivary biomarker panels for oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2021;25(1):1–7. Disponible en: doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_498_20
19. Sahibzada HA, Khurshid Z, Khan RS, Naseem M, Siddique KM, Mali M, et al. Salivary IL-8, IL-6 and TNF- α as potential diagnostic biomarkers for oral cancer. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2017;7(2):21. Disponible en: doi:10.3390/diagnostics7020021
20. 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. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021;74(9):790–9. Disponible en: doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010
21. 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. *BMJ* [Internet]. 2011;155(8)-, 529-536. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
22. Márton IJ, Horváth J, Lábiscsák P, Márkus B, Dezső B, Szabó A, et al. Salivary IL-6 mRNA is a robust biomarker in oral squamous cell carcinoma. *J Clin Med* [Internet]. 2019;8(11):1870. Disponible en: doi:10.3390/jcm8111870
23. Lee LT, Wong YK, Hsiao HY, Wang YW, Chan MY, Chang KW. Evaluation of saliva and plasma cytokine biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;47(7):879–85. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijom.2018.02.015
24. Ghalwash D, Ammar A, Abou A, Diab A, El-Gawish A. Validation of salivary proteomic biomarkers for early detection of oral cancer in the Egyptian population. *Future Sci OA* [Internet]. 2025;11(1), 243222. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20565623.2024.2432222>



25. Horváth J, Szabó A, Tar I, Dezső B, Kiss C, Márton I, et al. Oral health may affect the performance of mRNA-based saliva biomarkers for oral squamous cell cancer. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2018;24(3):593–600. Disponible en: doi:10.1007/s12253-018-0382-6
26. Piyarathne N, Weerasekera M, Fonseka P, Karunatileke A, Liyanage R, Jayasinghe R, et al. Salivary interleukin levels in oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia: findings from a Sri Lankan study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(3):812. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers15051510>
27. Oshin M, Kulkarni P, Reddy S, Deepthi G, Sai K, Jishnu K. Salivary and serum interleukin-6: a credible marker for predicting oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma by ELISA. *Cureus* [Internet]. 2024;16(4): e59113. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.59113>
28. Chundru V, Madhavan R, Chintala L, Boyapati R, Srikar M. Evaluation of salivary biomarker interleukin-6 in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: a comparative cross-sectional South Indian study. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2024;28(1):387–92. Disponible en: https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_122_24
29. Dikova V, Jantus-Lewintre E, Bagan J. Potential non-invasive biomarkers for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(8):1658. Disponible en: doi:10.3390/jcm10081658
30. Diesch T, Filippi A, Pang E, et al. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic diseases. *Oral Dis* [Internet]. 2021;27(3):646–656. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13350>
31. Upadhyay M, Kaur J, Khurana A. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma: a comprehensive review. *Healthcare Bull* [Internet]. 2024;12(1):44–52. Disponible en: <https://doi.org/10.5430/hcb.v12n1p44>
32. Shaw R, Lowe D, Woolgar J, et al. Biomarkers of molecular alteration in oral cancer. *Head Neck Oncol* [Internet]. 2020; 12:115–122. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/HNO.2020.115>
33. Sahibzada H, Khurshid Z, Khan R, et al. Salivary IL-6 as a diagnostic biomarker for oral cancer: a systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res* [Internet]. 2022;12(1):23–29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.12.003>
34. Chiamulera M, Zancan C, Remor A, et al. Salivary cytokines as biomarkers in oral cancer and epithelial dysplasia: a meta-analysis. *Oral Dis* [Internet]. 2021;27(5):1020–1030. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13608>
35. Ferrari E, Codecà C, Antognoni P, et al. Proinflammatory cytokines in saliva as biomarkers of tumor progression in oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2020;130(6):602–609. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.07.005>



36. Huang L, Chen X, Yan J, et al. The relationship between salivary cytokines and oral cancer: a systematic review. *BMC Oral Health* [Internet]. 2024; 24:117. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04172-4>
37. Riis J, Bryce C, Matin M, et al. Best practice recommendations for measurement and interpretation of salivary cytokines. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020; 83:1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.11.008>
38. Saskova L, Toporcak M, Slezak P. Salivary and serum neopterin and IL-6 as biomarkers of head and neck cancer. *Pteridines* [Internet]. 2022;33(1):45–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/pteridines-2022-0006>
39. Dineshkumar T, Ashwini B, Radhakrishnan R, et al. Salivary and serum IL-6 levels in oral premalignant disorders and carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2016;17(11):4899–4902. Disponible en: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.11.4899>
40. La Fratta I, Tatangelo R, Campagna G, et al. Plasmatic and salivary IL-1 β , IL-18 and IL-6 in patients with oral cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8:1296. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19720-8>
41. Bitonti V, Gravili G, Berveglieri C, Familiari D, Cigni L, Franco R. Proteómica salival y su papel en la detección precoz del cáncer oral: una nueva frontera en el diagnóstico no invasivo. *Medicina Abierta J*[Internet]. 2026; 13: e18742203418573. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/0118742203418573251112070421>
42. Bastías J, Araya J, et al. Salivary proteomic and cytokine signatures for oral cancer detection. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2023;27(5):1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04932-9>
43. Szabo Y, Slavish D, et al. Measuring salivary markers of inflammation in health and disease. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2020; 120:104752. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104752>
44. Ng T, Chua L, et al. Recommendations for pre-analytical handling of saliva samples for biomarker research. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2024; 12:1445221. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1445221>
45. Arduino P, Carbone M, et al. Serum and salivary IL-6 as prognostic markers in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* [Internet]. 2020; 109:104944. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104944>
46. Kiyomi T, Tanaka R, et al. IL-6 as a biomarker for mucositis during chemoradiotherapy in oral cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2023;31(4):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07534-x>
47. Bhavana S, Rakesh S, et al. Salivary cytokines as biomarkers in oral premalignant disorders. *J Oral Maxillofac Res* [Internet]. 2023;14(1): e3. Disponible en: <https://doi.org/10.5037/jomr.2023.14103>



48. Rani S, Gupta N, et al. Diagnostic performance of interleukin-6 in oral potentially malignant disorders. J Clin Diagn Res [Internet]. 2022;16(5): ZE01–ZE07. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/56538.16276>
49. Rezaei F, Shafiei M, et al. Diagnostic value of salivary IL-6 and IL-8 in early OSCC. J Oral Pathol Med [Internet]. 2025;54(2):135–143. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jop.13651>
50. Qin Y, Wang Z, Li H, et al. Combined salivary cytokines and microRNAs for OSCC detection. Front Cell Dev Biol [Internet]. 2025; 13:102145. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.102145>