

## Pruebas con Saliva: Promesas y Errores

Moderador: Marilyn A. Huestis<sup>1\*</sup>

Expertos: Alain Verstraete,<sup>2</sup> Tai C. Kwong,<sup>3</sup> Jorg Morland,<sup>4</sup> Michael J. Vincent,<sup>5</sup> y Raphael de la Torre<sup>6</sup>

La saliva es una nueva matriz prometedora para programas de pruebas, tratamiento por drogas, situaciones laborales, manejo del dolor y el manejo bajo el influjo de drogas (DUID)<sup>7</sup>. Así como con cualquier nueva tecnología, hay fortalezas y limitaciones. Discutimos con expertos internacionales el papel que esta nueva matriz alternativa jugará en diversos ensayos de monitoreo de diversas drogas, investigación, desarrollo y legislación necesarios para permitir pruebas de saliva para tomar un mejor lugar en el arsenal terapéutico del laboratorio moderno.<sup>8</sup>

**¿Creen ustedes que las pruebas de saliva se volverán la matriz más prevalente de pruebas en estos programas y por qué? ¿Cuáles son las fortalezas y limitaciones de las pruebas de saliva para cada tipo de programa?**



**Alain Verstraete:** La saliva se volverá probablemente la matriz más prevalente para el DUID, sin duda, para las pruebas de detección en carreteras. Los legisladores y los oficiales de policía necesitan realizar una prueba de DUID rápida a un lado del camino, eliminando el transporte

a hospitales o estaciones de policía. La saliva se utiliza para el DUID en 5 estados australianos, Bélgica y Francia y están descritos en las legislaciones de Suiza y el Reino Unido. Las principales ventajas son la facilidad de recolección y una ventana generalmente más corta de detección de drogas que la de la orina, por tanto una mejor correlación con la duración del deterioro. Las

limitaciones incluyen la dificultad de la recolección posterior al uso reciente de drogas y el potencial de contaminación pasiva. Para la confirmación del DUID, actualmente solo Bélgica y 4 estados Australianos utilizan saliva; en otras jurisdicciones, las pruebas de saliva que se presumen positivas se confirman con pruebas de sangre. La saliva también puede convertirse en la matriz más prevalente para tratamiento de drogas ya que el muestreo es muy sencillo, debido a la ventana más corta para detección de drogas. En este estudio, el costo puede jugar un papel más importante. Si se requieren visitas adicionales para pruebas en saliva, las pruebas de orina podrían permanecer dominantes. Una fuerte ventaja de pruebas de saliva para tratamiento de drogas es la mayor detección de 6-acetilmorfina, un marcador de uso de heroína. No estoy muy seguro de que la orina prevalecerá como la matriz más importante para el trabajo en la detección de drogas. Aunque la recolección de saliva es más simple y fácilmente observable, reduce el potencial de adulteración, los costos son más altos que con la orina, con similares rangos de detección.



**Tai Kwong:** En los protocolos clínicos, particularmente la administración de programas de tratamiento y dolor por drogas, las pruebas ganarán popularidad. Actualmente, la preferencia de saliva sobre orina es prioritaria debido a las ventajas de la recolección de muestras, lo que incluye un protocolo de recolección

menos invasivo y no requiere de facilidades especiales para la recolección y un colector para el mismo sexo. El cambio al

<sup>1</sup> Programa de Investigación intramuros de Química y metabolismo farmacológico, Instituto Nacional de Abuso de Drogas, Institutos Nacionales de Salud, Baltimore, MD; <sup>2</sup> Departamento de Química Clínica, Microbiología e Inmunología, Universidad Ghent, Ghent, Bélgica; <sup>3</sup> Departamento de Patología y Laboratorio Médico, Centro Médico de la Universidad de Rochester, Rochester, NY; <sup>4</sup> Instituto Noruego de Salud Pública, División de Toxicología Forense y Abuso de Drogas, Oslo, Noruega; <sup>5</sup> Immunalysis Corporation, Pomona, CA; <sup>6</sup> Grupo de Investigación de Farmacología Humana y Neurociencias Clínicas, IMIM-Hospital del Mar Instituto de Investigación, Barcelona, España.

\* Dirigir correspondencia al autor a: Chemistry and Drug Metabolism, Intramural Research Program, NIDA, NIH, Biomedical Research Center, 251 Bayview Blvd.,

Rm. 05A721, Baltimore, MD 21224. Fax 443-740-2823; e-mail mhuestis@intra.nida.nih.gov.

Recibido para publicación, Enero 6 de 2011. Aceptado para publicación, Enero 17 de 2011.

<sup>7</sup> Abreviaturas no estándar: DUID, conducir bajo la influencia de drogas; DRUID, conducir bajo influencia de drogas, alcohol y medicamentos; THC,<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol; LC-MS/MS, espectrometría de masas cromatografía líquida; THC-COOH, 11-nor-9-carboxi-<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol; OR, odds ratio.

<sup>8</sup> Se incluyen referencias sugeridas sobre este tema en el Suplemento de Datos que acompaña la versión en línea de este Q&A en: <http://www.clinchem.org/content/vol57/issue6>.

uso de saliva se acelerará cuando se resuelvan las siguientes cuestiones técnicas: la inconsistencia de la saliva y el volumen de la elución del buffer, la variable recuperación de la adicción a drogas, sensibilidad y especificidad inadecuadas en inmunoensayos con saliva y falta de analizadores automatizados para inmunoensayos homogéneos. Cuanto más corta sea la ventana de detección en saliva posterior al uso de *cannabis* habrá más limitaciones para todas pruebas excepto el DUID, si la prueba de fármacos es programada una vez a la semana o con menor frecuencia.



**Jorg Morland:** Supongo que para el DUID, la prueba con saliva será primordial en países en donde la legislación se basa en la “no presencia de la droga en ningún fluido corporal” debido a la conveniencia de la recolección de muestras. En otros países en los que las bajas concentraciones

de drogas en la sangre constituyen la base legal, las pruebas con saliva pueden ser aplicadas para los controladores de detección bajo sospecha, si los resultados rápidos cubren la mayoría de las drogas de interés son accesibles (e.g., como los inmunoensayos). Quizá el centro de trabajo de las pruebas de drogas, debería enfocarse en el uso más reciente para reflejar el desempeño en la tarea. De tal manera que, la saliva parece ser superior a la orina y a mi manera de pensar podría volverse el método más frecuente para estas pruebas.



**Michael Vincent:** Las pruebas con saliva abrirán un mercado sustancial para compartir en cada uno de los segmentos abajo mencionados debido a la conveniencia de obtener un espécimen observado de manera no invasiva, independientemente del género. Para el DUID y pruebas de manejo del dolor, la saliva ofrece una interpretación de gran valor debido a su

correlación con concentraciones de plasma para la mayoría de las clases de drogas. Para los centros de trabajo y las pruebas de justicia criminal, puede ser eliminado el problema de “paruresis” en pruebas con orina. La saliva presenta retos analíticos, a partir de que las concentraciones de fármacos son mucho menores que en la orina. Debería ser una muestra insuficiente para múltiples confirmaciones de fármacos.



**Raphael de la Torre:** No hay duda de que la prueba en saliva para fármacos (especialmente pruebas en sitio) es la matriz biológica preferida para el DUID. Un hallazgo positivo puede indicar un consumo reciente de fármacos y la recomendación para suspender la conducción de autos. Algunas de las limita-

ciones de las pruebas en sitio son el número reducido de clases de fármacos que pueden ser probados de manera simultánea. En los programas de tratamiento de drogas o programas de mantenimiento de metadona, las pruebas en sitio con saliva pueden indicar el uso de drogas con 24 horas posteriores. Una ventana de detección a corto plazo significa que los signos de intoxicación son lo suficientemente evidentes que no hay necesidad de pruebas de drogas. La ventaja principal de pruebas en saliva en sitio es la disponibilidad inmediata de los resultados y la introducción potencial de acciones correctivas en terapia. Para pruebas de fármacos para contratación, los usuarios de drogas recreativas pueden no ser identificados debido a la limitada ventana de detección a través de la saliva. Las pruebas de fármacos con saliva en programas de manejo de dolor pueden ayudar a verificar el desempeño del paciente y normar el consumo adicional de drogas.

**¿Cuáles creen ustedes que sean los requerimientos de desempeño más razonables y accesibles para pruebas en sitio con saliva, los dispositivos de recolección y pruebas de confirmación?**

**Alain Verstraete:** Creo que los cortes propuestos en la legislación Francesa y Belga del DUID y aquellos usados en el proyecto Manejando bajo la Influencia de Drogas, Alcohol y Medicamentos (DRUID) son realistas (Tabla 1). Con un desarrollo posterior, pueden alcanzarse cortes más bajos para el  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), tal como el corte de 5- $\mu\text{g/L}$  solicitado por la prueba Dräger para Fármacos 5000. Los dispositivos de recolección de saliva pueden proporcionar una buena recuperación de analitos, un indicador de adecuación de la muestra razonablemente baja los efectos de la matriz en la confirmación con espectrometría de cromatografía de líquidos en tándem (LC-MS/MS), con un volumen adecuado de la muestra. El tiempo de recolección y análisis de saliva es una variable importante, especialmente en la prueba de DUID. Un dispositivo que recolecta un volumen confiable y pequeño de muestra (200  $\mu\text{L}$ ) y un método analítico para medir todos los objetivos en este pequeño volumen podría ser ideal e incrementar el uso de saliva. Las pruebas de confirmación pueden desarrollarse con una cuantificación del estado del arte multianalítico de LC-MS/MS.

**Tabla 1. Detección y confirmación de cortes de fármacos de acuerdo con las legislaciones Belga, Francesa y Australiana (Victoria) y las propuestas en las directrices de la Administración de Servicios de Salud Mental para el Abuso de Sustancias (SAMHSA) en relación con saliva.**

	Bélgica pantalla	Bélgica confirmación	Francia pantalla	Victoria confirmación	SAMHSA pantalla	SAMHSA confirmación
Anfetaminas, $\mu\text{g/L}$	50	25	50	5 <sup>a</sup>	50 <sup>b</sup>	50 <sup>c</sup>
MDMA, <sup>d</sup> $\mu\text{g/L}$	e	e	e	5	50	50
THC, $\mu\text{g/L}$	25	10	15	2	4	2
Cocaína/BE, $\mu\text{g/L}$	20	10	10	NA	20	8 <sup>f</sup>
Morfina, $\mu\text{g/L}$	10	5	10	NA	40	40
6-AM, $\mu\text{g/L}$	g	5	10	NA	4	4
Fenciclidina, $\mu\text{g/L}$	NA	NA	NA	NA	10	10

<sup>a</sup> Metanfetamina.  
<sup>b</sup> La metanfetamina es el analito objetivo.  
<sup>c</sup> Metanfetamina, anfetamina, anfetamina *N*-metil-3,4-metilendioxfanfetamina (MDMA), 3,4-metilendioxfanfetamina y *N*-etil-3,4-metilendioxfanfetamina.  
<sup>d</sup> BE, benzoilecgonina; NA, datos no disponibles; 6-AM, 6-acetilmorfina.  
<sup>e</sup> MDMA incluida en la pantalla de anfetaminas.  
<sup>f</sup> Cocaína o BE.  
<sup>g</sup> 6-AM incluido en la pantalla de morfina.

**Tai Kwong:** Primero está el mejoramiento de los inmunoensayos (particularmente los inmunoensayos homogéneos) de baja sensibilidad y consistencia en la detección, al menos en lo propuesto por los cortes de la Administración de Servicios de Salud Mental para el Abuso de Sustancias. Segundo es un inmunoensayo más amplio de inmunoespecificidad para mejorar la detección de opiáceos además de la morfina y ensayos específicos y sensibles a opiáceos no opiáceos para terapia de dolor. Tercero, hay una mejoría en los dispositivos de recolección para obtener consistencia en el volumen de las muestras colectadas, el volumen agregado y la recuperación de drogas. Cuarto, es la posibilidad de la confirmación de ensayos de MS/MS cuantitativo con sensibilidad analítica conmensurada con cortes en el escaneo.

**Jorg Morland:** Las pruebas con saliva en sitio deben producir resultados fácilmente legibles en 1 o 2 minutos, bajo iluminación variable y condiciones climáticas. Las pruebas incluyen cannabioides, opiáceos, 6-acetilmorfina (separada), anfetaminas, cocaína así como muchos opiáceos y benzodiacepinas. Los dispositivos para la recolección de saliva deben ser fáciles de manejar, irrompibles y minimizar el riesgo de contaminación del entorno o la muestra recolectada. Las pruebas de confirmación de saliva deben utilizar métodos específicos, tales como LC-MS/MS.

**Michael Vincent:** Las pruebas con saliva en sitio, deben tener la disponibilidad de detectar los especímenes fuertemente en concentraciones apropiadas. Adicional-

mente, los controles apropiados arriba y abajo del corte establecido ( $\pm 50\%$ ) deben ser discriminados con confianza. Actualmente, los procedimientos de pruebas con orina para detección de drogas son similares en sitio y laboratorio. Desafortunadamente, existe una gran diferencia en el procedimiento de las pruebas con saliva en sitio y laboratorio. Las pruebas con saliva se comercializan como si detectaran el uso reciente; si una prueba en sitio resulta negativa cuando un individuo está visiblemente afectado o falla en la evaluación de los Expertos en Reconocimiento de Drogas (Drug Recognition Experts), la confianza en la matriz disminuye ampliamente.

**Raphael de la Torre:** Las pruebas en sitio con saliva deben proporcionar resultados rápidos y confiables, con un procedimiento equivalente para toda clase de drogas. Los dispositivos para saliva deben recolectar una muestra reproducible y suficiente (1 mL) que es estabilizada por amortiguadores y preservativos compatibles con inmunoensayos y métodos LC-MS/MS. Actualmente, no hay estandarización para los dispositivos de recolección. Para que crezcan las pruebas con saliva, los dispositivos deben recolectar una cantidad conocida de muestra entre un  $\pm 10\%$  de tolerancia para permitir la determinación de la concentración. El fabricante del dispositivo debe documentar la eficiencia de extracción de la droga ( $>70\%$ ) alrededor del corte de detección y la estabilidad en el amortiguador de la recolección. La falta de una inadecuada extracción de THC contribuye a pruebas falso-negativas de cannabis. Mientras que las pruebas de drogas en otras matrices

biológicas tiene sesgos “endógenos” (e.j., función renal en pruebas de orina), ninguno tiene una “recolección” con el sesgo como el que se ve en la saliva, debido a la falta de estandarización en los dispositivos de recolección de saliva. La más cercana aproximación es el LC-MS/MS para la confirmación de multianalitos, con requerimientos de sensibilidad mucho más altos que los de pruebas de drogas en orina. La LC/MS/MS permite a los laboratorios usar pequeñas cantidades de muestras para una clase de panel de confirmación de drogas mucho más grande. Los criterios que se necesitan para la prueba estandarizada de LC-MS/MS son la supresión de iones, tangos de señal a ruido y rangos de límites de tolerancia iónicos.

**Ahora que se ha demostrado que el 11-nor-9-carboxi-trahidrocannabinol (THCCOOH) está presente en la saliva, si bien en concentraciones de nano gramos por litro, ¿Creen ustedes que éste podría ser un mejor biomarcador que el THC para la detección de consumo de cannabis? y ¿Por qué? ¿Creen ustedes que los inmunoensayos podrán alcanzar un nivel de detección aceptable de concentraciones de THCCOOH en nano gramos por litro? O ¿Debería el estudio dirigirse hacia el predecesor, THC?**

**Alain Verstraete:** THCCOOH no se convertirá en el biomarcador de elección en los próximos años, debido a sus bajas concentraciones. Actualmente, solo pocos laboratorios pueden detectar THCCOOH en la saliva. Tal vez en 10 años con técnicas más sensibles será más rutinario, pero el futuro que yo veo es que las pruebas de THC serán el estándar y que la prueba de THCCOOH se reservará para algunos casos en los que el resultado ha sido difícil, como por ejemplo, en la detección de enantiómeros de amfetamina lo que no se hace por rutina pero si se utiliza en casos en disputa.

**Tai Kwong:** El THCCOOH es un marcador de exposición sistémica y puede ser útil para descartar contaminación ambiental. Un impedimento para el estudio general de THCCOOH es la falta de ensayos con los límites requeridos de detección. Hasta que la detección de THCCOOH de rutina y los ensayos de confirmación estén disponibles, la evaluación general para el consumo de cannabis se orientará hacia el THC.

**Jorg Morland:** El THCCOOH es un metabolito no psicoactivo del THC psicoactivo. A mi manera de ver, no hay razón para medir este metabolito para propósitos de probar y trabajar con DUID. Con pacientes en tratamiento con dependencia a la cannabis, para su monitoreo, la medición de THCCOOH en saliva podría tener sentido probablemente, siempre que tenga una ventana de detección extendida. Sería probablemente mejor usar otros enfoques para dicho monitoreo.

**Michael Vincent:** El THCCOOH podría ser un mejor marcador para la detección de cannabis ya que no es un subproducto de la pirolisis; por tanto, su presencia es un buen indicador de uso del cannabis y no un inhalador pasivo. Los productos ELISA para la detección de THCCOOH en cabello pueden ser modificados para detectar THCCOOH en saliva en el rango de nano gramo por litro. Se ha demostrado que se pueden detectar cannabioides en saliva a 20ng/L con un inmunoensayo comercial.

**Raphael de la Torre:** Los dispositivos para saliva en sitio tienen muchas limitaciones en la detección de consumo de cannabis. En el futuro cercano, es difícil prever la detección de THCCOOH en nano gramos por litro. Por tanto, la evaluación será directamente con la detección de THC. Los métodos de confirmación por inmunoensayos basados en instrumentos tienen el potencial de detectar nano gramos por litro de THCCOOH.

**Los programas de tratamiento para manejo de dolor y DUID, junto con otros, requieren la identificación de un amplio espectro de compuestos psicoactivos. ¿Creen ustedes que es posible hacer pruebas con saliva para un número suficiente de compuestos en concentraciones lo suficientemente bajas para identificar eficientemente el abuso de drogas en esta población?**

**Alain Verstraete:** Yo no estoy convencido de que el DUID para fármacos tomados en dosis normales y prescritas incrementa significativamente el riesgo de accidentes. Recientemente, las relaciones de probabilidad (odds ratios ORs) fueron determinadas en 72 685 conductores lesionados franceses en medicinas clasificadas en 4 niveles de riesgo, desde 0 (no riesgo) hasta 3 (alto riesgo). Los medicamentos de prescripción para conductores en nivel 2 (OR, 1.31; 95% CI, 1.24-1.40) y nivel 3 (OR, 1.25; 95% CI, 1.12-1.40) fueron responsables en un alto riesgo de accidentes, pero los OR fueron bajos. Sin embargo, el uso ilícito de medicamentos (e.g., benzodiazepinas) es un problema. Actualmente, el número de drogas es pequeño y factible para un método LC-MS/MS; sin embargo, para el alto número de benzodiazepinas disponibles, éste probablemente no sea la técnica ideal y un inmunoensayo de detección pueda ser garantizado.

**Tai Kwong:** Detectar un gran número de drogas o metabolitos en un volumen limitado de saliva es un reto técnicamente; sin embargo, ensayos recientemente publicados para detectar un amplio espectro de drogas en bajas concentraciones son prometedores. Será interesante ver la adaptación inevitable de LC-MS- a TOF para pruebas de saliva.

**Jorg Morland:** Para estas poblaciones, es difícil ver que los inmunoensayos podrían producir con la especificidad y sensibilidad requeridas. Por lo tanto, puede ser difícil la detección en estos casos. La confirmación con LC-MS/MS podría dar resultados aceptables, pero la estimación de dosis y efectos resultantes de las drogas podría no ser posible. (requiere concentraciones de sangre con la droga).

**Michael Vincent:** Los programas de manejo del dolor y DUID pretenden evitar resultados falso-negativos. Los inmunoensayos comerciales actuales y los métodos de confirmación pueden utilizar cortes menores para demostrar la factibilidad. Las correlaciones con muestras recolectadas simultáneamente de sangre pueden ser altas para la mayoría de clases de drogas. Debe tenerse gran cuidado en el análisis de compuestos con rangos bajos de saliva a plasma, tales como las benzodiazepinas, para asegurar que los cortes en la detección y las reactividades cruzadas de los inmunoensayos son relevantes para concentraciones en saliva.

**Raphael de la Torre:** El número de clases de drogas detectadas en una simple corrida limita la prueba en sitio. En muchas situaciones, deben estar acompañadas de una prueba adecuada. Alternativamente, la saliva puede ser recolectada y analizada por métodos instrumentales para un panel mayor de drogas.

*Existe un movimiento más allá de la detección por inmunoensayo para un gran número de drogas, clases de drogas para multianálisis de LC-MS/MS. ¿Qué creen ustedes que sea lo mejor, el mejor de los enfoques analíticamente sensibles a la detección de drogas en saliva? ¿Puede el LC-MS/MS manejar el volumen requerido de pruebas a un costo razonable? ¿La gama de tecnología de biochips ofrece ventajas para pruebas en saliva debido al bajo volumen requerido y análisis simultáneos de múltiples clases de drogas?*

**Alain Verstraete:** El LC-MS/MS (o GC-MS) se ha utilizado en el DRUID, mientras que en la encuesta de carreteras en los EU estudia un inmunoensayo, se ha elaborado otra prueba primero, demostrando que ambas estrategias son posibles. Una desventaja del LC-MS/MS es que está basado en un análisis multi-objetivos; por tanto, no en todas las pruebas se detectaron benzodiazepinas u opiáceos. En el estudio DRUID en nuestro laboratorio, el costo por análisis de una muestra de saliva fue aproximadamente de 50 (aproximadamente \$70), con la posibilidad de analizar solo cerca de 80 muestras por día por técnico. La tecnología de biochip pudo ser útil para pruebas en altos volúmenes si el proceso fuera totalmente automatizado. En el

futuro, los métodos LC-TOF pueden ofrecer un amplio espectro del análisis de drogas en saliva.

**Tai Kwong:** Para el control y uso de medicamentos no recetados y drogas ilícitas en programas para el manejo del dolor y tratamiento por adicción a drogas se puede requerir una identificación del analito a bajas concentraciones, lo que no puede ser alcanzado por los inmunoensayos. Desde un laboratorio clínico, el punto de apoyo, la prueba de sensibilidad multianálisis LC-MS/MS es más eficiente que los inmunoensayos. Pero la primera es muy costosa y tecnológicamente prohibitiva para la mayoría de los laboratorios clínicos y puede no tener la capacidad y el rendimiento necesarios para reemplazar el inmunoensayo como la forma primaria de detección. A partir de los actuales inmunoensayos, las pruebas ELISA son más sensibles analíticamente, pero no pueden ser integradas eficientemente y con costo efectivo en la instrumentación existente automatizada en los laboratorios clínicos, lo que no podría ser posible con inmunoensayos homogéneos. El crecimiento del biochip es una nueva tecnología con la ventaja potencial de reducir los requerimientos de volumen de la muestra e incrementar el rendimiento, pero debe permitir la identificación específica par opioides estructuralmente similares.

**Jorg Morland:** Los enfoques del multianálisis LC-MS/MS tienen la ventaja de incluir muchas drogas psicoactivas presentes en bajas concentraciones que pueden no ser adecuadamente reportadas en el inmunoensayo. Nuestra experiencia dice que esto es factible en tanto el volumen de la muestra presentada para el análisis es limitado. Los robots, junto con la automatización para LC-MS/MS podrían (esperanzadoramente) incrementar el rendimiento sustancialmente, pero aún no estamos ahí. No tenemos aún mucha experiencia con la tecnología de la llegada del biochip.

**Michael Vincent:** La metodología ELISA tiene un rendimiento muy rápido y es mucho más sensible que quienes tienen a su disposición los ensayos LC-MS/MS. Sin embargo, debería tenerse cuidado en estar seguros de la reactividad cruzada de manera apropiada y los cortes que se emplean. El lugar de trabajo es importante para la selección apropiada de pruebas primarias. El LC-MS/MS requiere de un fuerte gasto de capital y altos costos de operación debidos a la necesidad de operadores altamente calificados, contratos de servicios, columnas y solventes. En los EU, el mercado comercial, si un laboratorio encuentra pocos especímenes, se realiza el análisis de LC-MS/MS necesariamente y la confirmación del inmunoensayo posterior al LC-MS/MS se vuelve ineludible. El ensayo por biochip de tecnología de matriz requiere menos cantidades de la

muestra que las pruebas convencionales ELISA. Sin embargo, los análisis de confirmación generalmente son el factor limitante más grande en el rendimiento.

**Raphael de la Torre:** Los instrumentos de nueva generación de LC-MS/MS tienen el potencial de analizar grandes paneles de drogas con especificidad y sensibilidad adecuadas. Los costos de equipamiento han ido bajando y los costos por corrida son competitivos si el número de muestras es grande. Además, el LC-MS/MS es susceptible de análisis de alto rendimiento y el tiempo de entrega de resultados por muestra es similar a los inmunoensayos automatizados (excluyendo la preparación de muestras). Enfoques alternativos, tal como las pruebas ELISA o matrices de biochips, se requieren en dicha identificación y confirmación posteriores.

**¿Qué se necesita para mejorar la interpretación de resultados de las pruebas con saliva?**

**Alain Verstraete:** Más investigación en: (1) fumadores pasivos y contaminación externa; (2) adulteración y lavado de boca con THC; (3) desarrollo de dispositivos in situ con un pequeño volumen de muestra (como el método de detección DrugWipe) y resultados en <5 minutos (el DrugWipe en Bélgica requiere de 12 min, en Australia 5 para 2 analitos únicamente y con menor sensibilidad al THC); (4) reproductibilidad de muestreo múltiple; (5) hallazgos de un marcador para normalización de la concentración, similar a la medición de creatinina en orina; (6) más estudios de administración de toxicoquinéticos controlados para proporcionar datos de tiempo de concentración y ventanas de detección (las concentraciones se muestrean dependientes, los resultados de un método de muestreo no son necesariamente representativos de otro método); y (7) más estudios en la relación entre concentraciones de saliva y su comparación o riesgo de choque.

**Tai Kwong:** Nuestra habilidad para interpretar resultados en pruebas de drogas en orina se basa en estudios publicados de administración de drogas controladas. Necesitamos estudios similares en saliva antes de que seamos capaces de interpretar apropiadamente los resultados de las pruebas de fármacos en saliva.

**Jorg Morland:** Una prueba en saliva nos dice que un fármaco en particular fue usado recientemente, pero se pueden hacer interpretaciones de concentraciones en sangre o cerebro. El pH y el rango de secreción de saliva tienen marcada influencia en las concentraciones de drogas. Se requiere una sustancia de referencia (similar a la creatinina en orina) para la normalización de la saliva. Esto podría al menos ser útil cuando se evalúan

las muestras en serie de un solo individuo después de un tiempo en el que se detecta una nueva droga.

**Michael Vincent:** Actualmente, la mayoría del trabajo se ha enfocado en el desarrollo del método analítico, más que la interpretación de resultados. Las pruebas de manejo del dolor y DUID son áreas en donde las concentraciones de drogas y metabolitos pueden proporcionar información valiosa. Se necesita más investigación para saliva y su correlación con concentraciones sanguíneas con el deterioro de las funciones motoras y la actividad cerebral. Otra área que requiere atención hacia la interpretación es la presencia de múltiples drogas en muchos casos. La mayoría de las investigaciones involucran la administración de una sola droga en un ambiente controlado, haciendo difícil predecir los efectos cuando están presentes muchas drogas con o sin alcohol incluido.

**Raphael de la Torre:** Las pruebas con saliva para detección de drogas se plantearon como las de orina, con algunos cambios cosméticos. La mayoría de las compañías se olvidaron de que hay una fuerte experiencia científica detrás de las pruebas de drogas en orina. En este contexto, ha sido posible con el tiempo definir nuevos biomarcadores y cambiar los cortes de concentraciones basándose en evidencia científica. En el caso de pruebas en saliva, necesitamos seguir los mismos planteamientos. Los fabricantes desarrollaron dispositivos para análisis en saliva (particularmente para pruebas in situ) sin el conocimiento de los requerimientos de sensibilidad y rendimiento. Como el mercado aún no había madurado, se detuvieron muchas iniciativas. Existe la necesidad de estudios clínicos bien diseñados y controlados que guíen la selección de biomarcadores y concentraciones (en el contexto de una aplicación dada). Esto es relevante no solo para las compañías de diagnóstico, sino para las autoridades que crean las leyes y los médicos. La interpretación de resultados está en un estado muy temprano.

---

**Contribuciones de Autor:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de éstos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Deslinde de responsabilidades de los autores de potenciales conflictos de interés:** Sobre este manuscrito, todos los autores completaron la forma de Deslinde de potenciales conflictos de interés. Posibles conflictos de interés:

**Empleo o Liderazgo:** M.J. Vincent, Diagnostixx of California Corporation.

---

**Papel del Consultor o Asesor:** No se declara

**Propiedad:** No se declara

**Honorarios:** No se declara

**Fondos de Investigación:** No se declara

**Testimonio de Expertos:** No se declara

**Papel del Patrocinador:** Las organizaciones patrocinadoras no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, elección de pacientes reclutados, revisión e interpretación de datos o preparación del manuscrito aprobado.

---

Previously published online at DOI: 10.1373/clinchem.2010.152124

---