



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

La saliva como alternativa para la detección de drogas de abuso: una revisión sistemática de la literatura.

Lorena Sofia Hernández Tilaguy

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Maestría en Toxicología

Bogotá, Colombia

2022

La saliva como alternativa para la detección de drogas de abuso: una revisión sistemática de la literatura.

Lorena Sofia Hernández Tilaguy

Tesis o Trabajo de investigación presentada (o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Toxicología

Director (a):

Q. Msc Toxicología, Diana Carolina Chaves Silva.

Codirectores (a):

M.D Msc Toxicología, William Giovanni Quevedo Buitrago.

M.D MSc Epidemiología, Juan Pablo Álzate Granados.

Línea de Investigación:

Sustancias Psicoactivas

Grupo de Investigación:

Sustancias Psicoactivas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Maestría en Toxicología

Bogotá, Colombia

2022

Todos pueden superar sus circunstancias y alcanzar el éxito si tienen dedicación y pasión por lo que hacen.

Nelson Mandela

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Lorena Sofia Hernández Tilaguy

11 de febrero 2022

Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirme culminar este camino, a mi mamá Carolina por darme el aliento para seguir, a Carlos mi compañero de vida por su apoyo incondicional a mis profesores por ser la guía de esta investigación y por brindarme sus conocimientos.

Resumen

El incremento en el consumo de drogas de abuso es una problemática mundial que afecta negativamente, no solo a la persona que decide consumir sino también a su entorno, la gran dificultad social que desencadena dicho consumo estimula a la comunidad científica a investigar sobre metodologías que ayuden a la detección de dichas sustancias. La detección de drogas de abuso en saliva es un tema que no cuenta con información detallada y consensuada, presentándose la necesidad de dar a conocer dichas metodologías con el fin de aportar evidencia científica que pueda ser usada en diferentes ámbitos poblacionales. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar mediante una revisión sistemática los parámetros de desempeño analítico que presentan las pruebas de detección de drogas de abuso en saliva, mediante una búsqueda en las bases de datos: Pubmed, Scielo, Scopus, CINALH, Cochrane library, Redalyc y Doaj,, se tuvieron en cuenta artículos científicos (de tipo experimental, in vitro, in vivo, poblacional) con estudios de las drogas de abuso clásicas como: THC, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas y sobre nuevas sustancias psicoactivas. Se incluyeron 69 artículos de los últimos 10 años en los resultados y discusión donde se abarcó la toxicocinética de las drogas en saliva, se comparó dicha toxicocinética con otras matrices de análisis, se abarcaron los métodos de detección y los factores que influyen en la detección. Se concluye que la saliva es de utilidad en la detección de las drogas de abuso estudiadas tras un consumo agudo, sin embargo, se debe tener en cuenta diferentes variables que influyen en la detección de cada tipo de droga.

Palabras clave: Saliva; drogas ilícitas; diagnóstico; análisis; detección de abuso de sustancias [DeCS]

Abstract

Saliva as an alternative for the detection of drugs of abuse: a systematic review of the literature.

The increase in the consumption of drugs of abuse is a global problem that adversely affects not only the person who decides to consume but also their environment, the great social difficulty that triggers such consumption stimulates the scientific community to investigate methodologies that help to the detection of these substances. The detection of drugs of abuse in saliva it is a topic that does not have detailed and consensual information, presenting the need to publicize these methodologies to provide scientific evidence that can be used in different population settings. The objective of this study was to evaluate, through a systematic review, the analytical performance parameters presented by the tests for the detection of drugs of abuse in saliva, through a search in the following databases: Pubmed, Scielo, Scopus, CINALH, Cochrane library, Redalyc and Doaj,, scientific articles (experimental, in vitro, in vivo, population) were taken into account with studies of classic drugs of abuse such as: THC, cocaine, amphetamines, benzodiazepines and on novel psychoactive substances. 69 articles from the last 10 years were included in the results and discussion where the toxicokinetic of drugs in saliva were covered, said toxicokinetic was compared with other analysis samples, detection methods and factors that influence detection were covered. It is concluded that saliva is useful in the detection of drugs of abuse studied after acute consumption, however, different variables that influence the detection of each type of drug must be considered.

Keywords: Saliva; illicit drugs; diagnosis; analysis; substance abuse detection.

Tabla de Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XIV
Lista de tablas	XV
Lista de abreviaturas	XVI
Introducción.....	1
1. Planteamiento del problema	3
2. Justificación.....	6
3. Objetivos	9
3.1. Objetivo general	9
3.2. Objetivos específicos	9
4. Marco teórico	11
4.1. Drogas de abuso	11
4.1.1. Depresores del sistema nervioso central	11
4.1.2. Estimulantes del sistema nervioso central	12
4.1.3. Analgésicos narcóticos	12
4.1.4. Sustancias mixtas	12
4.2. Nuevas sustancias psicoactivas.....	13
4.2.1. Cannabinoides sintéticos	13
4.2.2. Fenetilaminas.....	14
4.2.3. Catinonas sintéticas	14
4.2.4. Triptaminas	14
4.2.5. Piperazinas	14
4.2.6. Nuevas benzodiazepinas.....	15
4.2.7. Fentanilo	15
4.3. Toxicocinética de las sustancias	15
4.4. Normatividad en cuanto al consumo de drogas	17
4.4.1. Poblaciones específicas.....	18
4.5. Matrices de análisis.....	18
4.6. Generalidades de la saliva	19
4.6.1. Formación de la saliva	20

4.6.2. Funciones	21
4.6.3. Tipos de excreción salival	21
4.6.4. Ventajas y limitaciones	22
4.6.5. Ventajas	22
4.6.6. Limitaciones	23
4.7. Factores que influyen en la detección de drogas en saliva	23
4.7.1. Relacionados con la matriz	24
4.7.2. Tasa de flujo salival	24
4.7.3. pH	25
4.7.4. Relacionados con la sustancia	26
4.8. Métodos de detección de drogas de abuso en saliva	27
4.8.1. Screening	27
4.8.2. Métodos Confirmatorios	29
4.8.3. Cromatografía de gases	30
4.8.4. Fundamento	31
4.8.5. Ventajas y desventajas	31
4.8.6. Cromatografía líquida	31
4.8.7. Detectores	32
4.8.8. Espectrometría De Masas	33
4.8.9. Fundamento	34
4.9. Parámetros de desempeño analítico	35
4.10. Parámetros de pruebas diagnósticas	37
5. Metodología	39
5.1. Tipo de estudio	39
5.2. Diseño metodológico	39
5.2.1. Búsqueda en bases de datos	39
5.2.2. Criterios de inclusión y exclusión	39
5.2.3. Selección de artículos	40
5.2.4. Extracción de la información	40
5.2.5. Riesgo de sesgo	41
6. Resultados	43
6.1. Evaluación del riesgo de sesgo	44
7. Análisis y discusión	46
7.1. Comportamiento toxicocinético de las drogas de abuso en saliva	46
7.1.1. THC	46
7.1.1.1. Tiempo hasta la concentración máxima	51
7.1.1.2. Tiempo máximo de detección	51
7.1.2. Cocaína	52
7.1.3. Opioides y opiáceos	53
7.1.4. Anfetaminas y metanfetaminas	55
7.1.5. Benzodiacepinas	56
7.1.6. Nuevas sustancias psicoactivas	57
7.1.6.1. Cannabinoides sintéticos	57

7.1.6.2. Catinonas.....	58
7.2. Comparación de la toxicocinética de las drogas en saliva con otras matrices de análisis.....	58
7.2.1. THC	58
7.2.2. Cocaína.....	59
7.2.3. Opioides y opiáceos.....	60
7.2.4. Benzodiacepinas.....	62
7.2.5. Anfetaminas y metanfetaminas.....	63
7.3. Métodos de detección	64
7.3.1. Pruebas rápidas.....	65
7.3.1.1. Nuevas sustancias psicoactivas.....	73
7.3.2. Validación de métodos.....	74
7.4. Factores que influyen en la detección de drogas en saliva	77
7.4.1. Recolección de la muestra.....	78
7.4.2. Almacenamiento	80
7.4.3. Volumen de la muestra	82
8. Conclusiones	83
8.1. Recomendaciones.....	86
9. Anexo 1.....	89
10. Bibliografía.....	95

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Modelo Prisma	44
Figura 2. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de THC en saliva.....	67
Figura 3. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Cocaína en saliva.	68
Figura 4. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Anfetaminas en saliva.	69
Figura 5. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Opioides en saliva.	71
Figura 6. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Benzodiacepinas en saliva.	72
Figura 7. Factores que influyen en la detección de drogas en saliva.....	77

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas que influyen en la detección de xenobióticos en la saliva.....	26
Tabla 2. <i>Cut-off</i> sugeridos por NSC-ADID	28
Tabla 3. <i>Cut-off</i> Prueba multidroga en orina	29
Tabla 4. <i>Cut-off</i> sugeridos en pruebas confirmatorias para saliva.....	29
Tabla 5. <i>Cut-off</i> sugeridos en pruebas confirmatorias para sangre y orina	29
Tabla 6. Resultados de una prueba diagnóstica.	37
Tabla 7. Extracción de la información	40
Tabla 8. Resultados riesgo de sesgo.....	45
Tabla 9. Panel para la detección aguda de Cannabis.....	50
Tabla 10. Métodos de detección confirmatorios.....	75

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura **Término**

<i>OF</i>	<i>Fluido oral</i>
<i>OF/P</i>	<i>Fluido oral/plasma</i>
<i>OF/S</i>	<i>Fluido oral/sangre</i>
<i>SNC</i>	<i>Sistema nervioso central</i>
<i>NSP</i>	<i>Nuevas Sustancias Psicoactivas</i>
<i>MDMA</i>	<i>3,4-metilendioximetanfetamina</i>
<i>THC</i>	<i>Δ-9-Tetrahydrocannabinol</i>
<i>CBD</i>	<i>Cannabidiol</i>
<i>CBN</i>	<i>Cannabinol</i>
<i>CBG</i>	<i>Cannabigerol</i>
<i>CBC</i>	<i>Cannabicromeno</i>
<i>CBN</i>	<i>Cannabiciclol</i>
<i>CBV</i>	<i>Cannabidivarin</i>
<i>CBCV</i>	<i>Cannabicromevarin</i>
<i>CBGV</i>	<i>Cannabigerovarín</i>
<i>FDA</i>	<i>Administración de Alimentos y Medicamentos</i>
<i>DRUID</i>	<i>Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe.</i>
<i>ROSITA</i>	<i>Roadside Testing Assessment.</i>
<i>SAMHSA</i>	<i>Substance Abuse and Mental Health Services Administration.</i>
<i>NSC-ADID</i>	<i>The National Safety Council's Alcohol, Drugs and Impairment Division.</i>

Introducción

El incremento en el consumo de drogas de abuso a nivel mundial, nacional y local es una problemática que afecta negativamente, no solo a la persona que decide consumir sino también a su entorno, la gran dificultad social que desencadena dicho consumo estimula a la comunidad científica a investigar sobre metodologías que ayuden a la detección de las sustancias de manera sensible y específica, con el fin de cooperar con el control y monitoreo (UNODC, 2017).

Las metodologías que se deben desarrollar para los procesos de diagnóstico presentan cada día más exigencias ya que el laboratorio se ha convertido en un gran apoyo diagnóstico que en algunas ocasiones es el centro de las decisiones médicas. Por lo general, se cuenta con pruebas de screening que se basan en métodos de inmunoensayo y que permiten identificar presuntamente muestras positivas, por otro lado, están las pruebas de confirmación que generalmente son de tipo cromatográfico y que permiten ratificar la información suministrada por las pruebas screening.

El avance del tiempo y las nuevas tecnologías exigen la implementación de otras matrices que antiguamente no presentaban mucho protagonismo, un caso de esto es la saliva o también llamado fluido oral. Las ventajas que presenta esta matriz se deben aprovechar en diferentes ámbitos sociales donde, por ejemplo, se requiera una muestra de fácil extracción y no invasiva, además, la saliva permite en ocasiones el análisis del fármaco completo que se correlaciona con un consumo reciente, con un deterioro en el comportamiento y con una posible intoxicación activa. La concentración de la sustancia en el fluido oral puede representar la proporción biodisponible del mismo (Dyer & Wilkinson, 2008).

1. Planteamiento del problema

Según el informe mundial sobre las drogas de la Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito (UNODC) del año 2021, el cannabis se mantiene como la droga ilegal de mayor consumo, se ha incrementado dicho consumo hasta cuatro veces en los últimos 24 años y se ha reducido la percepción del riesgo de consumo de hasta un 40 %. Los opioides se han vuelto más asequibles durante las últimas dos décadas pasando de 557 millones de dosis diarias a 3,317 millones, siendo una problemática grave en Norteamérica, Asia y Oceanía (Australia y Nueva Zelanda) ya que representan la mayor carga de morbilidad atribuida al consumo de drogas.

Así mismo, se ha visto el incremento durante la última década de las drogas sintéticas y el uso no médico de las drogas farmacéuticas siendo esta última muy preocupante en África y Norte América. El uso de anfetaminas se vio incrementado en América de Norte y Nueva Zelanda, el informe señala que no se conoce por completo el impacto del COVID 19 en el tema de las drogas, manifestando que las consecuencias de la pandemia como afecciones en la salud mental y pobreza, representan factores de riesgo que generan que más personas consuman drogas en el mundo (United Nations, 2021).

Según el Observatorio de Drogas en Colombia (ODC) el consumo de drogas ilícitas se ha incrementado en el país, no solo porque más personas las consumen, sino porque el mercado de sustancias es cada vez más amplio y diverso. El Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas de 2013, destacó el aumento significativo en el uso de cualquier sustancia ilícita (marihuana, cocaína, basuco,

éxtasis o heroína), tanto en la prevalencia de uso alguna vez en la vida de 8,8% en el 2008 a 12,2% en el 2013, como en uso durante el último año (del 2,6% al 3,6%). La marihuana es la sustancia ilícita de mayor consumo, seguida por la cocaína, el basuco y el éxtasis (Observatorio de drogas de Colombia, 2017). En Bogotá la prevalencia de consumo no es diferente en comparación con la del mundo, siendo la marihuana para el año 2016 la sustancia ilícita de mayor consumo (13,4%) seguida de la cocaína (4,3%) (Alcaldía de Bogotá et al., 2016). En un estudio realizado por Cárdenas en el 2012 se evidenció que las benzodiazepinas son las encargadas (en más de la mitad de los casos) de la intoxicación aguda en Bogotá con intencionalidad delictiva (Cárdenas, 2012).

La detección oportuna de las drogas de abuso se hace necesaria en las poblaciones donde su consumo deber ser controlado. En Colombia existen pocas metodologías validadas y que son implementadas en laboratorios de análisis para la detección de drogas en orina y sangre, sin embargo, las múltiples limitaciones que presentan dichas matrices (toma de muestra invasiva, tiempos para la detección muy largos, etc) impulsan a la comunidad científica a investigar el comportamiento de ciertos analitos en otras matrices que puedan brindar enormes ventajas diagnósticas (Dyer & Wilkinson, 2008).

Un factor importante por resaltar es que la recolección de muestra de orina puede ser susceptible de manipulación o sustitución, por lo que es crítico que exista una supervisión adecuada durante la recolección, dicha supervisión puede llegar a ser incómoda y en muchos casos requerir de personal del mismo sexo, además de requerir de una infraestructura adecuada. Debido a esto, se necesitan alternativas que ofrezcan un tiempo de detección menor, una recolección de muestra menos invasiva y susceptible de ser manipulada (Cone & Huestis, 2007; Dyer & Wilkinson, 2008).

La saliva por ejemplo permite evaluar el consumo reciente de las drogas, es de fácil obtención, no se requieren de instalaciones complejas para recolectar las

muestras, menos susceptible de ser alterada por el donante, se pueden medir directamente las drogas de abuso, es decir, en muchos casos se miden los niveles de droga original en lugar de sus metabolitos reduciéndose la posible generación de falsos positivos debido a reacciones cruzadas y además se reducen los tiempos de detección, situación contraria en el caso de la orina puesto que necesita de una ventana de detección que por lo general es de días y/o semanas (Dyer & Wilkinson, 2008) (Cone & Huestis, 2007).

La aplicación de las diferentes metodologías para la detección de drogas de abuso en saliva es un tema que no cuenta con información detallada y consensuada y se presenta la necesidad de dar a conocer las metodologías con el fin de aportar evidencia científica que pueda ser usada en diferentes ámbitos poblacionales. La presente revisión aporta información basada en estudios científicos que orientan a definir escenarios de aplicación, aspectos esenciales para el uso de las pruebas, el entendimiento de la farmacocinética de las sustancias más usadas, la interpretación de los resultados y el desarrollo de metodologías que representan un reto para los laboratorios de toxicología. Dicho lo anterior se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿Como es el comportamiento de los parámetros de desempeño analítico que presentan las pruebas de detección de drogas en saliva? (Anizan & Huestis, 2012; Palmela Pereira, 2014; Sanchez Martinez, 2013; Vindenes et al., 2011).

2. Justificación

Conocer los diferentes métodos de detección de drogas en saliva permite la toma de decisiones claras que ayudan a un mejor diagnóstico y pronóstico en poblaciones donde el consumo de dichas sustancias debe ser controlado. Conocer diversas técnicas para la detección de drogas de abuso se hace importante ya que el consumo de drogas es una problemática social que ha incrementado a través de los años.

La orina ha sido la matriz de elección para el análisis de sustancias psicoactivas durante muchos años, sin embargo, se muestra la necesidad de explorar otras matrices que puedan brindar diferentes ventajas y que estas ventajas puedan ser aprovechadas al máximo en la investigación clínica y experimental, la monitorización terapéutica y la evaluación del uso reciente de drogas (Arroyo Fernández et al., 2010; González-Luque & Quintela-Jorge, 2011).

Diferentes países han implementado el control y monitoreo del consumo de sustancias psicoactivas en saliva en la población de conductores, respaldados por pruebas de campo que ayudan a la detección de dichas sustancias y que se relacionan con el deterioro de las capacidades y habilidades para conducir. Las pruebas para la detección de drogas en saliva en la población de conductores se aplican en países como Australia, España, Nueva Zelanda, Estados Unidos entre otros, Buenos Aires Argentina se convierte en la primera Ciudad Latinoamericana en realizar controles a conductores mediante test en saliva por lo que se puede evidenciar la alta aplicabilidad de dichas pruebas en esta población (Alcohol and Drug Foundation, 2021; Gobierno de Buenos Aires, 2010; National Conference Of State Legislatures, 2021; NZ Drug Foundation, 2022).

Según el Código Nacional de Tránsito Terrestre en Colombia se encuentra prohibido manejar bajo los efectos de las drogas, sin embargo, el monitoreo se

realiza principalmente mediante pruebas de alcoholemia dejando de lado una amplia gama de sustancias que se pueden detectar in situ; el Observatorio Nacional de Seguridad Vial informó que en el país hubo 46.806 víctimas resultantes de siniestros viales durante 2017 (fallecidos y lesionados), de las cuales 1.640 casos (el 3,5%) tienen origen en siniestros asociados con el consumo de alcohol.

Como se observa, no se presentan datos diferenciados sobre la accidentabilidad relacionada con el consumo de drogas de abuso debido a que dicha tabulación no se realiza, por lo tanto la aplicabilidad de dichas pruebas en saliva es una necesidad que presenta el país ya que se conoce que tras controles de alcoholemia se disminuyen los casos de accidentabilidad relacionados con el consumo de dicha sustancia. La saliva es una matriz idónea para el control del consumo de drogas de abuso en esta población, apoyaría a las estadísticas de accidentabilidad y consumo vial, a la reducción de gastos médicos y de seguros y a la detección temprana lo que podría ayudar a prevenir accidentes ocasionados por el consumo de drogas y a desarrollar programas de prevención y de seguridad vial (Dirección General de Seguridad Vial, 2015; Ley 769 de 2002, 2002; Observatorio Nacional de Seguridad Vial, 2017; Palmela Pereira, 2014; Pinzón8u7, 2015; Sánchez Martínez, 2013; Uribe Granja et al., 2012).

Otras poblaciones de importancia son los ámbitos deportivos, laborales y legales, por ejemplo: según el código sustantivo del trabajo se encuentra prohibido presentarse en el sitio de trabajo bajo los efectos de las sustancias psicoactivas, ya que esto puede influir en las labores diarias del empleado (disminución de la productividad, faltas en el trabajo, agresividad, entre otros). En un estudio realizado por el ministerio de justicia y salud, la oficina de las Naciones Unidas contra las drogas y el delito y la OEA, manifestaron que alrededor de 53.000 personas que estuvieron involucradas en un accidente de trabajo habían consumido sustancias psicoactivas al menos 12 horas antes de la jornada laboral, cerca de 92.582 empleados no asistieron al menos un día de trabajo por el consumo de dichas sustancias, generando pérdidas en las empresas. Dicho lo anterior se requiere el

estudio de una matriz en donde se pueda detectar un consumo agudo y se pueda generar un control de manera fácil y eficiente con el fin de prevenir accidentes en el lugar de trabajo que ocasionan gastos en las empresas y con el fin de generar programas de consumo de drogas en donde se evalúe el consumo de los trabajadores y finalmente se cree un ámbito de prevención que conllevaría la disminución de dichas pérdidas en las empresas (El tiempo, 2015).

En cuanto a los aspectos legales, la saliva puede usarse como resultado de las mordeduras en casos de violencia, es decir, la saliva depositada en fibras de ropa o en superficies por el acto de morder se trabaja como saliva seca, sin embargo presenta limitaciones debido a que esta es invisible y que en muchas de las superficies en donde se deposita no se pueden someter a métodos de extracción; por otro lado en los controles deportivos donde el consumo de sustancias se encuentra prohibido, la saliva aporta facilidad en la toma de muestra, rapidez y especificidad (Agencia Mundial Antidopaje, 2018; *Código Sustantivo Del Trabajo*, 1993; Palmela Pereira, 2014; Sanchez Martinez, 2013).

En Colombia el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses resalta que, de implementarse controles de drogas de abuso en conductores, se deberán utilizar las pruebas en saliva como criterio para establecer el consumo reciente, ya que se pueden aprovechar las diversas ventajas de la saliva como la fácil recolección in situ en esta población. La presente investigación aporta información sobre las indicaciones y recomendaciones para su uso, análisis e interpretación, ya que dichas pruebas pueden ser un servicio de alto valor en los laboratorios toxicológicos (Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, 2015).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar mediante una revisión sistemática los parámetros de desempeño analítico que presentan las pruebas de detección de drogas de abuso en saliva.

3.2. Objetivos específicos

Describir el comportamiento toxicocinético de las drogas de abuso en saliva.

Comparar el comportamiento toxicocinético de las drogas de abuso en saliva respecto al comportamiento con otras matrices de análisis.

Definir los factores preanalíticos y analíticos que influyen en la interpretación de los resultados de drogas de abuso en saliva.

4. Marco teórico

4.1. Drogas de abuso

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) las sustancias psicoactivas son aquellos compuestos que afectan principalmente el sistema nervioso central (SNC) y abarcan un gran grupo de sustancias como el alcohol, tabaco, tranquilizantes, analgésicos y drogas de abuso. En este último grupo se encuentran aquellas sustancias como el cannabis, cocaína, éxtasis, etc. que pueden producir dependencia física y/o psicológica, afectar el estado de conciencia y de humor, la conducta y los pensamientos de un determinado individuo, además de estar penalizadas en la mayoría de los países debido a su tráfico (J.M et al., 2002; Organización Panamericana de la Salud, 2022). Se sabe que, el uso de estas sustancias principalmente se realiza de manera voluntaria e intencional generándose efectos placenteros que conllevan a un comportamiento de consumo excesivo, así mismo, dicho consumo desencadena efectos en la salud, interfiere en el desempeño social y laboral del individuo (Bueno & Salazar, 2012). Según sus efectos en el sistema nervioso central las drogas de abuso se pueden clasificar en depresoras, estimulantes, analgésicos narcóticos y mixtas (ROSITA, 2018a).

4.1.1. Depresores del sistema nervioso central

Son aquellas sustancias que generan disminución o retardo en la actividad normal del sistema nervioso central, entre ellas se encuentran: alcohol, benzodiazepinas, fenotiazinas, barbitúricos, antidepresivos tricíclicos, opiáceos, disolventes, sustancias volátiles e inhalantes (ROSITA, 2018a).

Las benzodiacepinas son una de las principales clases de fármacos terapéuticos, depresoras del sistema nervioso central, comparten estructura química similar a los barbitúricos, se pueden clasificar según su semivida de eliminación plasmática en compuestos de duración ultracorta, corta, intermedios y larga; ayudando al tratamiento de la ansiedad, convulsiones, insomnio entre otros (López V et al., 2010).

4.1.2. Estimulantes del sistema nervioso central

Esta clase de drogas incluye predominantemente cocaína, anfetamina, metanfetamina y MDMA (éxtasis), por lo general, es la segunda clase de drogas detectada con mayor frecuencia en la población. Actúan promoviendo la síntesis y la liberación (como en el caso de las anfetaminas) o bloqueando la recaptación (como en el caso de la cocaína) de los neurotransmisores norepinefrina, dopamina y serotonina (OECD, 2010).

4.1.3. Analgésicos narcóticos

Los analgésicos narcóticos, por su propia naturaleza, promueven la sedación y el sueño, y alteran otras facetas del SNC. La clase incluye los opiáceos de origen natural, morfina y codeína, variantes semisintéticas que incluyen oxicodona, heroína y opioides sintéticos como la metadona y el tramadol (OECD, 2010).

4.1.4. Sustancias mixtas

Estas sustancias son aquellas que desarrollan manifestaciones clínicas combinadas de las anteriores clases presentadas, entre este grupo se encuentran principalmente las sustancias cannabinoides (Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, 2015). La marihuana es la droga ilícita que más se consume en todo el mundo, el aumento en el uso recreativo y medicinal de la marihuana, la disminución del riesgo percibido de consumo y los cambios en el estatus legal aumentaron la necesidad de una comprensión profunda de los efectos

neurocognitivos y psicomotores que se generan en el ser humano (Desrosiers et al., 2015).

4.2. Nuevas sustancias psicoactivas

Las nuevas sustancias psicoactivas (NPS) se conocen en el mercado por términos como "drogas legales", "sales de baño" y "sustancias químicas de investigación". La UNODC utiliza el término "nuevas sustancias psicoactivas (NSP)", que se definen como "sustancias de uso indebido, ya sea en forma pura o en preparación, que no están controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes o la Convención de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas. pero que pueden representar una amenaza para la salud pública". El término "nuevo" no se refiere necesariamente a nuevas invenciones (varias NSP se sintetizaron por primera vez hace décadas), sino a sustancias que han estado disponibles recientemente en el mercado (UNODC, 2021). Las nuevas sustancias psicoactivas se clasifican de la siguiente manera:

4.2.1. Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides sintéticos se diseñaron originalmente para producir efectos similares al cannabis y se han vendido en línea desde 2004. Algunas de las sustancias más nuevas que dicen ser cannabis sintéticos actúan sobre los receptores CB1, sin embargo, sus efectos secundarios son diferentes. Estos productos químicos en polvo se mezclan con solventes y se agregan a las hierbas y se venden en paquetes coloridos de marca. Los productos químicos generalmente varían de un lote a otro, por lo que diferentes paquetes pueden producir diferentes efectos incluso si el nombre y la marca en el paquete se ven iguales (Casadiego Mesa & Lastra Bello, 2015; Shafi et al., 2020).

4.2.2. Fenetilaminas

Las fenetilaminas son un grupo de drogas psicoactivas con efectos estimulantes, semejantes a las anfetaminas, generan la liberación de catecolaminas principalmente dopamina y norepinefrina en el espacio sináptico. Este grupo contiene la serie 2C-I, 2C-B, 2C-T, 2C-T-2, NBOMes, PMMA y benzodifuranos (Shafi et al., 2020).

4.2.3. Catinonas sintéticas

Catinonas sintéticas es el nombre de una categoría de medicamentos relacionados con la *Catha edulis* (planta khat), arbusto que crece en Africa y en sur de Arabia. Son estimulantes, lo que significa que aceleran los mensajes entre el cerebro y el cuerpo y tienen efectos similares a los de las anfetaminas, sin embargo se diferencia de estas ya que tienen un grupo funcional cetona, las catinonas son hidrofílicas lo que les permite el paso a través de las membranas celulares y la barrera hematoencefálica, estimula la liberación de dopamina e inhibe la recaptación de las monoaminas. Dentro de las catinonas sintéticas se pueden encontrar: etilona, metilona y butilona (Shafi et al., 2020).

4.2.4. Triptaminas

La mayoría de las triptaminas son drogas psicodélicas que se encuentran en plantas, hongos y animales (por ejemplo, dimetiltriptamina (DMT) y psilocibina) y algunas son neurotransmisores naturales (sustancias químicas del cerebro) como la serotonina y la melatonina (Shafi et al., 2020).

4.2.5. Piperazinas

Debido a sus propiedades estimulantes, las piperazinas se venden a menudo como MDMA, están disponibles en forma de píldoras, cápsulas o polvo y generalmente se ingieren. Desarrollado inicialmente como un fármaco antidepresivo potencial,

pero también con propiedades similares a las anfetaminas. Algunas de las piperazinas más utilizadas son la 1-bencilpiperazina (BZP) y la trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP). Cuando estos dos medicamentos se mezclan, tienen efectos similares a los de la MDMA (Shafi et al., 2020).

4.2.6. Nuevas benzodiazepinas

En los últimos años también han surgido varias sustancias psicoactivas (NSP) nuevas pertenecientes a la clase de las benzodiazepinas. Se venden bajo los nombres de "benzodiazepinas legales", "benzodiazepinas de diseño" o "productos químicos de investigación". Las nuevas benzodiazepinas incluyen sustancias que fueron probadas, pero no aprobadas como medicamentos, o sustancias fabricadas ilícitamente, que difieren de la estructura química de las benzodiazepinas en cuanto a los sustituyentes. Algunos de los medicamentos iniciales de esta clase incluyen: diclazepam, flubromazepam y pirazolam (Shafi et al., 2020).

4.2.7. Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético muy similar a la heroína, posee un alto potencial de abuso y adicción, es un agonista del receptor opioide Mu, presenta una alta liposolubilidad y atraviesa muy bien las membranas y la barrera hematoencefálica, es el opioide mayormente empleado en anestesia quirúrgica, tras su administración se distribuye con rapidez y se acumula en los tejidos adiposos y musculares, tiene metabolismo hepático e intestinal, mediante la isoenzima CYP3A4. Dentro de sus análogos se encuentran el acrilfentanilo, para-fluoroisobutirfentanilo y acetilfentanilo, el consumo de estos análogos aumenta el riesgo de mortalidad ya que su potencia aún no está bien definida, no suelen distribuirse en dosis precisas y no están sujetos al control (Álamo et al., 2017)

4.3. Toxicocinética de las sustancias psicoactivas

El THC se absorbe fácilmente desde los pulmones o las vías respiratorias hacia la circulación sistémica, se estima que se absorbe entre un 10 a 60% dependiendo

de la profundidad de las inspiraciones y de la retención del humo en los pulmones, es una molécula lipofílica y puede unirse no específicamente a una variedad de receptores en el cerebro y el cuerpo, como en el tejido adiposo, se encuentra ampliamente distribuido, particularmente a los tejidos grasos, el metabolismo del THC es fundamentalmente hepático, por procesos de hidroxilación, glucuronidación y oxidación por las enzimas del sistema citocromo P450, alrededor del 80% al 90% de la dosis de THC se excreta en forma de metabolitos (que suele ocurrir después de tres días) de los cuales el 65% se excreta en las heces y el 20% en la orina. (Alvarado, 2017; PubChem, 2015b).

La cocaína se absorbe por todas las vías de administración, incluidas las membranas mucosas y la mucosa gastrointestinal. Por vía oral o intranasal, se absorbe del 60 al 80% y por inhalación, la absorción puede variar del 20 al 60%, se distribuye dentro de todos los tejidos del cuerpo y cruza la barrera hematoencefálica, se metaboliza en benzoilecgonina y éster metílico de ecgonina y se excreta en la orina (NCI thesaurus, 2022; Pubchem, 2015).

El MDMA se absorbe rápidamente por vía oral, iniciando su acción a los 30 minutos, con un pico máximo a los 60 minutos y una duración de los efectos que oscilan entre dos y seis horas (Gainza et al., 2003). La distribución orgánica de las aminas es muy amplia, ya que son sustancias que atraviesan bien la barrera hematoencefálica, con el consiguiente riesgo de acumularse en el sistema nervioso central (SNC). El MDMA sufre un extenso metabolismo hepático (35%), principalmente a MDA, mediado por CYP, con CYP2D6 jugando un papel importante en los humanos, el 65% de la dosis absorbida se excreta inalterada por vía renal, dicho porcentaje de eliminación urinaria depende del pH de la orina, de forma que su acidificación incrementa notoriamente la eliminación, por lo que esta estrategia suele usarse en los casos de intoxicación. El porcentaje restante se excreta como MDA (Mateu-Gelabert et al., 2007).

El alprazolam administrado por vía oral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando la Cmax en aproximadamente 1,8 (1-2) horas. La absorción es alta, lo que resulta en una biodisponibilidad oral de 84-91%. Alprazolam tiene un volumen de distribución tras la administración oral de 0,8-1,3 L/kg y cruza la barrera hematoencefálica. El alprazolam se metaboliza a metabolitos menos efectivos por varios CYP, incluidos CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP2C9. La mayor parte del metabolismo del alprazolam está mediado por la hidroxilación a través de CYP3A. El alprazolam se elimina principalmente por la orina. Una gran parte de la dosis se elimina como alprazolam no metabolizado, <10% de la dosis se elimina como alfa-hidroxi-alprazolam y 4-hidroxi-alprazolam (PubChem, 2015a).

4.4. Normatividad en cuanto al consumo de drogas

El Decreto 1844 del 2018 considera que “el porte y el consumo de sustancias estupefacientes o sicotrópicas está prohibido, salvo prescripción médica.” Según el código nacional de policía y convivencia en los numerales 8 y 9 del artículo 92 y el numeral 10 del artículo 93 “está prohibido almacenar, elaborar, poseer, tener, facilitar, entregar, distribuir o comercializar, bienes ilícitos, drogas o sustancias prohibidas; así como permitir o facilitar el consumo de las estas”. Así mismo los numerales 7 y 8 del artículo 140, mencionan que no está permitido consumir bebidas alcohólicas, sustancias psicoactivas o prohibidas en estadios, coliseos, centros deportivos, parques, hospitales, centros de salud y en general, en el espacio público, excepto en las actividades autorizadas por la autoridad competente; ni portar sustancias prohibidas en el espacio público (*Decreto 1844, 2018*).

Lo anterior fue altamente cuestionado durante el transcurso del año 2019, ya que la corte constitucional anuló estas expresiones y abrió la oportunidad para que aquellas personas consumidoras de alcohol y drogas lo puedan hacer libremente en espacios públicos, sin embargo, esta medida no fue aprobada y manifiestan que no es una medida eficaz ni necesaria (Corte Constitucional de Colombia, 2019).

4.4.1. Poblaciones específicas

Si bien en Colombia se encuentra prohibido manejar bajo los efectos del alcohol y drogas de abuso según el Código Nacional de Tránsito Terrestre, ley 769 del 2002 (*Ley 769 de 2002*, 2002), este tipo de infracciones no se encuentran discriminadas una de la otra, es decir se manejan datos en conjunto para consumo de alcohol y consumo de drogas en conductores. Gracias a lo anterior se está en la búsqueda de mejores estrategias como por ejemplo el proyecto de ley 167 del 2017 que pretende cambiar esta situación (Ramos Maya, 2017).

La ley 734 del 2002 establece en su artículo 48 que “consumir, en el sitio de trabajo o en lugares públicos, sustancias prohibidas que produzcan dependencia física o psíquica, asistir al trabajo en tres o más ocasiones en estado de embriaguez o bajo el efecto de estupefacientes” es considerado como una falta gravísima, así mismo el código sustantivo del trabajo menciona en el artículo 60 dentro de las prohibiciones del trabajador el presentarse al sitio de trabajo en estado de embriaguez o bajo la influencia de narcóticos o drogas (Congreso de Colombia, 2002).

Según la ley 845 del 2003 “Por la cual se dictan normas de prevención y lucha contra el dopaje” en el artículo 18 se consideran como infracciones muy graves la utilización de las sustancias, grupos farmacológicos prohibidos, con el fin de aumentar artificialmente las capacidades de los deportistas o modificar los resultados de las competencias, dentro de las sustancias prohibidas según el código mundial antidopaje se encuentran la cocaína, el cannabis, las metanfetaminas etc. (Agencia Mundial Antidopaje, 2022; Congreso de la República de Colombia, 2003).

4.5. Matrices de análisis

La detección de drogas de abuso se puede realizar mediante diferentes matrices de análisis, la sangre y la orina son matrices analíticas altamente conocidas y

utilizadas, sin embargo, pueden crear limitaciones en ciertos casos. Aunque aproximadamente el 90% de las pruebas de drogas se realizan utilizando muestras de orina, las pruebas de drogas en una matriz alternativa como saliva, sudor, cabello y uñas están ganando importancia mostrando enfoques complementarios a las pruebas tradicionales (Garg & Cooley, 2019).

4.6. Generalidades de la saliva

La importancia de la saliva se remonta desde el siglo XIX cuando se hablaba de su papel crucial en la digestión, en el siglo XX se empieza a investigar las propiedades, función y generalidades de dicha matriz. De la misma manera en los últimos 40 años se desarrolló una investigación sobre el papel de la saliva en las detecciones del laboratorio y es en 1999 cuando se generan grandes avances relacionados con los biomarcadores en saliva (Sánchez Martínez, 2013).

Según el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina se define a la saliva como: “Líquido segregado por las glándulas salivales, de viscosidad variable, según el estado de hidratación y la fase digestiva; de composición parecida a la del plasma, contiene agua, iones, mucina, proteínas plasmáticas, leucocitos y detritos celulares” (Sanchez Martinez, 2013).

Se produce diariamente un flujo salival que varía entre 500 y 700 ml, cuando se está sin estímulo o en reposo se producen alrededor de 0,25 y 0,35 mL/min de saliva, si existe un estímulo externo como la masticación, la fase previa a la digestión y el olor se puede llegar a producir 1,5 mL/min de saliva y estos dos tipos de secreciones salivales, en condiciones normales, pueden llegar a sumar de 0,8 a 1,5 litros al día (Zaragoza Meneses, 2018). El mayor volumen salival se produce antes, durante y después de las comidas, alcanza su pico máximo alrededor de las 12 del mediodía y disminuye de forma muy considerable por la noche, durante el sueño (Puy, 2006).

El pH salival se puede encontrar en un rango entre 5,7 a 6,2 y la saliva estimulada puede llegar hasta un pH de 8,4, esto se debe a que los diferentes estímulos provocan que la saliva se prepare para proteger los tejidos de los cambios ácidos y así poder mantener condiciones normales, lo anterior indica que al aumentar el flujo salival aumenta considerablemente su pH (Zaragoza Meneses, 2018).

4.6.1. Formación de la saliva

La saliva es producida por un grupo de glándulas exocrinas, las glándulas salivales, cada una de ellas interviene de modo diferente en la producción cualitativa y cuantitativa de la saliva. Las glándulas salivales se clasifican en: glándulas salivales mayores, responsables de la producción del 92 – 95 % de la saliva y glándulas salivales menores, responsables de la producción del 5 – 8 % de la saliva. El término mayor y menor se refiere al tamaño anatómico de las glándulas (Sánchez Martínez, 2013). La producción está mediada por una serie de factores fisiológicos, como la edad, el sexo y la ingesta de alimentos (Dyer & Wilkinson, 2008).

La saliva cuando sale de las glándulas salivales es estéril, sin embargo, cuando se mezcla con restos de alimentos, microorganismos y en general con la mucosa pierde la esterilidad. La saliva está compuesta en un 99% por agua y un 1% por moléculas orgánicas e inorgánicas siendo un buen indicador de los niveles plasmáticos de hormonas y drogas por lo que se puede usar para medir las concentraciones plasmáticas de dichas sustancias (Puy, 2006).

Dentro de los mecanismos de transporte podemos encontrar: a través del espacio entre las células acinares (sólo moléculas con un peso molecular inferior a 1900 D), por filtración a través de los poros de membranas celulares (sólo moléculas con peso molecular inferior a 400 D como es el caso de agua y electrolitos), por un mecanismo selectivo a través de las membranas celulares (donde comprende difusión pasiva de moléculas lipofílicas, transporte activo) y por pinocitosis (como el caso de algunas enzimas) (Sanchez Martinez, 2013).

4.6.2. Funciones de la saliva

Dentro de las funciones de la saliva se encuentran las siguientes (Barquero, 2006; Kaufman & Lamster, 2002; Saar-Reismaa et al., 2018):

- Función protectora de las mucosas de la cavidad oral y vías respiratorias superiores: mediante la limpieza mecánica y la acción defensiva inmunológica (péptidos antibacterianos, proteínas, lisozima, inmunoglobulinas sobre todo inmunoglobulina A).
- Protección de los dientes: ya que los componentes orgánicos e inorgánicos son importantes para la formación y conservación del cemento celular, actúa protegiendo a los dientes frente al crecimiento bacteriano.
- Función digestiva: por la insalivación del bolo alimenticio y el inicio de la escisión del almidón. Se encuentran involucradas las siguientes moléculas: amilasa, lipasa, ribonucleasas, proteasas, agua, mucinas. La saliva al estar compuesta mayoritariamente por agua ayuda a la mecánica de la masticación, facilitando la formación del bolo alimenticio gracias a la mucina, debido a su viscosidad, lo recubre para poder así deglutirlo sin ninguna dificultad. La amilasa salival actúa principalmente en la degradación del almidón que lo transforma en hidratos de carbono solubles, sin embargo, su acción se detiene al llegar al estómago por su pH ácido. La lipasa salival puede seguir actuando en el estómago, donde inicia la digestión de los triglicéridos.
- Lubricación, limpieza, sabor, fonación, capacidad de tampón y remineralización (bicarbonato, fosfato, calcio)

4.6.3. Tipos de excreción salival

Dependiendo de la glándula excretora la saliva será de tipos diferentes (Zaragoza Meneses, 2018):

- Saliva serosa: las glándulas salivales mayores, como la parótida, producen saliva de tipo serosa (secretoras de proteínas), es una secreción fina y acuosa, rica en amilasa salival y su volumen es menos de la mitad del volumen total secretado.
- Saliva mucosa: la secreción mucosa es más viscosa y rica en mucina, la glándula sublingual es la encargada de producir este tipo de saliva principalmente, aunque esta glándula también produce saliva serosa.
- Saliva seromucosa: la glándula submandibular se dedica a la producción de saliva seromucosa o secreción de tipo mixta. Este tipo de saliva posee las cualidades y propiedades tanto del tipo seroso como del mucoso.

4.6.4. Ventajas y limitaciones

La saliva presenta las siguientes ventajas y limitaciones como matriz de análisis (Cone & Huestis, 2007; Hofman, 2001; Moore, 2011; Ramos Maya, 2017; Vindenes et al., 2012):

4.6.5. Ventajas

- La concentración de una sustancia en la saliva se relaciona con el uso reciente de dicha sustancia ya que la saliva permite la medición de la fracción libre y se relaciona con la concentración en plasma.
- Facilidad de obtención, almacenamiento y transporte de la muestra, bajo costo. En relación con el paciente, es una muestra que se obtiene de forma no invasiva, por lo que se encuentra libre de estrés, no existen problemas para poder obtener muestras repetidas y poder monitorizar un analito seriado.
- La mayoría de los analitos son excepcionalmente estables en este tipo de muestra.

- La saliva es más fácil de manejar para los procedimientos diagnósticos, no coagula y requiere menor manipulación. Para los profesionales posee la ventaja de tener menor riesgo biológico que la sangre.
- Su recolección se puede monitorear y de esta manera se evita adulteraciones en la muestra.
- No se necesita de personal médico especializado para su recolección.

4.6.6. Limitaciones

- Se habla de una desventaja de tipo tecnológico, debido a que muchos de los métodos analíticos que salen al mercado carecen de sensibilidad y especificidad principalmente para drogas como el THC, además de que el mismo puede permanecer por un tiempo prolongado en la cavidad bucal.
- Algunas sustancias no presentan buena correlación saliva/sangre.
- El consumo de ciertos xenobióticos causa sequedad en la boca, lo que puede ocasionar bajo volumen de muestra.
- La muestra puede presentarse viscosa y por ende de difícil manejo en laboratorio, sin embargo, esta dificultad puede resolverse por medio de dispositivos de recolección los cuales tienen buffer que ayudan a dicha viscosidad.

4.7. Factores que influyen en la detección de drogas en saliva

La saliva es una buena alternativa para la detección de diversas sustancias y puede llegar a sustituir a la sangre como marcador biológico debido a que mediante mecanismos de transporte una sustancia puede aparecer en saliva en la misma concentración que en plasma, sin embargo hacen falta estudios para poder determinar las correlaciones entre las concentraciones saliva/plasma (índice S/P) (K.Wolff, M. Farrell, J.Marsden, M. G. Monteiro, R. Ali, 2001; Pichini et al., 1996). Los

xenobióticos están presentes en la saliva mediante la combinación de uno o más procesos que implican la difusión pasiva, la ultrafiltración (a través de la membrana oral), el atrapamiento (contaminación oral) y posiblemente el transporte activo desde el plasma hasta la saliva. En general, se acepta que la mayoría de los xenobióticos se muevan hacia la saliva principalmente través de la difusión pasiva a favor del gradiente de concentración (Dyer & Wilkinson, 2008).

La detección de sustancias en la saliva requiere una comprensión de las características de esta matriz biológica, los factores químicos y fisiológicos que afectan la transferencia de sustancias al fluido, los factores analíticos, la cinética de los xenobióticos, los patrones metabólicos y los riesgos potenciales de contaminación oral y exposición pasiva (Cone & Huestis, 2007). De esta manera se pueden clasificar dichas variables en: relacionadas con la matriz y relacionadas con la sustancia (Tabla 1).

4.7.1. Relacionados con la matriz

El protocolo para la recolección de la muestra y la prueba de tamizaje o confirmación usada para la detección de drogas, hacen parte de los principios básicos para el buen análisis de dichas sustancias. La recolección de la muestra puede incluir la saliva estimulada en donde se utilizan una serie de mecanismos que ayudan a la producción de la saliva con el fin de poder recolectar un volumen de muestra suficiente para el análisis, se habla de usar parafina, goma de mascar o una gota limón; por otro lado, se puede recolectar la muestra sin ningún estímulo en donde se deja caer la saliva en un recipiente de recolección. (Crouch et al., 2005).

4.7.2. Tasa de flujo salival

La cantidad de saliva que se produce es un factor importante para la detección de sustancias, ya que a menor producción menor probabilidad de recolectar una buena cantidad de muestra y por ende menor detección.

Una persona puede llegar a producir de 500 a 1.500 ml de saliva por día, dando una tasa aproximada de 0,5 ml por minuto, sin embargo, los factores sociodemográficos, hábitos, consumo de sustancias, estimulación gustativa, olfativa, masticación y factores hereditarios pueden afectar la producción. La tasa salival además esta influenciada por la hora del día, estimulación simpática y parasimpática que aumenta o disminuye el volumen y afectan los componentes, otros factores que influyen en la tasa de flujo salival se presentan a continuación (Angulo & Aurora Hernández Sánchez, 2016):

- Factores sociodemográficos: El sexo influye en la tasa de producción salival, las mujeres muestran una tasa de flujo salival mucho más baja en comparación con los hombres, por otro lado, la edad es un factor a tener en cuenta, a mayor edad menor tasa de producción, esto puede ser debido al proceso fisiológico del envejecimiento (Fenoll et al., 2004).
- Hábitos: El hábito de fumar disminuye la producción de saliva, no obstante, en los fumadores crónicos esta producción llega a ser normal. La ingesta aguda de bebidas alcohólicas disminuye la secreción salival, sin embargo, en el alcoholismo crónico, los datos son controvertidos, ya que se ha informado tanto una disminución del flujo como una producción normal (Fenoll et al., 2004).
- Consumo de sustancias: En términos de drogas ilícitas, opioides, anfetaminas y THC se ha demostrado que disminuyen el flujo de saliva, aunque en investigaciones recientes entre individuos dependientes, se encontró que todos los usuarios habituales de esas drogas podían proporcionar una cantidad de muestra adecuada (Dyer & Wilkinson, 2008).

4.7.3. pH

La saliva cuando no está estimulada tiene un pH promedio de 6,4 (rango 5,6 – 7,0) y cuando se estimula alcanza un pH de 7,0. Según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, la fracción ionizada de una droga se determina por el pH del medio y por su pKa, resaltando que la forma ionizada es menos lipofílica y por lo tanto

permite que la droga se concentre en dicho medio. Debido a lo anterior por ejemplo una base débil como la cocaína con un pKa de 8 estando en un medio con un pH de 6, presenta una proporción de 100/1 (forma ionizada/forma no ionizada), por lo tanto se genera un atrapamiento de iones en saliva que se traduce en una mayor concentración de la droga en dicha matriz, de la misma manera un ácido débil como las benzodiazepinas que presentan un pKa de alrededor de 3 en un medio con un pH de 6 presenta una proporción de forma ionizada/forma no ionizada de 1/1000 por lo tanto su concentración va a estar disminuida en saliva debido a que es más liposoluble (Coulter & Moore, 2019; Dyer & Wilkinson, 2008; Gaohua et al., 2021).

4.7.4. Relacionados con la sustancia

Entender y relacionar las propiedades fisicoquímicas de una sustancia es fundamental para saber cómo dicho xenobiótico actúa en la saliva, por ejemplo, la forma ionizada del etanol es la predominante en el suero, no se encuentra en unión a proteínas y tiene un bajo peso molecular, propiedades que hacen al etanol una sustancia de fácil detección en saliva, (Kaufman & Lamster, 2002) en contraste el tetrahidrocannabinol (THC) está altamente unido a las proteínas, por lo que no cruza con facilidad desde el torrente sanguíneo a la saliva (Dyer & Wilkinson, 2008). La [tabla 1](#) proporciona las principales propiedades fisicoquímicas que influyen en la detección de sustancias en saliva.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas que influyen en la detección de xenobióticos en la saliva.

FACTOR	DESCRIPCIÓN
Fracción del xenobiótico libre en sangre	Solo la sustancia no unida a proteínas puede difundirse pasivamente a través de las membranas biológicas, es decir se puede difundir desde el flujo sanguíneo a la saliva.
Vida media	Aquellas sustancias con una vida media más larga son detectables por periodos de tiempo más

	largos. Ejemplo: el THC presenta una vida media más larga que la cocaína.
pH	Las sustancias básicas tienden acumularse con mayor facilidad en la saliva. Ejemplo: la cocaína y el MDMA son sustancias básicas.
Coeficiente de partición Octanol-agua	A mayor Log Kow más lipofílica es la sustancia, por lo tanto, se va a transferir con mayor facilidad desde el flujo sanguíneo hacia la saliva. Ejemplo: teniendo un Log Kow de 2,3; 5,6 y 2,1 de la cocaína, dronabinol y MDMA respectivamente se puede decir que el dronabinol se transfiere con mayor facilidad desde el flujo sanguíneo hacia la saliva
Constante de disociación (Pka, Pkb)	Solo la fracción no ionizada atraviesa las membranas, la naturaleza ácida de la saliva permite la acumulación de mayores concentraciones de sustancias básicas que de sustancias ácidas o neutras. Ejemplo: la cocaína siendo un xenobiótico básico se acumula más en la saliva.
Tamaño de la molécula	En general las moléculas más pequeñas difunden más fácilmente a través de las membranas que las grandes. Ejemplo: la molécula del diazepam es más pequeña que la molécula de la cocaína y del THC.

Nota. Adaptado por el autor. Fuentes: (Dyer & Wilkinson, 2008; Saar-Reismaa et al., 2018)

4.8. Métodos de detección de drogas de abuso en saliva

4.8.1. Screening

Es una prueba de laboratorio inicial comúnmente utilizada para eliminar rápidamente muestras negativas e identificar muestras presuntamente positivas, generalmente llamadas pruebas rápidas, de tamizaje o de dispositivo. La mayoría de los procedimientos de detección son pruebas comerciales basadas en inmunoensayos, en donde se pueden señalar las siguientes subcategorías:

inmunoensayo derivado de enzimas, Inmunoensayo de enzimas multiplicadas, Inmunoensayo de polarización fluorescente; en estas técnicas se utilizan anticuerpos para identificar y medir la presencia de drogas.

Así mismo, los inmunoensayos pueden no ser específicos para un solo metabolito o sustancia psicoactiva. Dichas técnicas están limitadas por la confianza en el reconocimiento de la estructura molecular y química de la sustancia por lo que es importante considerar la posibilidad de un falso positivo debido a una reacción cruzada con moléculas estructuralmente similares (Dyer & Wilkinson, 2008).

La prueba tamiz deberá permitir la determinación simultánea de los metabolitos de las sustancias psicoactivas, dentro de las cuales se puede abarcar las siguientes drogas: cannabis, cocaína, anfetamina, metanfetamina y drogas derivadas de síntesis, opioides y opiáceos (González-Luque & Quintela-Jorge, 2011). En la tabla 2 se evidencian los puntos de corte sugeridos para las pruebas de screening en saliva por la División de Alcohol, drogas y Deficiencias del Consejo Nacional de Seguridad de EE. UU. (NSC-ADID), dichos puntos de corte se centran en las pruebas que se realizan en la población de conductores y en la tabla 3 se observa los puntos de corte sugeridos para las pruebas de orina (Logan et al., 2018). Como se puede evidenciar, estas técnicas usadas en saliva necesitan un punto de corte menor que si se usara en otra matriz biológica ya que las concentraciones de dichas sustancias son menores en saliva:

Tabla 2. *Cut-off* sugeridos por NSC-ADID

DROGA	<i>Cut-off</i> ng/mL
THC	4
Cocaína	20
Benzodiacepinas	5
MDMA	20
Morfina	10

Tabla 3. *Cut-off* sugeridos por NSC-ADID en orina

DROGA	Cut-off ng/ml
Carboxy-THC	20
Benzoilecgonina	1,50
Benzodiacepinas	50
Metanfetaminas	200
Morfina	200

4.8.2. Métodos Confirmatorios

Los métodos confirmatorios usados para la detección de drogas en saliva se basan principalmente en la separación cromatográfica con detección de espectrometría de masas. En la tabla 4 y 5, se evidencian los *Cut-off* sugeridos por diversas agencias internacionales en las pruebas confirmatorias para saliva, sangre y orina, las agencias internacionales nombradas en las tablas centran su atención en la población de conductores (Logan et al., 2018; Schulze et al., 2012; Verstraete & Ghent University, 2010).

Tabla 4. *Cut-off* sugeridos en pruebas confirmatorias para saliva

DROGAS	SALIVA <i>Cut-off</i> (ng/ml)			
	DRUID	SAMHSA	ROSITA	NSC-ADID
THC	27	2	1.9	2
Cocaína	170	8	0	8
Benzodiacepinas	1,7	-	-	10
MDMA	270	160	72	20

Tabla 5. *Cut-off* sugeridos en pruebas confirmatorias para sangre y orina

DROGAS	SANGRE <i>Cut-off</i> (ng/ml)		ORINA <i>Cut-off</i> (ng/ml)
	DRUID	NSC-ADID	NSC-ADID

THC	1	1	5
Cocaína	10	20	20
Benzodiazepinas	10	10	50
MDMA	20	20	50

4.8.3. Cromatografía de gases

Desarrollada hace décadas, la cromatografía de gases fue la técnica inicial que se empleó para compuestos volátiles, Keulemans ha definido la cromatografía como un método físico de separación en el cual los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales constituye la fase estacionaria, de gran área superficial, y la otra es un fluido (fase móvil) que pasa a través o a lo largo de la fase estacionaria. La fase estacionaria puede ser un sólido o un líquido dispuesto sobre un sólido que actúa como soporte, de gran área superficial. La fase móvil es un gas que generalmente es helio que se usa como portador de la mezcla. En la cromatografía ocurren dos fenómenos muy importantes y que son prácticamente los rectores del proceso de separación: la adsorción y la absorción (Barquero, 2006).

- **Adsorción:** Es la retención de una especie química por parte de los puntos activos de la superficie de un sólido quedando delimitado el fenómeno a la superficie que separa las fases o superficie interfacial (Bueno & Salazar, 2012).
- **Absorción:** Es la retención de una especie química por parte de una masa, puede haber una absorción pura debido a la tendencia que la especie química tiene a mezclarse con la masa o absorción química debido a que reacciona químicamente con la masa, considerando ambas como un fenómeno másico y no superficial (Bueno & Salazar, 2012).

4.8.4. Fundamento

En la cromatografía de gases la muestra se volatiliza y se inyecta en la cabeza de una columna cromatográfica, esto implica que la muestra debe ser volátil y térmicamente estable, la elución se produce por el flujo de un gas inerte como He, N₂, H₂ aunque depende del tipo de detector es necesario emplear gases específicos, existen dos tipos de cromatografía: Cromatografía gas-sólido y la cromatografía Gas-líquido. En la cromatografía gas líquido se utiliza de fase estacionaria un líquido inmovilizado sobre un soporte sólido inerte esta fase debe ser estable y no volátil a las temperaturas empleadas en el análisis, la aplicación de la cromatografía gas sólido es limitada a moléculas polares, la fase estacionaria es un sólido sobre los que se retienen los analitos por adsorción física (Barquero, 2006).

4.8.5. Ventajas y desventajas

Dentro de las ventajas que ofrece la cromatografía de gases esta la capacidad de detectar diferentes sustancias en mezclas complejas de hidrocarburos, pesticidas, productos vegetales, drogas de abuso, contaminantes ambientales, fragancias, etc. La cromatografía de gases presenta velocidad ya que diferentes separaciones se completan al cabo de 10 minutos, sencillez ya que la técnica y el instrumental en cromatografía de gases es fácil de entender y de aplicar. Por otro lado dentro de las desventajas que presenta la cromatografía esta que solo puede manipular muestras volátiles, por lo que los compuestos poco volátiles necesitan de una preparación previa, además se debe tener precaución en la identificación de las nuevas sustancias psicoactivas, ya que por ejemplo el carfentanilo produce un ion m/z de 303, igual al peso molecular de la cocaína (Bueno & Salazar, 2012).

4.8.6. Cromatografía líquida

En este tipo de cromatografía al igual que la de gases emplea una fase estacionaria y una fase móvil, dicha fase móvil es líquida y en términos generales se divide en cromatografía líquido-sólido en donde la fase estacionaria es sólida y en líquido-

líquido donde tanto la fase móvil como la estacionaria es un líquido, los componentes que presenten mayor afinidad a la fase estacionaria se desplazarán más lentamente que aquellos que presenten menor afinidad, dichas fuerzas son las que dan lugar a la separación de los componentes (Calvin & Roy, 2017).

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se basa en emplear en la fase estacionaria partículas muy pequeñas (2-5 μm) para aumentar la eficacia de la separación e incrementar la resolución, utilizando un sistema de alta presión para impulsar a fase móvil. La cromatografía líquida de alto rendimiento presenta diversas ventajas como: alta precisión en los resultados, tiempo de separación menor a 30 minutos por muestra, operación flexible, no está restringida por la volatilidad o estabilidad térmica de la muestra entre otros (Calvin & Roy, 2017).

4.8.7. Detectores

El detector es aquello que revela la presencia de las sustancias tras su salida de la columna cromatográfica, los detectores permiten elaborar una señal y ofrecen información sobre la naturaleza y magnitud de las propiedades físicas que posteriormente se amplifican en una gráfica, los detectores deben contar con las siguientes características principales (Cortez, 2000):

- Sensibilidad: medida de la efectividad de un detector para convertir la muestra en una señal eléctrica medible.
- Linealidad: rango de masa o concentración de muestra sobre el cual el detector mantiene una sensibilidad constante sin una desviación arbitraria.
- Rango Dinámico Lineal: rango sobre el cual la sensibilidad del detector es constante.
- Ruido: es cuantificado por el promedio de la amplitud pico-pico de la señal. El significado de conocer el nivel de ruido de un detector es un factor concluyente en la determinación de la cantidad mínima detectable y el límite inferior del rango lineal.

- Límite de Detección: está definido como la mínima cantidad de sustancia que puede producir una señal que sea el doble del nivel de ruido.

Dadas las anteriores características los detectores más usados en Cromatografía son (Cortez, 2000):

- Detector de Conductividad Térmica: mide la conductividad térmica del gas portador, ocasionada por la presencia de sustancias eluídas.
- Detector de Ionización a la Llama: basado en la medida de las variaciones de la corriente de ionización en una llama oxígeno hidrógeno debido a la presencia de sustancias eluídas.
- Detector de Captura Electrónica: basado en la electronegatividad de las sustancias eluídas, y su habilidad para formar iones negativos por captura de electrones.
- Detector de Fotometría a la Llama: basada en la medida de la intensidad de la emisión molecular de la fluorescencia de heteroátomos en las moléculas orgánicas.
- Detector de Espectrometría de Masas: basada en la ionización de moléculas, permite la identificación de sustancias con base en su masa molecular.

4.8.8. Espectrometría De Masas

La espectrometría de masas (EM) es una herramienta analítica poderosa y versátil para obtener información acerca de la identidad de un compuesto desconocido: su masa molecular, su composición elemental y, en muchos casos, su estructura química. La espectrometría de masas se puede clasificar convenientemente en espectrometría de masas atómica, o elemental, y en espectrometría de masas molecular. La espectrometría de masas atómica es una herramienta cuantitativa

que puede determinar casi todos los elementos en la tabla periódica. Los límites de detección son de varios órdenes de magnitud mejores que los de los métodos ópticos. Por otro lado, la espectrometría de masas molecular es capaz de proporcionar información acerca de las estructuras de moléculas inorgánicas, orgánicas o biológicas, así como dar información sobre la composición cualitativa y cuantitativa de mezclas complejas (Egea-Mellado, 2010).

4.8.9. Fundamento

En la espectrometría de masas, las moléculas analito se convierten a iones al aplicarles energía. Los iones formados se separan de acuerdo con su relación masa-carga (m/z) y se dirigen a un transductor que convierte el número de iones (abundancia) a una señal eléctrica. Los iones con diferentes relaciones masa-carga son dirigidos al transductor de manera secuencial por medio de un barrido o se hace que golpeen de manera simultánea un transductor multicanal. La abundancia de los iones graficada contra la relación masa carga se denomina espectro de masas. Comúnmente se producen iones monovalentes en la fuente de ionización, y la relación masa-carga se reduce a solo la masa de tal manera que el espectro es una gráfica del número de iones contra la masa (Egea-Mellado, 2010).

En el caso de mezclas complejas, el cromatograma obtenido puede presentar muchos picos, algunos de ellos muy próximos, resultando difícil la identificación rápida y fiable de algún compuesto de interés. Cuando se desea explícitamente localizar la presencia de uno o varios compuestos determinados, de espectro conocido, con la mayor rapidez o con la máxima sensibilidad posible se recurre a la técnica de detección SIR (“selected ion recording”). En esta modalidad de trabajo se detectan solamente algunas masas de interés, en lugar de trabajar con el total de los iones, de esta forma, se aumenta la selectividad del método, reduciéndose las interferencias (Egea-Mellado, 2010).

4.9. Parámetros de desempeño analítico

Son todas aquellas características de validación que son necesarias para evaluar el desempeño de una prueba, se hablan principalmente de los siguientes parámetros:

- **ESPECIFICIDAD O SELECTIVIDAD:** la especificidad del método de análisis es un atributo o propiedad, por la cual la respuesta obtenida corresponde exclusivamente al compuesto que se desea detectar y cuantificar, sin ninguna interferencia por parte de los demás componentes de la muestra (Ospina, 1994).
- **CANTIDAD MÍNIMA DETECTABLE O LÍMITE DE DETECCIÓN:** la cantidad mínima detectable de un compuesto, por un método de análisis, hace referencia a la concentración más baja del compuesto en estudio, que es posible detectar con certeza, es decir, que se puede diferenciar de la respuesta dada por el blanco (ruido del blanco), cuando se desarrolla el procedimiento analítico completo con el blanco; por debajo de esta concentración es imposible la detección. (Bueno & Salazar, 2012; IDEAM, 2021).
- **CANTIDAD MÍNIMA CUANTIFICABLE O LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN:** la cantidad mínima cuantificable, o límite de cuantificación de un compuesto ha sido definida como la concentración más baja de un compuesto que puede ser cuantificado, con un grado de confianza previamente establecido. Como en el caso de la cantidad mínima detectable, estos valores de concentración se calculan a partir del valor de la media (\bar{y}) de varias réplicas del blanco (por lo menos 6) desarrollando en cada caso el método completo, y su desviación estándar (s) (Ospina, 1994).
- **SENSIBILIDAD:** la sensibilidad de un método de análisis es una característica independiente de la concentración y muchas veces ha sido considerada como sinónimo de "cantidad mínima detectable". La sensibilidad es la particularidad del método de presentar un gran cambio en

la respuesta cuando hay un pequeño cambio en la concentración. La sensibilidad del método está dada por la pendiente de la curva de calibración y corresponde al cociente entre la diferencia de dos valores de la variable dependiente o respuesta instrumental y la diferencia de los respectivos valores de concentración o variable independiente (Barwick et al., 1990; Bueno & Salazar, 2012; IDEAM, 2021).

- **PRECISIÓN:** Es aquella proximidad entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas. Por lo general, se expresa mediante parámetros estadísticos que describen la dispersión de los resultados. La precisión intermedia ofrece una estimación de la variación en los resultados cuando las mediciones se realizan en un solo laboratorio, pero en condiciones que son más variables que las condiciones de repetibilidad (IDEAM, 2021; VIM, 2012).
- **LINEALIDAD:** La linealidad es la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente (o por medio de transformaciones matemáticas) proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango establecido (Bueno & Salazar, 2012). Cuando la señal no es directamente proporcional a la concentración, por ejemplo, al trabajar con pH u otros electrodos de ion selectivo, se requiere una transformación de los valores medidos antes de que se pueda evaluar la linealidad (IDEAM, 2021).
- **ROBUSTEZ:** es una medida de la capacidad de un procedimiento analítico para permanecer no afectado por pequeñas variaciones premeditadas de los parámetros del método. La robustez proporciona una indicación de la fiabilidad del método durante su uso normal (IDEAM, 2021)
- **EXACTITUD:** expresa la proximidad de un único resultado a un valor de referencia. La validación de métodos trata de investigar la exactitud de los resultados evaluando los efectos sistemáticos y aleatorios sobre resultados

individuales. Por lo tanto, normalmente la exactitud se estudia como dos componentes: 'veracidad' y 'precisión' (VIM, 2012).

4.10. Parámetros de pruebas diagnósticas

Los parámetros para evaluar una prueba diagnóstica tienen como objetivo determinar la capacidad de la prueba para discriminar entre personas que padecen la enfermedad y aquellas que no la padecen, dicha validez se determina mediante la sensibilidad, especificidad y valores predictivos (Vizcaino, 2017).

- La sensibilidad indica la capacidad de la prueba de arrojar resultados positivos en individuos enfermos.
- La especificidad indica la capacidad de la prueba de arrojar resultados negativos o normales en individuos sanos
- El valor predictivo positivo es la probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad.
- El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un individuo con resultado negativo no tenga en realidad la enfermedad.

Los posibles resultados que puede presentar una prueba diagnóstica se presentan en la [tabla 6](#):

Tabla 6. Resultados de una prueba diagnóstica.

RESULTADOS PRUEBA DIAGNOSTICA	RESULTADOS SEGÚN PATRON DE REFERENCIA	
	Enfermos	No enfermos
Prueba positiva	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)
Prueba negativa	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)

Nota. Adaptado por el autor. Fuente: (Vizcaino, 2017)

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura con base a las fases y recomendaciones especificadas en la colaboración Cochrane. En la presente revisión se realizó una síntesis de la evidencia científica disponible en diversas bases de datos sobre el comportamiento y detección de las drogas de abuso en saliva.

5.2. Diseño metodológico

La metodología se desarrolló en los siguientes pasos:

5.2.1. Búsqueda en bases de datos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Scielo, Scopus, CINALH, Cochrane library, Redalyc y Doaj, con apoyo en Google Académico, con la siguiente estrategia de búsqueda (términos DeCS y MeSH): (“Detection” OR “determination” OR “comparison”) AND (“Fluid oral” OR “saliva”) AND (“drugs illicit” OR “drugs of abuse” OR “new psychoactive substances”).

5.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Dentro de los criterios de inclusión se encuentran los artículos del 2011 hasta la fecha actual, en español e inglés, se incluyeron artículos científicos (de tipo experimental, in vitro, in vivo, poblacional) con estudios de las drogas de abuso clásicas como: THC, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas y sobre Nuevas

sustancias psicoactivas, se incluyeron los artículos en los que se realizó la detección en saliva únicamente, saliva y orina, saliva y sangre o saliva, orina y sangre. Se incluyeron diferentes poblaciones como: conductores, ámbitos ocupacionales, consumidores activos, pacientes con administración controlada de dichas sustancias, se incluyeron artículos con diferentes métodos de detección como pruebas rápidas, pruebas confirmatorias y validación de métodos, se excluyeron artículos publicados antes del 2011, artículos de revisión de la literatura o metaanálisis.

5.2.3. Selección de artículos

Se revisó en primera instancia el título y el resumen de cada artículo, posteriormente de acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y a los objetivos propuestos en la tesis se realizó depuración y selección de artículos para lectura completa y simultáneamente se extrajo la información.

Se incluyeron artículos y documentos de otras fuentes (Google Académico) que mostraron importancia para la realización y congruencia de la discusión. No se contó con un segundo revisor para la selección y lectura de los artículos.

5.2.4. Extracción de la información

Después de la selección y lectura completa de artículos, se realizó la extracción de la información mediante una tabla en Excel con los parámetros importantes para el desarrollo de la revisión, dichos parámetros se evidencian en la [tabla 7](#).

Tabla 7. Extracción de la información

Información relacionada con el artículo	Información relacionada con el estudio	Información relacionada con la técnica
<ul style="list-style-type: none">• Origen de búsqueda• Autores	<ul style="list-style-type: none">• Población	<ul style="list-style-type: none">• Nombre de la técnica

<ul style="list-style-type: none"> • Año • Título 	<ul style="list-style-type: none"> • Métodos de recolección de muestra • Sustancias Analizadas • Dosis • Vías de Administración • ¿Se usa otra matriz para el análisis? • ¿Cuál? 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Screening confirmatoria? • Parámetros de desempeño analítico • Resultados obtenidos y/o observaciones
---	--	--

Después de extraer la información en la tabla anteriormente mencionada, se agruparon los artículos de acuerdo a los objetivos propuestos, por ejemplo se agruparon aquellos que tenían información sobre la toxicocinética de las drogas y así mismo se realizó un subgrupo de acuerdo al tipo de droga, de la misma manera se realizó la agrupación de los estudios que incluían pruebas rápidas, validaciones de métodos, otro grupo de aquellos artículos que incluían otras matrices de análisis y por otro lado un grupo de artículos que se relacionaban con la fase pre analítica. La tabla de extracción de la información generó la síntesis de los resultados por lo tanto se procedió a plasmar la información en la presente tesis.

5.2.5. Riesgo de sesgo

Para evaluar la calidad de la metodología de cada estudio seleccionado se utilizaron las herramientas de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs, mediante listas de verificación que se aplicaron según cada tipo de estudio, dichas listas se encuentran disponibles en la página web <https://jbi.global/critical-appraisal-tools> y constan de una serie de preguntas (entre 8 y 13 preguntas) que abarcan los detalles de la metodología y que según sea el caso se responde con un sí, no, confuso o no aplica (Anexo 1), después de realizar la lectura de cada artículo se procedió a determinar el tipo de estudio para así realizar la aplicación de la lista de verificación, posteriormente se realizó el conteo de las preguntas

respondidas con un sí y se determinó el porcentaje de las mismas para clasificar el artículo en un riesgo de sesgo. Se evaluó el riesgo de sesgo clasificando los artículos como de alto de riesgo cuando el 49% de las preguntas fueron respondidas con un sí, riesgo moderado cuando en un rango del 50-69% de las preguntas fueron respondidas con un sí y de bajo riesgo cuando el porcentaje de preguntas con un sí estaban por encima de 70%, es decir, si de 8 preguntas se respondieron con un sí 6 de ellas, se obtendría un porcentaje de 75% y se calificaría el estudio como de bajo riesgo de sesgo (Franco et al., 2020).

5.2.6. Consideraciones Éticas

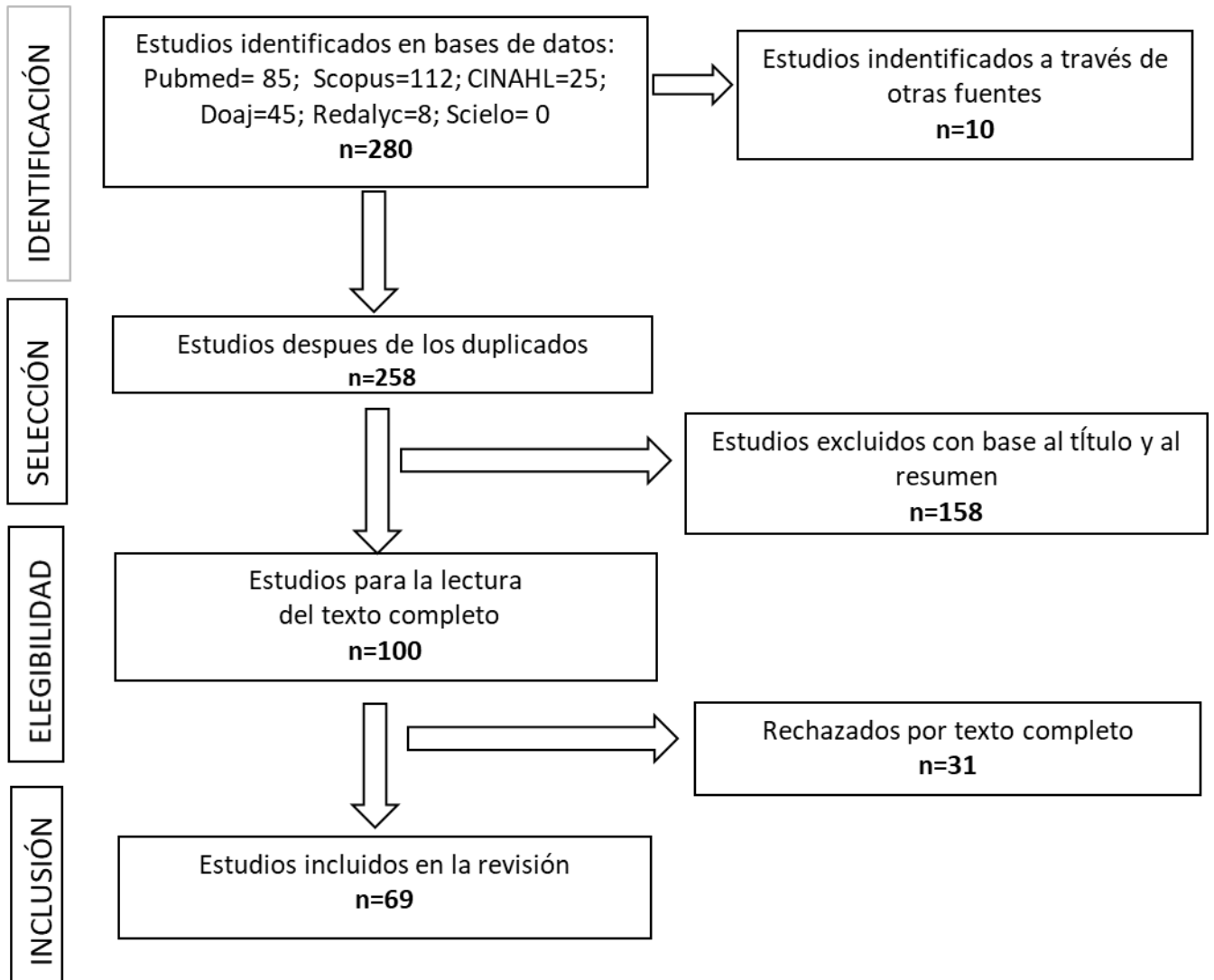
Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia la presente investigación se clasifica como una “investigación sin riesgo” ya que es un estudio documental retrospectivo en el que se realizó una revisión sistemática sobre la detección de drogas de abuso en saliva.

6. Resultados

Después de realizar la búsqueda en las bases de datos con las ecuaciones descritas en la metodología, se recopilaron un total de 280 artículos, así mismo, se recopilaron 10 artículos de Google Académico por ser considerados artículos y/o documentos que le darían forma a la discusión, para un total de 290 artículos; posteriormente se eliminaron 32 artículos duplicados lo que dio lugar a 258, se realizó la lectura del título y del resumen de cada uno de ellos efectuando una exclusión de 158 artículos ya que dichos artículos usaban otras matrices de análisis no incluidas en el presente estudio, eran de revisión de la literatura, reportes de caso o de prevalencia de consumo de sustancias, por lo tanto se seleccionó un total de 100 artículos para lectura completa.

Se tuvieron en cuenta criterios de inclusión y de exclusión para la selección de los artículos, en el caso específico de las fechas de publicación (últimos diez años), se realizó la selección desde el momento inicial de la búsqueda. Después de la lectura completa se eliminaron 31 artículos debido a que se trataba de estudios donde no mostraban resultados claros sobre los parámetros analíticos ya que no referían el método confirmatorio que usaban para la comparación de las pruebas rápidas o no referían los puntos de corte usados en ambas pruebas y estudios donde el método validado no se sometió al análisis en muestras reales. Finalmente se incluyeron 69 artículos en la presente tesis. Durante la lectura se extrajo la información de los artículos en las tablas relacionadas en la metodología, lo que dio lugar a la síntesis de la información de manera más organizada y sencilla ([Figura 1](#)).

Figura 1. Modelo Prisma



6.1. Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluó el riesgo de sesgo de cada artículo seleccionado mediante las herramientas de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs, que presentan listas de verificación según el tipo de estudio: transversales analíticos (30 artículos), estudios de precisión de pruebas (9 artículos), estudios controlados aleatorios (14 artículos), y estudios cuasiexperimentales (16 artículos). De lo anterior, 65 artículos se clasificaron en riesgo bajo, es decir el porcentaje de preguntas con respuestas afirmativas fueron mayores o iguales al 70 % de las mismas. Solo 4 artículos se clasificaron en riesgo moderado que principalmente fue por no tener un grupo control en sus estudios o por no definir de forma clara los criterios de inclusión y exclusión, el porcentaje de afirmaciones se muestra con más detalle en la [tabla 8](#).

Tabla 8. Resultados riesgo de sesgo.

Cantidad de artículos	Porcentaje de afirmaciones	Clasificación de Riesgo
48	100 %	Bajo
1	92 %	Bajo
9	88,88 %	Bajo
1	80 %	Bajo
6	75 %	Bajo
2	66,6 %	Moderado
1	62,5 %	Moderado
1	55,5 %	Moderado

Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

7. Análisis y discusión

7.1. Comportamiento toxicocinético de las drogas de abuso en saliva

7.1.1. THC

Actualmente se conocen más de 66 cannabinoides o principios activos de la planta *Cannabis Sativa*. El Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC), es el principal principio activo de la planta, seguido de otros cannabinoides como: cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), Cannabigerol (CBG), Cannabicromeno (CBC), Cannabiciclol (CBL), Cannabidivarin (CBV), Cannabicromevarin (CBCV) y Cannabigerovarin (CBGV), los componentes se metabolizan en el hígado mediante el metabolismo de la fase I y II, produciéndose principalmente: 11-hidroxi- Δ 9-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC), 8- β -11-hidroxi- Δ 9-tetrahydrocannabinol y 11-nor- Δ 9-tetrahydrocannabinol carboxílico (THC-COOH). Los principios activos del cannabis son liposolubles, más del 95% de los cannabinoides se transportan unidos a proteínas y se depositan principalmente en tejido adiposo, su detección en saliva depende principalmente de la vía de administración y de la frecuencia del consumo por parte del individuo (Téllez, 2013).

Once artículos se incluyeron para describir el comportamiento toxicocinético del cannabis en saliva, la frecuencia del consumo de cannabis por parte de los individuos es una primera variable que debe tenerse en cuenta para entender el comportamiento de los analitos. Debido a esto, en el estudio realizado en el 2014 por Newmeyer et al, en donde compararon los niveles de cannabinoides en saliva de los fumadores frecuentes (consumo mayor a 4 veces por semana) y ocasionales (consumo menor a 2 veces por semana) encontraron que el analito con mayor concentración en saliva fue el THC, seguido del THCCOOH, CBN y CBD, dicho orden también fue reportado por Dayong Lee et al. Los analitos también tuvieron

una mayor concentración en los fumadores frecuentes que en los fumadores ocasionales, conclusión reportada así mismo por Fabritius et al (2013) y Sworwood et al (2017); lo anterior puede ser debido a que dichos fumadores presentan una mayor exposición previa y por lo tanto tienen una mayor acumulación en los tejidos adiposos y así mismo una mayor liberación en el cuerpo. Además, estos fumadores tienen una técnica de inhalación más eficiente, lo que da como resultado concentraciones en saliva más altas que los fumadores ocasionales con menos experiencia. De hecho, se sabe que la biodisponibilidad del THC es variable y está influenciada por las técnicas individuales y la experiencia del tabaquismo (Fabritius et al., 2013; Lee, Schwoppe, et al., 2012; Newmeyer et al., 2014; Swortwood et al., 2017).

Los resultados planteados anteriormente los apoyan Swotwood et al (2017) en donde además encontraron que los tiempos de detección son más prolongados en los fumadores frecuentes en comparación con los ocasionales, lo que dificultaría la interpretación de los resultados para estimar un consumo reciente en esos fumadores frecuentes (Fabritius et al., 2013), Andas et al por ejemplo realizaron un estudio en pacientes sometidos a desintoxicación y evaluaron el tiempo máximo en que se podía detectar la presencia del THC en liquido oral después de un último consumo en pacientes crónicos, encontrado que se podían esperar hallazgos de THC en saliva durante al menos 48 horas después de la ingesta, y pueden seguir siendo positivas hasta una semana después del consumo. Las curvas de eliminación de THC en el fluido oral revelaron que las muestras negativas podrían estar intercaladas entre las muestras positivas varios días después del último consumo, el estudio muestra que el uso frecuente de altas dosis de cannabis puede llevar a tiempos de detección prolongados y que las muestras positivas se pueden intercalar entre las negativas (Andas et al., 2014).

Lo anterior también fue reportado por Newmeyer et al (2014) en donde indicaron que el THCCOOH se detectó en los fumadores frecuentes durante mucho más tiempo, apoyados por Fabritius et al (2013) en donde indicaron que el THCCOOH se pudo detectar ocasionalmente en los fumadores frecuentes, pero permaneció

indetectable en los consumidores ocasionales (Fabritius et al., 2013; Newmeyer et al., 2014).

Swortwood et al (2017) solo detectaron el metabolito 11-OH-THC en una concentración de 2,2 µg/L en fumadores frecuentes y no en ocasionales, alcanzando su concentración máxima y tiempo de última detección a los 10 minutos después de fumar y/o vaporizar y/o comer brownie, es decir dicho metabolito desapareció rápidamente, esto puede ser debido a un posible metabolismo en la mucosa oral, por lo tanto, el 11-OH-THC se puede utilizar como indicador del consumo reciente de cannabis, sin embargo, su ausencia no excluiría dicho consumo agudo (Swortwood et al., 2017).

La segunda variable a tener en cuenta es la vía de administración, Swortwood et al (2017) encontraron que la mayor concentración de los cannabinoides la encabeza el THC seguido de CGB (metabolito descrito solo en orina) CBD, THCV (metabolito descrito solo en orina) y THCCOOH y así mismo que las concentraciones y tiempos de detección más prolongados fueron mayores en aquellos individuos que administraron el THC en forma fumada y vaporizada en comparación con los que lo hicieron en forma de Brownie (aun teniendo la misma concentración para ambas rutas de administración (Swortwood et al., 2017). En un estudio realizado con cannabis medicinal (sativex) e ingerido en forma de spray bucal, inmediatamente después de la administración, las concentraciones de THC y CBD aumentaron considerablemente, obteniendo concentraciones de 381 ng/mL y 155 ng/mL respectivamente, junto con concentraciones de CBN (21 ng /mL, que fueron 10 veces más bajas), en comparación con el cannabis administrado de forma oral en donde no se detectó ni CBN ni CBD (Dayong et al., 2013). En el estudio realizado por Tory et al encontraron que las concentraciones medias máximas (C_{max}) de THC y THCCOOH fueron significativamente más altas para el cannabis fumado en comparación con el cannabis vaporizado, así mismo en la administración del cannabis vaporizado la detección del THCCOOH fue casi nula (Spindle et al., 2019).

De acuerdo con la suposición ampliamente aceptada de que fumar cannabis da como resultado una fuerte contaminación de la cavidad oral, Fabritius et al (2013) encontraron que el THC, y también el THC-A, muestran un pico de concentración alto y agudo justo después de fumar (alcanzando su concentración máxima a los 24 minutos), con una rápida disminución de estos niveles dentro de 3 h posteriores. Es probable que la presencia de THC-A en OF se deba a su descarboxilación incompleta, sin embargo, dado que la mayoría de los medicamentos a base de THC / CBD no contienen THC- A, esta molécula podría usarse como marcador para detectar el consumo ilegal de cannabis (Fabritius et al., 2013). Las concentraciones altas de THC, CBD y CBN (que consiguen su C. Max alrededor de los 30 minutos post consumo) reflejan principalmente la contaminación de la mucosa oral directamente con los cannabinoides presentes según la vía de administración, en este caso fumar o vapear ocasiona esta fuerte contaminación bucal ya que los cannabinoides presentan una concentración altísima en muy poco tiempo disminuyéndose rápidamente (más o menos se muestran disminuciones de 2 a 3 horas post consumo) (Anizan et al., 2014; Lee, Schwoppe, et al., 2012; Spindle et al., 2020; Vandrey et al., 2017).

Un tema importante a tratar es la detección de los fumadores pasivos, en un estudio realizado por Moore et al (2011) en donde sometieron a 5 sujetos que no fumaban marihuana durante al menos 3 horas al humo del cannabis en una cafetería; informaron que no se detectó en ningún individuo THC-COOH, pero detectaron THC en todas las muestras de fluidos orales de los cinco sujetos durante el período de 20 min a 3 h; y en tres de los cinco estuvo presente en concentraciones mayores a 4 ng / mL luego de 2 h de exposición; en dos de esos sujetos, las concentraciones se mantuvieron por encima de 4 ng / mL después de 3 h, lo que indicaría que en un panel para la detección del consumo de marihuana reciente no basta solo con el metabolito THC ya que puede deberse (aunque sus concentraciones no son muy altas) a un exposición pasiva, por lo tanto dicho panel se debe acompañar siempre del metabolito THC-COOH, sin embargo su ausencia no confirmaría una exposición pasiva, ya que como se ha venido mencionando en algunos individuos no se detecta

dicho metabolito (Anizan et al., 2014; Moore et al., 2011; Vandrey et al., 2017). Lo anterior es apoyado por de Castro et al en donde indicaron que el THC estuvo presente en todas las muestras de fluidos orales de los individuos expuestos pasivamente y hasta 1 hora después de la exposición, las concentraciones fueron menores a 25 ng / ml en todos los casos (de Castro et al., 2014).

Otro punto importante son las interferencias que se puedan presentar tras el consumo de cannabis, en un estudio realizado por de Castro et al (2014), informaron que tras el consumo de cannabis fumado y tras la administración de un enjuague bucal, los niveles máximos de THC (Cmax) se alcanzaron en t = 0,25 h, las concentraciones medias de THC en t = 0,25, 0,5, 1 y 3 h después de enjuagar la cavidad bucal con un cualquiera de las siguientes sustancias: Kleaner o leche entera no fueron estadísticamente diferentes ($p > 0,05$) de los obtenidos cuando la muestra se tomó sin lavar la cavidad bucal, por otro lado en cuanto a enjuagar la cavidad oral con agua si se observó una diferencia estadísticamente significativa en la concentraciones de THC antes y después del enjuague, sin embargo esto no generó resultados negativos post enjuague en las pruebas que empleaban un punto de corte de 25 ng/mL. (de Castro et al., 2014).

Dicho lo anterior el panel para la detección de cannabis de forma aguda deberá incluir los metabolitos expresados en la [tabla 9](#), cabe resaltar que la detección adecuada de cada uno de ellos depende de los límites de cuantificación que se puedan desarrollar en una técnica confirmatoria.

Tabla 9. Panel para la detección aguda de Cannabis

Cannabinoide y/o metabolito	Tener en cuenta
THC	La presencia de THC en concentraciones muy bajas, sin la detección de ningún otro metabolito, puede indicar que se trata de una exposición pasiva o puede indicar un consumidor crónico de cannabis en abstinencia, que puede presentar concentraciones $>2\mu\text{g/l}$
THCCOOH	Su presencia descarta exposición pasiva, ya que su presencia indica un metabolismo en el hígado o en la

	mucosa oral; marcador de consumidores de cannabis crónicos; su ausencia no descarta consumo agudo ya que presenta alta variabilidad interindividual
CBN y CBD	Su presencia en saliva es directamente proporcional a la concentración consumida; buen marcador de consumo agudo puede presentarse en altas concentraciones tras el consumo de cannabis medicinal (savitex).
11 OH THC	Su presencia confirma consumo agudo, sin embargo, las concentraciones detectadas por los estudios tras un administración oral o vapeada son $<1 \mu\text{g/l}$
THC-A	Dado que la mayoría de los medicamentos a base de THC / CBD no contienen THC- A, esta molécula podría usarse como marcador para detectar el consumo ilegal de cannabis
THCV y CBG	Buenos marcadores de consumo agudo, pero se encuentran en saliva a muy bajas concentraciones, se pueden detectar hasta 20 horas posteriores sin importar el tipo de consumidor o la vía de administración.

Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

7.1.1.1. Tiempo hasta la concentración máxima

El tiempo de detección hasta la concentración máxima presenta múltiples variables, en cada uno de los estudios los autores utilizaron vías de administración diferentes y así mismo concentraciones de administración diferentes, para Mateew et al se alcanzó esa concentración a los 30 minutos (cannabis fumado, [6,8 mg THC]), para Madeline et al fue de 10 minutos (cannabis fumado, [6,9 mg THC]) y de 21 minutos para el cannabis oral, para Dayong Lee et al se alcanzó a los 15 minutos (cannabis fumado, [6,9 mg THC]), Marie Fabritius et al reportaron la concentración máxima a los 24 minutos (cannabis fumado, [43 mg THC]), todo esto para el caso del THC. En general se puede hablar de un tiempo hasta la concentración máxima desde los 10 minutos hasta los 30 minutos aproximadamente.

7.1.1.2. Tiempo máximo de detección

El tiempo máximo de detección para el THC fue hasta de 72 horas, dicho tiempo fue reportado en fumadores frecuentes y para las tres vías de administración que utilizaron en el estudio (fumada, vapeada, cannabis oral), las diferencias radicaron en las concentraciones encontradas (Swortwood et al., 2017). Dayong lee et al concluyeron que, en general, el THC era cuantificable durante 48 horas en el líquido oral después de la ingesta (Lee et al., 2011).

En usuarios crónicos como se ha venido mencionando anteriormente la detección del cannabis puede prolongarse por más de 48 horas, si bien en este estudio solo 3 personas de 28 participantes mostraron THC positivo en fluido oral en tiempos muchos más prolongados, es una variable que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. El THC se detectó en un participante en el día 18 después de la última ingesta, para otros 2 sujetos la detección se aumentó hasta los 28 días, detectándose THCCOOH en solo 1 muestra, mientras que el CBD y el CBN se detectaron solo al ingreso (Lee et al., 2011).

7.1.2. Cocaína

La cocaína es una base débil que es hidrolizada enzimáticamente en benzoilecgonina, ecgoninametilester (EME) y posteriormente ecgonina, puede producir sequedad bucal y por lo tanto un volumen restringido de muestra. La cantidad de cocaína que se detecta en saliva es altamente dependiente del pH. Por ejemplo, la estimulación salival por medio del ácido cítrico reduce significativamente las concentraciones de cocaína en saliva (Vindenes et al., 2011).

Para la evaluación de la toxicocinética de la cocaína en saliva se incluyeron 4 artículos. En el estudio realizado por Ellefsen et al (2016), encontraron que los participantes a los que se les suministró una dosis (25 mg) única de cocaína intravenosa, se les detectó cocaína y benzoilecgonina desde los 10 minutos posteriores a la administración, la benzoilecgonina se mantuvo durante más tiempo en la saliva que la cocaína, después de las 30 horas, no se detectaron ninguno de

los dos analitos en saliva (Ellefsen et al., 2016). Las concentraciones máximas de cocaína tras la administración por vía intravenosa se produjeron entre 0,17 y 1 h, y para la benzoilecgonina se produjeron más tarde entre 0,17 y 1,5 h, además encontraron que las concentraciones de la cocaína durante las dos primeras horas fueron mayores que las de la benzoilecgonina (673 µg/L y 145 µg/L respectivamente), sin embargo posterior a esas dos horas las concentraciones se invierten apareciendo una mayor concentración de benzoilecgonina que de cocaína, en este estudio detectaron cocaína hasta las 10 horas y benzoilecgonina hasta las 30 horas post consumo (Ellefsen et al., 2016).

En cuanto a la administración por vía oral, Di Fazio et al no encontraron un panorama muy diferente en el comportamiento de cocaína y benzoilecgonina, la cocaína mostró concentraciones más altas hasta las 1,92 horas posterior a la ingesta, mientras que después de ese tiempo la benzoilecgonina empezó a tener concentraciones más altas que la cocaína, la vida media de eliminación para la cocaína oscila entre 1,1 a 3,8 horas en comparación con la benzoilecgonina que su vida media esta entre 3,4 y 14 horas, por lo tanto, la detección propia de la cocaína puede indicar un uso reciente de la droga y así mismo un deterioro agudo (di Fazio et al., 2018).

Por otro lado, al igual que el comportamiento del THC en consumidores crónicos, para el caso de la cocaína se puede estimar que aquellos consumidores pueden presentar tiempos de detección más prolongados ya que la cocaína es un analito lipofílico que puede almacenarse en los tejidos corporales y que puede generar excreciones lentas a la circulación; Arroyo et al encontraron un gran porcentaje de muestras positivas (73,9%) para cocaína en pacientes crónicos con abstinencia de 1-3 días (Arroyo et al., 2011).

7.1.3. Opioides y opiáceos

Los opioides son sustancias endógenas y exógenas que presentan un efecto análogo a la morfina, están involucrados en diferentes aplicaciones terapéuticas, pero también son usados de forma recreativa. La detección de opioides al igual que otras drogas se realiza mediante los biomarcadores generados después de su metabolismo en el cuerpo humano, por ejemplo, tras la exposición a heroína, ésta se metaboliza en muy pocos minutos en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y luego se metaboliza en morfina. Se utiliza principalmente el 6-MAM como indicador del consumo de heroína (Busardo et al., 2017; Petrides et al., 2018; Vindenes et al., 2011).

En la evaluación de la toxicocinética de los opioides en saliva se incluyeron 4 artículos. Bottcher et al indicaron que el metabolito 6-MAM fue el indicado para la detección de la ingesta de heroína en comparación con los metabolitos morfina y codeína mostrando concentraciones mayores en saliva que en orina, las concentraciones de 6-MAM variaron entre 1 y 1000 ng / mL, con un valor mediano de 18,6 ng / mL (Böttcher et al., 2019).

Un problema importante que presenta la detección de heroína en la orina es que la morfina (uno de sus metabolitos principales), puede detectarse ya sea por la administración de morfina, o por el metabolismo de la codeína, generando un problema en el control del consumo ya que pueden dar resultados positivos por otras fuentes que no son el consumo ilícito de opioides. Por ello la presencia de 6-MAM en saliva sirve para diferenciar dicho consumo (Allen, 2011; Busardo et al., 2017).

Por otro lado, en cuanto a la morfina y la codeína Concheiro et al en su estudio donde administraron morfina (15,7 mg, lo que equivale a lo recetado medicinalmente) y codeína (3,1 mg) por vía oral mediante semillas de amapola, encontraron mayor concentración de morfina promedio 177 µg/L, que de codeína (33 µg / L) en saliva, lo que se relaciona directamente con las concentraciones suministradas mediante las semillas, cabe aclarar que su detección dependerá de la cantidad de semillas consumidas, el punto de corte para pruebas rápidas y el límite de detección para métodos confirmatorios. La morfina alcanzó su concentración máxima a la hora post consumo y la codeína a las 2,5 horas, así

mismo la morfina se mantuvo positiva durante más de 24 horas y la codeína solo hasta 18 horas posteriores. Lo anterior puede estar relacionado directamente con las concentraciones suministradas, aunque ambos analitos tuvieron un comportamiento muy similar que puede atribuirse a que presentan parámetros farmacocinéticos muy similares como un pKa de 8.2, vida media (2-4h) y volumen de distribución (1-6 L / Kg) (Concheiro et al., 2016).

7.1.4. Anfetaminas y metanfetaminas

Las anfetaminas y metanfetaminas hacen parte del grupo de drogas estimulantes del sistema nervioso central, son drogas básicas, se excretan en el fluido oral y quedan atrapadas en él debido a que tiene un menor pH en comparación con la sangre, lo que lleva a concentraciones más altas que en el suero. El limitante que presenta la detección de metanfetaminas y anfetaminas en la saliva es que estas sustancias pueden provocar sequedad en la boca y con ello problemas analíticos debido al pequeño volumen de muestra (Vindenes et al., 2011).

Para la evaluación de la toxicocinética del MDMA se incluyeron dos artículos. Tras la administración controlada de pastillas de MDMA en dosis bajas (1,0 mg/kg) y altas (1,6 mg/kg), el MDMA es el principal analito detectado, inicialmente a las 0,25 h (a las 1,25 horas todos los participantes del estudio eran positivos), con concentraciones directamente proporcionales a la dosis, alrededor de 6,507 ng/ml después de 1,0 mg/kg y 11,986 ng / ml después de 1,6 mg / kg. El metabolito que se cuantificó después del MDMA fue el MDA, apareciendo por primera vez entre 0,5 y 1,75 horas después de la administración con concentraciones máximas (Cmax) de 151 y 403 ng / ml tras dosis bajas y altas, respectivamente. Los autores indicaron que hubo una considerable variabilidad intraindividual e interindividual en las concentraciones de MDMA y MDA en los fluidos orales. El MDA nunca estuvo presente sin MDMA concurrente. No se detectaron HMMA y HMA en ninguna muestra. Las concentraciones de MDMA aumentaron rápidamente durante las primeras 2 horas, luego disminuyeron lentamente, generando una ventana de

detección de hasta 47 horas y una semivida de 3,2 a 13,4 h. Para el caso del MDA tuvo una ventana de detección de 29 horas y una semivida de 4,6 a 54 horas, lo anterior quiere decir que si bien el MDMA es el principal analito encontrado presenta una semivida y una ventana de detección mucho menor que el MDA, metabolito que puede encontrarse en menores concentraciones, pero durante más tiempo en saliva (Barnes et al., 2011).

Poyatos et al indican que tras la administración de concentraciones desconocidas (esto para estimar un caso de la vida cotidiana en donde no se cuenta con la concentración exacta) de MDMA en un grupo de personas, la concentración máxima en promedio fue de 2936 ng/mL con un tiempo máximo para esa concentración de 2 horas, dichas concentraciones empezaron a disminuir después de las 4 horas (en el estudio no hubo más mediciones después de las 4 horas) (Poyatos et al., 2021).

7.1.5. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son una de las principales clases de fármacos terapéuticos, que comprenden alrededor de treinta compuestos diferentes, con diferentes farmacocinéticas y mayor o menor eficacia en el tratamiento de la ansiedad, convulsiones, insomnio, entre otros (Nordal et al., 2015).

Para la evaluación de la toxicocinética de las benzodiazepinas se incluyeron dos artículos. Nordal et al informaron que, en el líquido oral, los tiempos de detección variaron de 1 a 9 días para el N-desmetildiazepam y de 0 a 7 días para el diazepam, siendo los tiempos máximos de detección entre 7 y 9 días, para el caso de alprazolam el tiempo máximo de detección fue de 2,5 días. En este caso para todos los sujetos evaluados, el tiempo de detección fue mayor para el N-desmetildiazepam en comparación con el diazepam. Para el clonazepam y el 7-aminoclonazepam, los autores encontraron que los tiempos máximos de detección en el líquido oral fueron de 6 y 5 días, respectivamente. Los autores indican que después de ingestiones repetidas de dosis altas de benzodiazepinas, como se observa en consumidores

crónicos, se pueden detectar diazepam, clonazepam y alprazolam durante al menos 6, 9 y 2,5 días, respectivamente, cuando se utiliza una técnica sensible de detección. Los metabolitos que se identificaron en el líquido oral después de la ingesta de diazepam incluyen 3-OH-diazepam, N-desmetildiazepam y oxazepam (Nordal et al., 2015).

El clonazepam, el nitrazepam y el flunitrazepam son benzodiazepinas de uso frecuente, tanto como medicamentos recetados como drogas de abuso, los metabolitos de clonazepam, nitrazepam y flunitrazepam tienen más probabilidades de ser detectados en saliva que los fármacos originales, la mayor detección de 7-aminobenzodiazepinas puede estar relacionado con que los metabolitos son más estables que los medicamentos originales en saliva, Vindenes et al manifiestan que aunque las muestras se procesaron inmediatamente después de su recolección y se almacenaron en refrigeración, hubo un tiempo de transporte en donde las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente, por lo tanto la mayor detección de metabolitos en comparación con los fármacos originales puede estar relacionada a la estabilidad de dichos analitos en la saliva o a la propia farmacocinética. Dado lo anterior tampoco se puede llegar a una conclusión verdadera ya que los autores no contaban con información sobre el último consumo de las benzodiazepinas por parte de los participantes lo cual puede dar un indicio sobre que analitos encontrar (Vindenes et al., 2016).

7.1.6. Nuevas sustancias psicoactivas

7.1.6.1. Cannabinoides sintéticos

El Spice o JWH-018 es el resultado de la combinación de material vegetal más sustancias químicas artificiales y que es llamado cannabinoide sintético ya que activa los receptores cannabinoides, en un estudio realizado por Toennes et al, detectaron dicho cannabinoide en saliva post inhalación, encontrando concentraciones hasta de 2036 ng /ml, después de 2 horas de la inhalación las

concentraciones estaban en su mayoría por debajo de 1 ng /ml, presentando una vida media de eliminación de 1,69 horas, esto sugiere que los métodos analíticos deben ser muy sensibles para detectar el uso de JWH-018, después de 12 horas tras inhalación las concentraciones bajaron a 0,05 ng/ml, en este estudio no se detectó ningún metabolito relacionado con JWH-018 en saliva (Toennes et al., 2018).

7.1.6.2. Catinonas

Para el caso de la mefedrona, después de una administración oral, las concentraciones en el líquido oral aumentan rápidamente, alcanzando un pico 2 h después de la ingestión y disminuyendo a las 4 h. Papaseit et al indican que obtuvieron valores medios de concentración máxima (C_{max}) de 1571 ng/ml. Por otro lado, tras de la administración de mefedrona intranasal, se alcanzaron altas concentraciones después de 1 hora y disminuyendo rápidamente a las 4 h, los autores obtuvieron valores de C_{max} de 4950 ng/ml, dichos resultados demuestran que se generan efectos farmacológicos agudos más rápidos en la administración de mefedrona intranasal en comparación con la mefedrona oral, así mismo las concentraciones medias de mefedrona en el líquido oral (1 hora posterior a la administración) fueron 4,6 veces más altas después de la administración intranasal que la oral (Papaseit et al., 2021).

7.2. Comparación de la toxicocinética de las drogas en saliva con otras matrices de análisis

7.2.1. THC

Las concentraciones de THC en el líquido oral no se relacionaron significativamente con las concentraciones de THC en sangre y plasma, ya que por un lado el THC en sangre disminuye rápidamente durante la distribución a los tejidos adiposos y

altamente perfundidos y por el otro las concentraciones en saliva son demasiado altas durante la primera hora ya que se habla de una contaminación oral, la misma situación se presenta cuando se compara las concentraciones entre saliva y orina. Hartman et al encontraron rangos más estrechos de la relación OF/sangre y OF/plasma del metabolito THCCOOH ya que este es producto del metabolismo y no de la contaminación oral, todo lo anterior es apoyado por Dayong lee et al, corroborando que las proporciones fluido oral/plasma (OF/P) del THCCOOH representaron mejor el equilibrio entre OF y plasma en comparación con el THC y los autores Milman et al y Tory et al quienes indican que debido a la alta variación interindividual, las concentraciones de cannabinoides en el fluido oral no pueden predecir las concentraciones plasmáticas concurrentes (Hartman et al., 2016; Lee et al., 2013; Milman et al., 2013; Spindle et al., 2019).

En el estudio reportado por Vandrey et al, encontraron que la ventana de detección de THC varió de 0 a 22 h para sangre total (LOQ = 0,5 ng / mL) y de 1,9 a 22 h para líquido oral (LOQ = 1,0 ng / mL) (12), Tory et al indican que el THC y el 11-OH-THC, alcanzaron concentraciones máximas entre 1,5 y 2 horas y disminuyeron de manera constante a partir de entonces en sangre total. Para el líquido oral, las concentraciones de THC alcanzaron su punto máximo en los 10 minutos posteriores al consumo de brownie y disminuyeron drásticamente a partir de entonces, es decir el THC se detectó mucho antes en el fluido oral que en la sangre y presento concentraciones máximas más altas (Spindle et al., 2020).

7.2.2. Cocaína

Las concentraciones de cocaína en fluido oral son mucho más altas que las detectadas en sangre, Vicent et al observaron concentraciones máximas de cocaína en fluido oral y plasma a las 1,92 h. Por otro lado, encontraron que en plasma la benzoilecgonina seguía aumentando 4 horas después de la ingestión, pero se encontraba disminuyendo en el fluido oral, no encontraron relaciones significativas entre las concentraciones de sangre y saliva, así mismo Vindenes et al indican en

su estudio que todas las muestras con cocaína/ benzoilecgonina positivo en sangre presentaron cocaína y benzoilecgonina positivo en el líquido oral (di Fazio et al., 2018; Vindenes et al., 2012).

Los resultados del estudio realizado por Fiorentina et al, mostraron que la concentración de benzoilecgonina en orina fue mayor en comparación con el fluido oral y el plasma lo que demuestra la facilidad de acumulación en usuarios crónicos en matrices con una gran ventana de detección, en este estudio se detectaron más casos de cocaína en la saliva en comparación con la sangre y orina sin embargo su metabolito BZE se detectó con más frecuencia en la orina mostrando la posibilidad de residuos en usuarios crónicos de la sustancia, para el coca etileno, ecgoninametilester (AEME) y anhidroecgonina (AEC) las detecciones en saliva fueron muy bajas en comparación con las de sangre y orina, lo anterior es apoyado por Truver et al en donde identificaron en personas detenidas en una cárcel de Texas, cocaína en 11 muestras de orina y en 6 muestras de fluido oral diferencia que podría atribuirse a que el analito objetivo en muestras de orina es la benzoilecgonina que tiene una ventana de detección más larga (Fiorentin et al., 2017; Truver et al., 2019).

7.2.3. Opioides y opiáceos

El fentanilo es un opioide, base débil, lipofílico, que permanece ionizado a pH fisiológico y se difunde a través de gradientes de concentración plasmática en el líquido oral. En pacientes que visitaron el centro de urgencias en Nueva Inglaterra tras informar una sobredosis de heroína, Griswold et al detectaron fentanilo tanto en orina como en saliva para los 27 participantes (porcentaje de acuerdo positivo 93,1%). Se detectó norfentanilo en muestras de orina recolectadas de 28 participantes; sin embargo, sólo se detectaron norfentanilo en saliva en dos participantes, tanto el fentanilo como el norfentanilo están presentes en concentraciones mucho más bajas en el líquido oral que en la orina; las

concentraciones medias (ng / ml) de fentanilo y norfentanilo en el líquido oral y la orina se informaron como 1,5 frente a 13 (para fentanilo) y 1,45 frente a 206 (para norfentanilo). Una característica sorprendente de este estudio fue la detección de acetilfentanilo y U-47700 (heroína rosa) en el líquido oral y en la orina (Griswold et al., 2017).

Böttcher et al indicaron que la tasa de detección de opiáceos en orina y saliva fue la misma, contando para su estudio con 902 resultados positivos en saliva y con 968 resultados positivos en orina, indican que las pruebas de drogas en saliva son tan efectivas como las pruebas de drogas en orina cuando se utilizan métodos de espectrometría de masas altamente sensibles (Böttcher et al., 2019).

Tras la administración de fentanilo transdérmico en dosis variables, Bista et al encontraron que las concentraciones de fentanilo en saliva (media = 4,84 µg / L) fueron mucho más altas que las concentraciones plasmáticas de fentanilo (media = 0,877 µg / L, indicaron que las concentraciones medias de fentanilo tanto en plasma como en saliva se correlacionaron bien con las dosis administradas, es decir a mayor dosis mayor concentración, con una variación considerable entre pacientes. Los autores no observaron correlación entre la concentración de fentanilo en plasma y saliva, se sabe que el fármaco libre es el componente activo y el sustrato que se metaboliza en el hígado, el fentanilo se une en gran medida a proteínas en el plasma (85% -96%), por lo tanto, su aparición en grandes cantidades en saliva sugiere la posibilidad de un transporte activo desde el plasma hacia la saliva, este hallazgo sugiere que la saliva puede usarse como una matriz de muestreo alternativa al plasma para los estudios de fentanilo ya que las concentraciones de fentanilo en saliva superan por mucho a las concentraciones plasmáticas (Bista et al., 2015).

Vindenes et al en un estudio realizado a conductores pudieron determinar que no se detectó 6-MAM en ninguna muestra de sangre, mientras que se detectó en 26 muestras de fluidos orales y 19 muestras de orina, además indican que en muchos casos es difícil diferenciar el consumo de heroína de la ingestión de morfina o codeína por análisis de orina, porque la morfina y / o codeína son a menudo las

únicas sustancias detectadas en dicha matriz, además mencionan que el líquido oral es una matriz adecuada para la detección de opiáceos, manifestando que existe una buena concordancia entre los hallazgos de fármacos en el líquido oral y la orina ya que todos los fármacos/metabolitos encontrados en la orina fueron detectables en el fluido oral (Vindenes et al., 2012).

7.2.4. Benzodiacepinas

En un estudio donde compararon la detección de oxacepam y zoplicona en saliva y orina tras la administración controlada por vía oral, se indicó que el oxazepam se detectó hasta 2,5 días en el líquido oral y hasta 3 días en orina, mostrando una ventana de detección más corta en saliva, por lo tanto, la detección en esta matriz puede reducir un poco la ventana de la última ingesta del fármaco en comparación que con la muestra de orina; por el contrario la zopiclona (análogo de las benzodiacepinas) se detectó durante 2 días en la orina y hasta 2,5 días en el líquido oral. Tanto para el oxacepam como para la zoplicona hubo una mayor concentración en el fluido oral que en la orina (Bruun et al., 2019).

Gjerde et al manifestaron que hubo grandes variaciones en las proporciones fluido oral/sangre para todas las benzodiazepinas estudiadas, apoyándose estos resultados con estudios previos, al igual que otras drogas se mostraron concentraciones altas de benzodiacepinas en saliva en comparación con las concentraciones en sangre que puede ser el resultado de una contaminación oral, por tanto, los resultados indicaron que la concentración de fármaco en el líquido oral no se puede utilizar para evaluar con precisión si la concentración en sangre de un individuo está dentro o por encima la ventana terapéutica, es decir no se encontró una buena relación entre las concentraciones de las benzodiacepinas entre saliva y sangre (Gjerde et al., 2014).

Las 7-nitro-1,4-benzodiazepinas como nitrazepam, flunitrazepam y el clonazepam están presentes en concentraciones bajas en fluido oral, todas las muestras de

sangre positivas para benzodiazepinas tuvieron resultados positivos en el fluido oral, Vindenes et al indican que existe muy buena correlación entre el líquido oral y la orina para las 7-amino-benzodiazepinas, y el 7-amino-clonazepam, lo anterior es apoyado por Heltsley et al en donde manifestaron que cualitativamente, las benzodiazepinas parecían detectarse con menos frecuencia en el líquido oral en comparación con la orina, debido a la naturaleza débilmente ácida de las benzodiazepinas y su extensa unión a las proteínas plasmáticas (Heltsley et al., 2012; Vindenes et al., 2012).

7.2.5. Anfetaminas y metanfetaminas

Las concentraciones de MDMA y MDA en saliva fueron mayores que las concentraciones encontradas en muestras de sangre recolectadas simultáneamente, lo anterior puede ser debido a que ambos son fármacos básicos y están sujetos al atrapamiento de iones en la saliva debido a que su pH es más bajo en comparación con la sangre. Desrosiers et al (2013) indican que el MDMA apareció en el fluido oral a las 0,25 h -1,0h después de la dosificación y alcanzó su punto máximo después de 1,3-5 h, comportamiento similar en el plasma. Sin embargo, el MDA apareció un poco más tarde en el fluido oral en comparación con el plasma. HMMA se detectó en sangre, pero no en saliva, por lo cual no se puede predecir las concentraciones plasmáticas a partir de las concentraciones en saliva.

La aparición más tardía del MDA en el fluido oral en comparación con el plasma, sugieren que el MDA no ingresa a la cavidad oral tan fácilmente como el MDMA, ya que el MDMA tiene un pKa ligeramente más alto que la MDA y, por lo tanto, debería estar más ionizado en el plasma, reduciendo ligeramente su capacidad para cruzar a la cavidad oral. Por otro lado, el MDMA es más lipofílico que el MDA, lo que sugiere que la MDMA se distribuye más rápidamente en el fluido oral. Otro factor que podría explicar las concentraciones más altas de MDMA en el fluido oral, es que las concentraciones de MDMA son de 10 a 20 veces mayores en el plasma, lo que

produce un gradiente de concentración mayor y un factor que impulsa al MDMA a cruzar a la cavidad oral (Desrosiers et al., 2013).

En el estudio realizado por Toennes et al en donde sometieron a un grupo de consumidores habituales de metanfetaminas a dosis de 100 y 150 mg mediante una bebida de limón encontraron que en la sangre las concentraciones máximas se alcanzaron entre 1 y 3 horas, con vidas medias de 5,2 a 13,3 horas y de 6,2 a 16,8 horas para 4-fluoroanfetamina (4-FA) y anfetamina, respectivamente. En el caso de la saliva las concentraciones de ambos fármacos permanecieron elevadas durante aproximadamente 3 horas después de la ingestión y siguió una fase de eliminación. Las concentraciones en el líquido oral fueron 7,7 veces más altas que las del suero. Los autores indican que las concentraciones de los analitos entre suero y saliva fueron significativamente diferentes, pero manifiestan que el fluido oral es una matriz adecuada para detectar el uso de 4-FA durante al menos 12 horas después de la ingestión (Toennes et al., 2019). Chow et al indican que las pruebas en saliva muestran una concordancia con las pruebas de orina del 96% para la detección de metanfetaminas, demostrando una sensibilidad del 72 al 100% y una especificidad del 93 al 100% (Chow et al., 2015).

Langel et al y Bakke et al apoyan la idea de que los hallazgos de fármacos en el líquido oral no deben usarse para estimar las concentraciones correspondientes en sangre total (o viceversa), ya que sus estudios mostraron grandes variaciones interindividuales en para las diferentes sustancias. Optimizando el muestreo y los puntos de corte analíticos, se podría mejorar el potencial del fluido oral como matriz de confirmación (Bakke et al., 2020; Langel et al., 2014).

7.3. Métodos de detección

Los métodos utilizados para detectar drogas en saliva incluyen técnicas inmunológicas, cromatográficas, métodos electroquímicos, entre otros. Toda prueba realizada con una técnica tamiz deberá ser confirmada siempre con otro método,

generalmente más sensible y específico, que emplee un sistema de detección diferente al anterior y generalmente de tipo cromatográfico. Con este análisis, desde un resultado positivo para un grupo o familia de droga de abuso obtenido en un sistema de tamizaje, se concreta el tipo de droga del que se trata y se puede cuantificar la concentración hallada (González-Luque & Quintela-Jorge, 2011).

La técnica más empleada para la confirmación de drogas en saliva es la espectrometría de masas con un sistema previo de separación mediante cromatografía de líquidos o de gases. La espectrometría de masas es generalmente considerada como el “*gold standard*” gracias a su capacidad de proporcionar información estructural de las moléculas información obtenida por el tiempo de retención. Debido a que la saliva presenta un mayor contenido de agua y menor contenido de proteínas en comparación con la sangre, la recuperación de las drogas no suele ser un factor que limite la detección, sin embargo, el volumen de muestra pequeño y en diversas ocasiones las bajas concentraciones de los analitos en dicha matriz requieren de un mayor esfuerzo por parte de los laboratorios para generar técnicas más sensibles (González-Luque & Quintela-Jorge, 2011).

7.3.1. Pruebas rápidas

Como se ha mencionado anteriormente la aplicabilidad de las pruebas en saliva se manifiesta principalmente en poblaciones de conducción, lugares de trabajo, y justicia penal, debido a su fácil recolección y su relación en detecciones agudas. Dado lo anterior las pruebas en saliva se pueden aplicar en dispositivos portátiles o de mano donde aportan facilidad en la obtención de resultados. Actualmente existen diferentes dispositivos que se utilizan comercialmente y dan una lectura de resultados rápida y que se basan principalmente en inmunoensayos, Christodoulides et al aplicaron la tecnología Bio nano Chip, circuito integrado pequeño que mide en nanogramos, para la detección cuantitativa de cocaína y anfetaminas en fluidos orales, mediante pruebas rápidas en donde arrojaron

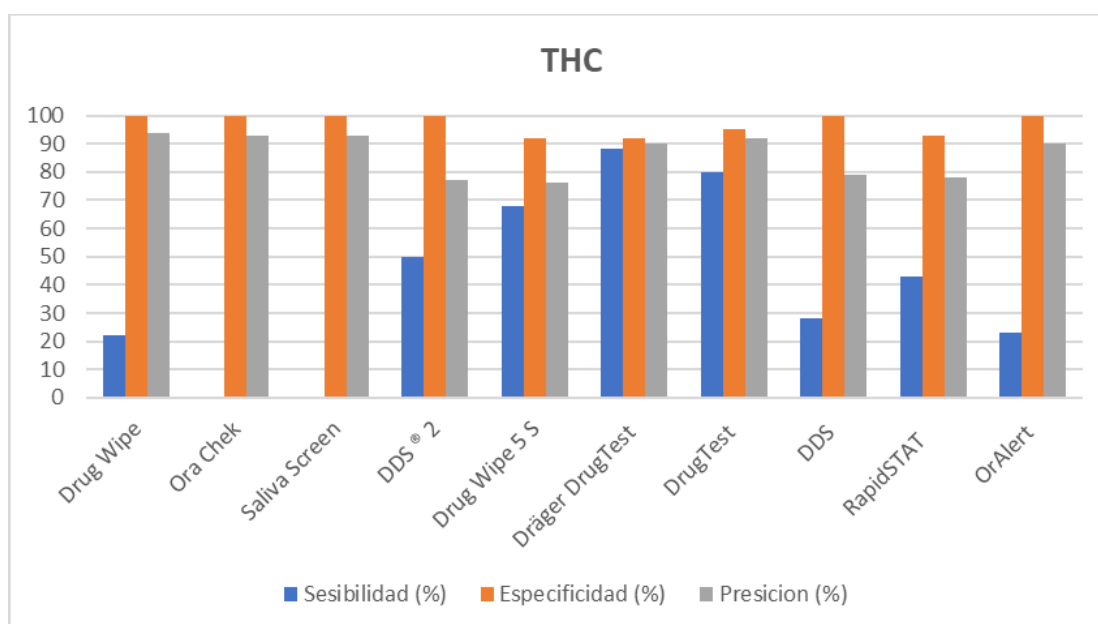
resultados en tan solo 10 minutos, indican que los resultados mostraron una correlación altamente positiva entre los dos métodos (comparados con cromatografía) con valores de R^2 de 0,911 o más a un IC del 95% (Christodoulides et al., 2015). El alcance de las pruebas disponibles generalmente se basa principalmente en las drogas clásicas opioides, benzodiazepinas, metanfetaminas y THC (Krotulski et al., 2018).

Para el caso de las pruebas rápidas existe un punto de referencia que es basado en dos proyectos europeos Roadside Testing Assessment (ROSITA) y proyecto Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID), quienes tras la evaluación de múltiples dispositivos de campo identificaron los requisitos mínimos que debe tener una prueba rápida para la detección de drogas con el fin de ser aplicada en controles viales. En el proyecto ROSITA se estableció que un dispositivo de campo debe contar con una sensibilidad y especificidad > 90% y precisión > 95% y en el proyecto DRUID con una sensibilidad, especificidad y precisión > 80%. Con base en esto los autores de los artículos desarrollados para determinar la efectividad de una prueba rápida se basan en estos requisitos mínimos con la comparación de los resultados de una prueba confirmatoria (ROSITA, 2018b).

Dado lo anterior es importante resaltar que para evaluar la efectividad de una prueba rápida se dispone de diferentes variables; primero las pruebas rápidas se basan en detecciones inmunoensayo por lo que requieren de un anticuerpo específico para que aglutine con un antígeno que dependiendo del ensayo sería una droga o un metabolito, sin embargo se podría hablar de una reactividad cruzada indeseable con otras moléculas que presenten una estructura similar lo que generaría falsos positivos y así mismo una disminución en la especificidad de la prueba, por otro lado existen los puntos de corte que si bien están establecidos por los proyectos ROSITA y DRUID cada fabricante de cada prueba los especifica en el inserto y dependiendo del límite de detección que desarrollen las pruebas confirmatorias puede bajar la sensibilidad de la prueba rápida (Scherer et al., 2017).

En las siguientes graficas se resumen los resultados de sensibilidad (capacidad para detectar verdaderos positivos), especificidad (capacidad para detectar verdaderos negativos) y precisión (capacidad de producir los mismos resultados bajo unas mismas condiciones) de pruebas rápidas para la detección en fluido oral encontradas en diferentes estudios de investigación, para diferentes tipos de drogas.

Figura 2. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de THC en saliva.

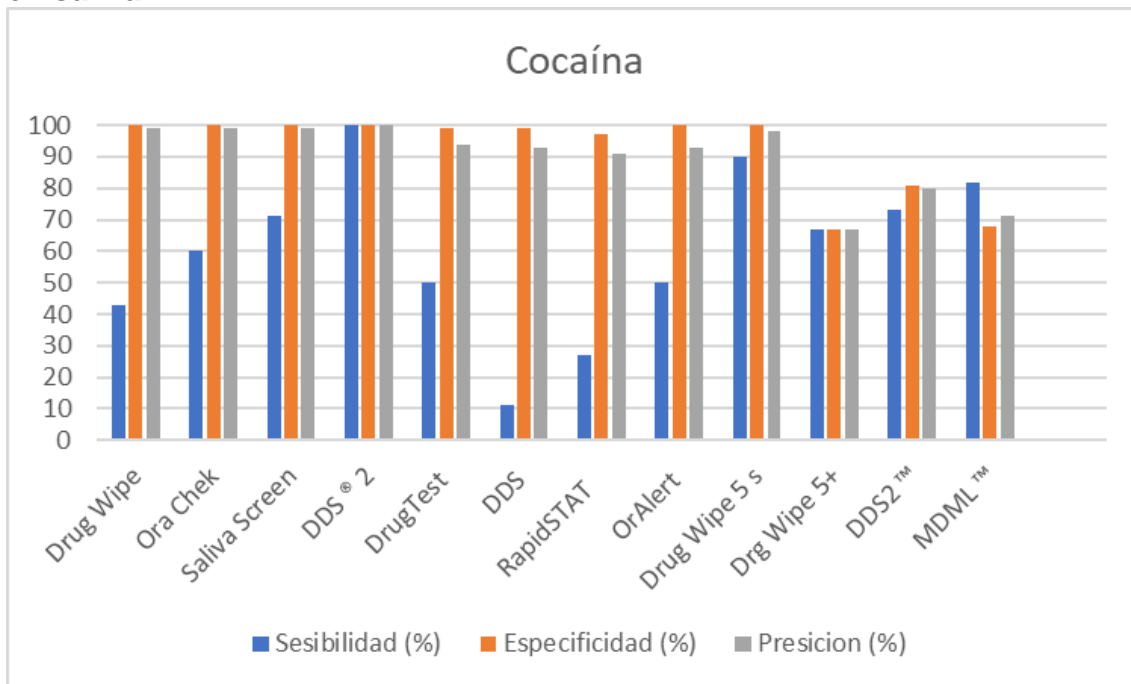


Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

Para el caso de los estudios que evaluaron la detección del THC mediante pruebas rápidas, se observó una sensibilidad entre 0 y 88 %, especificidad entre 92 y 100 % y precisión entre 76 y 94%, siendo la sensibilidad el parámetro más afectado ([Figura 2](#)). La especificidad en todos los dispositivos evaluados por diferentes autores cumplió con lo decretado en el proyecto ROSITA y DRUID, sin embargo, la precisión en los dispositivos DDS, Drug Wipe y RapiStat no cumplió con lo mínimo establecido (80%). Tang et al indican que los dispositivos Ora Chek y Saliva Screen no detectaron ninguna de los 20 casos positivos para THC confirmados mediante

cromatografía, sin embargo los puntos de corte que utilizaron para la prueba confirmatoria fueron casi 50 veces menores que los puntos de corte que tenían las pruebas rápidas, dado lo anterior Ora Chek y Saliva Screen presentaron un punto de corte para el THC de 50 ng/ml, y el punto de corte establecido para el método confirmatorio fue 0,5 ng/ml, por lo tanto se puede estimar que las concentraciones de las muestras positivas para cannabis estaban por debajo del punto de corte de las pruebas rápidas, generando así una sensibilidad del 0 por ciento. Drager Drug test fue el dispositivo que obtuvo una mayor sensibilidad para la detección de THC, cabe resultar que el dispositivo se puso a prueba en dos estudios diferentes obteniendo una sensibilidad del 80% y 88%. Arkell et al indican que los dispositivos pueden ser herramientas útiles para detectar el consumo reciente de cannabis; sin embargo, deben tenerse en cuenta las limitaciones y se recomiendan la cuantificación confirmatoria de los resultados (Arkell et al., 2019; Krotulski et al., 2018; Tang et al., 2018; Vanstechelman et al., 2012).

Figura 3. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Cocaína en saliva.

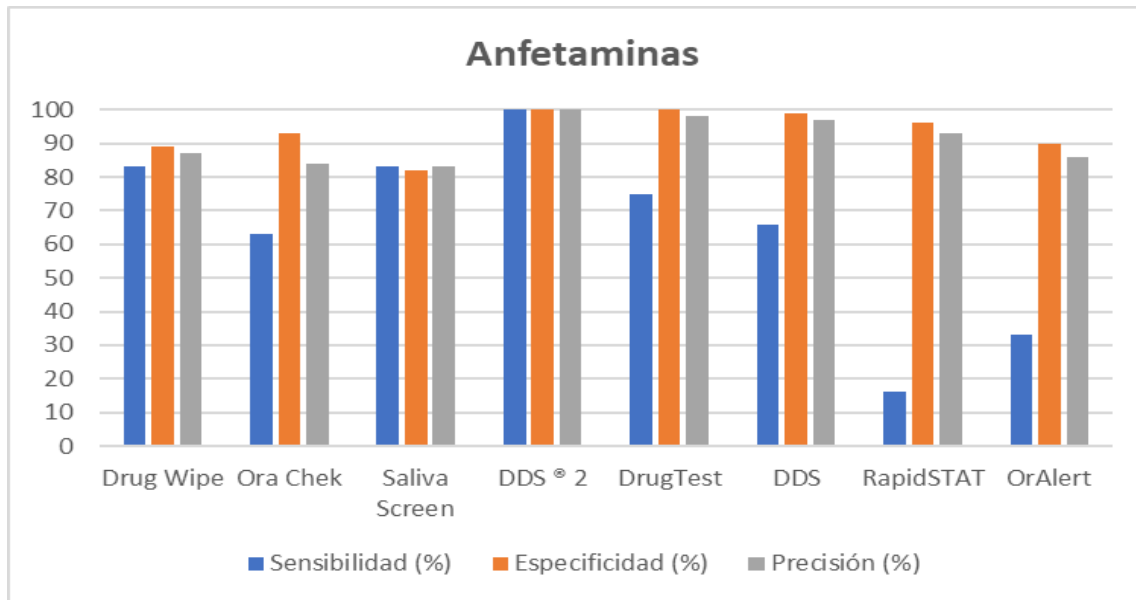


Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

En el caso de la cocaína la sensibilidad varía entre un 11 y un 100%, la especificidad entre un 67 y un 100% y la precisión entre un 91 y 100% ([Figura 3](#)). Los parámetros de especificidad y precisión están acordes a los establecidos por los proyectos de referencia, sin embargo, al igual que el THC la sensibilidad no cumplió con lo mínimo establecido; a excepción del dispositivo DDS 2 evaluado por los autores Krotulski et al. A pesar de que el dispositivo DDS 2 presenta un punto de corte de 30 ng/ml y en la prueba confirmatoria utilizaron un punto de corte de 5 ng/ml, todas las muestras positivas (12 muestras) en cromatografía dieron positivo en el DDS2, sin embargo, los autores indican que se necesitan más datos con el objetivo de garantizar que los dispositivos de detección tengan la sensibilidad adecuada. Los dispositivos DDS, Rapid Stat y OIAAlert evaluados por Vanstechelman et al fueron los dispositivos que obtuvieron una menor sensibilidad, esto puede ser debido a que las concentraciones de cocaína estaban por debajo de los puntos de corte establecidos por los fabricantes de las pruebas rápidas lo que conduce al mayor riesgo de falsos negativos. Di Fazio et al pusieron a prueba la detección de la cocaína mediante los dispositivos Drugwipe5S® y el Drugwipe 5+, demostrando que la versión 5S® resultó tener una mejor sensibilidad y precisión en comparación con la versión 5+, ya que la versión 5S usa un LOQ para cocaína mucho más bajo de 10 ng / ml, mientras que el 5+ lo hace a 20 ng/ml (di Fazio et al., 2018; Krotulski et al., 2018; Nichterwitz et al., 2017; Tang et al., 2018; Vanstechelman et al., 2012).

Nichterwitz et al informaron que el dispositivo DDS2™ logró buenos parámetros de confiabilidad (> 80% según el proyecto DRUID), pero el dispositivo MDML™ no alcanzó los parámetros mínimos de confiabilidad ni para la especificidad ni para la precisión, los autores recomiendan el uso de análisis confirmatorios en los casos de tamizaje sobre todo para resultados positivos con ambos dispositivos evaluados (Nichterwitz et al., 2017).

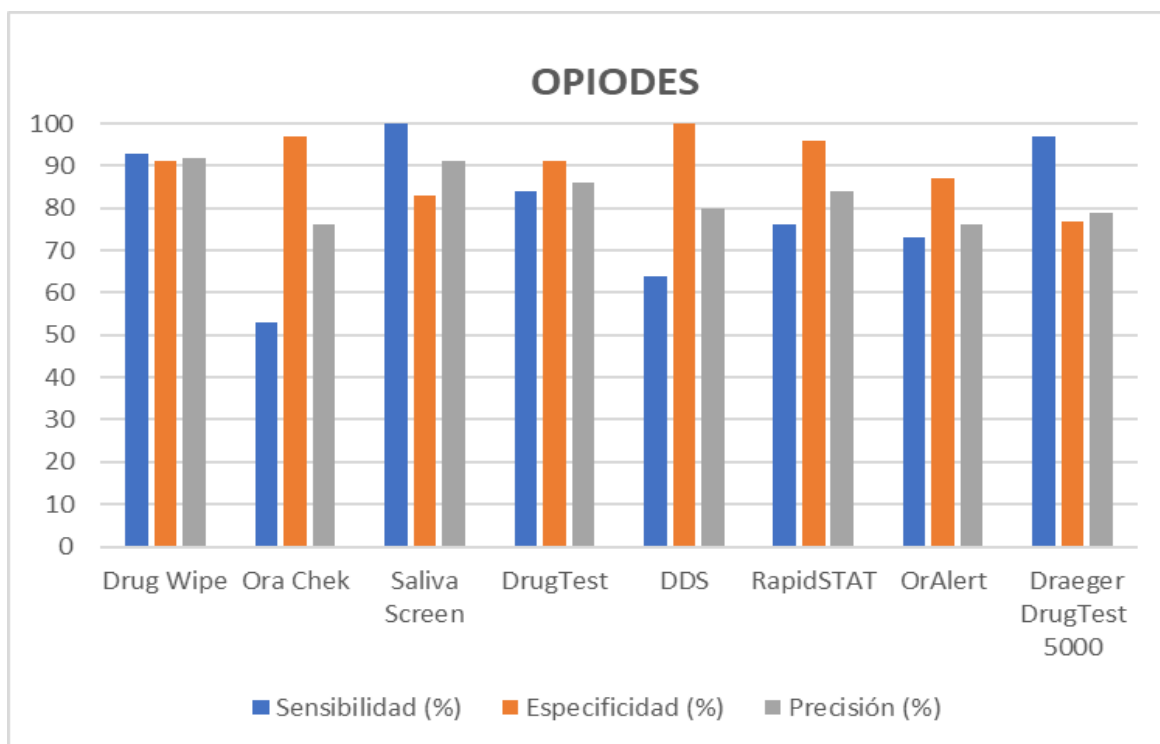
Figura 4. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Anfetaminas en saliva.



Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

Para el caso de las anfetaminas la sensibilidad se encuentra entre un 16 y 100 %, la especificidad entre un 89 y 100% y la precisión entre un 83 y 100 % (Figura 4). RapidSTAT y OrAlert manejan puntos de corte iguales e incluso inferiores a DrugTest y DDS, dispositivos evaluados en un mismo estudio, sin embargo presentaron una sensibilidad menor para las anfetaminas, esto puede ser debido a que los autores informaron que hubo problemas al usar dichos dispositivos, por ejemplo para el caso de OrAlert indican que no presenta un indicador de volumen lo que no permitió la recolección adecuada del mismo, además que los resultados se basaban en una interpretación visual sin ningún lector disponible lo que generó que los resultados no fueran objetivos, además para el caso de RapidSTAT indican que el procedimiento consta de más de ocho pasos cronometrados y sin indicador de volumen, por lo tanto se puede decir que no solo los puntos de corte son importantes en una prueba rápida sino que la facilidad en el manejo de la misma juega un papel indispensable para la obtención de buenos resultados. En general las pruebas rápidas para las anfetaminas presentan buenos resultados en cuanto a especificidad y precisión relacionado con los valores de referencia del proyecto DRUID (Krotulski et al., 2018; Tang et al., 2018; Vanstechelman et al., 2012).

Figura 5. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Opioides en saliva.

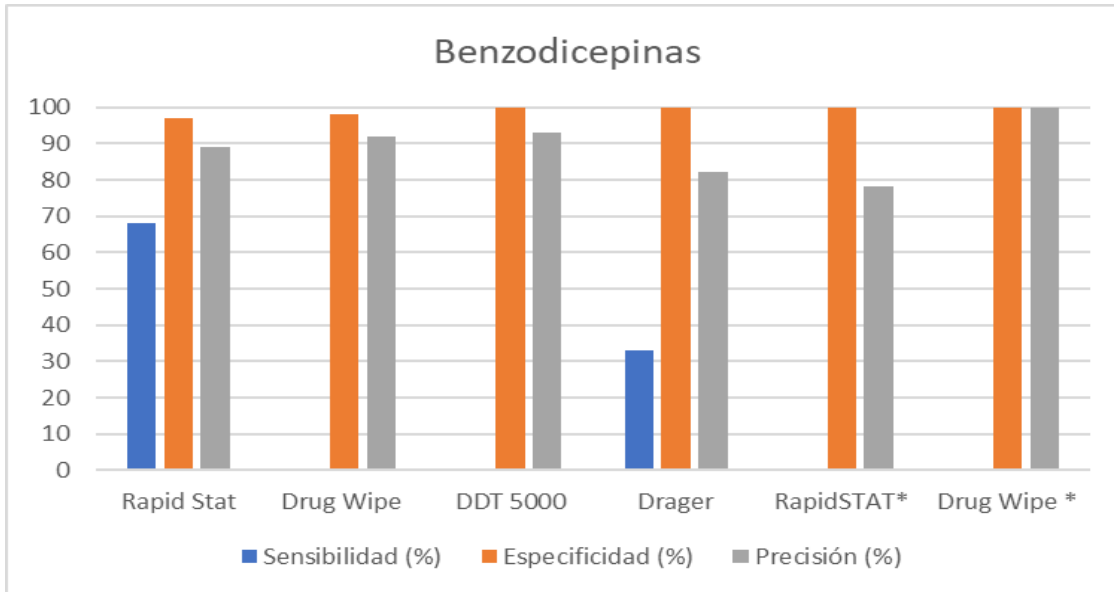


Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

En el caso de los opioides la sensibilidad se encuentra entre 53 a un 100%, la especificidad entre un 77 y 100 % y la precisión entre un 76 y 91% (Figura 5). El Drager Drug test 5000 presenta un punto de corte de 20 $\mu\text{g/l}$, la prueba de confirmación utilizó un límite de detección de 10 $\mu\text{g/l}$ lo cual generó una sensibilidad del 97% (graficado), sin embargo, los autores pusieron a prueba el dispositivo con límites de detección inferiores y mostraron que con un límite de detección de 1 $\mu\text{g/l}$ en las pruebas confirmación la sensibilidad bajo a un 52%, por otro lado la especificidad pasa de un 77% a un 98% con límites de confirmación inferiores, es decir la especificidad de las pruebas rápidas es inversamente proporcional al límite de confirmación, así mismo la especificidad de un 77% puede explicarse ya que la prueba presenta un 80% de reactividad cruzada con la codeína (Concheiro et al., 2016; Tang et al., 2018; Vanstechelman et al., 2012). Otra variable a tener en cuenta en la evaluación de las pruebas rápidas es la población seleccionada ya que las

pruebas utilizadas en una población con concentraciones altas de una determinada droga evidentemente generan resultados positivos, presentándose el verdadero reto en la aplicación de dichas pruebas en poblaciones con bajas concentraciones de drogas, por ejemplo para el caso de Vanstechelman et al en donde evaluaron a DrugTest, DDS, RapidSATA y OrAlert en general los dispositivos mostraron una buena sensibilidad ya que las concentraciones de opiáceos fueron altas en esa población, por otro lado, en cuanto a la especificidad se puede observar que las pruebas no mostraron falsos positivos (Vanstechelman et al., 2012).

Figura 6. Parámetros de desempeño analítico en pruebas rápidas de Benzodiacepinas en saliva.



Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

RapidSTAT* y Drug Wipe*: Estudio de Mushoff et al

Para el caso de las benzodiacepinas la sensibilidad se encuentra entre 0 y 68%, la especificidad entre 97 y 100 % y la precisión entre 78 y 100 %, se evidenció que en diversos estudios algunas pruebas rápidas no evaluaban la presencia de benzodiacepinas ([Figura 6](#)). Los estudios incluidos en esta sección no contaron con grandes muestras positivas de benzodiacepinas lo que hizo difícil la estimación de

los parámetros. En el estudio de Logan et al en donde evaluaron el DDT5000 y el DrugWipe indicaron que los dispositivos no funcionaron bien con las benzodiazepinas, seis casos que dieron positivo para benzodiazepinas por cromatografía (alprazolam (n = 4) y lorazepam (n = 2)) dieron negativo en ambos dispositivos (Logan et al., 2014). Musshoff et al indican que debido al pequeño número de resultados positivos para las benzodiazepinas la baja sensibilidad y la buena especificidad y precisión del Drager DrugTest1 5000 no son confiables en este estudio (Logan et al., 2014; Musshoff et al., 2014; Pehrsson et al., 2011).

En el estudio donde evaluaron a RapidStat (cutoff: 25 ug/l) se encontró la presencia de Alprazolam, Diazepam, Oxazepam, Temazepam, Nordiazepam y Clonazepam, con concentraciones entre 1 a 2000 µg/l, la sensibilidad en este dispositivo no cumple con los parámetros establecidos por el proyecto ROSITA y DRUID, sin embargo se deben tener en cuenta que las bajas concentraciones en saliva de benzodiazepinas hacen que sea difícil obtener una buena sensibilidad en las pruebas, con el valor agregado de que dichas pruebas no diferencian el consumo medicinal del delictivo. Dicho lo anterior la detección de benzodiazepinas en saliva mediante pruebas rápidas es un tema que se debe trabajar arduamente (Pehrsson et al., 2011).

7.3.1.1. Nuevas sustancias psicoactivas

Para el caso de las Nuevas sustancias psicoactivas solo se encontró un artículo que evaluaba los tres parámetros de desempeño analítico en ketamina; Tang et al, evaluaron tres dispositivos en donde se incluía la ketamina, esta sustancia mostró una sensibilidad de 36 a 76 %, especificidad de 94 a 97 % y precisión de 92 a 98%, el dispositivo que tuvo las mejores recuperaciones para la ketamina fue el saliva Screen, quien muestra unos buenos resultados para los tres parámetros evaluados (Tang et al., 2018).

7.3.2. Validación de métodos

Se incluyeron 8 artículos que abarcan la validación de métodos para la detección de drogas en saliva los cuales basan su validación en diferentes protocolos o guías disponibles, se observa que predomina los métodos cromatográficos acoplados a espectrometría, cabe resaltar que el plus de un método confirmatorio se basa en que tan bajo pueden desarrollar los límites de cuantificación y así mismo que tanta aplicabilidad pueden tener en ambientes cotidianos, es decir la facilidad en el tratamiento de la muestra y la rapidez en la generación de resultados.

Los límites de detección y cuantificación están relacionados con el ámbito en donde se desee aplicar el método confirmatorio, por ejemplo, para el caso de las evaluaciones en carretera el National Safety Council's Alcohol, Drugs and Impairment Division (NSC-ADID) en el 2017 estandarizó LOQ para diferentes drogas en saliva; para el THC de 2 ng/ml, para benzoilecgonina de 8 ng/ml, para fentanilo de 0,5 ng/ml, para morfina 5 ng/ml, entre otros, para el caso de ámbitos laborales, la (Drummer, 2016; Logan et al., 2018). Los acuerdos internacionales sobre los límites de detección se hacen importantes ya que se han encontrado concentraciones por encima de 4 ng/ml en fumadores pasivos de THC y de hasta 177 ng/ml de morfina en consumidores de semillas de amapola lo que superaría los límites de detección indicados anteriormente y un valor positivo no necesariamente estaría implicado con el consumo ilegal de las sustancias (Concheiro et al., 2016; de Castro et al., 2014). En la [tabla 10](#) se resumen los artículos que abarcaron dichas validaciones, resaltando los puntos más importantes.

Tabla 10. Métodos de detección confirmatorios

Técnica	Número de sustancias que detecta	Pretratamiento de muestra	Guía para la validación	Observaciones	Autores
Cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem	11 feniletilaminas	Disolventes supramoleculares de acceso restringido a base de hexanol	FDA de EE. UU.: guía para la industria: validación del método bioanalítico y Protocolo de validación de métodos en Toxicología forense de Peters et al	La recuperación de la extracción y la eficiencia del proceso proporcionaron resultados aceptables para todos los analitos objetivo. La extracción SUPRAS junto con LC – MS / MS resultó ser una herramienta poderosa para el control del abuso de feniletilaminas, con un tiempo de ejecución rápido y una preparación mínima de la muestra.	(Accioni et al., 2020)
Cromatografía líquida de ultra alta resolución con espectrometría de masas en tándem	31 nuevas Sustancias Psicoactivas	Precipitación de proteínas, seguido de micro extracción con sorbente empaquetado (MEPS)	Protocolo de validación basado en las directrices de Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX)	Las pruebas de precisión y exactitud dieron valores por debajo del 25%, los límites de detección variaron entre 0,005 ng/ml y 0,850 ng/ml y los límites de cuantificación de 0,015 a 2,600 ng / ml.	(Rocchi et al., 2018)
Cromatografía líquida de ultra alta resolución con espectrometría de masas en tándem	21 drogas clásicas	Extracción líquido-líquido	Pautas del laboratorio de Toxicología forense	La precisión y la exactitud fueron < 15%. Las recuperaciones de extracción estuvieron entre 58 y 76%, excepto para el tetrahidrocannabinol y tres metabolitos de 7-amino benzodiazepina con recuperaciones entre 23 y 33% (RSD entre 51 y 52% y 11 y 25%, respectivamente).	(Valen et al., 2017)
Cromatografía líquida de ultra alta resolución con espectrometría de masas en tándem	10 catinonas sintéticas	Extracción fase solida	FDA de EE. UU.: guía para la industria: validación del método bioanalítico	Las curvas de calibración para todas las catinonas sintéticas fueron lineales en el rango de 1.0 a 500.0 ng/ml, La precisión fue $\leq 15\%$ para todos los analitos.	(Amaratunga et al., 2013)

Cromatografía de gases con espectrometría de masas	50 drogas de abuso	Extracción líquido-líquido y extracción líquido-sólido	No indica	La linealidad, precisión, exactitud estuvieron dentro de los límites requeridos, no tuvieron picos de interferencia, y tuvieron buena recuperación para todos los analitos.	(Langel et al., 2011)
Cromatografía líquida de ultra alta resolución	41 drogas de abuso	Precipitación de proteínas	ISO/IEC 17025:2005	Para la mayoría de los analitos, los valores LOD fueron inferiores a el límite de 1 ng / ml, obtuvieron un CV% inferior al 15% lo que demuestra una buena precisión.	(di Corcia et al., 2013)
Cromatografía líquida de ultra alta resolución con espectrometría de masas en tándem	77 nuevas sustancias psicoactivas, 24 drogas clásicas y 18 metabolitos	Solución de trabajo IS+ solución tampón M3	Protocolo de validación de métodos en Toxicología forense de Peters et al	El método desarrollado determinó todos los analitos bajo investigación en un tiempo de ejecución de 10 minutos después de un tratamiento de muestra de 10 minutos de un volumen de muestra bastante pequeño, el método fue lineal para todos los analitos con un coeficiente de determinación (r^2) siempre mejor que 0,99. La mejor ventaja de este método está representada por el pretratamiento muy sencillo y rápido, que permite incluir este método en la rutina hospitalaria.	(Trana et al., 2020)
Cromatografía líquida con espectrometría de masas/masas	17 drogas de abuso	Enfoque "diluir y disparar", muestras recolectadas por Quantisal	Directrices del FDA para la validación de métodos bioanalíticos	El método se consideró selectivo, lineal para todos los fármacos con R^2 0,99, estos valores muestran que no hay efectos de matriz significativos o supresión de iones en el procedimiento, el arrastre y las interferencias fueron insignificantes, los límites de cuantificación están por debajo de los límites definidos por las directrices internacionales.	(Bassotti et al., 2020)

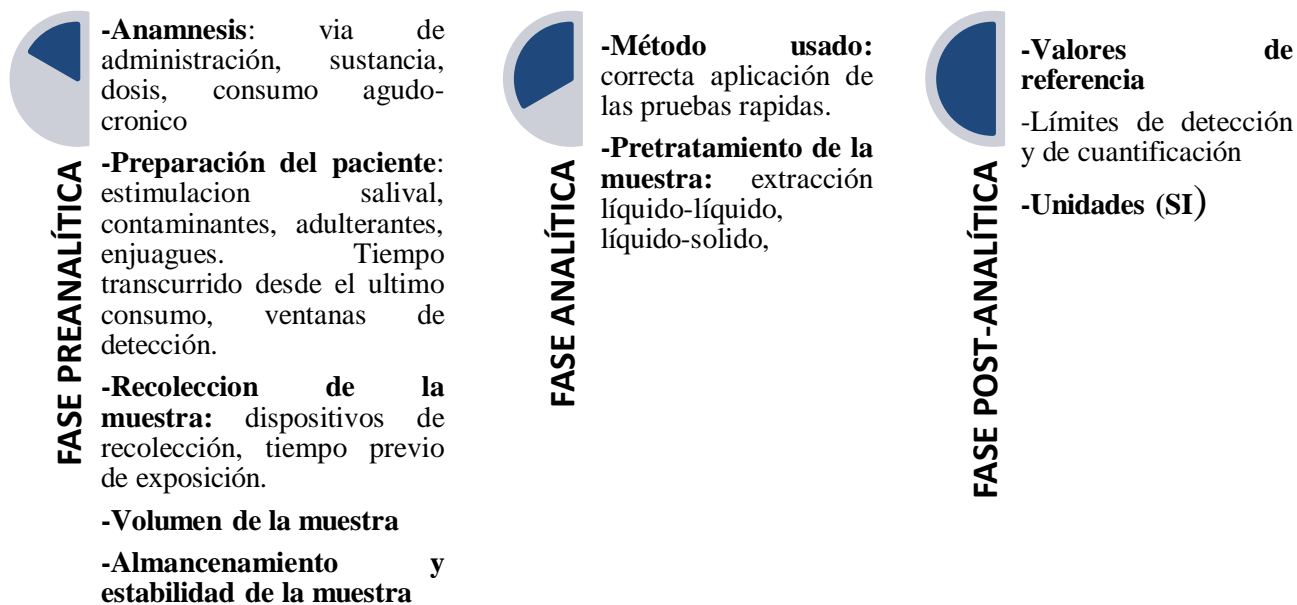
Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio

Como se puede observar las validaciones incluyen múltiples sustancias que requieren de una preparación de la muestra la cual juega un papel clave a la hora de desarrollar el método, Amaratunga et al indican que si bien en muchos laboratorios siguen la extracción líquido-líquido, esta es una técnica de extracción con bajo poder de separación y que requiere mucho tiempo, manifiestan que el método de extracción en fase sólida que utilizaron para su validación involucró dos pasos de lavado que eliminaron las interferencias de la matriz de diferentes polaridades y que como resultado, la mayoría de los analitos diana sufrieron solo efectos menores de mejora de iones o supresión de iones y afirman que después de analizar las muestras durante un período prolongado de tiempo utilizando este método, no se observaron obstrucciones de la columna, cambios en los tiempos de retención de los picos y deformación de las formas de los picos (Amaratunga et al., 2013).

7.4. Factores que influyen en la detección de drogas en saliva

Los factores que influyen en la interpretación de resultados de drogas en saliva se encuentran involucrados en las diversas fases del laboratorio: fase preanalítica, fase analítica y fase post-analítica que se evidencian en la [Figura 7](#).

Figura 7. Factores que influyen en la detección de drogas en saliva



Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio

7.4.1. Recolección de la muestra

La recolección de la muestra hace parte de la fase preanalítica en el laboratorio, su mal manejo ocasiona una serie de consecuencias que se van a ver reflejadas en los resultados. Existen en el medio diferentes formas de recolección de saliva (baba pasiva, expectoración y dispositivos), la elección para una forma u otra depende de los investigadores y en muchos casos de los recursos disponibles, sin embargo, para que los resultados de un determinado estudio se puedan interpretar de manera adecuada es necesario detallar las ventajas y desventajas que se tienen con cada una de las formas de recolección, así mismo en general los pacientes prefieren la forma de recolección en saliva y no en orina para el análisis de drogas, puesto que indican más rápida y sencilla y más digna y privada (MacCall et al., 2013).

Sobczak et al compararon 15 hisopos diferentes de dispositivos de recolección de fluidos orales. No observaron pérdidas de fármaco significativas para la mayoría de

las sustancias analizadas en 7 de los 15 hisopos evaluados, el mayor número de valores de recuperación se logró con 3 hisopos diferentes: hisopo recolector de saliva Porex® (tipo I), hisopo recolector de saliva Porex® (tipo II) y Dräger DCD™ 5000. En cuanto a los fármacos analizados, el anastrozol, la betametasona, la nandrolona y la prednisona resultaron ser los menos afectados por el proceso de recolección, con recuperaciones en el rango de 80 a 120% para 14 de los 15 hisopos probados. Por otro lado, compuestos como LSD, metadona, nebivolol, estanozolol y THC no pudieron recuperarse con ninguno de los hisopos probados en el rango de 80 a 120%. Los valores medidos más altos de estos medicamentos se lograron con OraSure Technologies Intercept® i2™ para LSD (69,9%), Oasis Diagnostics® Accu · SAL™ para metadona (77,7%), Oasis Diagnostics® Versi · SAL® para nebivolol (59,9%) y estanozolol (77,6%) y StatSure™ Saliva Sampler™ para THC (17,3%). Las diferencias en los efectos de la matriz observados entre las muestras recolectadas con diferentes hisopos, pero medidas con el mismo método analítico, indican la presencia de impurezas lo que resulta en una supresión de la señal en el análisis (Sobczak & Gorynski, 2021).

En el estudio realizado por Dayong Lee et al indicaron que en general, los cannabinoides en el fluido oral recolectados con el dispositivo Quantisal fueron más estables y tuvieron cuantificaciones más consistentes que los cannabinoides en el fluido oral expectorado, el tampón (pH medio $7,0 \pm 0,1$) puede haber evitado la degradación de los cannabinoides, estabilizando el pH del fluido oral, reteniendo los analitos en solución y reduciendo así la adsorción a las superficies del tubo de recogida y/o precipitantes, y/o inhibiendo la degradación enzimática. La alta viscosidad del fluido oral expectorado también dificulta el pipeteo preciso, lo que aumenta la variabilidad de la cuantificación de cannabinoides (Lee, Milman, et al., 2012).

En el estudio de Kayla et al encontraron que a partir de la recolección con dos sistemas diferentes (Oralze y Statsure saliva samplers) no hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre los dispositivos de recolección, sin embargo, encontraron que la vida media de la cocaína fue significativamente más corta en

las muestras recolectadas con StatSure saliva samplers. Esta diferencia podría atribuirse a los distintos amortiguadores presentes en los dispositivos de recolección, que pueden afectar la estabilidad de la cocaína o a una menor recuperación de las almohadillas de recolección (Ellefsen et al., 2016).

Newmeyer et al compararon las recuperaciones de las anfetaminas con los dispositivos Quantisal y Oral-Eze, en donde observaron que las concentraciones máximas fueron de 14,8 y 16,1 $\mu\text{g} / \text{L}$ respectivamente. En la última recolección, 11 h después de la última dosis, el 43,8% de los participantes seguían presentando concentraciones de l-metanfetamina con ambos dispositivos de recolección. Los autores no observaron diferencias significativas en el rendimiento entre los dos dispositivos de recolección de fluido oral (Newmeyer et al., 2016).

7.4.2. Almacenamiento

Para obtener resultados confiables es necesario tener en cuenta la estabilidad de las drogas en la saliva, variable que puede ser de utilidad en casos donde se necesite de la confirmación de un resultado (pruebas clínicas y forenses). Anizen et al indicaron que el THC en el dispositivo de recogida Oral-Eze se mantuvo estable a 4 ° C durante 1 a 4 semanas; en el dispositivo StatSure el THCCOOH se mantuvo estable a 4 ° C durante 1 semana, pero 3 semanas después, solo 11 muestras de 13 se mantuvieron estables para ese analito, después de 24 semanas a -20 ° C, el 100% de las muestras se mantuvieron estables mediante este sistema de recolección y la mayoría de las veces, no se vieron afectados por la temperatura o la duración del almacenamiento. El THC y el CBD fueron los analitos más estables con concentraciones en todas las condiciones de estabilidad del 82,3 al 117% de la línea de base (100% estable) (Arizan et al., 2016).

Dayong et al indica que el THCCOOH se mantuvo estable en la mayoría de las muestras de Quantisal durante 4 semanas a 4 ° C, sin embargo, las muestras

expectoradas mostraron una escasa estabilidad al THCCOOH bajando sus niveles de concentración después de 1 semana en refrigeración (Lee, Milman, et al., 2012).

Miller et al realizaron una investigación sobre la estabilidad de las cationas sintéticas en el fluido oral puro, en el fluido oral en tampón Quantisal y en el fluido oral con tampón Oral-Eze almacenadas durante un mes a temperatura ambiente, 4 ° C, -20 ° C, y después de 3 ciclos de congelación-descongelación. Se produjeron pérdidas desde 88,2% y hasta 100% en muestras de fluido oral puro y Oral-Eze, mientras que las muestras Quantisal mostraron pérdidas alrededor de un 34% en condiciones de temperatura ambiente y a 4°C. Las cationas fueron estables en los tres tipos de recolección a -20 ° C y después de 3 ciclos de congelación-descongelación. Las cationas sintéticas no fueron estables en líquido oral puro a temperatura ambiente durante 24 h, pero si lo fueron en el Quantisal, las cationas más inestables (pérdida total después un mes) fueron cationa, metcationa, N-etilcationa y nafirona. A 4 ° C, la mayoría de las cationas sintéticas se mantuvieron estables en el líquido oral puro durante una semana, excepto la cationa, la metcationa y la nafirona; sin embargo, las demás cationas no se mantuvieron estables después de un mes. La cationa sintética que fue la más estable en todas las formas de recolección y bajo diferentes condiciones de almacenamiento fue la metilenedioxipirovalerona (MPDV). Las pérdidas de análisis más importantes sucedieron a temperatura ambiente, siendo -20 °C la temperatura que brindo la mayor estabilidad, sin embargo, los tres tipos de recolección se vieron afectados significativamente tanto en ambiente como en refrigeración (Miller et al., 2017).

Lund et al en su estudio determinaron la estabilidad de diferentes drogas de abuso después de un año de recolección a temperatura de congelación de -20°C encontraron que la concentración de morfina aumento con el tiempo a -20 °C, probablemente debido a la degradación de la heroína, 6-MAM y/o codeína. Las concentraciones de metadona, buprenorfina y anfetaminas se mantuvieron estables; 6-MAM disminuyó en un 30% de la concentración inicial después de un año de almacenamiento, las benzodiazepinas que se incluyeron en el estudio se

mantuvieron estables, excepto el 7-aminoclonazepam que se redujo un 30% después de 1 año en el congelador (Lund et al., 2011).

7.4.3. Volumen de la muestra

Vandrey et al, en su estudio, indican que, en total, 15 de 576 (2,6%) muestras de líquido oral se perdieron debido a la incapacidad del participante (consumidores de cannabis) para expectorar saliva. Los autores indican que, aunque la producción de líquido oral fue lenta y desafiante en muchos casos, la recolección fue factible la mayor parte del tiempo, debido a lo anterior si bien es una variable a tenerse en cuenta en muchos casos no es significativamente influyente ya que según la metodología usada se requieren de volúmenes muy pequeños de muestra (Vandrey et al., 2017). La misma situación ocurre con el MDMA en donde se ha descrito que las personas experimentan "sequedad de boca", sin embargo, en el estudio de Barnes et al esto no les impidió la recolección de muestras adecuadas porque el volumen de muestra requerido era de 400 µl, sin embargo, refieren que la boca seca podría limitar la utilidad del líquido oral como matriz de ensayo en situaciones en las que se requieren volúmenes de muestra más grandes para un ensayo menos sensible (Barnes et al., 2011).

8. Conclusiones

- ✓ La saliva es de utilidad en la detección de la cocaína, opioides y anfetaminas tras un consumo agudo, ya que después de un solo consumo las concentraciones de la droga en saliva dejan de ser detectables alrededor de los dos días, además la mayoría de las pruebas de tamizaje que se encuentran en el mercado cuentan con buena especificidad, sensibilidad y precisión. La saliva también es de utilidad en la detección del THC y benzodiazepinas, sin embargo, para el caso del THC debe tenerse en cuenta la detección de múltiples metabolitos en los métodos de confirmación para evitar falsos resultados y en las pruebas rápidas se debe optimizar el parámetro de la sensibilidad, lo mismo sucede en el caso de las benzodiazepinas ya que la sensibilidad de las pruebas es la clave para una óptima detección.
- ✓ La frecuencia del consumo por parte del individuo es una variable importante en la detección del THC y cocaína en saliva, ya que, por un lado, pueden encontrarse concentraciones de THC por encima de los cutoff de las pruebas en consumidores frecuentes que no necesariamente se asocian a un consumo agudo y por el otro para el caso de la cocaína se puede estimar que los consumidores crónicos pueden presentar tiempos de detección más prolongados.

- ✓ Se resalta la importancia de determinar los analitos CBD, CBN, 11 OH THC, THC-A, THCV Y CBG para la detección del consumo agudo de cannabis ilegal en saliva en métodos de confirmación ya que en un panel de detección en donde solo se abarque los analitos THC y TCCOOH puede llegar a generar falsos positivos o falsos negativos.

- ✓ La cocaína, opioides y anfetaminas se detectan en altas concentraciones en saliva debido a la contaminación oral, lo que desencadena concentraciones más altas de las sustancias en saliva en comparación con la sangre, además para el caso de la cocaína y anfetaminas se puede detectar la droga en saliva sin metabolizarse.

- ✓ Las benzodiazepinas también se detectan en la saliva, sin embargo, el reto lo tienen los laboratorios que deben desarrollar técnicas altamente sensibles ya que las concentraciones de benzodiazepinas en saliva son muy bajas, además una limitación es que a partir de la detección no se pueda diferenciar un consumo medicinal de uno ilegal.

- ✓ Para el caso de las Nuevas Sustancias Psicoactivas se requiere de más información para llegar a una conclusión sobre su toxicocinética, sin embargo, se puede observar que siguen la misma línea de detección de las drogas clásicas en donde a partir de una administración oral se pueden llegar a concentraciones altas en saliva, pero con una disminución rápida necesitando por lo tanto de métodos sensibles para poder detectar los analitos.

- ✓ No se evidenció correlación significativa entre las concentraciones de sangre y saliva para las drogas de abuso estudiadas en la presente revisión.

-
- ✓ Existen en el mercado diferentes pruebas rápidas para la detección de drogas en saliva, que muestran en su mayoría dentro de los parámetros de desempeño analítico, buena especificidad y precisión para las drogas (cumplen con requisitos de ROSITA y DRUID), sin embargo, la sensibilidad es un parámetro altamente afectado principalmente en la detección del THC y las benzodiacepinas.
 - ✓ Existe una falta de consenso sobre los puntos de corte que deben tener las pruebas rápidas en las diferentes poblaciones de aplicación, lo que dificulta la interpretación de los resultados.
 - ✓ Las pruebas rápidas pueden ser implementadas en ambientes laborales, conductores, ambientes deportivos, ambientes clínicos y ambientes legales, en el caso de los conductores en comparación con otros países, las políticas colombianas no permiten ningún grado de tolerancia respecto a concentraciones de drogas al momento de conducir, por lo tanto, el reto lo tendría la sensibilidad de las pruebas. Así mismo en cuanto a los métodos confirmatorios se disponen de una amplia gama de opciones y metodologías que pueden ser aplicadas en los laboratorios con el presupuesto, equipos y personal adecuado.
 - ✓ El método de detección confirmatorio más usado para las drogas de abuso en saliva es tipo cromatográfico ajustado a espectrometría de masas, se presentan diversos artículos que incluyeron en sus validaciones hasta 77 sustancias por lo que se puede decir que la validación de métodos no debe ser una limitación para la detección.
 - ✓ Los hisopos usados para la recolección de la muestra pueden ocasionar interferencias en los resultados ocasionando un efecto matriz que generan impurezas y así mismo una supresión de la señal de análisis.

- ✓ Los métodos de recolección como el Quantisal en comparación con la recolección por baba pasiva generan una mayor estabilidad de los analitos, mejora la viscosidad del fluido oral y en general un mejor manejo de la muestra, sin embargo, el procedimiento genera un costo mayor.
- ✓ El bajo volumen de muestra por sequedad en la boca es un variable que puede representar perdidas de participantes en un determinado estudio, alteración de los resultados en pacientes rutinarios y/o consumidores crónicos, así mismo puede ocasionar concentraciones de drogas muy bajas en saliva que no pueden ser detectadas en métodos poco sensibles.
- ✓ La temperatura de almacenamiento que genera una mayor estabilidad de los analitos en saliva es la congelación, el almacenamiento a temperatura ambiente inmediatamente después de la recolección genera perdida en las concentraciones de los analitos, los analitos son estables en refrigeración durante 1 semana, después de este periodo se registra una disminución en las concentraciones.

8.1. Recomendaciones

- ✓ Se recomienda realizar una revisión que se centre en las Nuevas Sustancias Psicoactivas, en donde la ecuación de búsqueda se vea encaminada a dicho tema.
- ✓ Con las conclusiones de la presente revisión se podría realizar la aplicación de las pruebas rápidas en ambientes como conductores y en ambientes laborales, ya que el presente trabajo puede ayudar a la interpretación de los resultados y puede ser una guía en la implementación de las pruebas.
- ✓ Se recomienda seguir la investigación sobre la detección de drogas de abuso en saliva ya que es un tema de alta importancia puesto que el

consumo de sustancias es problema de salud pública y hasta el momento estas pruebas no se han implementado en poblaciones de Colombia.

9. Anexo 1

Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para estudios analíticos transversales

Revisor _____

Autor _____

	Sí	No	Confuso	No aplicable
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para la medición de la afección?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se indicaron las estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?

Evaluación general: Incluir Excluir Buscar más información

Comentarios (Incluido el motivo de la exclusión)

Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para estudios de precisión de pruebas diagnósticas

Revisor _____

Autor _____

	Sí	No	Confuso	No aplicable
1. ¿Se inscribió una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se evitó un diseño de control de casos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Evitó el estudio las exclusiones inapropiadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la norma de referencia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Si se utilizó un umbral, ¿se especificó previamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición objetivo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se interpretaron los resultados estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. ¿Todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?

10. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?

Evaluación general: Incluya Excluir Busque más información

Comentarios (Incluido el motivo de la exclusión)

Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para estudios cuasi-experimentales

Revisor _____

Autor _____

	Sí	No	Confuso	No aplicable
1. ¿Está claro en el estudio cuál es la "causa" y cuál es el "efecto" (es decir, no hay confusión sobre qué variable viene primero)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Los participantes fueron incluidos en alguna comparación similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se incluyeron los participantes en alguna comparación que recibiera un tratamiento/atención similar, aparte de la exposición o la intervención de interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Había un grupo de control?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Hubo múltiples mediciones del resultado tanto antes como después de la intervención/exposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?

7. ¿Se midieron los resultados de los participantes en alguna comparación de la misma manera?
8. ¿Se midieron los resultados de manera confiable?
9. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?

Evaluación general: Incluya Excluir Busque más información

Comentarios (Incluido el motivo de la exclusión)

**Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para
ensayos controlados aleatorios**

Revisor _____

Autor _____

	Sí	No	Confuso o	No aplica
11. ¿Se utilizó la verdadera asignación al azar para la asignación de los participantes a los grupos de tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿Se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. ¿Los grupos de tratamiento fueron similares al inicio del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿Los participantes fueron ciegos a la asignación de tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿Los que administraron el tratamiento fueron ciegos a la asignación de tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. ¿Los evaluadores de resultados fueron ciegos a la asignación del tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Los grupos de tratamiento fueron tratados de manera idéntica aparte de la intervención de interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. ¿Se analizaron los participantes en los grupos a los que fueron asignados al azar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ¿Se midieron los resultados de la misma manera para los grupos de tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ¿Se midieron los resultados de manera confiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ¿Fue apropiado el diseño del ensayo y se tuvo en cuenta cualquier desviación del diseño estándar de los ECA (asignación al azar individual, grupos paralelos) en la realización y el análisis del ensayo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluación general: Incluya Excluir Busque más información

Comentarios (Incluido el motivo de la exclusión)

10. Bibliografía

- Accioni, F., Nieddu, M., Corona, P., & Boatto, G. (2020). Hexanol-Based Supramolecular Solvents Tool for the Determination of 11 Illicit Phenethylamines in Oral Fluid by LC-MS/MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 44(1), 15–21. <https://doi.org/10.1093/jat/bkz039>
- Agencia Mundial Antidopaje. (2018). *La lista de Prohibiciones*. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_sp.pdf https://cv.udl.cat/access/content/group/102716-1617/MERITXELL/2016-10-28_wada_prohibited_list_2017_sp_final.pdf
- Agencia Mundial Antidopaje. (2022). *El código mundial antidopaje, estándar internacional, La lista de prohibiciones*. 1–10. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_sp.pdf
- Álamo, C., Zaragoza Arnáez, C., Noriega Matanza, C., & Torres, L. M. (2017). Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 24(4), 188–200. <https://doi.org/10.20986/resed.2017.3586/2017>
- Alcaldía de Bogotá, UNODC, Cicad, & OEA. (2016). *Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en Bogotá D.C 2016*. <http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/estudios/locales/CO031052016-estudio-consumo-sustancias-psicoactivas-bogota-2016.pdf>
- Alcohol and Drug Foundation. (2021). *Roadside drug testing*. <https://adf.org.au/insights/roadside-drug-testing/>
- Allen, K. R. (2011). Screening for drugs of abuse: Which matrix, oral fluid or urine? *Annals of Clinical Biochemistry*, 48(6), 531–541. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011116>

- Alvarado, E. (2017). *La Marihuana en Toxicología Forense*. Slideshare. <https://es.slideshare.net/agustinarenas1/la-marihuana-toxicologa-forense-74407203>
- Amaratunga, P., Lorenz, B., & Lemberg, D. (2013). Quantitative measurement of synthetic cathinones in oral fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 37(9), 622–628. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt080>
- Andas, H., Krabseth, H. M., Enger, A., Marcussen, B., Haneborg, A. M., Christophersen, A., Vindenes, V., & Øiestad, E. (2014). Detection time for thc in oral fluid after frequent cannabis smoking. *Therapeutic Drug Monitoring*, 36(6), 808–814. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000092>
- Angulo, G. B., & Aurora Hernández Sánchez. (2016). Utilidad de las muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 63(1), 13–18. www.medigraphic.com/patologiaclinicawww.medigraphic.org.mxwww.medigraphic.org.mx
- Anizan, S., & Huestis, M. (2012). The Potential Role of Oral Fluid in Antidoping Testing. *Nature Medicine*, 17(7), 883–887. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.209676>.The
- Anizan, S., Milman, G., Desrosiers, N., Barnes, A. J., David, A., & Huestis, M. A. (2014). *Oral fluid cannabinoid concentrations following controlled smoked cannabis in chronic frequent and occasional smokers*. 405(26), 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7291-5>.Oral
- Arizan, S., Bergamaschi, M., Barnes, A. J., Milman, G., Desrosiers, N. A., Lee, D., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2016). Impact of Oral Fluid Collection Device on Cannabinoid Stability Following Smoked Cannabis. *Drug Testing and Analysis*, 7(2), 114–120. <https://doi.org/10.1002/dta.1688>.AH
- Arkell, T. R., Kevin, R. C., Stuart, J., Lintzeris, N., Haber, P. S., Ramaekers, J. G., & McGregor, I. S. (2019). Detection of Δ^9 THC in oral fluid following vaporized cannabis with varied cannabidiol (CBD) content: An evaluation of two point-of-collection testing devices. *Drug Testing and Analysis*, 11(10), 1486–1497. <https://doi.org/10.1002/dta.2687>
- Arroyo, A., Mora, A., Sanchez, M., Barbal, M., & Palahi, M. (2011). Times of Detection of Drugs of Abuse in Saliva: Study of Arrested Population. *Journal of Forensic Research*, 02(01), 10–13. <https://doi.org/10.4172/2157-7145.1000114>

- Arroyo Fernández, A., Mora Font, A., Sánchez Fité, M., Barbal Pagés, M., & Palahí Adroher, M. (2010). Drogas de abuso en saliva de conductores: aspectos médico-legales. *Revista Española de Medicina Legal*, 34(1), 3–10. [https://doi.org/10.1016/s0377-4732\(08\)70020-8](https://doi.org/10.1016/s0377-4732(08)70020-8)
- Bakke, E., Høiseth, G., Furuhaugen, H., Berg, T., Arnestad, M., & Gjerde, H. (2020). Oral Fluid to Blood Concentration Ratios of Different Psychoactive Drugs in Samples from Suspected Drugged Drivers. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42(5), 795–800. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000760>
- Barnes, A. J., Scheidweiler, K. B., Kolbrich-Spargo, E. A., Gorelick, D. A., Goodwin, R. S., & Huestis, M. A. (2011). MDMA and metabolite disposition in expectorated oral fluid after controlled oral MDMA administration. *Therapeutic Drug Monitoring*, 33(5), 602–608. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3182281975>
- Barquero, M. (2006). *Principios y Aplicaciones de la Cromatografía de Gases*. Universidad de Costa Rica. https://books.google.com.co/books?id=g3o_PUTmr3wC&printsec=frontcover&dq=cromatografia+de+gases&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiglovJkc_kAhWI1IkKHQdXAbUQ6AEIKTAA#v=onepage&q=cromatografia+de+gases&f=false
- Barwick, V., Morrillas, P., Ellison, S., & Engman, J. (1990). La Adecuación al Uso de los Métodos Analíticos. In *Eurachem* (Vol. 56, Issue 6).
- Bassotti, E., Merone, G. M., D'Urso, A., Savini, F., Locatelli, M., Tartaglia, A., Dossetto, P., D'Ovidio, C., & de Grazia, U. (2020). A new LC-MS/MS confirmation method for the determination of 17 drugs of abuse in oral fluid and its application to real samples. *Forensic Science International*, 312. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110330>
- Bista, S. R., Haywood, A., Norris, R., Good, P., Tapuni, A., Lobb, M., & Hardy, J. (2015). Saliva versus Plasma for Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Fentanyl in Patients with Cancer. *Clinical Therapeutics*, 37(11), 2468–2475. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.09.002>
- Böttcher, M., Lierheimer, S., Peschel, A., & Beck, O. (2019). Detection of heroin intake in patients in substitution treatment using oral fluid as specimen for drug testing. *Drug and Alcohol Dependence*, 198(February), 136–139. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.011>

- Bruun, L. D., Kjeldstadli, K., Temte, V., Birdal, M., Bachs, L., Langødegård, M., Strand, D. H., Gaare, K. I., Øiestad, E., & Høiseth, G. (2019). Detection time of oxazepam and zopiclone in urine and oral fluid after experimental oral dosing. *Journal of Analytical Toxicology*, 43(5), 369–377. <https://doi.org/10.1093/jat/bky083>
- Bueno, G., & Salazar, J. (2012). Validación del método para el análisis de cocaína, opiáceos y sus principales adulterantes por Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS), en el Instituto Nacional de Medicina Legal de Ciencias Forenses. In *UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA*. <http://recursosbiblioteca.utp.edu.co/tesis/textoanexos/66028423B928.pdf>
- Busardo, F. P., Pichini, S., Pellegrini, M., Montana, A., Io Faro, A. F., Zaami, S., & Graziano, S. (2017). Correlation between Blood and Oral Fluid Psychoactive Drug Concentrations and Cognitive Impairment in Driving under the Influence of Drugs. *Current Neuropharmacology*, 16(1), 84–96. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170828162057>
- Calvin, G., & Roy, K. (2017). *Liquid Chromatography*. Britannica. <https://www.britannica.com/science/chromatography/Liquid-chromatography>
- Cardenas, K. (2012). *PERFIL CLÍNICO Y DEMOGRÁFICO DE PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS, POR INTOXICACIÓN AGUDA CON SUSTANCIAS PSICOACTIVAS. BOGOTÁ D.C. JULIO 2010 – JUNIO 2011*. Universidad Nacional de Colombia.
- Casadiegos Mesa, A. F., & Lastra Bello, S. M. (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Revista de La Facultad de Medicina*, 63(3), 501–510. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>
- Chow, A. T. Y., Ng, V. C. H., & Lau, F. L. (2015). Can “oral fluid” be used instead of “urine” for rapid screening of drug of abuse: A prospective pilot study. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 22(5), 265–269. <https://doi.org/10.1177/102490791502200502>
- Christodoulides, N., de La Garza, R., Simmons, G. W., McRae, M. P., Wong, J., Newton, T. F., Smith, R., Mahoney, J. J., Hohenstein, J., Gomez, S., Floriano, P. N., Talavera, H., Sloan, D. J., Moody, D. E., Andrenyak, D. M., Kosten, T. R., Haque, A., & McDevitt, J. T. (2015). Application of programmable bio-nano-chip system for the quantitative detection of drugs of abuse in oral fluids. *Drug*

- and Alcohol Dependence*, 153, 306–313.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.04.026>
- Codigo sustantivo del trabajo*. (1993). 1(August), 117–125.
- Concheiro, M., Newmeyer, M., Costa, J. L., Flegel, R., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2016). Morphine and Codeine in Oral Fluid after Controlled Poppy Seed Administration Marta. *Drug Testing and Analysis*, 176(1), 100–106.
<https://doi.org/10.1002/dta.1742.Morphine>
- Cone, E. J., & Huestis, M. A. (2007). Interpretation of oral fluid tests for drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 51–103.
<https://doi.org/10.1196/annals.1384.037>
- Congreso de Colombia. (2002). Ley 734 de 2002. 2002.
<https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=4589>
- Congreso de la República de Colombia. (2003). Ley 845 del 2003. *Diario Oficial*, 2003(45), 10.
- Corte Constitucional de Colombia. (2019). *Sentencia C-253-19*.
<http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2019/C-253-19.htm>
- Cortez, R. (2000). *Cromatografía de gases*. SGPWE.
http://sgpwe.izt.uam.mx/files/users/uami/jrvvc/QA_II/Cromatografia_de_Gases.pdf
- Coulter, C. A., & Moore, C. M. (2019). Analysis of drugs in oral fluid using LC-MS/MS. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1872, pp. 237–259). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8823-5_22
- Crouch, D. J., Day, J., Baudys, J., & Fatah, A. A. (2005). *Evaluation of Saliva/Oral Fluid as an Alternate Drug Testing Specimen*. Department of Justice US.
<https://www.ojp.gov/pdffiles1/nij/grants/203569.pdf>
- Dayong, L., Erin, K., Garry, M., Allan, B., Robert, G., & Huestis, M. A. (2013). Can oral fluid cannabinoid testing monitor medication compliance and/or cannabis smoking during oral THC and oromucosal Sativex administration? *Early Human Development*, 83(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.10.011>
- de Castro, A., Lendoiro, E., Fernández-Vega, H., López-Rivadulla, M., Steinmeyer, S., & Cruz, A. (2014). Assessment of different mouthwashes on cannabis oral

fluid concentrations. *Drug Testing and Analysis*, 6(10), 1011–1019. <https://doi.org/10.1002/dta.1605>

Decreto 1844. (2018). <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=88843>

Desrosiers, N. A., Barnes, A. J., Hartman, R. L., Scheidweiler, K. B., Kolbrich-Spargo, E. A., Gorelick, D. A., Goodwin, R. S., & Huestis, M. A. (2013). Oral Fluid and Plasma 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and Metabolite Correlation after Controlled Oral MDMA Administration. *Anal Bioanal Chem*, 405(12), 4067–4076. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6848-7>. Oral

Desrosiers, N. A., Ramaekers, J. G., Chauchard, E., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2015). Smoked Cannabis' Psychomotor and Neurocognitive Effects in Occasional and Frequent Smokers. *Journal of Analytical Toxicology*, 39(4), 251–261. <https://doi.org/10.1093/jat/bkv012>

di Corcia, D., Lisi, S., Pirro, V., Gerace, E., Salomone, A., & Vincenti, M. (2013). Determination of pharmaceutical and illicit drugs in oral fluid by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 927, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.01.025>

di Fazio, V., Wille, S. M. R., Toennes, S. W., van Wel, J. H. P., Ramaekers, J. G., & Samyn, N. (2018). Driving under the influence of cocaine: Quantitative determination of basic drugs in oral fluid obtained during roadside controls and a controlled study with cocaine users. *Drug Testing and Analysis*, 10(8), 1285–1296. <https://doi.org/10.1002/dta.2379>

Dirección General de Seguridad Vial. (2015). *Programa Control de Drogas*. Buenos Aires Argentina. https://www.buenosaires.gob.ar/areas/seguridad_justicia/seguridad_urbana/seguridad_vial/programa_control_drogas.php?menu_id=34134

Drummer, O. H. (2016). Drug Testing in Oral Fluid. *Psychological Perspectives*, 59(4), 524–525. <https://doi.org/10.1080/00332925.2016.1240547>

Dyer, K. R., & Wilkinson, C. (2008). The detection of illicit drugs in oral fluid: Another potential strategy to reduce illicit drug-related harm. *Drug and Alcohol Review*, 27(1), 99–107. <https://doi.org/10.1080/09595230701727583>

- Egea-Mellado, J. M. (2010). Fundamento de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*, 1–11.
- Ellefsen, K., Concheiro, M., Pirard, S., Gorelick, D. A., & Huestis, M. (2016). Oral Fluid Cocaine and Benzoylcegonine Concentrations following Controlled Intravenous Cocaine Administration. *Forensic Science International*, 260(1), 95–101.
- El tiempo. (2015). *Aumenta consumo de drogas en el trabajo*. El Tiempo. <https://www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-14674817>
- Fabritius, M., Chtioui, H., Battistella, G., Annoni, J., Dao, K., Favrat, B., Fornari, E., Luer, E., Maeder, P., & Giroud, C. (2013). Comparation of cannabinoid concentrations in oral fluid and whole blood between occasional and regular cannabis smokers prior to and after smoking a cannabis joint. *Anal Bioanal Chem*, 405, 9791–9803.
- Fenoll, C., Muñoz, J., Sanchiz, V., Herreros, B., Hernandez, V., Minguez, M., & Benages, A. (2004). Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 96(11), 773–783. <https://pdfs.semanticscholar.org/6313/5f811d748f67a5ad01604c19de67d1eb3443.pdf>
- Fiorentin, T. R., D'Avila, F. B., Comiran, E., Zamboni, A., Scherer, J. N., Pechansky, F., Borges, P. E. M., Fröhlich, P. E., & Limberger, R. P. (2017). Simultaneous determination of cocaine/crack and its metabolites in oral fluid, urine and plasma by liquid chromatography-mass spectrometry and its application in drug users. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 86(April), 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2017.04.003>
- Franco, A., Navarro, M., Campos, M., Blumenberg, C., Alves, A., & Paranhos, L. (2020). *Assessment of dental age estimation methods applied to Brazilian children a systematic review and metaanalysis DMFR*. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20200128>
- Gainza, I., Nogué, S., Martínez Velasco, C., Hoffman, R. S., Burillo-Putze, G., Dueñas, A., Gómez, J., & Pinillos, M. A. (2003). Intoxicación por drogas. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 26. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272003000200006>

- Gaohua, L., Miao, X., & Dou, L. (2021). Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 17, Issue 9, pp. 1103–1124). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1951223>
- Garg, U., & Cooley, C. (2019). Testing of Drugs of Abuse in Oral Fluid, Sweat, Hair, and Nail: Analytical, Interpretative, and Specimen Adulteration Issues. In *Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing* (Second Edi). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815607-0.00028-9>
- Gjerde, H., Langel, K., Favretto, D., & Verstraete, A. G. (2014). Detection of 4 benzodiazepines in oral fluid as biomarker for presence in blood. *Therapeutic Drug Monitoring*, 36(2), 252–256. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3182a3ab42>
- Gobierno de Buenos Aires. (2010). *Programa de control de drogas*. https://www.buenosaires.gob.ar/areas/seguridad_justicia/seguridad_urbana/seguridad_vial/programa_control_drogas.php?menu_id=34134
- González-Luque, J. C., & Quintela-Jorge, O. (2011). La determinación de drogas en fluido oral en conductores de vehículos: ¿se abre el camino a la intervención preventiva? *Rev Esp Drogodep*, 36(3), 341–350.
- Griswold, M. K., Chai, P. R., Krotulski, A. J., Friscia, M., Chapman, B. P., Varma, N., Boyer, E. W., Logan, B. K., & Babu, K. M. (2017). A Novel Oral Fluid Assay (LC-QTOF-MS) for the Detection of Fentanyl and Clandestine Opioids in Oral Fluid After Reported Heroin Overdose. *Journal of Medical Toxicology*, 13(4), 287–292. <https://doi.org/10.1007/s13181-017-0632-6>
- Hartman, R. L., Brown, T. L., Milavetz, G., Spurgin, A., Gorelick, D. A., Gaffney, G., & Huestis, M. A. (2016). Controlled vaporized cannabis, with and without alcohol: subjective effects and oral fluid-blood cannabinoid relationships. *Drug Testing and Analysis*, 8(7), 690–701. <https://doi.org/10.1002/dta.1839>
- Heltsley, R., DePriest, A., Black, D. L., Crouch, D. J., Robert, T., Marshall, L., Meadors, V. M., Caplan, Y. H., & Cone, E. J. (2012). Oral fluid drug testing of chronic pain patients. II. Comparison of paired oral fluid and urine specimens. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(2), 75–80. <https://doi.org/10.1093/jat/bkr019>
- Hofman, L. F. (2001). Human Saliva as a Diagnostic Specimen. *The Journal of Nutrition*, 131(5), 1621S–1625S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.5.1621S>

- IDEAM. (2021). *Instructivo de confirmación o validación de métodos analíticos*. 2013–2015. <http://sgi.ideam.gov.co/documents/412030/35488871/M-S-LC-I038+INSTRUCTIVO+DE+CONFIRMACIÓN+O+VALIDACIÓN+DE+MÉTODOS+ANALÍTICOS+v3.pdf/cd82e785-16f2-4ffa-b965-4614a9808f38?version=1.0>
- Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. (2015). *Guía para la determinación clínica forense del estado de embriaguez aguda*. 91. <http://www.medicinalegal.gov.co/documents/20143/40473/Guía+para+la+determinación+clínica+forense+de+estado+de+embriaguez+aguda.pdf/8de54a98-38db-f7c1-e04c-9b2505b585e9>
- J.M, A., Diaz, J., Castello, J., Fabregat, A., & Lopez, P. (2002). Drogas de abuso: evaluación de las unidades de conductas adictivas en un Área Sanitaria. *Revista de Diagnóstico Biológico*, 51(2). https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732002000200005
- Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of Saliva A Review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(2), 197–212. <https://doi.org/10.1177/154411130201300209>
- Krotulski, A. J., Mohr, A. L. A., Friscia, M., & Logan, B. K. (2018). Field Detection of Drugs of Abuse in Oral Fluid Using the Alere DDS2 Mobile Test System with Confirmations by Liquids Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). *Journal of Analytical Toxicology*, 170–175.
- K.Wolff, M. Farrell, J.Marsden, M. G. Monteiro, R. Ali, S. W. y J. S. (2001). Revisión de los indicadores biológicos de uso ilegal de drogas, consideraciones prácticas y utilidad clínica. *Revista de Toxicomanías*, 28. http://www.cat-barcelona.com/app/webroot/uploads/rets/RET28_1.pdf
- Langel, K., Gjerde, H., Favretto, D., Lillsunde, P., Øiestad, E. L., Ferrara, S. D., & Verstraete, A. G. (2014). Comparison of drug concentrations between whole blood and oral fluid. *Drug Testing and Analysis*, 6(5), 461–471. <https://doi.org/10.1002/dta.1532>
- Langel, K., Gunnar, T., Ariniemi, K., Rajamäki, O., & Lillsunde, P. (2011). A validated method for the detection and quantitation of 50 drugs of abuse and medicinal drugs in oral fluid by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and*

Life Sciences, 879(13–14), 859–870.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.02.027>

Lee, D., Milman, G., Barnes, A. J., Goodwin, R. S., Hirvonen, J., & Huestis, M. A. (2011). Oral fluid cannabinoids in chronic, daily cannabis smokers during sustained, monitored abstinence. *Clinical Chemistry*, 57(8), 1127–1136. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.164822>

Lee, D., Milman, G., Schwope, D. M., Barnes, A. J., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2012). Cannabinoid Stability in Authentic Oral Fluid after Controlled Cannabis Smoking. *Clinical Chemistry*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.184929.Cannabinoid>

Lee, D., Schwope, D. M., Milman, G., Barnes, A. J., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2012). Cannabinoid Disposition in Oral Fluid after Controlled Smoked Cannabis. *Clinical Chemistry*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177881.Cannabinoid>

Lee, D., Vandrey, R., Milman, G., Bergamaschi, M., Mendu, D. R., Murray, J. A., Barnes, A. J., & Huestis, M. A. (2013). Oral fluid/plasma cannabinoid ratios following controlled oral THC and smoked cannabis administration. *Anal Bioanal Chem*, 405(23), 7269–7279. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7159-8.Oral>

Ley 769 de 2002. (2002). http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_0769_2002.html

Logan, B. K., D’Orazio, A. L., Mohr, A. L. A., Limoges, J. F., Miles, A. K., Scarneo, C. E., Kerrigan, S., Liddicoat, L. J., Scott, K. S., & Huestis, M. A. (2018). Recommendations for toxicological investigation of drug-impaired driving and motor vehicle fatalities-2017 update. *Journal of Analytical Toxicology*, 42(2), 63–68. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx082>

Logan, B. K., Mohr, A. L. A., & Talpins, S. K. (2014). Detection and prevalence of drug use in arrested drivers using the dräger drug test 5000 and affiniton DrugWipe oral fluid drug screening devices. *Journal of Analytical Toxicology*, 38(7), 444–450. <https://doi.org/10.1093/jat/bku050>

López V, A., Aroche A., A., & Romero, B. R. (2010). Uso y abuso de las benzodiazepinas. *MEDISAN*, 14(4), 555–566.

Lund, H. M. E., Øiestad, E. L., Gjerde, H., & Christophersen, A. S. (2011). Drugs of abuse in oral fluid collected by two different sample kits - Stability testing and

- validation using ultra performance tandem mass spectrometry analysis. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 879(30), 3367–3377. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.09.002>
- MacCall, C. A., Ritchie, G., & Sood, M. (2013). Oral fluid testing as an alternative to urine testing for drugs of abuse in inpatient forensic settings: Giving patients choice. *Scottish Medical Journal*, 58(2), 99–103. <https://doi.org/10.1177/0036933013482640>
- Mateu-Gelabert, P., Friedman, S., & Sandoval, M. (2007). Éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina, MDMA): aspectos farmacológicos, clínicos y criminológicos. *Trastornos Adictivos*, 9(4), 260–268. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915175>
- Miller, B., Kim, J., & Concheiro, M. (2017). Stability of synthetic cathinones in oral fluid samples. *Forensic Science International*, 274, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.11.034>
- Milman, G., Schwoppe, D. M., Schwilke, E. W., Darwin, W. D., Deanna, L., Goodwin, R. S., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2013). Oral Fluid and Plasma Cannabinoid Ratios after Around-the-Clock Controlled Oral Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Administration. *Clinical Chemistry*, 57(11). <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.169490>. Oral
- Moore, C. (2011). Oral fluid and hair in workplace drug testing programs: New technology for immunoassays. *Drug Testing and Analysis*, 3(3), 166–168. <https://doi.org/10.1002/dta.140>
- Moore, C., Coulter, C., Uges, D., Tuyay, J., van der Linde, S., van Leeuwen, A., Garnier, M., & Orbita, J. (2011). Cannabinoids in oral fluid following passive exposure to marijuana smoke. *Forensic Science International*, 212(1–3), 227–230. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.06.019>
- Musshoff, F., Hokamp, E. G., Bott, U., & Madea, B. (2014). Performance evaluation of on-site oral fluid drug screening devices in normal police procedure in Germany. *Forensic Science International*, 238, 120–124. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.02.005>
- National Conference Of State Legislatures. (2021). *States Explore Oral Fluid Testing to Combat Impaired Driving*.

<https://www.ncsl.org/research/transportation/states-explore-oral-fluid-testing-to-combat-impaired-driving.aspx>

NCI thesaurus. (2022). *Cocaine*.
https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C80153

Newmeyer, M., Concheiro, M., Costa, J. L., Flegel, R., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2016). Oral Fluid with Three Modes of Collection and Plasma Methamphetamine and Amphetamine Enantiomer Concentrations After Controlled Intranasal l-Methamphetamine Administration Matthew. *Drug Testing and Analysis*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1002/dta.1784>. Oral

Newmeyer, M., Desrosiers, N., Dayong, L., Mendu, D., BBarnes, A., Gorelick, D. A., & Hue. (2014). Cannabinoid Disposition in Oral Fluid after Controlled Cannabis Smoking in Frequent and Occasional Smokers. *Drug and Alcohol Review*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1002/dta.1632>.Cannabinoid

Nichterwitz, J., Fiorentin, T., Viera, T., Pereira, R., & Pechansky, F. (2017). Oral fluid testing for cocaine: Analytical evaluation of two point-of-collection drug screening Devices. *Journal of Analytical Toxicology*, 41(5), 392–398. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx018>

Nordal, K., Øiestad, E. L., Enger, A., Christophersen, A. S., & Vindenes, V. (2015). Detection Times of Diazepam, Clonazepam, and Alprazolam in Oral Fluid Collected from Patients Admitted to Detoxification, after High and Repeated Drug Intake. *Therapeutic Drug Monitoring*, 37(4), 451–460. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000174>

NZ Drug Foundation. (2022). *New drug-driving law ignores science, targets poor* .
<https://www.drugfoundation.org.nz/matters-of-substance/new-drug-driving-law-ignores-science-targets-poor/>

Observatorio de drogas de Colombia. (2017). *Reporte de Drogas en Colombia*.
http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/reporte_drogas_colombia_2017.pdf

Observatorio Nacional de Seguridad Vial. (2017). *La embriaguez al conducir, descripcion de una problematica vigente en Colombia*.
[https://ansv.gov.co/observatorio/public/documentos/embriaguez_2017_bavaria_\(jun_2018_final\).pdf](https://ansv.gov.co/observatorio/public/documentos/embriaguez_2017_bavaria_(jun_2018_final).pdf)

- OECD (2010). Drugs and Driving Detection and Deterrence. <https://www.itf-oecd.org/sites/default/files/docs/10drugs.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud. (2022). *Abuso de sustancias*. <https://www.paho.org/es/temas/abuso-sustancias>
- Ospina, L. (1994). El método de análisis para los estudios de estabilidad y de biodisponibilidad de medicamentos. Parte I. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 22.
- Palmela Pereira, C. (2014). A importância médico-legal e criminalística da saliva: Sistematização da sua aplicação nas ciências forenses. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 55(1), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2014.01.002>
- Papaseit, E., Olesti, E., Pérez-Mañá, C., Torrens, M., Fonseca, F., Grifell, M., Ventura, M., de la Torre, R., & Farré, M. (2021). Acute pharmacological effects of oral and intranasal mephedrone: An observational study in humans. *Pharmaceuticals*, 14(2), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ph14020100>
- Pehrsson, A., Blencowe, T., Vimpari, K., Langel, K., Engblom, C., & Lillsunde, P. (2011). An evaluation of on-site oral fluid drug screening devices drugwipe® 5+ and rapid STAT® using oral fluid for confirmation analysis. *Journal of Analytical Toxicology*, 35(4), 211–218. <https://doi.org/10.1093/anatox/35.4.211>
- Petrides, A. K., Melanson, S. E. F., Kantartjis, M., Le, R. D., Demetriou, C. A., & Flood, J. G. (2018). Monitoring opioid and benzodiazepine use and abuse: Is oral fluid or urine the preferred specimen type? *Clinica Chimica Acta*, 481(December 2017), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.02.034>
- Pichini, S., Altieri, I., Zuccaro, P., & Pacifici, R. (1996). Drug monitoring in nonconventional biological fluids and matrices. *Clinical Pharmacokinetics*, 30(3), 211–228. <https://doi.org/10.2165/00003088-199630030-00003>
- Pinzon, A. (2015). *Aspectos técnicos y científicos de las pruebas de campo para la detección de sustancias psicoactivas aplicadas a conductores de vehículos automotores*. Instituto Nacional de medicina legal y ciencias forenses. <https://www.medicinalegal.gov.co/documents/20143/49508/Art%C3%ADculos%C2%B7Complementarios.pdf>
- Poyatos, L., Papaseit, E., Olesti, E., Pérez-Mañá, C., Ventura, M., Carbón, X., Grifell, M., Fonseca, F., Torrens, M., de la Torre, R., & Farré, M. (2021). A

- comparison of acute pharmacological effects of methylone and mdma administration in humans and oral fluid concentrations as biomarkers of exposure. In *Biology* (Vol. 10, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/biology10080788>
- PubChem. (2015a). *Alprazolam*. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2118#section=Metabolism-Metabolites>
- Pubchem. (2015). *Cocaine*. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220>
- PubChem. (2015b). *Dronabidol*. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078>
- Puy, C. L. (2006). La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(5), 449–455.
- Ramos Maya, A. (2017). *Proyecto de Ley 167 del 2017* (Issue 3). <http://leyes.senado.gov.co/proyectos/index.php/textos-radicados-senado/p-ley-2017-2018/1059-proyecto-de-ley-167-de-2017>
- Rocchi, R., Simeoni, M. C., Montesano, C., Vannutelli, G., Curini, R., Sergi, M., & Compagnone, D. (2018). Analysis of new psychoactive substances in oral fluids by means of microextraction by packed sorbent followed by ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 10(5), 865–873. <https://doi.org/10.1002/dta.2330>
- ROSITA. (2018a). Retriever September 26, 2019, from <http://www.rosita.org/success-program-random-roadside-testing/>
- ROSITA. (2018b). Retriever September 26, 2019, from <http://www.rosita.org/better-reliable-roadside-drug-test/>
- Saar-Reismaa, P., Erme, E., Vaher, M., Kulp, M., Kaljurand, M., & Mazina-Šinkar, J. (2018). In Situ Determination of Illegal Drugs in Oral Fluid by Portable Capillary Electrophoresis with Deep UV Excited Fluorescence Detection. *Analytical Chemistry*, 90(10), 6253–6258. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b00911>

- Sanchez Martinez, P. (2013). La saliva como fluido diagnóstico. *Enfermedades Hepáticas Autoinmunes*, 7(Unidad de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada), 44–52.
- Scherer, J. N., Fiorentin, T. R., Borille, B. T., Pasa, G., Sousa, T. R. V., von Diemen, L., Limberger, R. P., & Pechansky, F. (2017). Reliability of point-of-collection testing devices for drugs of abuse in oral fluid: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 143, 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.021>
- Schulze, H., Schumacher, M., Urmeew, R., Alvarez, J., Bernhoft, I. M., de Gier, H. G., Hagenzieker, M., Houwing, S., Knoche, A., & Pilgerstorfer, M. (2012). *Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe—findings from the DRUID project*. 1–58.
- Shafi, A., Berry, A. J., Sumnall, H., Wood, D. M., & Tracy, D. K. (2020). New psychoactive substances: a review and updates. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 204512532096719. <https://doi.org/10.1177/2045125320967197>
- Sobczak, L., & Gorynski, K. (2021). Evaluation of swabs form 15 commercially available oral fluid sample collection devices for the analysis of commonly aused substances: doping agents and drugs of abuse. *The Royal Society of Chemistry*, 145, 7279–7288.
- Spindle, T. R., Cone, E. J., Herrmann, E. S., Mitchell, J. M., Flegel, R., LoDico, C., Bigelow, G. E., & Vandrey, R. (2020). Pharmacokinetics of cannabis brownies: A controlled examination of Δ^9 -tetrahydrocanna-binol and metabolites in blood and oral fluid of healthy adult males and females. *Journal of Analytical Toxicology*, 44(7), 661–671. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa067>
- Spindle, T. R., Cone, E. J., Schlienz, N. J., Mitchell, J. M., Bigelow, G. E., Flegel, R., Hayes, E., & Vandrey, R. (2019). Acute pharmacokinetic profile of smoked and vaporized cannabis in human blood and oral fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 43(4), 233–258. <https://doi.org/10.1093/jat/bky104>
- Swortwood, M., Newmeyer, M., Andersson, M., Abulseud, O., Scheidweiler, K. B., & Huestis, M. A. (2017). Cannabinoid disposition in oral fluid after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration. *Drug Testing and Analysis*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1002/dta.2092.Cannabinoid>

- Tang, M. H. Y., Ching, C. K., Poon, S., Chan, S. S. S., Ng, W. Y., Lam, M., Wong, C. K., Pao, R., Lau, A., & Mak, T. W. L. (2018). Evaluation of three rapid oral fluid test devices on the screening of multiple drugs of abuse including ketamine. *Forensic Science International*, 286, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.03.004>
- Téllez, J. (2013). Marihuana cannabis: aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Toennes, S. W., Geraths, A., Pogoda, W., Paulke, A., Wunder, C., Theunissen, E. L., & Ramaekers, J. G. (2018). Pharmacokinetic properties of the synthetic cannabinoid JWH-018 in oral fluid after inhalation. *Drug Testing and Analysis*, 10(4), 644–650. <https://doi.org/10.1002/dta.2310>
- Toennes, S. W., Schneider, D., Pogoda, W., Paulke, A., Wunder, C., Theunissen, E. L., Kuypers, K. P. C., de Sousa Fernandes Perna, E., & Ramaekers, J. G. (2019). Pharmacokinetic properties of 4-fluoroamphetamine in serum and oral fluid after oral ingestion. *Drug Testing and Analysis*, 11(7), 1028–1034. <https://doi.org/10.1002/dta.2595>
- Trana, A. di, Mannocchi, G., Pirani, F., Maida, N. Ia, Via, S., Cooperazione, D., & Addiction, C. (2020). *A Comprehensive HPLC – MS-MS Screening Method for 77 New Psychoactive Substances , 24 Classic Drugs and 18 Related Metabolites in Blood , Urine and Oral Fluid* 1Department of Excellence of Biomedical Sciences and Public Health , University " Politecnica de.
- Truver, M. T., Palmquist, K. B., & Swortwood, M. J. (2019). Oral fluid and drug impairment: Pairing toxicology with drug recognition expert observations. *Journal of Analytical Toxicology*, 43(8), 637–643. <https://doi.org/10.1093/jat/bkz075>
- United Nations. (2021). Informe Mundial de Drogas. In *World Drug Report 2021*. https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf
- UNODC. (2017). *Resumen informe mundial sobre las drogas 2017*. https://www.unodc.org/wdr2017/field/WDR_Booklet1_Exsum_Spanish.pdf
- UNODC. (2021). *What are NPS?* <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
- Uribe Granja, C., Saavedra, M. Á., Almarales Navarro, J. R., Cabezas Pulido, L. E., & Soto Bohórquez, P. V. (2012). Accidentalidad vial por consumo de drogas y

- alcohol: estado actual. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 21(2), 79–86. <https://doi.org/10.31260/repertmedcir.v21.n2.2012.800>
- Valen, A., Leere Øiestad, Å. M., Strand, D. H., Skari, R., & Berg, T. (2017). Determination of 21 drugs in oral fluid using fully automated supported liquid extraction and UHPLC-MS/MS. *Drug Testing and Analysis*, 9(5), 808–823. <https://doi.org/10.1002/dta.2045>
- Vandrey, R., Herrmann, E. S., Mitchell, J. M., Bigelow, G. E., Flegel, R., LoDico, C., & Cone, E. J. (2017). Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: Blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *Journal of Analytical Toxicology*, 41(2), 83–99. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx012>
- Vanstechelman, S., Isalberti, C., van der Linden, T., Pil, K., Legrand, S. A., & Verstraete, A. G. (2012). Analytical evaluation of four on-site oral fluid drug testing devices. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(2), 136–140. <https://doi.org/10.1093/jat/bkr016>
- Verstraete, A., & Ghent University. (2010). Roadside Testing Assessment. *The Cambridge Companion to Bunyan*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/CCOL9780521515269.001>
- VIM. (2012). Vocabulario Internacional de Metrología Conceptos fundamentales y generales, y terminos asociados. *Journal of the American Chemical Society*, 54(2), 580–583. <https://doi.org/10.1021/ja01341a021>
- Vindenes, V., Lund, H. M. E., Andresen, W., Gjerde, H., Ikdahl, S. E., Christophersen, A. S., & Øiestad, E. L. (2012). Detection of drugs of abuse in simultaneously collected oral fluid, urine and blood from Norwegian drug drivers. *Forensic Science International*, 219(1–3), 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.01.001>
- Vindenes, V., Strand, D. H., Koksæter, P., & Gjerde, H. (2016). Detection of nitrobenzodiazepines and their 7-amino metabolites in oral fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 40(4), 310–312. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw020>
- Vindenes, V., Yttredal, B., Oiestad, E., Waal, H., & Bernard, J. (2011). Oral fluid is a viable alternative for monitoring drug abuse: Detection of drugs in oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and comparison to the results from urine samples from patients treated with methadone or buprenorphine. *Journal of Analytical Toxicology*, 35(1), 32–39.

- Vizcaino, G. (2017). Importancia del calculo de la sensibilidad, especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnostico clínico y laboratorio. *Medicina y Laboratorio*, 23(7–8), 365–386. <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883697/importancia-calculo-sensibilidad-y-especificidad.pdf>
- Zaragoza Meneses, Ma. T. de J. (2018). La saliva. Auxiliar de diagnóstico. In *La saliva. Auxiliar de diagnóstico*. <https://doi.org/10.22201/fesz.9786070299780e.2018>