

Detección de 3,4- metilendioxi metanfetamina (MDMA) en saliva Artículo de Revisión

Detection of 3,4-methylenedioxy methamphetamine
(MDMA) in saliva

Edmundo Denis-Rodríguez¹, Andrés Hermida-Moreno²

RESUMEN

Las anfetaminas son drogas de abuso frecuentemente usadas en la actualidad; la 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA), coloquialmente llamada “éxtasis”, es usada por millones de personas en el mundo; los métodos de detección rápida se han realizado habitualmente en muestras de sangre y orina; el uso de la saliva como sustrato biológico ofrece ventajas sobre los demás sustratos en cuanto a la facilidad de obtención y la dificultad para adulterar las muestras. En esta revisión analizamos las evidencias existentes acerca de las técnicas metodológicas usadas en la detección salival de MDMA y la amplitud de su campo de aplicación.

Palabras clave: Anfetamina, MDMA, saliva, análisis toxicológico.

SUMMARY

Amphetamines are included among the drugs of abuse most frequently used; 3,4-methylenedioxy methamphetamine (MDMA), commonly named "ecstasy", is used by millions of people worldwide; rapid detection methods are usually performed on blood samples and urine; the use of oral fluid as a biological substrate provides advantages over other substrates in terms of ease of sampling without adulteration. In this review we analyze the existing evidence about the methodological techniques used in the oral fluid detection of MDMA and the field of application.

Keywords: Amphetamine, MDMA, oral fluid, toxicologic analysis

Recibido: 2 Febrero 2016; aceptado: 18 Marzo 2016; Publicado: 15 Agosto 2016

¹ Médico Forense, Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana

² Pediatra, Instituto Mexicano del Seguro Social

Corresponding author: Edmundo Denis-Rodríguez, eddenis@uv.mx

LA SALIVA COMO SUSTRATO TOXICOLÓGICO

La saliva está conformada en un 99% por agua; el 1% restante lo constituyen moléculas orgánicas grandes (proteínas, glicoproteínas, lípidos) y pequeñas (glucosa, urea), así como algunos electrolitos (sodio, potasio, calcio, cloro, fosfatos).

Los fármacos y xenobióticos llegan del torrente sanguíneo a la saliva por diferentes mecanismos que dependen de sus propiedades fisicoquímicas (peso molecular, pKa, unión proteica, liposolubilidad³. Se puede dar el mecanismo de difusión pasiva a través de la membrana celular pero sólo en el caso de moléculas pequeñas, lipofílicas y no conjugada. La mayor parte de los xenobióticos, con excepción de proteínas o péptidos, se transfieren por difusión pasiva. Algunos metabolitos de mayor polaridad, como los sulfatos o glucuronatos, no suelen transferirse por difusión pasiva por lo que sus concentraciones séricas siempre son mucho mayores³. Algunos compuestos de alto peso molecular pueden unirse a proteínas transmembrana por medio de transporte activo, con consumo de energía. Las moléculas de menos de 100 Daltons, como el etanol, se pueden transferir a la saliva por mecanismos de ultrafiltración a través de poros en la membrana celular²⁷.

Una de las ventajas de la saliva por encima de la orina o la sangre es la facilidad para obtener la muestra. La toma de muestra es directa, fácil de realizar y con ello disminuimos la posibilidad de sustitución intencional de muestra o adulteración de la misma¹⁷. Sin embargo, el método de recolección

de la muestra influye mucho en la confiabilidad de los resultados; tradicionalmente se hace por expectoración, pero se ha visto que es poco confiable. Se han diseñado varios dispositivos comerciales para tal fin².

Para que la saliva pueda ser considerada una fuente adecuada para análisis toxicológico, debe valorarse la consistencia en la relación de la concentración de un fármaco entre el plasma y la saliva (razón SP). Para que la saliva pueda predecir en forma precisa la concentración plasmática de un fármaco, la razón SP debe ser independencia de la concentración del mismo y consistente en todos los individuos. En la práctica, la saliva sólo se usa para determinar algunas sustancias, debido a que existe una gran variabilidad en la razón SP entre los individuos estudiados. Esta variabilidad puede explicarse por diversas circunstancias que controlan el paso de un fármaco hacia la saliva, como el paso por la membrana capilar de las células epiteliales de la glándula salival. Sin embargo, la circunstancia antes mencionada pudiera no tener importancia en relación al uso de la saliva como muestra toxicológica, dado que en la mayor parte de los casos lo que se pretende es conocer si el individuo consumió la sustancia y no tanto la concentración de la misma, sea salival o plasmática²⁵.

Es poco lo que se conoce acerca de los mecanismos involucrados en la distribución de las anfetaminas hacia la saliva. Pudiera tratarse de un sistema de difusión pasiva, difusión facilitada o un mecanismo de transporte activo⁴.

El método más utilizado para el estudio toxicológico es la

espectrometría de masas asociada a cromatografía líquida, tanto en muestras en sangre como en otro tipo de sustratos, incluyendo la saliva²³. Es una técnica precisa, estable y que permite realizar detección de múltiples drogas al mismo tiempo.

La especificidad y sensibilidad de otro tipo de pruebas en saliva (inmunoensayo ELISA, por ejemplo) pueden verse influenciadas por varios factores, entre los que se incluyen la ingesta previa de alimentos o bebidas, el lavado de la boca o el uso de pasta de dientes. Esta situación no se da en el caso de cromatografía líquida asociada a espectrometría de masas³⁰.

DETECCIÓN DE MDMA EN SALIVA

Las anfetaminas son un grupo de drogas estimulantes del Sistema Nervioso Central. Bajo ese término se engloban diversas sustancias: anfetamina propiamente dicha, dextranfetamina, metanfetamina (“speed”, “ice”, “cristal”) y los denominados ATS (estimulantes tipo anfetamina): metilfenidato, MDA (3,4-metilenodioxianfetamina), MDMA (3-4-metilenodioximetanfetamina, “éxtasis”), fenilpropanolamina, dietilpropión fentermina, benxfetamina, fenproporex, fendimetrazina, etc)²⁰.

Las anfetaminas, entre ellas la MDMA, actúan liberando neurotransmisores de las neuronas presinápticas dopaminérgicas (dopamina, noradrenalina y serotonina). Originan euforia, exaltación, incremento de la atención, ausencia de fatiga y pérdida del apetito. Farmacológicamente se utilizan en el tratamiento de la congestión nasal y el

asma, narcolepsia, síndrome de déficit de atención e hiperactividad y como anorexígeno en el tratamiento de la obesidad²⁵.

La MDMA (“éxtasis”) y su metabolito MDA son drogas ilícitas ampliamente utilizadas en el mundo por sus propiedades estimulantes¹¹. La Encuesta Nacional de Salud y Uso de Drogas de EU (2009) estimó que 2.8 millones de estadounidenses mayores de 12 años consumieron MDMA al menos 1 vez en el último año; ello refleja que el abuso de esta droga es un problema de salud no solo en Estados Unidos y que, por lo tanto, se requiere un adecuado sistema de monitoreo que resulte práctico y costo efectivo⁴. En un estudio realizado en 80,000 conductores en Australia, el 1.8% dieron positividad a MDMA⁹.

Para su detección existen métodos cualitativos que determinan su presencia, habitualmente en muestras de orina y sangre¹⁰. Sin embargo, un resultado positivo debe determinarse por métodos cuantitativos, de los cuales el más utilizado es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas^{16, 18}.

Su uso en muestras de saliva se ha venido estudiando en años recientes. Wilson et al analizaron la sensibilidad y especificidad de dicha técnica para la detección de MDMA en 370 muestras de saliva. Tomando como referencia un valor mínimo de 30 ng/mL para considerar la prueba como positiva, su sensibilidad fue 96.6%, su especificidad fue 96.8% y su exactitud fue 96.8%²⁸.

Algunos autores sugieren que su utilidad principal se encuentra en la detección cualitativa de consumidores recientes o habituales⁵ y no en el análisis cuantitativo de consumo

antiguo, como sucede en el análisis toxicológico de muestras de pelo y uñas. La vida media en sangre de la MDMA es de aproximadamente 7-8 hrs por lo que la detección tiene que hacerse poco tiempo después de la ingesta¹³.

Existe una gran variabilidad entre la concentración de las anfetaminas en sangre en relación a la saliva²¹. Algunos autores sugieren que su estimación en saliva no refleja necesariamente la concentración en sangre y que debe restringirse como un indicador de uso reciente y como método cualitativo de detección, especialmente en estudios epidemiológicos de prevalencia¹⁵. Se han realizado estudios de detección en saliva en prácticamente todas las anfetaminas conocidas, haciendo énfasis en las que tradicionalmente han sido utilizadas como drogas de abuso⁸.

La detección en saliva del MDMA ha crecido en los años recientes tanto en Estados Unidos como en Australia y Europa; sin embargo, se han hecho pocos estudios controlados para determinar criterios confiables de valoración de MDMA en muestras de saliva.

Se midieron las concentraciones de MDMA en expectoración aproximadamente 1 hora después de la ingesta de tabletas de 37-77 mg en un grupo de 19 voluntarios asiduos al MDMA; el rango de resultados varió de 33 a 3533 ng/ml²². Los mismos autores administraron tabletas de 75 mg de MDMA a 12 voluntarios sanos en 3 ocasiones distintas, separadas por intervalos de 2 semanas. Los rangos detectados variaban de 50 a 6982 ng/ml a las 5 hrs post ingesta, alcanzando concentraciones máximas entre las 2 y 3 hr post ingesta²³.

En un estudio similar, controlado y doble ciego, se obtuvieron 108 muestras de saliva tras la ingesta de 75 o 100 mg de MDMA usando un dispositivo comercial denominado OraSure Intercept; a las 5 h post ingesta, la concentración de MDMA era inferior a 3079 ng/ml; no se tomaron otras muestras como para poder determinar una ventana de detección²⁹.

En otro estudio se recolectaron muestras de saliva 1.5, 4, 6, 10 y 24 hrs después de una sola dosis de 100 mg de MDMA en 8 voluntarios sanos. Las concentraciones máximas se presentaron 1.5 h post ingesta y fueron detectables hasta 10 hrs después de la ingesta. A las 24 hrs todas las muestras fueron negativas. Sin embargo, las concentraciones a las 6 hrs fueron menores a 50 ng/ml¹⁹. Los resultados de este estudio son interesantes desde el punto de vista farmacocinético, lo cual mejorará la interpretación adecuada de los resultados en estudios clínicos y programas de monitoreo.

Existe cierta discrepancia en la metodología que debe utilizarse para realizar una medición precisa y confiable¹². En la mayor parte de los estudios se utiliza la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases o líquida, que en el caso de la MDMA proporciona rangos de detección de hasta 5 ng/ml²⁶. Sin embargo, por tratarse de una técnica de laboratorio con moderado grado de complejidad²⁷, se han desarrollado sistemas de detección en el sitio, es decir, que puedan aplicarse en las calles, en carreteras o en instalaciones donde se pretende detectar individuos que hayan consumido MDMA en las horas previas⁷. Se han tratado de establecer lineamientos que guíen el monitoreo de este tipo de sustancias y en ellos se

establece que debe detectarse una concentración mínima de 50 ng/ml en muestras de saliva para poder demostrar que el individuo consumió MDMA en las 4-6 hrs previas⁶.

CONCLUSIONES

Las anfetaminas son un grupo de drogas de abuso cuyo consumo se ha incrementado exponencialmente en los últimos años. Entre ellas se encuentra la 3-4 metilendioximetanfetamina (MDMA), conocida comúnmente como “éxtasis” cuya función estimulante del Sistema Nervioso Central la ha convertido en una de las drogas de abuso más utilizadas en el mundo.

La detección de las anfetaminas se realiza con fines criminalísticos y preventivos del delito. Como se trata de drogas con vida media corta, es importante contar con medios de detección que permitan su uso en las primeras horas posteriores a su consumo.

Los primeros métodos de detección se realizaron en muestras de sangre y orina. Aunque siguen siendo los más frecuentes, tienen algunos inconvenientes, como la invasión de la privacidad de los individuos, la dificultad en la obtención de la muestra y la posibilidad de alterar o modificar sus resultados antes o después de la toma de la muestra. A partir de entonces se han buscado otras fuentes corporales para el análisis toxicológico.

La saliva es una sustancia que, aunque tiene algunos inconvenientes metodológicos en su mecanismo de obtención, representa una alternativa que supera a las tradicionales en cuanto a la facilidad para la toma de la muestra, la poca invasión a la privacidad de los

individuos y a la dificultad para adulterar los resultados de la muestra.

La saliva se ha venido utilizando para determinar diversos fármacos y drogas de abuso. En la presente revisión nos enfocamos únicamente en las técnicas metodológicas usadas para la detección de la MDMA, una droga de abuso de vida media corta.

Hasta el momento existen algunos kits de detección cualitativa, de uso comercial, que han sido probados en diversos estudios, con resultados sumamente variables. En todos los casos se requiere la realización de estudios confirmatorios y cuantitativos, cuya especificidad, sensibilidad y exactitud son superiores. En relación a la MDMA, la espectrometría de masas acoplada a la cromatografía de gases o líquida ha probado ser la técnica más adecuada y más frecuentemente usada para la determinación cuantitativa de la MDMA en muestras de saliva.

Aún deben definirse con mayor precisión nuevas metodologías que permitan su fácil aplicación fuera del laboratorio, con resultados confiables y exactos. Hasta el momento, la saliva sigue siendo una alternativa atractiva para la detección rápida del consumo reciente de MDMA en población susceptible.

REFERENCIAS

1. Armenta S, Garriques S, de la Guardia M (2015). Analysis of ecstasy in oral fluid by ion mobility spectrometry and infrared spectroscopy after liquid-liquid extraction. *J Chromatogr A*, 1384, 1-8.
2. Anizan S, Huestis, MA (2014). The potential role of oral fluid in antidoping testing. *Clin Chem*, 60(2): 307-22.

3. Aps JK, Martens LC (2005) Review: the physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int* ,150:119–31
4. Barnes AJ, Scheidweiler KB, Kolbrich-Spargo EA, Gorelick DA, Goodwin RS, Huestis MA. MDMA and metabolite disposition in expectorated oral fluid after controlled oral MDMA administration. *Ther Drug Monit* 2011; 33:602–8
5. Castaneto MS, Barnes AJ (2013). Identifying metamphetamine exposure in children. *Ther Drug Monit*, 35(6): 823-30.
6. Drummer OH (2006). Drug testing in oral fluid. *Clinical and Biochemical Reviews*. 27:147–59
7. Drummer OH (2008). Introduction and review of collection techniques and applications of drug testing of oral fluid. *Therapeutic Drug Monitoring*; 30:203–206.
8. Desrosiers NA, Barnes AJ, Hartman RL (2013). Oral fluid and plasma 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and metabolite correlation after controlled oral MDMA administration. *Anal Bioanal Chem*, 405(12): 4067-76.
9. Davey J, Armstrong K, Martin P (2014). Results of the Queensland 2007-2012 roadside drug testing program: The prevalence of three illicit drugs. *Accid Anal Prev*, 65: 11-17.
10. Farre M, de la Torre R, Mathuna BO (2004). Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics. *Psychopharmacology*; 173:364–75.
11. Green AR, Mehan AO, Elliott JM (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”) *Pharmacol Rev*. 55:463–508
12. Kraemer T, Maurer HH (2002). Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Therapeutic Drug Monitoring*; 24:277–289
13. Kolbrich EA, Goodwin RS, Gorelick DA (2008). Plasma pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine after controlled oral administration to young adults. *Therapeutic drug monitoring*; 30:320–32
14. Langel K, Engblom C, Pehrsson A (2008). Drug testing in oral fluid-evaluation of sample collection devices. *J Anal Toxicol* 2008; 32:393–401.
15. Langel K, Gierde H, Favretto D (2014). Comparison of drug concentrations between whole blood and oral fluid. *Drug Test Anal*, 6(5): 461-71.
16. Liu HC, Lee HT, Hsu YC (2015). Direct Injection LC-MS-MS Analysis of Opiates, Methamphetamine, Buprenorphine, Methadone and Their Metabolites in Oral Fluid from Substitution Therapy Patients. *J Anal Toxicol*, epub ahead of print.
17. Lund HM, Oiestad EL, Gjerde H (2011). Drugs of abuse in oral fluid collected by two different sample kits: stability testing and validation using ultra performance tandem mass spectrometry analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*; 879:3367–77
18. Montesano C, Simeoni MC, Curini R (2015). Determination of illicit drugs and metabolites in oral fluid by microextraction on packed sorbent coupled with LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*, 407(13): 3647-58.
19. Navarro M, Pichini S, Farre MI (2001). Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH. *Clinical Chemistry*; 47:1788–1795.
20. Nieddu M, Burrai L, Trignano C (2014). Evaluation of commercial multi-

drug oral fluid devices to identify 39 new amphetamine-designer drugs. *Leg Med*, 16(2): 106-9.

21. Peters FT, Samyn N, Kraemer T (2007). Negative-ion chemical ionization gas chromatography-mass spectrometry assay for enantioselective measurement of amphetamines in oral fluid: application to a controlled study with MDMA and driving under the influence cases. *Clin Chem*, 53(4):702-10.

22. Samyn N, De Boeck G, Wood M (2002). Plasma, oral fluid and sweat wipe ecstasy concentrations in controlled and real life conditions. *Forensic Science International*; 128:90-97.

23. Samyn N, Laloup M, De Boeck G (2007). Bioanalytical procedures for determination of drugs of abuse in oral fluid. *Anal Bioanal Chem*; 388:1437-53

24. Scheidweiler KB, Huestis MA (2006). A validated gas chromatographic-electron impact ionization mass spectrometric method for MDMA, methamphetamine and metabolites in oral fluid. *Journal of Chromatography B* 835:90-99.

25. Schepers RJ, Oyler JM, Joseph RE Jr (2003). Methamphetamine and

amphetamine pharmacokinetics in oral fluid and plasma after controlled oral methamphetamine administration to human volunteers. *Clin Chem*; 49:121-32.

26. Sergi M, Bafile E, Compagnone D (2009). Multiclass analysis of illicit drugs in plasma and oral fluids by LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*, 393(2): 709-18.

27. Vearrier D, Curtis JA, Greenberg MI (2010). Biological testing for drugs of abuse. *EXS*; 100:489-517.

28. Wilson L, Jehanli A, Hand C (2007). Evaluation of a rapid oral fluid point-of-care test for MDMA. *J Anal Toxicol*, 31(2): 98-104.

29. Wood M, Laloup M, Fernandez M (2005). Quantitative analysis of multiple illicit drugs in preserved oral fluid by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Science International*; 150:227-38.

30. Wong RC, Tran M, Tung JK. (2005). Oral fluid drug tests: effects of adulterants and foodstuffs. *Forensic Sci Int*; 150:175-80.

