



Utilidad de las muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio

Gustavo Barriga Angulo,* Eva Aurora Hernández Sánchez[‡]

Palabras clave:
 Muestras de saliva,
 virus de la
 inmunodeficiencia
 humana, hormonas,
 drogas de abuso.

Key words:
 Saliva samples,
 immunodeficiency
 viruses, illicit drugs,
 hormones.

* Médico Patólogo
 Clínico. Jefe de
 Laboratorio Clínico.
[‡] Química Jefe de
 Sección. Laboratorio
 Clínico.

Hospital de
 Infectología del Centro
 Médico Nacional
 «La Raza».

Correspondencia:
 Gustavo Barriga
 Angulo
 Hospital de
 Infectología del
 Centro Médico
 Nacional «La Raza»
 Laboratorio Clínico
 Circuito Interior s/n
 y Seris,
 Col. La Raza,
 Del. Azcapotzalco,
 C.P. 02990,
 México, D.F.
 Tel: 57245900,
 ext. 23925
 E-mail: gustavo.barriga
 @imss.gob.mx

Recibido:
 07/08/2015
 Aceptado:
 10/09/2015

RESUMEN

El desarrollo de un nuevo campo en el diagnóstico por el laboratorio basado en el empleo de muestras de saliva ha sido posible gracias a los avances logrados en las últimas décadas en la metodología analítica del laboratorio clínico y al surgimiento de numerosas técnicas y dispositivos para su obtención en condiciones y volúmenes adecuados para estudio. Las principales ventajas del empleo de muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio en relación con las de sangre son: la disminución del riesgo de adquirir infecciones asociadas a venopunción por el personal de servicios de salud, la facilidad en su obtención sobre todo en niños pequeños o prematuros, pacientes obesos o en quimioterapia, la posibilidad de repetir su obtención en varias ocasiones, que no se requiere un adiestramiento especial, que no es un procedimiento invasivo, lo que es ideal en grandes grupos de personas; y el enorme número de aplicaciones entre las que pueden mencionarse: la determinación de hormonas, drogas de abuso y recreativas, medicamentos, metales pesados, en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, metabólicas y neoplásicas, en errores congénitos del metabolismo, en la realización de estudios epidemiológicos de padecimientos infecciosos y en diversas aplicaciones en medicina del trabajo, legal y forense. Las principales desventajas de las muestras de saliva en relación con las de sangre son: que los analitos se encuentren en menores cantidades, las posibles interferencias con algunas de las pruebas como la actividad enzimática bacteriana y la presencia de restos de alimentos y moco, las cuales se han resuelto aumentando los volúmenes de muestra utilizados y filtrando la muestra de saliva. En este trabajo se describen las características, componentes, funciones y origen de la saliva humana, la obtención, adecuación y conservación de las muestras, sus aplicaciones en el diagnóstico por el laboratorio y sus ventajas y desventajas en relación con las muestras de sangre.

ABSTRACT

The advances in the analytical methodology of the clinical laboratories in the last decades and the development of numerous dispositives and techniques in the obtention and processing of saliva samples with adequate characteristics and quantities for analysis has made possible a totally new field in the laboratory diagnosis based in the use of this sample. The principal advantages of the use of saliva samples in laboratory diagnosis instead of blood samples are: low risk of acquisition of accidental infections associated with venipuncture in health personnel, the easy obtention of this sample mainly in small or premature children, obese or in chemotherapy patients and the fact that its obtention is not an invasive or painful procedure, does not requires specific training, it can be repeated in numerous occasions and his applications are diverse; hormones, abuse of drugs, heavy metals, diagnosis and management of infectious diseases, metabolic, neoplastic, congenital metabolic disorders, forensic, legal and labor medicine, and for epidemiological purposes. The main disadvantages of saliva samples in comparison with blood samples, are that the analytes are in lower concentrations, the possible interference with some tests derived from the bacterial enzymatic activity, food and mucous presence in saliva samples, however this problems has been surpassed using filtering and using more quantities of sample. In this work we described the characteristics, components, functions and the origen of human saliva, its applications in the laboratory diagnosis, the adequate obtention of samples, and the advantages and disadvantages of this sample in relation with blood.

INTRODUCCIÓN

La saliva es un líquido de la cavidad oral que posee numerosas funciones entre las que destacan: su papel protector de la salud bucal, la formación del bolo alimenticio, la digestión enzimática preliminar de la comida, la percepción del gusto, el habla, la masticación,

la amortiguación de los componentes ácidos de los alimentos, mantiene la mineralización de la dentadura y brinda una actividad antimicrobiana inespecífica y específica. La saliva se origina principalmente en las glándulas salivales y de los líquidos de la mucosa orofaríngea, contiene células del trasudado de la mucosa oral, secreciones de vías respiratorias superiores, del

reflujo gastrointestinal, restos de alimentos, eritrocitos y leucocitos derivados de la sangre, además de bacterias, virus, hongos y parásitos; se encuentran también en ella numerosas hormonas, anticuerpos a diversos agentes infecciosos, ácidos nucleicos de virus, hongos, bacterias, células neoplásicas, drogas de abuso, metales pesados y medicamentos. Los avances logrados en las tres últimas décadas en la metodología analítica del laboratorio y en el desarrollo de numerosas técnicas y dispositivos para la obtención de muestras de saliva en volúmenes suficientes y con las características adecuadas han permitido determinar numerosos marcadores biológicos y analitos bioquímicos en diversas condiciones fisiológicas, patológicas, metabólicas, hormonales, infecciosas y de medicina legal y forense, dando lugar al desarrollo de un nuevo y amplio campo en el diagnóstico por el laboratorio basado en el empleo de muestras de saliva. El objetivo de este trabajo es describir las características, origen, componentes y funciones de la saliva humana; las ventajas y desventajas de su empleo en el diagnóstico por el laboratorio en relación con las muestras de sangre, las metodologías necesarias para su obtención y los procesamientos adecuados, así como sus aplicaciones y limitaciones más importantes.¹⁻⁷

CARACTERÍSTICAS, COMPONENTES, FUNCIONES Y ORIGEN DE LA SALIVA HUMANA

Un sujeto sano normal produce de 500 a 1,500 mL de saliva por día, a una tasa aproximada de 0.5 mL por minuto; sin embargo, en diversas condiciones fisiológicas y patológicas su producción puede modificarse cualitativa y cuantitativamente por diversos factores como: estimulación gustativa u olfativa, masticación, la edad, factores hereditarios, psicológicos y hormonales, la higiene bucal y el ejercicio físico. Sus tasas de flujo varían de manera considerable dependiendo de la hora del día, de la estimulación simpática y parasimpática que reduce o aumenta sus volúmenes respectivamente y alteran las concentraciones de sus componentes.

La saliva es generada en las células acinares de las glándulas salivales, se almacena en pequeños conductos y se libera a la cavidad oral y del tejido gingival crevicular y trasudado capilar mucoso del área bucofaríngea. Existen tres glándulas salivales mayores y numerosas menores localizadas en y alrededor de la boca y garganta, cada glándula está inervada autónomamente y está sujeta a estimulación simpática y parasimpática, las glándulas salivales mayores contribuyen con más de 90% del total de la saliva formada. Las glándulas salivales son muy permeables y están envueltas en capilares, lo que permite el intercambio de moléculas sanguíneas y su entrada a

los tejidos salivales a través de ultrafiltración entre las uniones *gap* y las unidades secretoras (nexo intercelular), donde participan sólo moléculas de peso molecular menor a 1,900 daltons: agua, iones, hormonas (catecolaminas y esteroides), siendo su concentración salival de 300 a 3,000 veces menor a la encontrada en el plasma, trasudación de compuestos plasmáticos hacia la cavidad oral como la albúmina, transporte selectivo a través de membranas celulares por difusión pasiva de moléculas lipofílicas (hormonas esteroideas) o por transporte activo a través de canales de proteínas.

Los componentes de la saliva pueden clasificarse en: inorgánicos, orgánicos no proteicos, proteínas/polipéptidos, hormonas y moléculas de lípidos.⁸

COMPONENTES INORGÁNICOS

La saliva contiene principalmente agua, iones fuertes y débiles (Na, K, Mg²⁺, Ca²⁺, Cl, HCO₃ y HPO_{2/3}) que tienen capacidad amortiguadora. La secreción primaria de las glándulas salivales es un ultrafiltrado del plasma (isotónico comparado con él) pero en los conductos de las glándulas salivales existe una reabsorción de Na y Cl, lo que da lugar a una concentración de iones menor a la del plasma, el potasio se encuentra en mayores concentraciones en la saliva debido a que los receptores de mineralocorticoides de las glándulas salivales lo concentran (25 versus 4 mmol/L), la concentración de sodio en cambio es menor en la saliva que en el plasma (2 versus 145 mmol/L). Al igual que otras muestras biológicas las concentraciones de iones salivales pueden medirse con electrodos de ion selectivo, absorción o emisión atómica y métodos espectrofotométricos tradicionales.

COMPUESTOS ORGÁNICOS, NO PROTEICOS Y LÍPIDOS

El ácido úrico, creatinina, bilirrubina, glucosa, aminoácidos, lípidos como el colesterol, monoglicéridos y diglicéridos, ácidos grasos, aminos como la putrescina, cadaverina, indol, ácidos grasos como el alfa linoleico y araquidónico y el lactato pueden encontrarse en pequeñas cantidades en la saliva.

COMPUESTOS PROTEICOS

Se han identificado cerca de 300 proteínas en la saliva a través de diversos métodos como la cromatografía líquida electroforesis en gel y capilar, resonancia nuclear magnética, espectrofotometría de masas, radioinmunoensayo, ELISA, etc. Algunas se producen en las glándulas salivales

como la amilasa, la IgA secretora y la anhidrasa carbónica; otras se derivan del plasma como la albumina, la transferrina, la IgG y la proteína C reactiva.

Las proteínas salivales humanas tienen una amplia gama de propiedades funcionales y pueden estar relacionadas con la respuesta inmune y las defensas de la cavidad oral como la lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasas, inmunoglobulinas, aglutininas y mucinas que participan en la protección de los tejidos bucales y en la eliminación de bacterias como las histatinas y defensinas. Las inmunoglobulinas son principalmente la IgA secretora (85%) que es producida por los linfocitos B y secretada en el líquido intersticial, tomada por las células acinares y ductales de las glándulas salivales y secretadas subsecuentemente en la saliva. El restante 5-15% de las inmunoglobulinas salivales son principalmente IgG e IgM, derivadas del líquido gingival crevicular o del plasma filtrado; otras proteínas encontradas son el factor de crecimiento y la interleucina.⁸ Las principales funciones de estas proteínas son la inhibición de la precipitación del calcio, la percepción de sabores (anhidrasa carbónica), la digestión: (amilasa), la inhibición de proteinasas, la proliferación celular y la emisión de señales de transducción, quimiotaxis y movilidad celular.⁹⁻¹¹

HORMONAS

Desde hace varias décadas es posible determinar diversas hormonas a través de la saliva (tiroxina, triyodotironina, catecolaminas, esteroides: cortisol, testosterona, dehidroepiandrosterona, hidroxiprogesterona, progesterona, aldosterona, melatonina, prolactina, hormona del crecimiento, etc.). Las muestras de saliva han demostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita, hipogonadismo, hipertensión arterial, irregularidad menstrual, depresión y en estudios antidoping y de entrenamiento en medicina del deporte. Las hormonas presentes en la saliva se derivan de las del plasma por difusión y transporte activo, donde alcanzan concentraciones adecuadas para su determinación y a través de pruebas de alta sensibilidad como la cromatografía, radioinmunoensayo, inmunoenzimáticas, etc. La facilidad en la obtención de muestras de saliva ha permitido conseguir y realizar un mayor número de muestras y pruebas, incluso en un mismo día o durante varios días diferentes para evaluar distintas fases de adiestramiento físico y sin el estrés de la punción venosa.¹²

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En las últimas tres décadas se ha demostrado la utilización de muestras de saliva en el diagnóstico de numerosos padecimientos infecciosos con sensibilidades y especificidades similares a las obtenidas con muestras de plasma o suero a través de diversos estudios comparativos que determinan simultáneamente anticuerpos, antígenos o material genético con diversos agentes infecciosos, inclusive algunas de estas pruebas han sido aprobadas oficialmente por diversas agencias regulatorias (*cuadro I*).¹³⁻²⁶

En las muestras de saliva pueden realizarse estudios diversos como neoplasias (*cuadro II*), drogas recreativas y de abuso (*cuadro III*), medicamentos antiepilépticos, antineoplásicos (*cuadro IV*), metales pesados (*cuadro V*), enfermedades congénitas y metabólicas (*cuadro VI*), ácidos nucleicos, etc., de gran aplicación en medicina legal, ocupacional y forense.²⁶⁻²⁹

APLICACIONES DIVERSAS

En las muestras de saliva pueden realizarse estudios diversos como neoplasias (*cuadro II*), drogas recreativas y de abuso (*cuadro III*), medicamentos antiepilépticos, antineoplásicos (*cuadro IV*), metales pesados (*cuadro V*), enfermedades congénitas y metabólicas (*cuadro VI*), ácidos nucleicos, etc., de gran aplicación en medicina legal, ocupacional y forense.²⁶⁻²⁹

Cuadro I. Aplicaciones de muestras de saliva en enfermedades infecciosas.

HIV ½	IgG
Virus hepatitis A	IgM
Virus hepatitis B	Ags, antiHc, ADN
Virus hepatitis C	IgG, ADN
Virus dengue	IgA
Papilomavirus	ARN
Virus rabia	ARN
Virus herpes	ADN
Virus Epstein-Barr	ADN
Citomegalovirus	ADN
Virus Influenza A	ARN
Virus Ébola	IgG, ARN, antígeno
<i>Entamoeba histolytica</i>	IgG
Neurocisticercosis	IgG
<i>Helicobacter pylori</i>	IgG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ADN
<i>Plasmodium falciparum</i>	IgG
Bacterias periodontales	ADN

Cuadro II. Neoplasias.

Cáncer pancreático	KRAS, MOD 31,2., ACRV1, DPM1
Cáncer oral	miR-200 ^a , miR125C, miR 93, miR142-3p
Cáncer ovario	TP53
Cáncer de mama	BRCA1, BRCA2, erB-2
Cáncer de próstata	Antígeno prostático

Cuadro III. Drogas de abuso y recreativas.	
	Cotina
	Tiocianato
	Tetrahidrocannabinol
	Cocaína
	Anfetaminas
	Barbitúricos
	Benzodicepinas
	Opioides
	Fenciclidina

Cuadro IV. Medicamentos.	
Antineoplásicos	Ciclosporina
	Cisplatino
Antiepilépticos	Carbamazepina
	Fenobarbital
	Fenitoína

Cuadro V. Metales pesados.	
	Cadmio
	Plomo
	Mercurio

Cuadro VI. Enfermedades congénitas del metabolismo.	
Acondroplasia	ADN
Enfermedad de Tay-Sachs	ADN
Anemia de células falciformes	ADN
Hipercolesterolemia familiar	ADN

OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SALIVA Y SUS VENTAJAS SOBRE LAS MUESTRAS DE SANGRE

Aunque pueden obtenerse muestras específicas de cada glándula salival a través de la canulación de sus conductos o por succión con pipetas, la instrumentación y el adiestramiento requeridos implican que no se utilicen comúnmente para rutinas de diagnóstico. La saliva total es fácil de obtener y no necesita un adiestramiento par-

ticular; sin embargo, su adecuada obtención requiere el conocimiento de las pruebas que se pretendan realizar. No es recomendable obtener la muestra escupiendo directamente en los contenedores, ya que se ha demostrado que habitualmente contiene hasta 14 veces más bacterias que las muestras colectadas pasivamente.

Existen numerosos diseños y dispositivos comerciales para obtener muestras de saliva, cada uno de ellos tiene características y propósitos particulares, e incluso algunos tienen integrado el dispositivo de la prueba en el recolector, uno de los métodos más utilizados es el de trozos de algodón estéril, que se colocan en la boca y son masticados y transferidos a un tubo que se centrifuga o exprime con una jeringa sin aguja; sin embargo, el algodón interfiere con los resultados de algunas determinaciones hormonales, también se han empleado pequeños bloques de goma, cera y parafilm que son masticados y luego comprimidos; no obstante, las paletillas de papel filtro que se colocan en la boca hasta su saturación son las de mejor utilidad y obtención de resultados (cuadro VII).³⁰

A diferencia de las muestras de sangre las de saliva no requieren personal experimentado para su obtención e incluso el mismo paciente puede realizarlas, el procedimiento no es invasivo, ni doloroso, la posibilidad de exposición accidental a patógenos virales y microbianos es prácticamente nula, a diferencia de las muestras de sangre en las que la picadura accidental con agujas contaminadas es uno de los incidentes que con mayor frecuencia se observa en la atención médica, puesto que con ciertos microorganismos el riesgo de adquirir infecciones de esta manera puede afectar de 5 a 40% de los casos (hepatitis viral del tipo B), 3-10% (hepatitis viral tipo C), 0.1-0.5% (virus de la inmunodeficiencia humana), al igual que con otros virus como el de Epstein-Barr, parvovirus B-19, citomegalovirus, etc. Su prevención requiere el empleo de

Cuadro VII. Dispositivos comerciales para toma de muestras de saliva.	
	Salimetrics
	Oasis diagnostics
	Malvern Medical Development
	DNA Genotek
	Immunalysis
	Norgen
	Biomatrica
	Epitope

equipo de protección personal y adiestramiento especial y cuando suceden accidentes, es necesaria la realización de pruebas bioquímicas y serológicas durante intervalos prolongados y la administración de terapias antivirales preventivas no exentas de efectos secundarios, además de profilaxis sexual con las parejas de los afectados.³¹

CONCLUSIONES

Gracias a la facilidad de su obtención las muestras de saliva son ideales para el diagnóstico y la realización de estudios epidemiológicos en numerosos padecimientos infecciosos, al igual que en niños pequeños, prematuros, recién nacidos, pacientes obesos o en pacientes sometidos a quimioterapia que inutiliza los accesos venosos.

Las principales desventajas de las muestras de saliva en relación con las de sangre son: la mayoría de los analitos se encuentran en cantidades menores a las encontradas en la sangre, interferencias en algunas pruebas por la actividad enzimática bacteriana, la presencia de restos de alimentos y moco que, sin embargo, se resuelve fácilmente aumentando los volúmenes de muestras utilizadas para las pruebas y filtrando las muestras de saliva con filtros de suero preanalíticos de los que existen numerosas marcas disponibles. Las muestras de saliva pueden conservarse después de su obtención de 30 a 90 minutos a temperatura ambiente si las pruebas se realizan dentro de este lapso, a más menos 4 °C si se llevan a cabo de 3 a 6 horas después y a -20-80 °C cuando se realizan días o semanas después.

Las aplicaciones diagnósticas de las muestras de saliva abarcan una amplia gama de estudios que va desde los padecimientos infecciosos hasta las alteraciones hormonales, metabólicas, oncológicas, inflamatorias, autoinmunes, medicina legal, forense y estudios genómicos diversos (*cuadros I-VI*).

REFERENCIAS

- Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow and function. *J Prosthet Den.* 2001; 85 (2): 162-169.
- Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2015; 25 (2): 177-192.
- Baum BJ, Yates JR 3rd, Srivastava S, Wong DT, Melvin JE. Scientific frontiers: emerging technologies for salivary diagnostics. *Adv Dent Res.* 2011; 23 (4): 360-368.
- Ai JY, Smith B, Wong DT. Bioinformatics advances in saliva diagnostics. *Int J Oral Sci.* 2012; 4 (2): 85-87.
- Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007; 383 (1-2): 30-40.
- Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. *BMJ.* 1992; 305: 207-208.
- Malon RS, Sedir S, Balakrishnan M, Córcoles EP. Saliva-based biosensors: noninvasive monitoring tool for clinical diagnostics. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 962903.
- Yoshizawa JM, Schafer CA, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26 (4): 781-791.
- Park NJ, Li Y, Yu T, Brinkman BM, Wong DT. Characterization of DNA in saliva. *Clin Chem.* 2006; 52 (6): 988-994.
- Topkas E, Keith P, Dimeski G, Cooper-White J, Punyadeera C. Evaluation of saliva collection devices for the analysis of proteins. *Clin Chim Acta.* 2012; 413 (13-14): 1066-1070.
- Iyengar A, Paulus JK, Gerlanc DJ, Maron JL. Detection and potential utility of C-reactive protein in saliva of neonates. *Front Pediatr.* 2014; 2: 131.
- Gröschl M. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem.* 2008; 54 (11): 1759-1769.
- Barriga AG, Castillo TNP, Fitzgibbons D, Arumir EC, De Paz R, Solis TM. La muestra de saliva una alternativa en el diagnóstico de la infección con los virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Med IMSS (Mex.).* 1992; 3 (30): 191-194.
- Schramm N, Barriga AG, Castillo TNP, Burgess CA. A simple saliva test for detecting antibodies to human immunodeficiency viruses. *Clin Diag Lab Imm.* 1999; 6 (4): 577-580.
- Soto RLE, Hernández GL, Sifuentes OJ, Barriga AG, Duarte LD, Lopez PM et al. Detection of specific antibodies in gingival crevicular trasudate by enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Clin Microbiol.* 1992; 30 (11): 2780-2783.
- Barriga AG, Castillo TNP, Fitzgibbons D, Seymour E, Arumir EC, De Paz GR y cols. Determinación de anticuerpos a VIH 1/2 en muestras de saliva. *Rev Mex Patol Clin.* 1992; 39 (2): 51-56.
- Van Doornum GJ, Loodder A, Buimer M, Van Ameijden EJ, Bruisten S. Evaluation of hepatitis C antibody testing in saliva specimens collected by two different systems in comparison with HVC antibody and HVC RNA in serum. *J Med Virol.* 2001; 64 (1): 13-20.
- Zachary D, Mwenye L, Muyoyeta M, Shanaube K, Schaap A, Bond V et al. Field comparison of Ora Quick Advance rapid HIV 1/2 antibody test and two blood bases rapid HIV antibody tests in Zambia. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 183.
- Judd A, Parry J, Hickman M, McDonald T, Jordan L, Lewis K et al. Evaluation of a modified commercial assay in detecting antibodies to hepatitis C virus in oral fluids and dried blood spots. *J Med Virol.* 2003; 71 (1): 49-55.
- De Cock L, Hutse V, Verhaegen E, Quoilin S, Vandenberghe H, Vranckx R. Detection of HVC antibodies in oral fluids. *J Virol Methods.* 2004; 122 (2): 179-183.
- Sema BC, Raposo G, Jani IV, Shodell D, Correia D, Corçalves da Silva C et al. Evaluation of performance and acceptability of two rapid oral fluid tests for HIV detection in Mozambique. *J Clin Microbiol.* 2014; 52 (10): 3544-3548.
- Nagarai T, Vasanth JP, Desai P, Kamat P, Madhusudana SN, Ravi V. Ante mortem diagnosis of human rabies using saliva samples. *J Clin Virol.* 2006; 36: 17-23.
- Umeda M, Contreras A, Chen C, Bakker I, Slots J. The utility of whole saliva to detect the oral presence of periodontopathic bacteria. *J Periodontol.* 1998; 69 (7): 828-833.
- Malla N, Kaur K, Ganguly NK, Sawhney IM, Mahajan RC. Utility of specific IgG4 response in saliva and serum samples for the diagnosis and follow up of human neurocysticercosis. *Nepal Med Coll J.* 2005; 7 (1): 1-9.
- Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluids samples. *Bull World Health Organ.* 1994; 72 (1): 135-143.

26. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutics perspectives. *Oral Dis.* 2011; 17 (4): 345-354.
27. Lee YH, Kim JH, Zhou H, Kim BW, Wong DT. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of ovarian cancer: for serous papillary adenocarcinoma. *J Mol Med (Berl).* 2012; 90 (4): 427-434.
28. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Ahemayer E et al. Salivary microRNA; discovery, characterization and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 5473-5477.
29. Lee HY, Park MJ, Choi A, An JH, Yang WI, Shin KJ. Potential forensic application of DNA methylation profiling to body fluid identification. *Int J Legal Med.* 2012; 126 (1): 55-62.
30. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann NY Acad Sci.* 1993; 694: 72-77.
31. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13 (3): 386-407.

www.medigraphic.org.mx