



**Somos calidad,
somos USC**

**Determinación de medicamentos psiquiátricos en muestras de sangre y orina humana
por métodos instrumentales**

Autor

Valery Salazar Castro

**Título por el que opta
Químico Farmacéutico**

Director

Pablo Emilio Romo

**Grupo de Investigación
Química y Biotecnología (QUIBIO)**

**Línea de Investigación
Química molecular y supramolecular**

**Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química Farmacéutica
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali - Colombia
2025**

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

Impacto	Producto	Beneficiario(s)
Financiero	Optimización de recursos a través de técnicas instrumentales eficientes que permiten reducir los costos en diagnósticos toxicológicos forenses.	Esta mejora beneficia a instituciones forenses, laboratorios clínicos, así como a los sistemas judiciales y de salud pública.
Responsabilidad Social	Fomenta un uso más responsable y ético de los medicamentos psiquiátricos, evitando abusos y mejorando el control sanitario.	Esto beneficia a pacientes, familiares y personal de salud, y contribuye a la sociedad al disminuir el riesgo de adicción e intoxicaciones.
Científico	Generación de conocimiento acerca de métodos emergentes como la Extracción Líquido-Líquido de Microvolúmenes (DLLME) y la Microextracción por Vaporización en la Fase Sólida (VAMS), así como su aplicación en el ámbito de la toxicología forense.	Dirigido a la comunidad científica, toxicólogos, investigadores y estudiantes en las áreas de ciencias forenses y farmacología.
Indicadores de Gestión	Se propone una mejora en los protocolos de análisis e identificación de fármacos en muestras humanas, con el objetivo de fortalecer la toma de decisiones en el ámbito forense	Esto involucra la colaboración de centros de toxicología, laboratorios periciales y sistemas judiciales.
Tecnológico	Implementación y validación de tecnologías analíticas avanzadas, como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la espectrometría de masas, con el objetivo de optimizar la detección de psicofármacos.	Dirigido a laboratorios de análisis forense, centros de investigación y organismos de control sanitario.
Técnico	Fortalecimiento de las competencias técnicas en la identificación de intoxicaciones por medicamentos psiquiátricos a través de nuevas metodologías.	Dirigido a profesionales en química forense, farmacéuticos y técnicos de laboratorio.

Ambiental	Reducción del uso de reactivos tóxicos a través de técnicas de microextracción, como la DLLME, promoviendo así prácticas analíticas más sostenibles y responsables con el medio ambiente.	Laboratorios comprometidos con la sostenibilidad.
Social	Optimización de la respuesta frente a situaciones de sobredosis o intoxicación, con el objetivo de incrementar la precisión en el diagnóstico y minimizar las consecuencias fatales.	Dirigido a pacientes, familiares, personal de emergencias médicas y autoridades judiciales.
Cultural	Contribuir a la desestigmatización del uso médico de psicofármacos es fundamental, y para lograrlo es necesario adoptar un enfoque científico y responsable en su análisis.	Es importante involucrar a la sociedad en general, así como a los profesionales de la salud y a los pacientes que padecen trastornos mentales.

Determinación de medicamentos psiquiátricos en muestras de sangre y orina humana por métodos instrumentales

Valery Salazar Castro¹ Pablo Emilio Romo²
(valery.salazar00@usc.edu.co)¹ (pabloromo00@usc.edu.co)²

^{1,2}Grupo de Investigación QUIBIO, Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

Esta revisión sistemática se enfoca en las técnicas instrumentales más efectivas para la detección de medicamentos psiquiátricos en muestras de sangre y orina humana en el ámbito de la química forense. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de estudios publicados entre 2019 y 2025 en bases de datos como PubMed, Scopus, Cochrane Library y Web of Science, siguiendo la metodología PRISMA 2020. La revisión identificó métodos clave como la microextracción líquido-líquido dispersiva (DLLME), el micromuestreo de absorción volumétrica (VAMS), la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la espectrometría de masas, que se perfilan como herramientas esenciales para el análisis preciso de psicofármacos. Los hallazgos indican que una adecuada detección no solo mejora el diagnóstico y tratamiento, sino que también permite diferenciar entre diversos tipos de intoxicación (iatrogénica, accidental, suicida u homicida), lo cual es fundamental en contextos forenses. En conclusión, aunque estas técnicas presentan altos niveles de sensibilidad y especificidad, es crucial continuar investigando e implementando nuevas tecnologías para optimizar su eficacia y minimizar errores en el análisis toxicológico.

Palabras clave: Medicamentos psiquiátricos, química forense, técnicas instrumentales, DLLME, VAMS, HPLC, espectrometría de masas.

Determination of psychiatric medications in human blood and urine samples by instrumental methods

ABSTRACT

This systematic review focuses on the most effective instrumental techniques for the detection of psychiatric medications in human blood and urine samples in the field of forensic chemistry. A comprehensive search of studies published between 2019 and 2025 was conducted in databases such as PubMed, Scopus, the Cochrane Library, and Web of Science, following the PRISMA 2020 methodology. The review identified key methods such as dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME), volumetric absorption microsampling (VAMS), high-performance liquid chromatography (HPLC), and mass spectrometry, which are emerging as essential tools for the accurate analysis of psychotropic drugs. The findings indicate that adequate detection not only improves diagnosis and treatment but also allows for the differentiation between different types of intoxication (iatrogenic, accidental, suicidal, or homicidal), which is essential in forensic contexts. In conclusion, although these techniques offer high levels of sensitivity and specificity, it is crucial to continue researching and implementing new technologies to optimize their effectiveness and minimize errors in toxicological analysis.

Keywords: *Psychiatric medications, forensic chemistry, instrumental techniques, DLLME, VAMS, HPLC, mass spectrometry.*

HIGHLIGHTS

La técnica HPLC-MS/MS permite la detección precisa de fármacos psiquiátricos, alcanzando límites de detección de tan solo 0.1 ng/mL y garantizando una alta exactitud.

La combinación de DLLME y UPLC-MS/MS logra recuperar hasta el 129% de drogas en fluidos orales, ofreciendo análisis rápidos y sensibles.

El uso de VAMS junto con HRMS proporciona una detección confiable con solo 20 µL de sangre, lo que la convierte en una opción ideal para el monitoreo clínico y forense.

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos psiquiátricos son fármacos de uso frecuente sin el adecuado control, diseñados para tratar la salud mental, actuando en el cerebro y en el sistema nervioso. Estas sustancias, ya sean estupefacientes o psicotrópicos, tienen el poder de influir directamente en el sistema nervioso central, pudiendo excitarlo o deprimirlo. Para ofrecer una comprensión básica sobre este tipo de medicamentos, es importante considerar lo siguiente (Vera, 2021):

1. **Psicotrópico:** Este término engloba cualquier tipo de sustancia capaz de afectar las funciones del sistema nervioso central.
2. **Psicofármaco:** Se define como cualquier producto farmacéutico que contiene componentes psicotrópicos y se utiliza para el tratamiento de personas con trastornos neurológicos (Vera, 2021).

El uso inapropiado de psicotrópicos puede causar serias consecuencias para la salud pública, como la depresión respiratoria, complicaciones cardiovasculares, neurotoxicidad, adicción y el desvío de estas sustancias con fines ilícitos. En la última década, el consumo de opioides ha aumentado tres veces, posicionándose como el más alto en términos per cápita en Sudamérica (Altermatt & Leon, 2024). La producción de sustancias psicotrópicas ha experimentado un crecimiento acelerado en los últimos años. Esta situación ha puesto de manifiesto un mayor riesgo de desvío de sus precursores hacia la fabricación de drogas sintéticas (Ministerio del Interior, 2020).

Este estudio retrospectivo evalúa 244 casos de intoxicación aguda que fueron atendidos en los servicios de urgencias de Medellín entre 2010 y 2013. Los hallazgos revelan que el 60,2% de los casos correspondieron a intentos suicidas, mientras que el 39,8% fueron intoxicaciones accidentales. Las sustancias más frecuentemente implicadas en estas situaciones fueron los plaguicidas, los analgésicos y los psicofármacos (Estrada et al., 2018).

Por otro lado, Granda analiza las principales causas de muerte violenta a nivel global, incluyendo el suicidio, el homicidio y los accidentes. En su investigación, subraya la importancia de los métodos forenses y de los criterios médicos utilizados para determinar la causa de muerte en estos casos, destacando los avances tecnológicos que han incrementado la precisión de las investigaciones. (Granda et al., 2022)

En otro estudio, (Díaz, 2024) llevó a cabo un análisis descriptivo transversal en el que se examinaron 24.711 casos de intoxicaciones agudas por sustancias químicas con intención suicida notificadas en Colombia durante 2022. Los resultados indicaron que la mayoría de estas intoxicaciones se debieron a medicamentos, seguidas por plaguicidas. Asimismo, se observó que la incidencia fue mayor en mujeres, particularmente en adolescentes, mientras que los desenlaces fatales fueron más comunes en hombres.

En relación con las intoxicaciones accidentales, (Matamoros, 2021) caracterizó 215 casos de muertes asociadas a plaguicidas que fueron sometidas a autopsia médico-legal en Tegucigalpa entre 2014 y 2020. De estos casos, el 65% correspondió a personas menores de 40 años, predominando los hombres solteros con un nivel educativo hasta secundaria. Se identificó al fosforo de aluminio como el plaguicida más utilizado en estas muertes.

Finalmente, (Martins, 2022) realizó un estudio retrospectivo en el que analizó 351 casos de suicidio confirmados en una unidad forense en Brasil. Los resultados revelaron que el 56,41% de las víctimas presentaron resultados toxicológicos positivos, siendo los medicamentos (37,6%), las drogas ilícitas (36,3%) y los plaguicidas (26,1%) las sustancias más comunes encontradas. La mayoría de las víctimas eran hombres adultos con un bajo nivel educativo.

Además, los signos de intoxicación por medicamentos psiquiátricos variarán en función del tipo de fármaco involucrado, la vía de entrada al organismo, las características individuales de la persona y el tiempo transcurrido desde la ingesta (por ejemplo, si se ha consumido una gran cantidad en un breve período o si ha sido una cantidad menor a lo largo de un tiempo más prolongado), entre otros factores. Por lo tanto, las consecuencias pueden ser variadas y en algunos casos incluso fatales (Puigcerver, 2018).

También en el ámbito de la farmacología, donde se utilizan agentes tóxicos o medicamentos con alto índice de riesgo. Desde la perspectiva médico-legal o forense, es fundamental considerar todas estas conexiones, ya que es necesario proporcionar a la justicia explicaciones sobre las lesiones ocasionadas por sustancias, así como las muertes que pueden derivarse de la exposición o ingesta de sustancias tóxicas o fármacos. En este contexto, el laboratorio forense desempeña un papel crucial en la detección, identificación y cuantificación de estas sustancias en el organismo (Calle, 2020).

Por ello, resulta esencial utilizar herramientas efectivas para la detección de estos medicamentos, ya que su identificación puede confundirse fácilmente con otros medicamentos o sustancias recreativas. En este contexto, se procederá a analizar artículos que aborden y expliquen los instrumentos empleados, así como los pasos a seguir para un mejor resultado de muestras en medicamentos psiquiátricos.

Principales técnicas de análisis en toxicología forense:

Una sistemática analítica toxicológica se puede definir como un conjunto de procedimientos analíticos bien estructurados y cuidadosamente planificados, cuyo objetivo es identificar la presencia o ausencia de sustancias con relevancia toxicológica en una muestra específica.

El proceso se divide en varias etapas fundamentales (Calle, 2020):

La microextracción líquido-líquido dispersiva (DLLME) es un método que está basado en un sistema compuesto por 3 solventes, en el cual el solvente de extracción y el dispersante son rápidamente inyectados en la muestra acuosa con una jeringa, el cual se utiliza mediante HPLC. (Garrido, 2023).

El siguiente es el micromuestreo de absorción volumétrica (VAMS), una técnica de micromuestreo emergente que recolecta muestras biológicas en diferentes campos como los clínicos, forenses y farmacológicos (Jacobs, 2021).

La espectrometría de masas es una técnica analítica fundamental para la identificación y cuantificación de compuestos químicos en diversas muestras. En los laboratorios, es habitual la combinación de cromatografía líquida con detectores UV, como el detector de red de diodos (DAD), debido su notable sensibilidad (Gentili A, 2020). Estos sistemas de LC-DAD se utilizan de manera extensiva en el ámbito de la toxicología, donde permiten el desarrollo de métodos analíticos para la determinación de antidepresivos, entre otros compuestos (Ares, 2021).

Pretratamiento de las muestras: este paso incluye procedimientos como la homogeneización, la desproteinización y la hidrólisis de conjugados, entre otros (Pulgar, 2022).

Extracción y Purificación: se utilizan diversas técnicas, tales como la extracción líquido-líquido (LLE), la extracción en fase sólida (SPE), la microextracción en fase sólida (SPME) y la extracción en el espacio de cabeza (HSE) (Pulgar, 2022), Como las mencionadas anteriormente.

Análisis instrumental: en esta fase se implementan métodos avanzados como la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), la cromatografía de gases acoplada a diferentes detectores, así como la espectrometría de absorción atómica, que puede incluir hornos de grafito y generación de hidruros, y la espectrometría de emisión atómica acoplada a plasma inductivo. Cada una de estas etapas es crucial para garantizar un análisis preciso y efectivo.

Los recursos instrumentales en los laboratorios de toxicología forense deben abarcar diversas técnicas de screening, como los inmunoensayos y la cromatografía en capa fina, que permiten la detección rápida y no específica de la presencia o ausencia de determinados analitos. Estas pruebas son orientativas, por lo que siempre es necesario validar los resultados con un segundo método. Además, se utilizan técnicas analíticas confirmatorias que se basan en principios fisicoquímicos distintos a los del screening, lo que permite verificar de manera precisa la presencia o ausencia del tóxico en cuestión (Garduza, 2019).

II. METODOLOGÍA

Metodología PRISMA

Dada la creciente relevancia de esta metodología, el presente ensayo tiene como objetivo realizar un análisis de la revisión sistemática en el ámbito de la química forense, enfocándose en los instrumentos eficaces relacionados con los medicamentos psiquiátricos. Para lograrlo, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de esta metodología, considerando informes claros sobre revisiones sistemáticas y meta-análisis, así como artículos especializados del grupo PRISMA. Además, se integraron experiencias previas de revisiones sistemáticas que aplicaron la metodología PRISMA, particularmente en el contexto de la salud y la industria farmacéutica (Morales, 2022). Se ha optado por esta metodología porque la implementación de la declaración PRISMA 2020 puede ser ventajosa para varios grupos de interés. La posibilidad de acceder a publicaciones completas de revisiones sistemáticas permite a los lectores evaluar la idoneidad de los métodos empleados y, por ende, la fiabilidad de los resultados obtenidos (Page MJ et al., 2021). La presentación detallada de todos los elementos de la declaración PRISMA 2020 facilita tanto la replicación como la actualización de las revisiones. Además, permite

incorporar revisiones sistemáticas en revisiones panorámicas o en revisiones de revisiones sistemáticas (overviews) y en guías de práctica clínica. De este modo, los equipos pueden aprovechar el trabajo ya realizado, evitando así esfuerzos innecesarios en la investigación (Wayant C, 2019).

Pasos para seguir de manera global en la metodología PRISMA 2020.

Tabla1. Tomada de (McKenzie, 2021)

Metodología PRISMA
TITULO
RESUMEN
INTRODUCCIÓN
MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
FINANCIACIÓN

1. Estrategia de búsqueda

Se realizará una búsqueda exhaustiva de 50 artículos en inglés y español desde el 2019 hasta el 2024 en bases de datos electrónicas como PubMed, Cochrane Library, Scopus, y Web of Science, utilizando una estrategia de búsqueda que incluirá una combinación de términos clave y palabras clave relacionadas con *psychiatric, instrumental methods and overdose, HPLC, muestras de orina, y muestra de sangre*. Se utilizarán operadores booleanos (“AND”, “OR”, “NOT”) para optimizar la precisión y el alcance de la búsqueda. Además, se revisarán manualmente las listas de referencias de los estudios seleccionados para identificar posibles estudios adicionales relevantes. Con todos los resultados de la búsqueda se hará una base de datos en Mendeley donde se hará la detección y eliminación de duplicados, las referencias serán importadas directamente desde las bases de datos electrónicas en formato RIS o BibTeX.

2. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Estudios publicados en inglés y español en los últimos 5 años
- Estudios que evalúen el uso de medicamentos psiquiátricos para muestras de sangre y/o orina en humanos
- Instrumentos utilizados para la detección de medicamentos psiquiátricos.
- Ensayos clínicos o forenses controlados, para la comparación de instrumentos para medicamentos psiquiátricos.

Criterios de exclusión:

- Estudios en animales o *in-vitro*
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor
- Estudios que no reporten resultados sobre medicamentos psiquiátricos en el cuerpo humano

3. Selección de estudios

La selección de estudios se realizará en Rayyan, donde se evaluará los títulos y resúmenes, y aquellos estudios que cumplan los criterios de inclusión serán revisados a texto completo. Se utilizará la función de "aprendizaje automático" de Rayyan para priorizar los estudios más relevantes.

En esta revisión sistemática, la concordancia entre los revisores será evaluada durante la fase de selección de estudios. Para garantizar la coherencia en la selección, dos revisores llevarán a cabo estas tareas de manera independiente, revisando los estudios según los criterios previamente establecidos. Si ambos coinciden en sus decisiones, se procederá a la inclusión o exclusión de los estudios de acuerdo con sus evaluaciones.

En caso de discrepancias entre los revisores, el proceso de resolución seguirá un enfoque sistemático. Primero, los revisores discutirán sus diferencias de manera directa, compartiendo sus criterios y justificando sus decisiones de inclusión o exclusión de estudios. Si tras esta discusión no se alcanza un consenso, se involucrará a un tercer revisor que actuará como mediador y tomará la decisión final.

Los estudios excluidos serán documentados junto con las razones específicas de su exclusión.

4. Extracción de datos

Para la extracción de datos, se crearán hojas de cálculo en Microsoft Excel, donde se registrarán:

- Características del estudio (autores, año de publicación, diseño del estudio)
- Intervención (medicamento psiquiátrico, dosis, vía de administración, tipo de instrumento, muestra de orina y/o sangre)
- Resultados (Estudios con datos originales que reporten resultados sobre eficacia y seguridad)

5. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para la evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo se hará verificación de las palabras clave, los criterios de inclusión y exclusión que permitan una evaluación exhaustiva de los artículos a seleccionar en el estudio.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la búsqueda se encontró un total de 157.230 artículos encontrados sin usar ningún criterio y utilizando las diferentes palabras claves en las diferentes bases de datos como se muestra en la Tabla 2, los cuales luego se filtraron utilizando los criterios de inclusión y exclusión como fecha e idioma y se extrajeron solo 1245 artículos, los cuales se eliminaron 936 que se encontraban duplicados o no cumplían a cabalidad con lo requerido, seleccionándose 309 publicaciones, de los cuales 52 fueron seleccionados para agregar a esta revisión (Fig. 1)

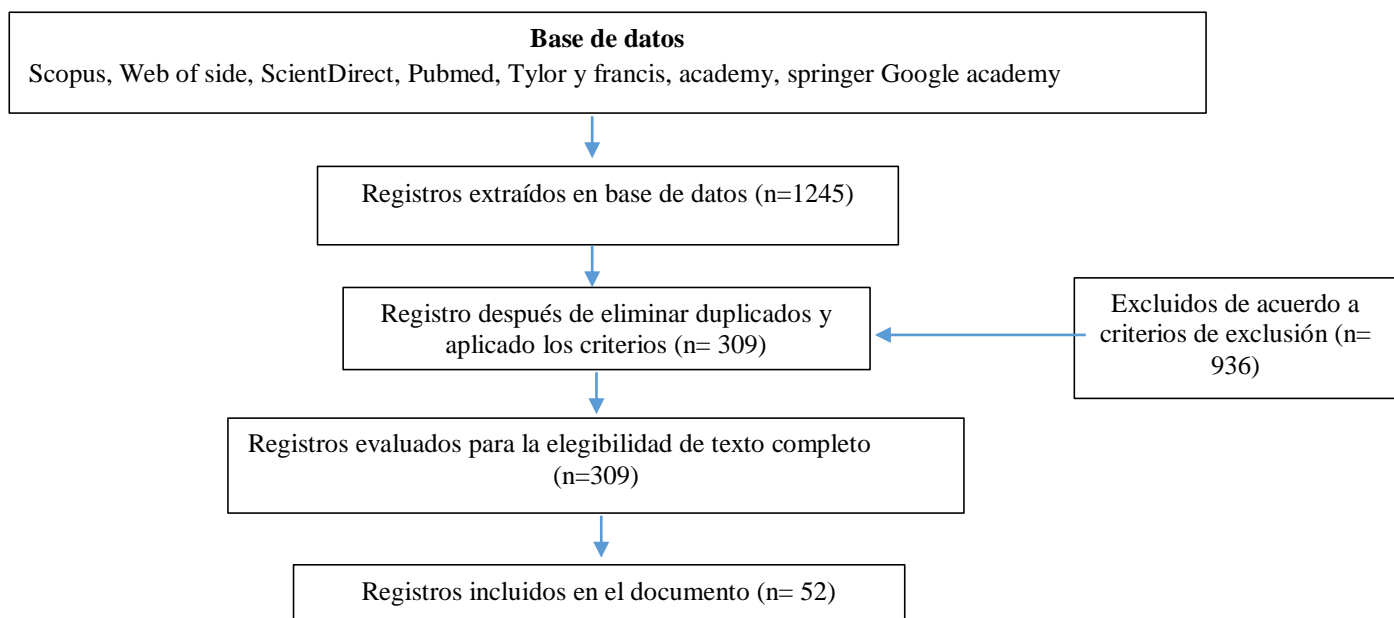


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA sobre el proceso de selección de los diferentes estudios

Tabla 2. Número de publicaciones encontradas en las diferentes bases de datos utilizadas.

Palabra Clave	Web of side	Pubmed	ScienceDirect	Scopus	Google academy
"Psychiatric medications" AND "forensic chemistry" AND "Instrumental techniques"	6	1	5	7	9
"Medications" AND "Therapeutic Use" AND "Mass spectrometry"	89800	2	3126	4	3490
" HPLC " OR "DLLME" AND "Psychiatric medications" AND "Instrumental techniques"	55	3	282571	47	2
"Blood sample" AND "Urine sample" NOT "Spit sample"	46	164	9888	5	3

IV. Técnicas instrumentales para su detección

La cromatografía líquida de alta presión (HPLC): Es una técnica que permite la separación de los componentes de una mezcla, utilizando una fase móvil y una fase estacionaria. Esta separación se lleva a cabo debido a las interacciones químicas entre las sustancias (Devlin, 2015). HPLC es la técnica analítica de separación más utilizada, especialmente adecuada para la separación de especies no volátiles, incluyendo aquellas de interés industrial y farmacológico. Su implementación requiere un equipo específico y la separación se realiza mediante el uso de alta presión en columnas que contienen matrices formadas por esferas de 3 a 10 μm de diámetro. (Gandía et al., 2018). Los instrumentos de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) son empleados regularmente para el análisis de fármacos en las unidades de control de calidad (QC) de los laboratorios farmacéuticos. También se debe tener cuenta los siguientes parametros para la cuantificación de medicamentos en el plasma humano, el rango lineal debe ser entre 0.05-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, el límite de detección es de 0,05 $\mu\text{g}/\text{mL}$, el limite de cuantificación de 0,5 (Dongsheng et al., 2023), la desviación estándar no es especificada y por ultimo las concentraciones determinadas 0.5-25.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Magdy et al., 2023)

La cromatografía de gases (GC): es una técnica analítica ampliamente utilizada para la separación y análisis de compuestos volátiles y semivolátiles en mezclas. Su popularidad radica en su excepcional

capacidad de resolución, combinada con rapidez y sensibilidad. Esta técnica encuentra aplicación en diversas industrias, tales como medio ambiente, petróleo, química, alimentos y bebidas, así como en la farmacéutica (Chafi, 2023). En la actualidad, la cromatografía de masas ha experimentado notables mejoras debido a los avances tecnológicos recientes, que han optimizado tanto el muestreo como la preparación de muestras (Crucello et al., 2022). Para antidepresivos en plasma el rango lineal es de 0.005-2 µg/mL, límite de detección es 0.0025 µg/mL, el límite de cuantificación es de 0.005 µg/mL, la desviación estándar relativa no especificada y concentraciones determinadas de 0.005, 0.01, 0.1, 0.5, 1 y 2 µg/mL (Cabarcos et al., 2021). También se realizó una investigación aplicada en la monitorización terapéutica de fármacos en la cual el rango lineal es de 0.2 a 5.0 ng/mL, el límite de detección es no especificado, el límite de cuantificación es de 30 ng/mL, la desviación estándar relativa no especificada y concentraciones determinadas de 30, 100, 200, 400 y 600 ng/mL (Kul, 2023).

La espectrometría de masas (MS): Es una técnica analítica que permite identificar y cuantificar compuestos químicos al medir la relación masa/carga (m/z) de los iones que se generan a partir de las moléculas de interés. Esta técnica emplea diversas fuentes de ionización y analizadores para separar los iones, lo que da como resultado un espectro característico para cada sustancia (Chaves et al., 2024). La espectrometría de masas se aplica de manera extensa en diversas disciplinas, siendo especialmente valiosa en el descubrimiento de biomarcadores y en diagnósticos clínicos. También es esencial en el control de calidad de alimentos y cosméticos, en el análisis de contaminantes ambientales, y en la investigación farmacéutica, así como en el desarrollo de nuevos fármacos, además de contribuir a la caracterización de metabolitos y proteínas (Sun et al., 2023). En el ámbito de los medicamentos antipsicóticos en plasma humano, el rango lineal varía según el fármaco: para la clozapina, clorpromazina, dehidroaripiprazol y quetiapina, se establece un rango de 25 a 1500 ng/mL; para clorpromazina y ziprasidona, de 10 a 600 ng/mL; para risperidona, de 2.5 a 150 ng/mL; y para paliperidona y olanzapina, de 5 a 300 ng/mL. Por otro lado, la amisulprida presenta un rango de 20 a 1200 ng/mL (Qi, 2021). Un estudio adicional realizado con cinco antipsicóticos tradicionales reportó un rango lineal de 2 a 250 ng/mL, con un coeficiente de correlación $r > 0.995$, un límite de detección de entre 0.1 y 0.5 ng/mL, y una desviación estándar relativa inferior al 10% en las concentraciones evaluadas de 2, 5, 10, 50, 100, 200 y 250 ng/mL (Fan et al., 2021). Estos resultados subrayan la robustez y sensibilidad de los métodos analíticos empleados en el monitoreo terapéutico de los antipsicóticos.

Por otro lado, un estudio investigó la aplicabilidad de las técnicas UHPLC-HRMS y GC-MS para el análisis de drogas clásicas y nuevas sustancias psicoactivas en orina. Ambas técnicas demostraron poseer alta sensibilidad y especificidad, lo que las convierte en herramientas valiosas para la identificación de una amplia variedad de compuestos. Sin embargo, la UHPLC-HRMS destacó por su capacidad de detectar metabolitos con mayor precisión, mientras que la GC-MS resultó eficaz para identificar compuestos parentales. La utilidad conjunta de estas técnicas sugiere su aplicación complementaria en estudios toxicológicos complejos (Mokhtar, 2020).

Un análisis comparativo entre HPLC-MS/MS y ELISA para la detección de drogas en orina reveló que HPLC-MS/MS ofrecía límites de detección más bajos y presentaba menor interferencia por compuestos exógenos. Además, el costo por muestra con HPLC-MS/MS fue aproximadamente un 70% inferior al de ELISA. Este hallazgo respalda la preferencia por HPLC-MS/MS en contextos clínicos y forenses donde se requiere una alta precisión a un costo razonable (Huppertz, 2022).

Asimismo, una investigación desarrolló un método UHPLC-HRMS para el análisis simultáneo de 235 drogas en sangre capilar, orientado al control antidopaje. Este método mostró una alta sensibilidad y especificidad, permitiendo la detección de una extensa variedad de sustancias prohibidas en muestras de sangre capilar. La validación del método conforme a la norma ISO17025 y los requisitos establecidos por la Agencia Mundial Antidopaje (WADA) respalda su aplicabilidad en el ámbito del control antidopaje (Mazzarino et al., 2022).

Finalmente, un estudio estableció y validó un método HPLC-MS/MS para detectar 425 drogas y venenos en muestras de sangre seca. Este método demostró límites de detección que oscilan entre 0.1 y 10 ng/mL y fue aplicado con éxito a muestras de sangre seca almacenadas entre 3 y 5 años a temperatura ambiente. Este enfoque representa una solución eficaz para el análisis toxicológico en situaciones que requieren almacenamiento prolongado y transporte sin refrigeración (Rishabh et al., 2024).

Debido a las técnicas instrumentales y los avances registrados en los últimos años, la espectrometría de masas ha permitido en el ámbito de la ciencia forense la identificación de sustancias y la detección de nuevas drogas (Brown et al., 2020). A través de esta metodología, también se han logrado identificar biomarcadores y detectar sustancias en muestras biológicas, lo cual resulta particularmente relevante para el análisis de medicamentos psiquiátricos en contextos forenses (Merkley, 2019). Estas innovaciones son de gran utilidad, ya que facilitan la identificación de una variedad de fármacos presentes en el organismo, ya sean psiquiátricos u otros. De este modo, se puede llevar a cabo un mejor control de los medicamentos en los pacientes. Por otro lado, la cromatografía de gases se está utilizando cada vez más en matrices de muestras novedosas en el ámbito de la ciencia forense, destacándose por su eficacia en la identificación de sustancias en muestras complejas (Gould et al., 2023).

V. Procedimiento y preparación de muestras biológicas

El micro muestreo de absorción volumétrica (VAMS): Es una técnica que permite recolectar pequeñas muestras de fluidos, principalmente de sangre. Un estudio reciente ha aplicado este método para monitorizar la adherencia a antipsicóticos, demostrando su viabilidad y precisión en un contexto clínico (Jacobs, 2021). Además, otra investigación ha evaluado la fiabilidad en la cuantificación de compuestos psicoactivos en sangre a través de cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-HRMS/MS) utilizando el muestreo VAMS, destacando su gran aplicabilidad en el ámbito de la toxicología forense (Verstraete, 2021). Dicho lo anterior, un estudio llevó a cabo el desarrollo y validación de un método bioanalítico que emplea VAMS (muestreo volumétrico por absorción) combinado con extracción en fase sólida en línea y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) para la cuantificación del metotrexato y sus metabolitos en sangre capilar. Se logró un límite de cuantificación inferior (LLOQ) de 0.03 μ M tanto para metotrexato como para 7-OH-metotrexato, y de 0.05 μ M para DAMPA, con una precisión que oscila entre el 4.7% y el 12%, y una exactitud entre el 90% y el 104%. Estos resultados subrayan la gran sensibilidad y fiabilidad del método, posicionando a VAMS como una técnica altamente adecuada para el monitoreo terapéutico del metotrexato (Opitz, et al., 2024). Por último, este estudio presenta un enfoque innovador para el cribado toxicológico, que combina micromuestreo por absorción volumétrica (VAMS) con espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Esta técnica permite la detección precisa de más de 90 fármacos utilizando tan solo 20 μ L de sangre. El método ha demostrado poseer una alta sensibilidad, con límites de identificación inferiores a 12.5 ng/mL en el 82% de los compuestos analizados, y eficiencias de extracción que oscilan entre el 80% y el 109%. Validado en pacientes intoxicados, mostró una notable concordancia con las muestras convencionales, destacándose como una alternativa eficaz, rápida y mínimamente invasiva para su uso en aplicaciones clínicas y forenses (Houzé et al., 2023).

Microextracción Líquido-Líquido Dispersiva (DLLME) es una técnica de preparación de muestras que se utiliza para concentrar y extraer compuestos químicos, como fármacos o drogas, que se encuentran en concentraciones muy bajas en fluidos biológicos, como la orina o la sangre. Este tipo de análisis es fundamental, ya que determinar la presencia de un medicamento o droga en el cuerpo humano puede

ser un desafío debido a las bajas concentraciones (Rodrigo, 2019). En los últimos años, se han llevado a cabo dos estudios significativos en este ámbito. Uno de ellos ha explorado la aplicación de DLLME para la cuantificación de tres medicamentos psicotrópicos en muestras de orina, empleando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados del método demostraron una buena precisión y recuperación en muestras reales, subrayando la eficacia de esta técnica (Vázquez et al., 2023). Por otro lado, este estudio introduce un método de microextracción en fase líquida dispersa (DLLME) para la determinación de antidepresivos tricíclicos en muestras de sangre y plasma. Este análisis se realiza mediante cromatografía líquida con detector de arreglo de diodos (LC-DAD). El método ha sido validado de acuerdo con las directrices establecidas por la UNODC y SWGTOX, logrando límites de detección comparables a aquellos obtenidos con técnicas que utilizan espectrometría de masas (Berlato et al., 2024).

Por último, se desarrolló un método de UPLC-MS/MS combinado con DLLME asistido por ultrasonido para la determinación simultánea de 20 drogas de abuso en fluidos orales. Los límites de cuantificación (LOQ) oscilaron entre 0.25 y 5 ng/mL, con recuperaciones que variaron entre el 74% y el 129% (Fernández et al., 2019). Este enfoque destaca por su alta eficiencia en la extracción y detección de múltiples analitos en matrices biológicas, lo que lo convierte en una herramienta especialmente valiosa en entornos clínicos y forenses.

VI. Aplicación en la clínica y forense por medio del análisis instrumental

En los últimos cinco años, hemos sido testigos de un notable avance en la tecnología, especialmente en los ámbitos clínico y forense. Este desarrollo se ha vuelto esencial ante la proliferación de nuevas drogas, fármacos y medicamentos psiquiátricos, cuyos compuestos son cada vez más complejos y escapan a la detección mediante los métodos analíticos tradicionales. Esta realidad plantea un desafío significativo para los laboratorios de toxicología, dificultando la identificación precisa de estas sustancias en muestras biológicas (Cano et al., 2023). Por lo tanto, es imperativo adoptar técnicas instrumentales más sensibles y selectivas, como la espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida o gaseosa, que faciliten la detección, cuantificación y monitoreo de estos compuestos. Debido a estos avances, podemos llevar a cabo un control más riguroso y eficiente del uso de fármacos en pacientes, lo que a su vez contribuye a una mejor toma de decisiones clínicas y a una mayor seguridad en los tratamientos (D'ovidio, 2023).

Recientemente, las investigaciones han evidenciado avances significativos tanto en el ámbito clínico como en el forense, especialmente en el desarrollo de nuevas metodologías analíticas para la detección de sustancias complejas. Un notable progreso en este sentido es la incorporación de la microextracción líquido-líquido dispersiva asistida por ultrasonido (DLLME), combinada con solventes de baja densidad. Esta técnica ha permitido la determinación simultánea de diez derivados de piperazina en muestras de orina mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS). Los resultados obtenidos con este método han demostrado una excelente precisión y recuperación en muestras reales, lo que reafirma su relevancia y aplicabilidad en el campo de la toxicología forense (Zhu et al., 2021).

Asimismo, se ha diseñado un procedimiento que combina la microextracción en fase líquida dispersa (DLLME) asistida por sonicación, junto con cromatografía líquida de alta resolución y un detector de arreglo de diodos (HPLC-PDA), para la cuantificación de zolpidem en plasma humano. Este método ha sido validado con éxito y aplicado a muestras forenses reales, demostrando su eficacia en la identificación de fármacos en contextos clínicos y forenses (Sánchez et al., 2024).

Otro avance significativo en el ámbito de la detección de drogas de abuso es la integración de la extracción líquida presurizada con el DLLME, que permite identificar hasta 60 sustancias en muestras de cabello. Esta innovadora metodología, que utiliza cromatografía líquida acoplada a espectrometría

de masas de alta resolución (HPLC-HRMS/MS), no solo ha mostrado una alta sensibilidad y selectividad, sino que también se ha revelado sumamente efectiva en matrices complejas como el cabello. Este desarrollo amplía de manera considerable las posibilidades en las investigaciones toxicológicas (Vincenti et al., 2019).

En conjunto, estos estudios muestran cómo la incorporación de nuevas técnicas de extracción y análisis instrumental ha potenciado significativamente la habilidad de los laboratorios forenses para detectar y cuantificar compuestos psicoactivos de manera más precisa y confiable, incluso en matrices biológicas complejas. Este avance representa un progreso importante en el monitoreo terapéutico, la prevención del abuso de sustancias y la toma de decisiones en ámbitos legales y médicos.

VII. CONCLUSIONES

El análisis de la literatura permitió determinar que el método instrumental con mayor precisión y exactitud en la determinación de medicamentos psiquiátricos fue cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas, tales como HPLC-MS/MS, UHPLC-HRMS y LC-HRMS/MS, son los más eficaces para la detección de medicamentos psiquiátricos en matrices biológicas como sangre, orina y fluidos orales. Estos métodos logran límites de detección excepcionalmente bajos, como 0.05 µg/mL en plasma y 0.1 ng/mL en sangre seca. Además, presentan amplios rangos lineales (0.1–500 ng/mL) y coeficientes de correlación que superan 0.995. La exactitud de estos métodos oscila entre el 93% y el 108%, mientras que la precisión relativa varía entre el 2.3% y el 12.5%.

La combinación de UPLC-MS/MS con técnicas de microextracción, como la microextracción en fase líquida dispersiva asistida por ultrasonido (DLLME), ha demostrado ser especialmente efectiva para el análisis de múltiples compuestos en fluidos. Esta estrategia ofrece tasas de recuperación que oscilan entre el 74% y el 129%, así como límites de cuantificación que van de 0.25 a 5 ng/mL. Este enfoque destaca por su corto tiempo de procesamiento, inferior a 30 minutos, y su aplicabilidad tanto en diagnósticos clínicos como en toxicología forense.

Por otro lado, la técnica de micromuestreo por absorción volumétrica (VAMS) junto con LC-MS se ha consolidado como una alternativa muy viable para el análisis de sangre capilar, logrando límites de cuantificación por debajo de 0.05 µM. Esta técnica presenta una precisión que varía entre el 4.7% y el 12%, con una exactitud de hasta el 105%, permitiendo además el almacenamiento y transporte de muestras secas sin necesidad de refrigeración.

En el ámbito del análisis de orina, se ha evidenciado que la UHPLC-HRMS tiene una notable capacidad para detectar metabolitos activos a concentraciones tan bajas como 0.1 ng/mL, mientras que la GC-MS sigue siendo efectiva en la identificación de compuestos parentales, en particular aquellos con baja polaridad. La utilización complementaria de ambas técnicas resulta en una cobertura más exhaustiva en estudios de metabolización y detección de abuso de sustancias.

En comparación, la HPLC-MS/MS supera a las técnicas inmunológicas como ELISA en términos de sensibilidad (hasta 100 veces superior), especificidad (hasta un 98%) y costo por muestra (con una reducción de hasta el 40% en análisis multicomponente), posicionándose, así como la técnica preferida en contextos donde se requiere alta fiabilidad y eficiencia económica.

Por otro, las técnicas preparativas, la microextracción líquido-líquido dispersiva (DLLME) ha sido crucial para incrementar la sensibilidad analítica en matrices complejas como sangre y orina. Esta técnica ha posibilitado alcanzar límites de detección inferiores a 1 ng/mL en más del 85% de los compuestos analizados, con eficiencias de extracción superiores al 90% y tiempos de preparación que no superan los 10 minutos por muestra.

Finalmente, los avances en espectrometría de masas han permitido la creación de métodos retrospectivos que son altamente robustos y versátiles, incluso aplicables a matrices secas como la sangre seca almacenada. Esta evolución tecnológica ha facilitado la identificación de nuevos fármacos y biomarcadores con una sensibilidad de hasta 0.05 ng/mL, consolidando así estas técnicas como elementos fundamentales en el monitoreo terapéutico, el diagnóstico clínico y el análisis forense de medicamentos psiquiátricos.

VIII. AGRADECIMIENTOS

Esta sección es opcional. Los reconocimientos de personas, subvenciones, fondos, etc., deben ser breves.

IX. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

X. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altermatt, F., & Leon, P. (2024). Registro electrónico nacional de prescripción de estupefacientes y psicotrópicos: una mirada a posibles ventajas y dificultades de implementación. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/380179338_Registro_electronico_nacional_de_prescripcion_de_estupefacientes_y_psicotropicos_una_mirada_a_posiblesventajas_y_dificultades_deimplementacion

Ares, F. (2021). Técnicas de Microextracción desarrolladas para el Control de Psicofármacos y Drogas de Abuso Emergentes en Matrices de Interés Toxicológico (Doctoral dissertation, Universidade de Santiago de Compostela).

Berlato DG, Bezerra Pacheco AL, Ugalde GA, Reginato FZ, Saldanha GA, Oliveira TF, Eller S, Bairros AV. (2024) Dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) for determination of tricyclic antidepressants in whole blood and plasma samples and analysis by liquid chromatography with diode array detector (LC-DAD). *Toxicol Mech Methods*. 2024 Feb;34(2):189-202. doi: 10.1080/15376516.2023.2269236. Epub 2024 Jan 29. PMID: 37830174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37830174/>

Brown, H. M., McDaniel, T. J., Fedick, P. W., & Mulligan, C. C. (2020). The current role of mass spectrometry in forensics and future prospects. *Analytical Methods*, 12(32), 3974–3997. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/ay/d0ay01113d>

Calle M. (2020). *Fundamentos de Medicina Legal en Ecuador*. 1era ed. Vol. 1. Guayaquil - Ecuador: Liveworking; 2020. 206–232.

Chaves, A.; Martins, R.; Maciel, L.; Silva, A.; Gondim, D.; Fortalo, J.; Santos, S.; Roque, J.; Vaz, B., (2024), International Journal of Molecular Sciences <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/18/9880>

Cano-Trujillo, C., García-Ruiz, C., Ortega-Ojeda, F. E., Romolo, F., & Montalvo, G. (2023). Forensic analysis of biological fluid stains on substrates by spectroscopic approaches and chemometrics: A review. *Analytica Chimica Acta*, 1282, 341841. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267023010620> Chafi, Safae. Desarrollo de nuevas metodologías para la cuantificación de fármacos, hormonas y contaminantes fenólicos en agua y alimentos mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. 2023. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=325460>

Cabarcos, P., Pietracci, E., Balduini, W., Álvarez, I., & Taberbero, M. J. (2021). Simultaneous determination of new-generation antidepressants in plasma by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1165, 122582. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122582>

Crucello J, de Oliveira AM, Sampaio NMFM, Hantao LW. (2022) Sistemas miniaturizados para cromatografía de gases: Desarrollos en la preparación e instrumentación de muestras. *J Cromatogr A*. 6 de diciembre de 2022; 1685:463603. doi: 10.1016/j.chroma.2022.463603. Epub 2022 27 de octubre. PMID: 36334563. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36334563/>

D'Ovidio, marcello locatelli, miryam (2023). LC-MS/MS Application in Pharmacotoxicological Field: Current State and New Applications. *MDPI Electronics*, 15(5), 2267. <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/5/2127>

Devlin Thomas (2015). Bioquímica Libro de Texto con aplicaciones clínicas https://books.google.com.mx/books?id=4YTgDwAAQBAJ&pg=PA143&dq=CROMATOGRAFÍA+HPLC&hl=es419&sa=X&ved=2ahUKEwjN5omRhL_1AhXhJ0QIHcVoB4MQ6AF6BAgHEAI#v=onepage&q=CROMATOGRAFÍA%20HPLC&f=true

Dongsheng Li , Qiang Fu ,Xiaoli Du,Taisheng Li. (2023). Development and validation of an HPLC method for quantification of dolutegravir in human plasma. *Biomedical chromatography : BMC*, 37(10), e5708. <https://doi.org/10.1002/bmc.5708>

Díaz Gómez, A. del P. (2024). Comportamiento de las intoxicaciones agudas por sustancias químicas asociadas a intencionalidad suicida, Colombia, 2024. *Reporte Epidemiológico Nacional*, <https://epidemiologiains.org/index.php/ren/article/view/155>

Estrada, A. F., Berrouet, M. C., Zuluaga, M., Ortiz, A., Franco, A. K., Misas, L. E., Tamayo, S., Vélez, P. (2018). Epidemiología de las intoxicaciones agudas en los servicios de urgencias hospitalarias. Medellín, Colombia. *Revista de Toxicología*, 35(2), 119–123. <http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/2018/12/Revista-de-Toxicologia-35.2-41-45.pdf>

Fabris AL, Lanaro R, Costa JL, Yonamine M. (2023) Development of a Dispersive Liquid-Liquid Microextraction for Synthetic Cathinones in Biological Fluids Based on Principles of Green Analytical Toxicology. *J Anal Toxicol*. 2023 Apr 14;47(4):353-365. doi: 10.1093/jat/bkad003. PMID: 36691915. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36691915/>

Fan, L., An, J., Cui, Y., & Dong, Z. (2021). Development, validation, and application of a simple UPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of five traditional antipsychotics in human plasma. *Biomedical chromatography : BMC*, 35(9), e5143. <https://doi.org/10.1002/bmc.5143>

Fernández P, Regenjo M, Ares A, Fernández AM, Lorenzo RA, Carro AM. (2019). Simultaneous determination of 20 drugs of abuse in oral fluid using ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction. *Anal Bioanal Chem.* Jan;411(1):193-203. doi: 10.1007/s00216-018-1428-5. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30357441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357441/>

Gandía Herrero, F., & López Nicolás, J. M. (2018). Prácticas. Técnicas Instrumentales: HPLC y Refractometría. Técnicas Instrumentales Avanzadas I. <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/61339/1/Practica%20-%20Tecnicas%20Instrumentales%20-%20UMU.pdf>

Garduza G. (2019) Medicine as a forensic science. *Rev Mex Med Forense.* 2019;10. <https://www.medigraphic.com/pdfs/forense/mmf-2019/mmf193f.pdf>

Garrido, I. V. (2023). Separación de fármacos en orina por microextracción líquido-líquido dispersiva. *Uno Sapiens Boletín Científico de la Escuela Preparatoria No. 1*, 6(11), 4-7.

Gentili, A. (2020). Cyclodextrin-based sorbents for solid phase extraction.

Gould, O., Nguyen, N., & Honeychurch, K. C. (2023). New applications of gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry for novel sample matrices in the forensic sciences: A literature review. *Chemosensors*, 11(10), 527. <https://www.mdpi.com/2227-9040/11/10/527>

Granda Agila, E. J., Ochoa Grefa, A. I., Pilco Cuñas, H. G., Quinga Loya, H. N. (2022). Suicidio, homicidio y accidentes: Un enfoque desde la medicina legal. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades*, 5(6), 3047. <https://latam.redilat.org/index.php/lt/article/download/3047/5131/5568>

Houzé Pascal, Ilona Borowski, Eugenia Bito, Romain Magny, Athina Morcos, Sebastián Voicu, Bruno Mégarbane, (2023). Nueva tendencia en el cribado toxicológico mediante la combinación de micromuestreo de absorción volumétrica (VAMS) y espectrometría de masas de alta resolución (HR/MS) <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/8/3466?utm>

Huppertz, B. (2022). *Comparative LC-MS/MS drug analysis of paired urine, oral fluid and capillary blood samples in addiction therapy.* *Journal of Drug Metabolism & Toxicology* <https://hal.science/hal-04108518v1/file/comparative-lcmsms-drug-analysis-of-paired-urine-oral-fluid-and-capillary-blood-samples-in-addiction-therapy.pdf>

Pulgar, H. D. P., & Cumbe, M. A. B. (2022). Toxicología aplicada a la medicina legal y forense. *Dominio de las Ciencias*, 8(3), 54. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8635231>

Jacobs, C. M. (2021). Development, validation, and application of a quantitative volumetric absorptive microsampling-based method in finger prick blood by means of LC-HRMS/MS applicable for adherence monitoring of antipsych.

Kul, A., & Sagirli, O. (2023). A new method for the therapeutic drug monitoring of chlorpromazine in plasma by gas chromatography-mass spectrometry using dispersive liquid-liquid microextraction. *Bioanalysis*, 15(22), 1343–1354. <https://doi.org/10.4155/bio-2023-0176>

Martins, C. D. C., Lemos, Y. V., Teodoro, M. L. M., & Drummond-Lage, A. P. (2022). Epidemiotoxicological profile of suicide cases: analysis from a forensic unit in Brazil. *Forensic sciences research*, 7(4), 643-649. <https://academic.oup.com/fsr/article/7/4/643/7071971?login=true>

Matamoros, M., Castro, O., Sabillón, N. (2021). Intoxicación por plaguicidas en autopsias medicolegales. Tegucigalpa 2014-2020. *Revista de Ciencias Forenses de Honduras*, 9(1), 16158. <https://www.camjol.info/index.php/RCFH/article/view/16158>

Magdy, G., Al-Enna, A. A., Belal, F., El-Domany, R. A., y Abdel-Megied, A. M. (2023). Enfoque analítico de calidad por diseño para el desarrollo y validación del método HPLC para la estimación simultánea de omarigliptina, metformina y ezetimiba: aplicación al plasma humano y formas de dosificación. *Química de BMC*, 17(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00955-w>

McKenzie, J. E.-F. (s.f.). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*.

Merkley ED, Wunschel DS, Wahl KL, Jarman KH. (2019). Applications and challenges of forensic proteomics. *Forensic Sci Int*. 2019 Apr;297:350-363. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.01.022. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30929674. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929674/>

Ministerio del Interior. (2020). Plan Nacional Contra el Narco tráfico. Obtenido de https://www.subinterior.gob.cl/media/2018/03/plan_narcotrafico_FINAL_23_11_15.pdf

Morales, W. G. (2022). Análisis de Prisma como Metodología para Revisión Sistemática: una Aproximación General. *Saúde em Redes*, 8(sup1), 339-360

Mokhtar, S. U., Kulsing, C., Althakafy, J. T., Kotsos, A., Drummer, O. H., & Marriott, P. J. (2020). Simultaneous analysis of drugs in forensic cases by liquid chromatography–high-resolution orbitrap mass spectrometry. *Chromatographia*, 83, 53-64. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10337-019-03814-w>

Mazzarino Monica, Ludovica Di Costanzo, Fabio Comunità, Carlotta Stacchini, Xavier de la Torre, Francesco Botrè. (2022). UHPLC–HRMS Method for the Simultaneous Screening of 235 Drugs in Capillary Blood for Doping Control Purpose: Comparative Evaluation of Volumetric and Non-volumetric Dried Blood Spotting Devices. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsomega.2c01417>

Opitz P, Fobker M, Fabian J, Hempel G. 2024 Development and validation of a bioanalytical method for the quantification of methotrexate from serum and capillary blood using volumetric absorptive microsampling (VAMS) and on-line solid phase extraction (SPE) LC-MS. *J Chromatogr A*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38157584/>

Page MJ, A. D. (2021). Reproducible research practices are underused in systematic reviews of biomedical interventions. *J Clin Epidemiol*.94:8–18.

Qi, Y., & Liu, G. (2021). Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for Simultaneous Determination of Antipsychotic Drugs in Human Plasma and Its Application in Therapeutic Drug Monitoring. *Drug design, development and therapy*, 15, 463–479.

Rishabh, R., Sharma, R., Kumar, A., & Kumar, S. (2024). *Advances in ultra HPLC-MS: Unraveling the bioanalytical landscape of drug detection and metabolite profiling*. *Journal of Applied Bioanalysis*, <https://www.researchgate.net/publication/382288058> Advances in Ultra HPLC-MS Unraveling the Bioanalytical Landscape of Drug Detection and Metabolite Profiling

Rodrigo, Fabio. (2019). Preconcentration and Determination of Psychotropic Drugs in Urine Samples by Ion Mobility Spectrometry with Electrospray Ionization Coupling On-Line Single-Drop Liquid-Liquid-Liquid Microextraction <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/8561801>

Puigcerver, F. (2018). Intoxicación con medicamentos. Obtenido de <https://edruida.com/cursos/saber-defarma/lessons/intoxicacion-con-medicamentos/>

Sun D.; Zhou S.; Li J.; Zhao Y.; Wu Y. (2023). *Frontiers in Nutrition* <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10731662/>

Sánchez-Sellero I, Cabarcos-Fernández P, Jaureguizar-Rodríguez ME, Álvarez-Freire I, Tabernero-Duque MJ, Bermejo-Barrera AM. (2024). Development and Validation of a Sonication-Assisted Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Procedure and an HPLC-PDA Method for Quantitative Determination of Zolpidem in Human Plasma and Its Application to Forensic Samples. *Molecules*.

Vázquez - Garrido a, Juan F. Flores-Aguilarb, Israel Ibarra, Alfredo Guevara-Larad. (2023). Separation of drugs in urine by dispersive liquid-liquid microextraction *Isaí*

Vera, E. S. (2021). Implementación de nuevas estrategias para una mejora en la regulación de los medicamentos psicotrópicos y estupefacientes en los Centros de Salud Mental Comunitarios del Perú. Obtenido de Universidad católica de Santa María: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstreams/d194e862-4f95-446a-a60f-f562e273e904/download>

Verstraete J, Stove C. (2021). Volumetric absorptive microsampling (VAMS) as a reliable tool to assess thiamine status in dried blood microsamples: a comparative study. *Am J Clin Nutr*. 2021 Sep 1;114(3):1200-1207. doi: 10.1093/ajcn/nqab146. PMID: 34020458. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020458/>

Vincenti F, Montesano C, Cellucci L, Gregori A, Fanti F, Compagnone D, Curini R, Sergi M. (2019). Combination of pressurized liquid extraction with dispersive liquid liquid micro extraction for the determination of sixty drugs of abuse in hair. *J Chromatogr A*. 2019 Nov 8;1605:360348. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315812/>

Wayant C, P. M. (2019). Evaluation of Reproducible Research Practices in Oncology Systematic Reviews With Meta-analyses Referenced by National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *JAMA Oncol*.

Zhu, B., Meng, L., et al. (2021). Simultaneous determination of 10 new psychoactive piperazine derivatives in urine using ultrasound-assisted low-density solvent dispersive liquid-liquid microextraction

combined with gas chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Forensic Sciences*, 66(2), 748–757 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1556-4029.14624>