



**Somos calidad,  
somos USC**

**Identificación y cuantificación de fentanilo y sus análogos mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución en muestras forenses:  
Una revisión sistemática**

**Autor**

**Luisa Fernanda Ceron Jimenez**

**Título por el que opta  
Químico farmacéutico**

**Director**

**Dennis Mauricio Ocampo**

**Grupo de Investigación**

**GIEMA Grupo de Investigación en Electroquímica y Medio Ambiente / QUIBIO Grupo de Investigación en Química y Biotecnología**

**Línea de Investigación**

**Alimentos y fármacos / Desarrollo tecnológicos y biotecnológicos**

**Facultad de Ciencias Básicas**

**Química farmacéutica**

**Universidad Santiago de Cali**

**Santiago de Cali - Colombia**

**2026**

## IMPACTOS

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

<b>IMPACTO</b>	<b>PRODUCTO</b>	<b>BENEFICIARIO(S)</b>
<b>Económico</b>	Posible desarrollo de nuevos enfoques de análisis de matrices biológicas de interés forense	Peritos y demás investigadores relacionados con análisis de muestras biológicas para identificación de sustancias psicoactivas
<b>Responsabilidad social</b>	Sistematizar métodos analíticos avanzados para la identificación en matrices forenses	Apoyo en decisiones judiciales y sanitarias basadas en evidencia científica
<b>Científico</b>	Síntesis crítica y actualizada del conocimiento con relación al uso de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución, en el análisis de fentanilo y sus análogos	Comunidad científica, investigadores criminales y forenses
<b>Indicadores de Gestión</b>	N/A	N/A
<b>Tecnológico</b>	Optimización de tecnología de última generación en laboratorios forenses o clínicos	Investigadores forenses, área de la salud, favoreciendo toma de decisiones.
<b>Técnico</b>	Análisis de diferentes matrices biológicas y alternativas, permitiendo orientar a los profesionales según contexto forense	Peritos y comunidad científica brindando confiabilidad en los resultados y la estandarización de procedimientos
<b>Ambiental</b>	N/A	N/A
<b>Social</b>	Fortalecimiento de los sistemas de justicia, mejorando la identificación y cuantificación de fentanilo y sus análogos.	Instituciones de justicia, personal relacionado a la salud pública y decisiones relacionadas a la justicia.
<b>Cultural</b>	N/A	N/A

# IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE FENTANILO Y SUS ANÁLOGOS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN EN MUESTRAS FORENSES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Luisa Fernanda Ceron Jimenez<sup>1</sup> ([luisa.ceron02@usc.edu.co](mailto:luisa.ceron02@usc.edu.co))

<sup>1</sup>Diplomado Química Forense, Programa de Química farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

## RESUMEN

El fentanilo y sus análogos representan un reto analítico importante en la toxicología forense debido a su alta potencia y a la constante aparición de nuevas sustancias. Esta monografía tuvo como objetivo analizar la literatura científica sobre la identificación y cuantificación de estos opioides sintéticos mediante la cromatografía líquida acoplada a la espectrofotometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) en muestras forenses. La metodología se basó en una revisión sistemática de la literatura siguiendo los lineamientos PRISMA, lo que permitió comparar técnicas analíticas, matrices biológicas y capacidades metodológicas reportadas. Los resultados evidencian que, aunque las metodologías como LC-MS/MS presentan alta sensibilidad para compuestos conocidos, LC-HRMS brinda ventajas significativas para la detección de análogos emergentes mediante enfoques no dirigidos y análisis retrospectivos. Por último, LC-HRMS es una herramienta complementaria y fundamental para fortalecer el análisis forense de fentanilo y sus análogos.

**Palabras clave:** Análogos; espectrometría; fentanilo

Deben ser entre tres y cinco palabras ordenadas alfabéticamente, que describan tópicos significativos del artículo. Tenga en cuenta que las palabras clave serán insumo para que su artículo sea identificado con facilidad por los buscadores de las bases de datos. No deben ser iguales a las palabras que contenga el título

## INGLÉS IDENTIFICATION AND QUANTIFICATION OF FENTANYL AND ITS ANALOGUES BY LIQUID CHROMATOGRAPHY COUPLED TO HIGH-RESOLUTION MASS SPECTROMETRY IN FORENSIC SAMPLES: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

Fentanyl and its analogues pose a major analytical challenge in forensic toxicology due to their high potency and the constant emergence of new substances. This monograph aimed to analyze the scientific literature on the identification and quantification of these synthetic opioids by liquid chromatography coupled with high resolution mass spectrophotometry (LC-HRMS) in

forensic samples. The methodology was based on a systematic review of the literature following the PRISMA guidelines, which made it possible to compare analytical techniques, biological matrices and reported methodological capabilities. The results show that, although methodologies such as LC-MS/MS present high sensitivity for known compounds, LC-HRMS provides significant advantages for the detection of emerging analogues through non-directed approaches and retrospective analysis. Finally, LC-HRMS is a complementary and fundamental tool to strengthen the forensic analysis of fentanyl and its analogues.

**Keywords:** *analogues; fentanyl; spectrometry*

## HIGHLIGHTS

1. La LC-HRMS demostró una mayor capacidad para la identificación de análogos emergentes de fentanilo, puesto que supera los métodos tradicionales.
2. La combinación de LC-HRMS y LC-MS/MS son una estrategia efectiva para el análisis forense del fentanilo y sus análogos, en el cual se equilibran sensibilidad, especificidad y capacidad exploratoria.
3. Se destaca que LC-HRMS ha sido aplicada en diferentes matrices forenses, lo cual amplía las posibilidades de detección en diferentes escenarios post mortem, lo cual permite abordar casos en los que las muestras se encuentren degradadas, tengan bajo volumen de muestra obteniendo resultados satisfactorios.

## 1. INTRODUCCIÓN

El fentanilo es un potente agonista sintético opioide de receptores MU de alta potencia, desarrollado inicialmente con fines terapéuticos para el manejo del dolor severo, se emplea para tratar el dolor crónico por cáncer o en anestesia (Centers for Disease Control and Prevention, 2024). Sin embargo, en las últimas décadas su uso ilícito se ha incrementado de manera alarmante, por lo cual se ha convertido en uno de los principales responsables de intoxicaciones y muertes por sobredosis a nivel mundial, su efecto es alrededor de 50 a 150 veces mayores que la morfina, tiene una alta liposolubilidad, por lo tanto, es capaz de atravesar las membranas celulares y la barrera hematoencefálica (Centers for Disease Control and Prevention, 2025). Además, sus propiedades farmacológicas han convertido al fentanilo en el fármaco de elección para el tratamiento del dolor intenso, (Natural Institute on Drug Abuse, 2024) esto ha favorecido la aparición de diferentes análogos estructurales, como el acetilfentanilo, el carfentanilo, sufentanilo, alfentanilo entre otros derivados, de los cuales la gran mayoría presentan toxicidades mayores que el mismo fentanilo (United Nations Office on Drugs, 2024).

Diferentes reportes epidemiológicos aseguran el aumento sostenido del consumo de dichas sustancias, específicamente en Norte América y Europa, con una tendencia creciente en América Latina, por lo cual representa un desafío para la salud pública y los sistemas de justicia. Algunos de los efectos del fentanilo y los análogos son: depresión respiratoria, sedación profunda, pérdida de conciencia, la muerte, la cual puede ser provocada incluso a concentraciones muy bajas, por lo cual se incrementa el riesgo para las personas que lo consumen como para el personal de primera respuesta y analistas forenses (Rauf et al. 2021).

Desde el punto de vista forense, la identificación y cuantificación del fentanilo y sus análogos presentan desafíos muy importantes debido a la gran potencia a bajas concentraciones en las que suelen encontrarse y la complejidad de las matrices en las que se deben analizar (European Union Drugs Agency, June 27, 2025). Este tipo de sustancias se pueden detectar en una amplia variedad de muestras forenses en las cuales se incluyen la sangre, orina, tejidos, cabello, fluidos postmortem, incautaciones de drogas y mezclas complejas que han sido tratadas con adulterantes. Además, la presencia de compuestos endógenos y exógenos, la degradación de los analitos, la variabilidad en los perfiles metabólicos y la constante aparición de nuevos análogos que pueden no estar incluidos en bibliotecas analíticas contribuyen a aumentar la dificultad de su detección confiable; asimismo, las concentraciones trazas a las que está presente exige emplear métodos altamente sensibles y selectivos, que sean capaces de diferenciar compuestos estructuralmente semejantes (Palmquist, K. B, 2023) (Rauf et al. (2021) (Repilado Álvarez et al., 2025).

Para abordar estas limitaciones, se han empleado diferentes técnicas analíticas instrumentales en el ámbito forense, dentro de los cuales se incluyen los métodos como los inmunoensayos que ofrecen rapidez y facilidad de uso, pero presentan limitaciones significativas con relación a la especificidad y la posibilidad de reacciones cruzadas. Por otro lado, la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC -MS) ha sido utilizada por su robustez y capacidad de identificación; sin embargo, requiere en muchos casos derivatización y no es ideal para compuestos termolábiles o altamente polares (Leary et al., 2023). Por otra parte, la

cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) ha adquirido relevancia gracias a su alta selectividad y sensibilidad, pero depende de estándares de referencia y transiciones previamente definidas, lo que puede ser un limitante para la detección de nuevos análogos no identificados (Bojarska, 2025).

Por lo tanto, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) se ha consolidado como una herramienta analítica de gran valor en el análisis forense de opioides sintéticos. (Bojarska, 2025) Esta técnica permite la determinación precisa de masas exactas, la elucidación estructural mediante patrones de fragmentación y la detección dirigida y no dirigida de compuestos, lo que resulta muy útil frente a la rápida evolución del mercado de drogas ilícitas. La alta resolución y la exactitud de masa facilitan la diferenciación de análogos isobáricos y la identificación de nuevas sustancias psicoactivas, incluso en ausencia de estándares de referencia, lo que convierte a la LC-HRMS en una técnica clave para estudios toxicológicos y de la química forense. (Rab, E, 2019) (Organization of American States, 2021)

Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión sistemática es analizar críticamente la literatura científica relacionada con la identificación y cuantificación de fentanilo y sus análogos mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución en muestras forenses, considerando las matrices analizadas, el desempeño analítico de la técnica, así como las ventajas y limitaciones, con el fin de evaluar su aplicabilidad y relevancia en el contexto forense actual.

## **2. METODOLOGÍA**

La presente revisión se elaboró conforme a la declaración PRISMA y consistió en una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre la identificación y cuantificación del fentanilo y sus análogos mediante cromatografía líquida acoplada a espectrofotometría de masas de alta resolución en muestras forenses publicados entre los años 2021 y 2025, consultando bases de datos reconocidas como: Science Direct y Elsevier. Se diseñó una estrategia de búsqueda con operadores booleanos AND/OR, priorizando términos vinculados con: fentanilo, nuevas sustancias psicoactivas, opioides sintéticos, fentanilo y sus análogos, con la cadena de base fue (Identification of fentanyl AND liquid chromatography coupled with spectrometry" "Fentanyl AND gc-ms spectrometry" "Fentanyl AND toxic" "Identification AND fentanyl" "espectrometría de masas AND fentanilo" "identificación de fentanilo AND cromatografía líquida" ). La evidencia recuperada se integró mediante un análisis cualitativo-descriptivo orientando a caracterizar los análogos del fentanilo, matrices biológicas de análisis y el uso de técnicas avanzadas para la identificación de nuevas sustancias psicoactivas, comparando resultados de diferentes matrices biológicas, con el propósito de ofrecer una claridad sobre la técnica empleada y como se realiza la identificación de nuevas sustancias psicoactivas en matrices biológicas de interés de análisis forense.

La metodología deberá mostrar cómo se realizará la búsqueda y que tipo de trabajos se incluirán en el documento. Debe dar reflejo del propósito, la meta, el alcance el objetivo del estudio a realizar

## **2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.**

Para garantizar la calidad y confiabilidad de los estudios seleccionados, se establecerán los siguientes criterios de inclusión y exclusión

### **2.1.1 Criterios de inclusión**

- Artículos científicos, revisiones sistemáticas y estudios experimentales con impacto científico publicados entre 2020 y 2025.
- Publicaciones en inglés o español.
- Estudios con resultados relevantes en la identificación y cuantificación del fentanilo y sus análogos empleando cromatografía líquida acoplada a espectrofotometría de masas empleada en matrices biológicas.

### **2.1.2 Criterios de exclusión**

- Artículos que no estén disponibles en texto completo con datos insuficientes.
- Artículos que no estén relacionados directamente con el objetivo principal.
- Publicaciones en idiomas diferentes a español y al inglés.
- Artículos que no evaluaran la cuantificación del fentanilo o sus análogos.

## **2.2 Criterios de extracción y análisis de la información**

La información se extrajo y se organizó en el programa de Microsoft Excel, en donde se tuvo en cuenta los siguientes aspectos de cada estudio:

- Autores y año de publicación
- Tipo de psicoactivo empleado
- Tipo de matriz biológica empleada
- Tipo de metodología empleada para la identificación y cuantificación

## **3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN**

Para la búsqueda se encontraron un total de 125 artículos empleando combinaciones de palabras claves aplicadas en cada una de las bases de datos consultadas, como se evidencia

en la figura 1. Se implementaron estrategias de búsqueda para eliminar artículos duplicados empleando el Software Excel en el cual se logró identificar que no se encontraban artículos duplicados, se emplearon palabras claves establecidas utilizando conectores boléanos, de la cual se obtuvo una búsqueda sólida empleando criterios de inclusión y exclusión a cada uno de los artículos para obtener datos más precisos de los cuales se obtuvo un resultado de 100 artículos, adicionalmente, se evaluaron los artículos que contenían textos completos y accesibles de los cuales se obtuvo un resultado de 86 artículos donde se realizó la lectura del texto completo, resumen, metodología y conclusiones, donde se obtuvo un total de 35 artículos que cumplen con los criterios planteados para realizar el análisis y resultados de la revisión sistemática. (Ver figura 1).



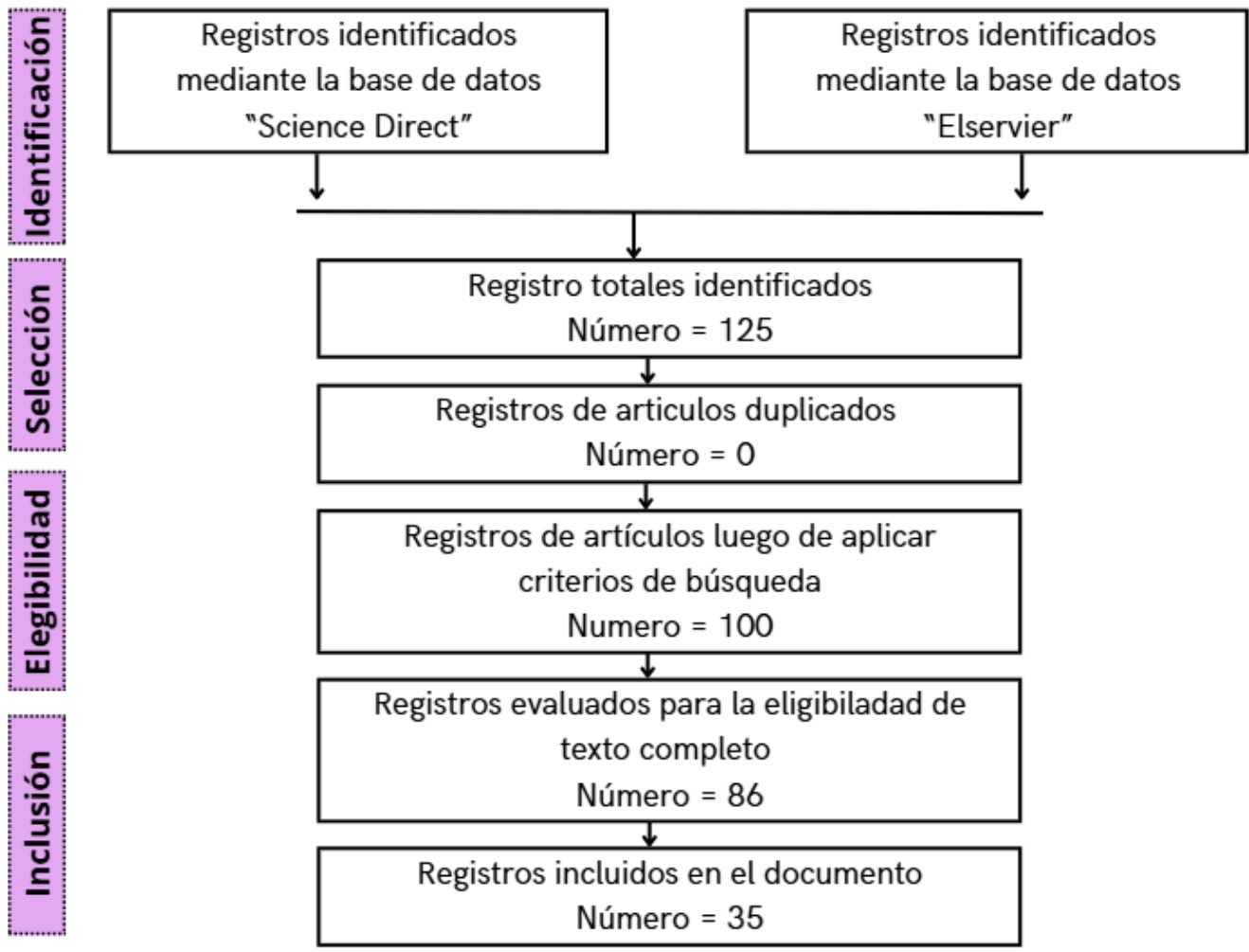


Figura 1. Diagrama PRISMA.

La necesidad de identificar y fortalecer la identificación y cuantificación de fentanilo y sus análogos en el ámbito forense, esto debido a la creciente aparición de opioides sintéticos altamente potentes y las limitaciones que presentan los métodos analíticos tradicionales frente a estas nuevas sustancias. Esta revisión sistemática se basa en el uso de la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) empleándose como metodología clave para la identificación de compuestos nuevos, metabolitos y análogos estructuralmente similares. Además, se realizó una evolución del desempeño y aplicabilidad de LC-HRMS considerando las matrices biológicas evaluadas como: sangre, orina, fluido oral, cabello y nuevas matrices alternativas que pueden ser de gran apoyo para análisis forenses en casos en los que sea de difícil acceso a las matrices conocidas.

Esta evolución se llevó a cabo mediante lineamientos previamente conocidos como el modelo PRISMA, el cual permitió la identificación, selección y el análisis de estudios científicos publicado en bases de datos reconocidas; los artículos incluidos fueron descritos en la Tabla 1, en la cual se realizó la organización de información relevante como: autores, año de publicación, matriz y sustancia empleada, metodología, resultados, ventajas y desventajas y límites. Lo cual facilitó el análisis de manera integrada del conocimiento que se tiene actualmente del análisis forense de opioides sintéticos y resaltar el papel de LC-HRMS como técnica que ayuda a la identificación de nuevas sustancias psicoactivas y potentes análogos.

Tabla 1. Comparación de características del fentanilo y sus análogos.

Autor	Año	Sustancia	Mecanismo	Resultado	Ventajas	Desventajas	Limite
Li, Z.-M.; Lee, S.; Kannan, K	2025	Fentanilo y norfentanilo, junto con otros opioides (carfentanilo, acetilfentanilo, fluorofentanilo, metonitazeno, entre otros), estimulantes, benzodiazepinas, xylazina, gabapentina, cannabinoides y nuevas sustancias psicoactivas (total: 67)	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) con ionización por electrospray en modo positivo. Las muestras de orina humana fueron sometidas a desconjugación	El método permitió la detección simultánea y cuantificación confiable de opioides potentes, incluido el fentanilo y varios de sus análogos, en orina de 200 pacientes con sobredosis no fatal. Fentanilo y norfentanilo se detectaron en el 84 % y 81 % de las muestras,	Alta sensibilidad y selectividad para opioides potentes presentes a concentraciones de trazas. Capacidad para analizar múltiples clases de drogas en una sola corrida analítica. Mejora significativa de la detección	Requiere instrumentación especializada y personal altamente capacitado. Algunos analitos presentan efectos de matriz moderados a altos cuando no se dispone de estándares isotópicos específicos. El método se basa en LC-MS/MS dirigido, lo que limita la	Los límites de cuantificación (LOQ) se situaron mayoritariamente por debajo de <b>1 ng/mL</b> para la mayoría de los analitos. En el caso del fentanilo y norfentanilo, el LOQ fue de <b>0,3 ng/mL</b> ,

		<p>compuestos y metabolitos)</p>	<p>ón enzimática con <math>\beta</math>-glucuronidasa, seguida de un enfoque de preparación tipo dilute-and-shoot. La cuantificación se realizó mediante estándares internos isotópicamente marcados y curvas de calibración en matriz.</p>	<p>respectivamente. La desconjugación enzimática incrementó significativamente las frecuencias de detección y las concentraciones medidas, evitando falsos negativos en compuestos excretados mayoritariamente como glucurónidos. Los resultados evidenciaron un patrón claro de <b>policonsumo</b>, con correlaciones positivas entre opioides y xylazina.</p>	<p>mediante desconjugación enzimática. Aplicabilidad directa a muestras forenses reales de sobredosis.</p>	<p>identificación retrospectiva de nuevos análogos no incluidos inicialmente en el panel.</p>	<p>demostrando alta sensibilidad analítica.</p>
--	--	----------------------------------	---	---	--	---	---

<p>Vollmer, A. C.; Wagmann, L.; Weber, A. A.; Meyer, M. R.</p>	<p>2025</p>	<p>29 drogas de abuso y metabolitos en fluido oral, incluyendo <b>fentanilo</b>, buprenorfina, norbuprenorfina, metadona, EDDP, morfina, codeína, 6-MAM, cocaína, benzoylecgonina, anfetaminas, MDMA, metanfetamina, benzodiacepinas, ketamina, LSD, tramadol, oxicodona, tilidina, así como cannabinoides (THC y THC-COOH).</p>	<p>Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución en tándem (<b>LC-HRMS/MS</b>) con analizador <b>Orbitrap Exploris 120</b> y fuente ESI. Se compararon dos configuraciones cromatográficas:</p> <p>Flujo analítico: columna C18 (2.1 mm ID), 250–500 µL/min, volumen de inyección 5 µL.</p> <p>Microflujo: columna C18 (1.0 mm ID), 100 µL/min,</p>	<p>Ambos enfoques permitieron la detección cualitativa confiable de las 29 sustancias en fluido oral. El sistema de <b>microflujo LC-Orbitrap</b> mostró picos más estrechos, mayor sensibilidad global y una mayor tasa de detección en muestras reales, destacándose la detección de <b>norbuprenorfina únicamente con microflujo</b>. Los límites de identificación se situaron entre <b>0.2 y 25 ng/mL</b>, dependiendo del analito. El método demostró aplicabilidad en contextos clínicos y forenses, incluyendo programas de conducción bajo</p>	<p>Mayor sensibilidad del microflujo LC frente al flujo analítico, pese al menor volumen de inyección. Reducción significativa del consumo de solventes y mayor sostenibilidad analítica. Mejor forma de pico y menor ensanchamiento cromatográfico. Adecuada capacidad para análisis multianalito en matrices complejas como el fluido oral. Alta especificidad gracias al uso de espectrometría de masas de</p>	<p>Recuperaciones bajas para algunos compuestos, especialmente cannabinoides. Presencia de efectos de matriz (ion supresión/enhancement), aunque reproducibles. Requiere instrumentación avanzada y disponibilidad de columnas específicas para microflujo.</p>	<p>Las bajas recuperaciones para algunos compuestos limitan la cantidad de corridas y análisis que se pueden realizar a la muestra o evidencia que se tenga, por lo cual en el ámbito forense se convierte en un limitante.</p>
--	-------------	--	---	---	---	---	---

			volumen de inyección 1 $\mu$ L. La identificación se basó en masa exacta en full scan, espectros MS <sup>2</sup> y tiempo de retención.	la influencia de drogas.	alta resolución (Orbitrap).		
Vivares, S.; Abbara, C.; Jousset, N.; Ferec, S.; Malbrancque, S.; Briet, M.; Drevin, G.	2025	78 xenobióticos pertenecientes a múltiples clases farmacológicas, incluyendo <b>opioides y analgésicos</b> (morfina, codeína, tramadol, buprenorfina, metadona, EDDP), <b>benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos, estimulantes y compuestos relacionados</b>	Cribado toxicológico no dirigido mediante <b>cromatografía a líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS)</b> utilizando un analizador <b>QqTOF (Sciex X500R)</b> con ionización por electrospray en modos positivo y	Se analizaron 64 casos de autopsia, identificándose un total de 78 xenobióticos. El músculo psoas mostró una alta concordancia cualitativa con la sangre femoral y cardíaca. La concordancia global entre músculo psoas y sangre femoral presentó un OR = 0.79 (IC 95 %: 0.69–0.91), mientras que la concordancia con sangre cardíaca	El músculo psoas demostró ser una matriz alternativa confiable para el cribado toxicológico post mortem cuando la sangre no está disponible o está degradada Su localización anatómica profunda lo hace menos susceptible a la	El estudio se limitó a un <b>enfoque cualitativo</b> , sin evaluación cuantitativa de concentraciones. Número reducido de casos para ciertos compuestos, lo que limita la extrapolación de resultados molécula-específicos. Variabilidad interindividual y post mortem que puede afectar la detectabilidad de algunos analitos.	El estudio no establece límites de detección cuantitativos específicos; el <b>límite práctico de detección</b> se definió como la concentración mínima en la cual se cumplían simultáneamente los criterios de identificación (masa exacta, patrón

		<p><b>con cocaína.</b> No se detectaron casos positivos de fentanilo en la cohorte analizada, aunque se discute su relevancia forense.</p>	<p>negativo. Las muestras de músculo psoas fueron homogenizadas y sometidas a extracción líquido-líquido en medio básico, mientras que la sangre femoral y cardíaca fue procesada mediante precipitación proteica. La identificación se basó en masa exacta (<math>\leq 2</math> ppm), patrón isotópico, tiempo de retención y coincidencia espectral MS/MS.</p>	<p>fue de OR = 0.80 (IC 95 %: 0.72–0.88). Para clases de fármacos frecuentemente implicadas en muertes por intoxicación (opioides, benzodiazepinas y estimulantes), la concordancia se mantuvo elevada. No se registraron casos en los que una sustancia se detectara únicamente en músculo sin estar presente en sangre.</p>	<p>redistribución post mortem y a procesos de degradación. El uso de LC-HRMS permitió un cribado amplio y no dirigido, con alta especificidad y robustez analítica.</p>		<p>isotópico, tiempo de retención y MS/MS), siguiendo las recomendaciones de SWGTOX.</p>
Al-Asmari, A. I.	2025	Sustancias psicoactivas tradicionales y emergentes, incluyendo	Artículo de revisión crítica que analiza métodos de	los programas de pruebas de drogas laborales, especialmente frente a la rápida	Revisión de alto valor de la LC-HRMS para el cribado no	La LC-HRMS requiere instrumentación costosa, personal altamente	Al tratarse de una <b>revisión</b> , no se establece un límite de

	<p><b>opioides (fentanilo y análogos),</b> estimulantes (anfetaminas, catinonas sintéticas), benzodiazepinas, cannabinoides sintéticos, alucinógenos y <b>nuevas sustancias psicoactivas (NPS)</b> en general.</p>	<p>prueba de drogas en el lugar de trabajo (WDT), incluyendo: Inmunoensayos (EMIT, CEDIA, ELISA, biochip arrays, tiras reactivas de fentanilo) Espectrometría de masas de baja resolución (GC-MS, LC-MS/MS dirigidos) Espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS y GC-HRMS) con enfoques dirigidos y no dirigidos Se discuten diferentes matrices biológicas: orina (matriz estándar),</p>	<p>aparición de NPS y opioides sintéticos como los análogos del fentanilo. Se concluye que los inmunoensayos presentan problemas de sensibilidad, especificidad y reactividad cruzada, mientras que los métodos dirigidos por LC-MS/MS pueden fallar ante sustancias no incluidas en los paneles. En contraste, las técnicas <b>no dirigidas basadas en HRMS</b> permiten una detección más amplia y flexible de drogas conocidas y desconocidas, mejorando la capacidad de identificación y vigilancia toxicológica.</p>	<p>dirigido de drogas emergentes. Permite la detección retrospectiva de nuevas sustancias mediante reanálisis de datos. Mayor especificidad analítica frente a inmunoensayos. Posibilidad de aplicar múltiples matrices biológicas para reducir adulteración y falsos negativos. Proporciona una visión integral de avances, limitaciones y tendencias futuras.</p>	<p>capacitado y bibliotecas espectrales actualizadas. Falta de estandarización y validación armonizada para el uso rutinario de HRMS en WDT. Retraso contante entre la aparición de nuevas NPS y su inclusión en métodos analíticos validados.</p>	<p>detección único. No obstante, el artículo recopila estudios donde los <b>LOD para fentanilo y análogos</b> mediante inmunoensayos y LC-MS se sitúan típicamente en el rango de <b>0.1–10 ng/mL</b>, mientras que los métodos basados en <b>LC-HRMS</b> permiten la detección a niveles traza comparables o inferiores, dependiendo de la matriz y el analito.</p>
--	--	---	---	---	--	--

			sangre, cabello y fluido oral.				
De Oliveira, C. D.; Maldaner, A. O.; Zacca, J. J.; Maldaner, L. C.; Pinho, P. G.; de Carvalho, D. G.; Costa, J. L.	2025	Drogas de abuso clásicas y emergentes y contaminantes en muestras de cabello, incluyendo opioides (fentanilo y análogos), cocaína y metabolitos, anfetaminas y derivados, benzodiazepinas, cannabinoides, ketamina, xylazina y diversos adulterantes y contaminantes asociados al mercado ilícito.	Cribado toxicológico amplio mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) utilizando un analizador Orbitrap, con ionización por electrospray en modo positivo. Las muestras de cabello (>900) fueron lavadas, pulverizadas y sometidas a extracción con solventes orgánicos, seguida de análisis HRMS en modo full	El estudio analizó más de <b>900 muestras de cabello</b> de individuos bajo programas de vigilancia de drogas en Brasil, detectándose una alta prevalencia de cocaína y sus metabolitos, junto con una <b>presencia creciente de opioides sintéticos</b> , incluido fentanilo, así como contaminantes no declarados. El enfoque LC-HRMS permitió identificar simultáneamente drogas consumidas y sustancias contaminantes, evidenciando patrones complejos de exposición	El cabello se confirma como una matriz idónea para evaluar consumo crónico y exposición repetida. La LC-HRMS no dirigida permitió detectar drogas conocidas, NPS y contaminantes inesperados. Alta especificidad gracias a la masa exacta y a la confirmación MS/MS. Posibilidad de análisis retrospectivo cuando aparecen nuevas sustancias. Elevada	No permite establecer con precisión la dosis consumida ni el momento exacto de ingestión. Riesgo de contaminación externa, aunque mitigado mediante protocolos de lavado. Variabilidad interindividual en la incorporación de drogas al cabello.	El estudio no reporta un LOD único para todos los compuestos; sin embargo, el enfoque LC-HRMS permitió la detección de analitos a <b>niveles traza (pg/mg-ng/mg de cabello)</b> , adecuados para el cribado toxicológico de drogas potentes como el fentanilo y sus análogos.



			<p>scan y adquisición MS/MS dependiente de datos. La identificación se basó en masa exacta, patrón isotópico, tiempo de retención y comparación con bibliotecas espectrales.</p>	<p>crónica y policonsumo que no siempre se detectan mediante métodos dirigidos.</p>	<p>aplicabilidad en programas de vigilancia y contextos forenses y epidemiológicos.</p>	
--	--	--	--	---	---	--

<p>Chen, P.-C.; Zhang, W.-Z.; Chen, W.-R.; Jair, Y.-C.; Wu, Y.-H.; Liu, Y.-H.; Chen, P.-Z.; Chen, L.-Y.; Chen, P.-S.</p>	<p>2022</p>	<p>Drogas de abuso clásicas y metabolitos (10 drogas + 2 metabolitos) — aunque la publicación no especifica fentanilo en el título o resumen, el enfoque está en múltiples sustancias de abuso relevantes en toxicología forense.</p>	<p>Un <b>sistema integrado microfluídico de alta presión</b> (fabricado por impresión 3D y empaquetado con partículas) acoplado a un sistema <b>LC-MS convencional</b> para análisis de drogas de abuso en orina. El chip microfluídico soporta hasta ~134 bar y se conecta a LC-MS con gradientes convencionales. La separación cromatográfica ocurre dentro del microchip, que está empacado con</p>	<p>El sistema acoplado permitió el análisis de <b>12 compuestos</b> (10 drogas y 2 metabolitos) con buen desempeño cromatográfico y reproducibilidad. Los tiempos de retención fueron consistentes (&lt;2 % de variación) y la respuesta fue lineal con coeficiente de determinación (<math>R^2</math>) &gt; 0.991. Los límites de detección estuvieron entre <b>2 y 20 ng/mL en orina humana</b> para los analitos evaluados.</p>	<p>Permite separación cromatográfica integrada directamente con LC-MS. Buena repetibilidad y estabilidad del sistema a lo largo de 45 h de operación continua. Límites de detección en el rango bajo de ng/mL en orina. Reduce el tamaño y complejidad del sistema comparado con LC tradicional separada.</p>	<p>El enfoque no utiliza espectrometría de masas de alta resolución, sino LC-MS convencional, lo que limita la identificación no dirigida de nuevos análogos. La microfluídica integrada puede requerir ajustes de método y reproducibilidad en otras matrices forenses distintas a la orina</p>	<p>2–20 ng/mL en orina humana para los compuestos evaluados, con buena linealidad y precisión instrumentales.</p>
--	-------------	---	--	--	---	--	---

			partículas fluorofenilpro pil				
--	--	--	-------------------------------------	--	--	--	--

<p>Per Ole M. Gundersen, Daniel Pasin, Lars Slørdal, Olav Spigset, Martin Josefsson</p>	<p>2024</p>	<p>Amplio panel de nuevas sustancias psicoactivas (NPS), incluyendo opioides sintéticos (como fentanilo y análogos), estimulantes, benzodiazepinas emergentes y otras drogas de abuso detectadas retrospectivamente en muestras post mortem analizadas entre 2014 y 2021</p>	<p>Cribado retrospectivo de datos utilizando cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (UHPLC-QTOF-MS) con adquisición de datos full scan y posterior reanálisis en datos archivados. La identificación se basa en masa exacta, patrones de fragmentación, tiempos de retención y uso de bases de datos espectrales como HighResNPS para nuevas sustancias.</p>	<p>La reanálisis retrospectivo permitió identificar una gran cantidad de NPS no reportadas inicialmente, incluido un aumento sostenido en la detección de opioides sintéticos a lo largo del período estudiado. El enfoque demostró que muchos compuestos emergentes pudieron haberse pasado por alto en análisis dirigidos estándar, y que el uso de datos archivados con HRMS ofrece una poderosa herramienta para descubrir tendencias emergentes en toxicología forense.</p>	<p>Permite la detección no dirigida y retrospectiva de sustancias no incluidas inicialmente en métodos dirigidos. Aumenta la cobertura analítica frente a métodos que dependen exclusivamente de paneles predefinidos de analitos. El uso de bases de datos espectrales colaborativas mejora la identificación de NPS novedosas. Proporciona información epidemiológica a retrospectiva útil para vigilancia forense y salud pública</p>	<p>Dependencia de <b>bibliotecas espectrales actualizadas</b> y de la calidad de datos archivados. La identificación retrospectiva puede verse limitada si los datos originales no se adquirieron con una configuración adecuada para HRMS. Posible variación en la sensibilidad de detección entre diferentes NPS debido a diferencias en respuesta ionizante. No siempre permite cuantificación altamente precisa retrospectiva sin estándares internos.</p>	<p>El artículo <b>no reporta límites específicos de detección cuantitativos</b> para cada compuesto, ya que el enfoque retrospectivo se centra en la identificación cualitativa de NPS a partir de datos archivados de alta resolución. Sin embargo, el método HRMS utilizado es generalmente capaz de detectar sustancias a niveles de trazas en matrices biológicas (típicamente en rangos de ng/mL o</p>
---	-------------	--	---	--	--	--	---

							inferiores, según estudios similares).
Flaminia Vincenti, Camilla Montesano, Simone Gobbi, Manuel Sergi, Roberta Curini y Dario Compagnone.	2021	Fentanilo, 23 análogos estructurales y sus metabolitos en orina.	Parallel Artificial Liquid Membrane Extraction (extracción paralela por membrana líquida artificial, PALME) para la preparación de muestras, seguido de cromatografía a líquida acoplada a	El método desarrollado permitió la cuantificación simultánea de fentanilo, sus análogos y metabolitos en muestras de orina con buenos parámetros analíticos, linealidad y precisión, demostrando que PALME es una estrategia eficiente de	Alta eficiencia de extracción y limpieza de matriz, reduciendo interferentes y efectos de matriz. Permite análisis multianálisis de opioides sintéticos en una sola corrida. Mejora la sensibilidad y reproducibilidad	El método no emplea espectrometría de masas de <b>alta resolución (HRMS)</b> , sino <b>LC-MS/MS dirigido</b> , lo que limita la detección no dirigida de análogos emergentes no incluidos en el panel. La validación del método puede ser específica para la matriz de orina y	El estudio reporta <b>límites de detección y cuantificación</b> en el rango típico de métodos LC-MS/MS dirigidos para drogas de abuso (generalmente en <i>ng/mL</i> ). Aunque el resumen no especifica valores

			<p>espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). El método está diseñado para extracción microescalada y limpieza eficaz de orina, mejorando sensibilidad y selectividad para múltiples opiáceos sintéticos.</p>	<p>preparación de muestras para este tipo de compuestos.</p>	<p>d del análisis LC-MS/MS en orina. Utiliza una técnica de extracción microescala compatible con análisis de alto rendimiento.</p>	<p>no directamente trasladable a matrices más complejas (como sangre o tejidos).</p>	<p>exactos, métodos comparables con PALME + LC-MS/MS alcanzan sensibilidad en rangos de <b>bajos ng/mL</b> en orina.</p>
<p>Ahmed I. Al-Asmari</p>	<p>2020</p>	<p>60 fármacos y metabolitos de uso forense frecuentes, incluidos opioides, estimulantes, benzodiazepinas y otros xenobióticos relevantes en toxicología postmorte</p>	<p>Desarrollo y validación de un método multianalito basado en <b>cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)</b> para detección simultánea</p>	<p>El método mostró buena linealidad (<math>R^2 &gt; 0.99</math>) para los 60 compuestos, con aplicación rutinaria en más de 1 000 muestras de sangre postmortem. Aproximadamente <b>45 % de los casos</b> resultaron positivos para al menos uno de los</p>	<p>Permite la detección simultánea de múltiples analitos relevantes en toxicología forense. Buena precisión y exactitud dentro de criterios aceptados de validación. Alta</p>	<p>El método utiliza <b>LC-MS/MS dirigido</b>, lo que limita la capacidad de detectar compuestos no incluidos en el panel de 60 analitos. No emplea espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), por lo que no permite identificación no</p>	<p>Recuperaciones analíticas de matriz (tras corrección): 76–100 %. Precisión intra-ensayo: 0.7–10.3 %; inter-ensayo: 0.6–9.0 %.</p>

			en <b>sangre postmortem</b> .	analitos de interés.	aplicabilidad en análisis rutinario de casos reales. Cobertura amplia de drogas y metabolitos comunes en autopsias.	dirigida de sustancias emergentes.	
Ana M. Ares-Fuentes, Rosa A. Lorenzo, Purificación Fernández, Ana M. Fernández, Kenneth G. Furton, Abuzar Kabir y Antonia M. Carro.	2022	Fentanilo y 11 análogos sintéticos de opioides en muestras de fluido oral (oral fluid).	Desarrollo y validación de un método basado en <b>extracción por fase sorbente en tela (Fabric Phase Sorptive Extraction, FPSE)</b> , con desorción en <b>acetato de etilo</b> , seguido de análisis mediante <b>gas cromatografía a-espectrometría de masas (GC-MS)</b>	El método permitió la <b>detección y cuantificación simultánea de 11 análogos de fentanilo</b> en fluido oral con buenos parámetros analíticos (precisión, exactitud y recuperación). Los resultados muestran que el procedimiento tiene <b>alto potencial para análisis forense en fluidos orales</b> , incluso en escenarios de análisis fuera del	FPSE proporciona una limpieza eficaz de la muestra y alta recuperación de analitos. Útil para múltiples análogos de fentanilo en una única corrida analítica. Buen rango de precisión e exactitud dentro de criterios aceptados. Puede emplearse en análisis de campo o	El método no utiliza LC-HRMS, por lo que no puede hacer identificación no dirigida de compuestos nuevos o inesperados fuera del panel de 11 analitos. El uso de GC-MS y FPSE puede limitar la aplicabilidad a compuestos termolábiles o con poca respuesta por GC. Límite de detección y cuantificación más alto que métodos basados en	Intra-día e inter-día precisiones estuvieron dentro de 8.2 % y 8.6 %, respectivamente, y los valores de recuperación absoluta oscilaron entre 94.5 % y 109.1 %.

				laboratorio, como controles de tráfico, donde los paneles de detección convencionales pueden fallar.	forense cuando se carece de equipos de cribado rápidos convencionales.	espectrometría de masas de alta resolución o LC-MS/MS.	
Ilan Geerlof-Vidavsky, Maurie Balch, Matthew Stark, Diem Ngo, Connie Gryniewicz-Ruzicka	2024	Un panel de 27 opioides, incluyendo fármacos y compuestos relacionados con análisis forense/farmacéutico en formas de ingrediente farmacéutico activo (API) y productos terminados (aunque no se especifica en el resumen si incluye análogos específicos de fentanilo, se entiende que el panel abarca opioides relevantes).	Desarrollo y validación de un ensayo multianalito mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-HRMS) para la detección y cuantificación simultánea de múltiples opioides en productos farmacéuticos y sustancias activas.	El método multianalito permitió la detección y cuantificación efectiva de los 27 opioides analizados en matrices farmacéuticas. La alta resolución de masa facilita la separación y la identificación precisa de compuestos estructuralmente similares, con resultados reproducibles para diferentes niveles de concentración en productos y APIs.	Uso de HRMS que permite alta selectividad y precisión en la masa medida, especialmente útil en paneles amplios de analitos con masa similar. Integración multianalito que reduce el tiempo de análisis y recursos respecto a métodos monocompuesto. Elevada capacidad de separación y confirmación de opioides aun en matrices complejas de	Aunque emplea HRMS, el enfoque está centrado en productos farmacéuticos y API, no directamente en matrices forenses biológicas como sangre, orina o tejidos, lo que limita su aplicabilidad directa en toxicología forense tradicional. Requiere instrumentación costosa y personal entrenado en HPLC-HRMS para interpretación de datos.	el uso de HPLC-HRMS en paneles multianalito típicamente permite detecciones en rangos de trazas (ng/mL o µg/kg) en sistemas con buena resolución de masa, aunque esos valores exactos dependerán de la matriz y configuración específica



					productos farmacéuticos.		
Xu, L.; Wang, Y.; Wu, D.; Sun, F.; Di, B.; Xu, H.; Song, M.; Lu, Y.; Hang, T	2021	Sustancias relacionadas con fentanilo, incluidos fentanilo clásico, sufentanil, alfentanil, degradantes y sustancias relacionadas con el proceso de fabricación; en total 39 compuestos detectados o investigados.	Uso de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (UHPLC-QTOF-MS) para identificar degradantes, y UHPLC-MS/MS validado para el cribado cuantitativo en muestras ambientales. El análisis se realizó en muestras de	En experimentos de laboratorio bajo distintas condiciones (pH, luz, temperatura, oxígeno) se identificaron 12 degradantes principales de sufentanil y alfentanil con UHPLC-QTOF-MS. Asimismo, en 120 muestras de aguas residuales urbanas, se detectaron fentanilo, sufentanil, alfentanil, 7 degradantes y 6 sustancias relacionadas con	Permite la detección cualitativa y cuantitativa de múltiples derivados de fentanilo y sustancias relacionadas en matrices ambientales complejas. La combinación de QTOF-MS y MS/MS facilita identificar degradantes imprevistos, así como compuestos esperados.	Si bien se utilizan técnicas avanzadas de MS, el uso de MS/MS para cuantificación puede requerir estándares específicos para algunos análogos no disponibles comercialmente. La variabilidad de condiciones ambientales y de tratamiento puede afectar la estabilidad y recuperación de algunos analitos.	el uso de métodos UHPLC-MS/MS combinado con cribado con QTOF permite alcanzar sensibilidades en rangos de trazas en matrices ambientales, lo que es adecuado para la vigilancia de compuestos a niveles bajos en agua residual.

			<p>agua residual de plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas recogidas en múltiples ciudades del este de China</p>	<p>la fabricación. Estos resultados son útiles para monitorear la presencia y abuso, así como la polución ligada a la fabricación o uso ilícito de sustancias relacionadas con fentanilos.</p>			
<p>Hsuan-Chieh Liao, Thomas J. Laha, Geoffrey S. Baird, Ka Keung Chan y Andrew N. Hoofnagle</p>	<p>2022</p>	<p>Varios opioides clínicos y de abuso, incluidos fentanilo y otros compuestos relacionados con opioides (morfina, oxicodona, codeína, norfentanyl, entre otros), en muestras de orina para cribado clínico.</p>	<p>Desarrollo y validación de un ensayo de segunda generación basado en cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) con estrategia “dilute-and-shoot” simplificada para cribado dirigido de opioides en orina.</p>	<p>El método modificado mejoró la separación cromatográfica y eliminó interferencias isobáricas. Se amplió el rango analítico mediante transiciones de masa alternativas y se establecieron nuevos parámetros de aseguramiento de calidad. La prueba aplicada a 204 muestras clínicas mostró una excelente correlación con métodos previos, con mayor sensibilidad,</p>	<p>Mayor sensibilidad y especificidad mediante optimización de gradiente cromatográfico o y transiciones de masa alternativas. Reducción de tiempo de ciclo e interferencias analíticas que permite mayor capacidad de análisis y menos revisiones cromatográficas.</p>	<p>El método es <b>dirigido y enfocado a LC-MS/MS clásico</b>, no HRMS, lo que limita la identificación no dirigida de nuevos análogos no incluidos. Aunque se reduce la carga de trabajo, sigue dependiendo de transiciones de masa específicas para cada analito, lo que puede dejar fuera compuestos emergentes.</p>	<p>la mejora en sensibilidad reportada sugiere que el método alcanza límites de detección comparables o superiores a los métodos tradicionales de LC-MS/MS para opioides en orina, típicamente en el rango de bajo ng/mL</p>

				rangos dinámicos ampliados y reducción de interferencias. El nuevo método duplicó la capacidad de pruebas y redujo el tiempo de análisis sin comprometer precisión.			
Rossella Barone, Guido Pelletti, Arianna Giorgetti, Susan Mohamed, Jennifer Paola Pascali, Sara Sablone, Francesco Introna y Susi Pelotti.	2024	Un panel amplio de <b>137 compuestos</b> incluyendo <b>127 nuevas sustancias psicoactivas (NPS) como</b> fenetilaminas, arilciclohexilaminas, opioides sintéticos (incluidos metabolitos), triptaminas, cannabinoides sintéticos, catinonas sintéticas, benzodiazepinas de diseño y <b>15 drogas de abuso clásicas</b>	Desarrollo y validación de un método multianálisis basado en ultracromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) para la identificación y cuantificación simultánea de 137 compuestos en muestras de cabello humano. La validación se realizó conforme a	El método fue validado exitosamente para <b>137 analitos</b> , con límites de cuantificación típicos de <b>4 pg/mg</b> para 129 compuestos, <b>10 pg/mg</b> para 6 y <b>40 pg/mg</b> para 2, mientras que 5 NPS no cumplieron criterios de validación por tener LLOQ demasiado altos (80 pg/mg). Aplicado a <b>22 muestras forenses reales de cabello</b> , 17	Permite la cuantificación simultánea de un panel extremadamente amplio de NPS y drogas clásicas en una sola corrida analítica. Buena sensibilidad, con límites de cuantificación en orden de picogramos por miligramo de cabello, adecuado para detectar exposición crónica. El uso de	Aunque muy amplio, el panel no cubre todos los NPS posibles y <b>5 compuestos no lograron validación</b> por LLOQ altos, lo que limita su utilidad cuantitativa en casos con bajas concentraciones. Requiere equipamiento sofisticado, personal entrenado y bibliotecas espectrales robustas para mantener precisión y selectividad.	Pequeños subconjuntos tuvieron <b>LOQ de 10 pg/mg o 40 pg/mg</b> , y 5 NPS tuvieron LOQ demasiado altos (80 pg/mg) no válidos para análisis forense. LOQ general: 4 pg/mg de cabello para la mayoría de los analitos.

			<p>las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), evaluando selectividad, linealidad, exactitud, precisión, límites de detección y cuantificación, efectos de matriz y recuperación.</p>	<p>resultaron positivas para drogas clásicas y 10 para NPS, detectándose sustancias como <b>ketamina/norketamina, 5-MMPA, ritalinic acid, metoxiacetilfentanilo, metilona y RCS-4</b> entre otras.</p>	<p>cabello como matriz permite evaluar policonsumo y patrones de abuso a largo plazo.</p>		
<p>Martín García-Alvarez, Antonio García-Cortés, Víctor Santín-Márquez, Ana Rosa Jiménez-Ramos, María-Ángeles Ríos-González, Víctor Polo-Díez</p>	<p>2021</p>	<p>Fentanilo, múltiples análogos de fentanilo (como carfentanilo, sufentanilo, alfentanilo, etc.) y otros opioides sintéticos relacionados, en <b>muestras de aguas residuales urbanas</b> recogidas en España</p>	<p>LC-MS/MS dirigido con adquisición en modo múltiple reaction monitoring (MRM) para cuantificación específica. LC-HRMS (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución — Orbitrap) con adquisición</p>	<p>El enfoque LC-MS/MS permitió la <b>cuantificación confiable</b> de fentanilo y varios análogos en las muestras de aguas residuales. La HRMS facilitó la detección adicional de compuestos relacionados que no estaban incluidos en el panel dirigido, incluyendo posibles metabolitos y subproductos.</p>	<p><b>LC-HRMS</b> permitió la identificación de compuestos no incluidos en los paneles dirigidos del LC-MS/MS, ampliando el espectro de detección. <b>La combinación de técnicas (dirigida + no dirigida) ofreció una visión más completa del</b></p>	<p>Los métodos basados en LC-MS/MS requieren <b>estándares específicos</b> para cuantificación precisa de analitos dirigidos. La HRMS no siempre ofrece cuantificación tan precisa o sensible como los métodos dirigidos sin calibración específica.</p>	<p>En combinación, LC-MS/MS alcanzó límites de detección típicos en el rango de ng/L para los opioides analizados. La HRMS permitió detectar trazas de compuestos adicionales no contemplados</p>

			full scan para identificación ampliada de compuestos conocidos y desconocidos	Se observaron tendencias temporales en las concentraciones de distintos opioides sintéticos en las aguas residuales analizadas.	<b>perfil de opioides presentes.</b>		inicialmente para el análisis dirigido, aunque con variación en sensibilidad según el analito.
Esteban, S	2022	Drogas ilícitas y nuevas sustancias psicoactivas (incluidos opioides sintéticos como posibles análogos del fentanilo) en <b>cabello humano</b> de mujeres en un programa de vigilancia; aunque no se especifica en el registro secundario, estos estudios suelen incluir <b>opioides, estimulantes, benzodiazepinas y NPS.</b>	<b>Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (UHPLC-HRMS)</b> para análisis de múltiples sustancias de abuso en muestras de cabello. La técnica permite adquisición de datos en <i>full scan</i> y confirmación por alta resolución, facilitando identificación tanto dirigidas	El método fue validado y aplicado a muestras de cabello humano recolectadas en un contexto de monitoreo de consumo de drogas; se detectaron múltiples compuestos psicoactivos y se evaluaron patrones de exposición en la población estudiada. El uso de HRMS permitió la identificación de varias sustancias con buena especificidad y sensibilidad.	Uso de HRMS para detección ampliada no dirigida y dirigida en una sola corrida. Capacidad para detectar numerosas clases de sustancias en una matriz compleja como el cabello. Alta sensibilidad y selectividad frente a métodos convencionales.	Dependencia de bibliotecas espectrales completas y actualizadas. El artículo en la fuente secundaria no detalla cuantificaciones específicas para cada compuesto, lo que limita la precisión de los detalles sin acceso al texto completo.	No se reporta explícitamente en el registro secundario, pero métodos UHPLC-HRMS para cabello típicamente alcanzan <b>niveles de picogramos por miligramo de cabello (pg/mg)</b> para muchos analitos.

			como no dirigidas.				
<p>Marchei, E.; Rotolo, M. C.; Mannocchi, G.; Capomassi, A.; Gómez-Ruiz, L.-M.; Acosta-López, A.; Ramos-Gutiérrez, R.-Y.; Varela-Busaka, M.-B.; Pichini, S.; García-Algar, Ó.</p>	<p>2022</p>	<p>Drogas lícitas e ilícitas, nuevas sustancias psicoactivas (NPS) y medicamentos, incluyendo fentanilo, análogos de fentanilo (acetilfentanilo, carfentanilo, furanyl-fentanilo, ocfentanilo, norfentanilo), otros opioides, estimulantes, benzodiacepinas, catinonas sintéticas, cannabinoides, triptaminas y fármacos de uso común.</p>	<p><b>Cabello humano</b> (9 cm representativos de todo el embarazo) de mujeres embarazadas mexicanas.</p>	<p><b>Ultra-High Performance Liquid Chromatography acoplada a Espectrometría de Masas de Alta Resolución (UHPLC-HRMS)</b> con analizador <b>Orbitrap Q Exactive Focus</b>, adquisición <i>full scan</i> (m/z 50–750) y <b>data-dependent MS/MS (ddMS<sup>2</sup>)</b> para identificación dirigida y no dirigida.</p>	<p>El método permitió el cribado cualitativo simultáneo de múltiples clases de sustancias en cabello con alta concordancia en muestras de control de calidad (≈93–100 %). En 100 muestras reales, el 29 % resultó positivo para una o más drogas de abuso. Se detectaron metanfetamina (20 %), cannabis (13 %), cocaína, heroína (6-</p>	<p>Capacidad de cribado amplio no dirigido en una sola corrida analítica. Alta selectividad y exactitud de masa (≤ 5 ppm), adecuada para NPS y análogos del fentanilo. Cabello como matriz permite evaluar exposición crónica y gestacional.</p>	<p>Sensibilidad limitada para <b>cannabinoides y etilglucurónido</b>, requiriendo técnicas complementarias (GC-MS). No se pudo realizar segmentación por trimestre por cantidad limitada de muestra.</p>

					MAM) y en un caso metadona, fentanilo y norfentanilo, evidenciando policonsumo y sub-declaración en entrevistas. El enfoque HRMS permitió detectar tanto sustancias declaradas como no declaradas		
Annagiulia Di Trana, Pietro Brunetti, Raffaele Giorgetti, Enrico Marinelli, Simona Zaami, Francesco Paolo Busardò y Jeremy Carlier.	2021	<b>Phenylfentanyl</b> , un análogo sintético de fentanilo.	El estudio <b>no analizó muestras biológicas humanas directamente</b> ; utilizó incubaciones <i>in vitro</i> con hepatocitos humanos para investigar el metabolismo de phenylfentanyl	Después de incubación con hepatocitos, se detectaron aproximadamente <b>90 000 características iniciales</b> en datos de HRMS. Se sugirió que phenylnorfentanyl es el principal biomarcador de consumo para phenylfentanyl.	Combina <b>predicción in silico con análisis experimental LC-HRMS/MS</b> , proporcionando una visión amplia de posibles metabolitos. Enfoque <b>targeted/untargeted</b> permite no solo confirmar metabolitos	No se aplicó a <b>muestras biológicas humanas reales</b> (solo <i>in vitro</i> ), por lo que la relevancia directa en casos forenses requiere validación adicional. Algunos metabolitos identificados pueden ser difíciles	El artículo se centró en <b>perfilado metabolómico y cribado</b> , y <b>no reporta LOD/LOQ cuantitativos específicos</b> para phenylfentanyl o sus metabolitos. Sin embargo, el uso de LC-HRMS/MS

					esperados, sino descubrir otros inesperados.		con alta resolución suele permitir la detección de metabolitos en niveles bajos cuando se valida adecuadamente.
Jan Langmaier, Jana Skopalová, Monika Zajacová, Cechová, Tereza Kahánková, Roman Jerga, Petr Barták, Zdeněk Samec, Tomáš Navrátil	2023	Fentanilo y algunos de sus análogos estructurales	<p><b>Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS)</b> para identificar productos de degradación tras tratamientos oxidativos.</p> <p><b>Este enfoque combina información electroquímica con análisis por MS para caracterizar cambios químicos de los opioides</b></p>	El uso de LC-MS en paralelo permitió identificar compuestos formados tras la degradación oxidativa, ofreciendo datos sobre rutas posibles de transformación de fentanilo y sus derivados. Este tipo de estudio es útil para comprender la estabilidad y degradación química de opioides sintéticos en diferentes condiciones, lo que puede tener implicaciones	La combinación con <b>LC-MS</b> ofrece una visión más completa de productos de reacción y rutas de degradación. Este enfoque puede ayudar a comprender mecanismos de transformación química relevantes para estudio de productos y metabolitos en contextos forenses.	<p><b>No es un método específico de identificación cuantitativa en matrices biológicas</b>, por lo que no ofrece valores de concentración o límites de detección aplicables directamente a toxicología forense.</p> <p><b>La técnica principal (voltamétrico) es más adecuada para investigación básica y mecanismos electroquímicos que para análisis</b></p>	el enfoque está más orientado a <b>fenómenos electroquímicos</b> y a la identificación cualitativa de productos de degradación mediante LC-MS.



			<b>bajo estudio.</b>	para métodos de análisis forense (por ejemplo, degradación post-mortem o durante almacenamiento de evidencia).		<b>forense rutinario de fentanilos.</b>	
García-Alvarez, M.; Jiménez-Ramos, A. R.; Ríos-González, M. Á.; Santín-Márquez, V.; Puignou, L.; Galceran, M. T.	2022	Fentanilo, múltiples <b>análogos estructurales de fentanilo</b> y sus <b>productos de transformación</b> (incluidas sustancias no siempre incluidas en paneles dirigidos), evaluados tanto en aguas residuales como en orina humana. Muestras de	<b>Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS)</b> con analizador tipo <b>Orbitrap</b> <b>Uso de bases de datos suspect lists de análogos de fentanilo y productos de transformaci</b>	La estrategia permitió <b>identificar y confirmar</b> un amplio número de análogos de fentanilo y productos de su transformación en ambas matrices (aguas residuales y orina). Se encontraron compuestos que no estaban incluidos en métodos dirigidos estándar, demostrando la ventaja de la	LC-HRMS ofrece masa exacta y patrones de fragmentación útiles para identificar compuestos estructuralmente cercanos. Aplicable a matrices complejas (orina y aguas residuales) con buen desempeño.	La identificación depende de la calidad de las listas suspect y bases de datos espectrales disponibles. La complejidad de matriz (especialmente en aguas residuales) puede causar efectos de matriz y supresión de iones.	No se reportan valores únicos de LOD/LOQ en el modo cuantitativo tradicional, ya que la aproximación es de cribado (screening). No obstante, la técnica LC-HRMS con full scan tiene sensibilidad típica en rangos de

		orina humana de donantes anónimos.	<b>ón para búsqueda dirigida dentro de los datos HRMS.</b>	aproximación suspect screening con HRMS.			ng/L (aguas residuales) y bajos ng/mL (orina) dependiendo del analito y la matriz.
Becam, J., Pelissier-Alicot, A., Doudka, N., Richez, M., Solas, C., Fabresse, N.	2023	Compuestos toxicológicos relevantes (incluyendo drogas de abuso) en plasma	LC-HRMS no dirigido	Validación de un método HRMS para identificación y cuantificación ampliada (no dirigido)	Permite detección de múltiples compuestos sin panel fijo; alto potencial para identificar sustancias emergentes	Información cuantitativa específica no disponible sin estándar; técnica costosa y compleja	
Dimitra Florou, Amvrosios Orfanidis, Vassiliki A. Boumba	2025	El método fue validado para un <b>panel amplio de sustancias de abuso</b> , aunque el resumen no enumera los compuestos específicos, estos incluyen <b>drogas psicoactivas comunes y múltiples fármacos de</b>	Desarrollo y validación de un método basado en <b>cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)</b> con <b>preparación “dilute and shoot”</b> , que simplifica la	El método fue establecido y validado con éxito para <b>cribado y confirmación toxicológica en orina</b> , demostrando ser confiable, rápido y adecuado tanto para contextos clínicos como forenses. Permite detectar múltiples clases de sustancias de	Aplicable para <b>análisis de cribado y confirmación</b> en contextos clínicos y forenses. Buena reproducibilidad y robustez para uso rutinario. Reduce la necesidad de preparación compleja de	El método es LC-MS/MS dirigido, por lo que no permite detección no dirigida de sustancias no incluidas en el panel predeterminado. No se basa en espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS), lo que limita su capacidad para identificar	el uso de LC-MS/MS con preparación “dilute and shoot” generalmente permite alcanzar sensibilidades en rangos de ng/mL en orina, adecuados para cribado toxicológico

		<p><b>abuso</b> presentes en orina.</p>	<p>preparación de la muestra para análisis de cribado y confirmación en orina.</p>	<p>abuso sin procedimientos complejos de extracción</p>	<p>muestras en laboratorios con alta carga de análisis.</p>	<p>nuevos análogos emergentes sin estándares previos.</p>	<p>clínico y forense.</p>
<p>Daan Vangerven, Mirjam de Bruin-Hoegée, Fleur Kerstens, Meike Kerklaan, Rowdy P. T. Bross, Alex Fidder, Marcel J. van der Schans, Daan Noort y Arian C. van Asten.</p>	<p>2024</p>	<p><b>Carfentanil, remifentanil y sufentanil</b>, que son análogos potentes de fentanilo, junto con <b>benzylfentanyl</b>, todos opioides sintéticos.</p>	<p>Análisis de metabolitos e impurezas mediante <b>cromatografía gaseosa-espectrometría de masas (GC-MS) y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución en tándem (LC-HRMS/MS)</b></p>	<p>Se identificaron marcadores característicos de síntesis y metabolitos en las muestras post-metabolizadas, como 4-ANBP, anilina y N-fenilacetamida, entre otros. Los niveles detectados de estos compuestos se encuentran en rangos similares a los reportados en casos forenses reales.</p>	<p>Combina técnicas avanzadas (GC-MS y LC-HRMS/MS) para detectar impurezas y metabolitos relevantes incluso después de metabolismo. Permite obtener información de síntesis forense a partir de metabolitos, lo cual es valioso cuando las drogas no se encuentran</p>	<p>El estudio <b>no se realizó en matrices humanas reales</b>, sino en muestras metabolizadas <i>in vitro</i>, lo que puede no capturar completamente la variabilidad metabólica in vivo. El enfoque de LDA y PCA depende de la calidad y cantidad de datos, por lo que puede ser sensible a ruido o variabilidad experimental.</p>	<p>el foco está en la identificación cualitativa de biomarcadores y perfiles de impurezas mediante LC-HRMS/MS y GC-MS. Sin embargo, la combinación de técnicas HRMS y GC-MS permite sensibilidad suficiente para detectar impurezas y metabolitos en niveles típicos asociados a</p>

					intactas en evidencias.		muestras forenses y metabólicas.
Brian Rossi, Francesca Freni, Claudia Vignali, Stefania Ortu, Luca Morini	2025	Doce compuestos psicoactivos, incluyendo <b>fentanilo, carfentanil, furanyl fentanyl,</b> methadone, EDDP, oxycodone, tapentadol, tramadol, ketamine, norketamine, 3,4-MD- $\alpha$ -PHP y MDPV. Manchas secas de orina (Dried Urine Spots, DUS) como matriz alternativa para análisis toxicológico.	Desarrollo y validación de un método de <b>cromatografía a líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)</b> para cuantificación simultánea de doce drogas en DUS. Se evaluó estabilidad a corto plazo bajo condiciones ambiente y en orina líquida tradicional.	El método presentó <b>linealidad excelente (<math>R^2 &gt; 0.99</math>) con límites de detección por debajo de 0.10 ng/mL</b> en orina líquida y <b>0.27 ng/mL</b> en manchas secas. La evaluación de estabilidad demostró degradación dependiente de analito bajo condiciones ambientales; algunos opioides y metabolitos (como EDDP, tramadol y oxycodone) mostraron degradación más rápida.	LC-MS/MS permitió <b>análisis multianalito simultáneo</b> con alta sensibilidad analítica. Buen desempeño para análisis forense y clínico comparado con orina tradicional.	No se empleó <b>espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)</b> , lo que limita la identificación no dirigida de sustancias emergentes. La estabilidad de ciertos compuestos fue menor en DUS a temperatura ambiente, lo que puede impactar resultados si no hay control de almacenamiento.	Los límites de cuantificación fueron acordes con estos rangos y adecuados para toxicología forense de rutina. LOD: $\leq 0.10$ ng/mL en orina líquida; 0.27 ng/mL en DUS para los compuestos evaluados.

<p>Nayna Cândida Gomes, Oscar G. Cabrices, Bruno Spinosa de Martinis</p>	<p>2024</p>	<p>Catorce sustancias psicoactivas de abuso (incluyendo anfetamina, metanfetamina, MDMA, MDA, MDEA, cocaína, entre otras) detectadas en sudor de consumidores EN Sudor humano de usuarios de drogas.</p>	<p>Desarrollo y validación de un procedimiento analítico que combina <b>extracción con pipeta desechable (Disposable Pipette Extraction, DPX)</b> y <b>cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS)</b> para el análisis concurrente de múltiples sustancias psicoactivas en sudor.</p>	<p>El método permitió la identificación de 14 sustancias psicoactivas en sudor con buen rendimiento analítico. El enfoque muestra que <b>sudor puede ser una matriz útil para el monitoreo del consumo de drogas</b>, complementando matrices tradicionales como orina o sangre en toxicología forense.</p>	<p>Permite el análisis multianalito de varias drogas en una sola corrida cromatográfica. Uso de sudor como matriz alternativa puede facilitar la monitorización no invasiva del consumo. Adecuado para entornos donde el acceso a sangre u orina es complicado.</p>	<p>El método se basa en extracción y análisis dirigido, y no necesariamente en HRMS no dirigido. Sudor como matriz presenta limitaciones de concentración y variabilidad fisiológica, lo que puede afectar sensibilidad y cuantificación.</p>	<p>métodos basados en DPX y LC-MS normalmente alcanzan sensibilidad en niveles de <b>ng/mL a sub-ng/mL</b> en matrices biológicas cuando están bien optimizados.</p>
<p>Claudia Carelli, Alessandra Radogna, Vittorio Bolcato, Matteo Moretti, Claudia Vignali, Daniele</p>	<p>2022</p>	<p>Opioides sintéticos y semisintéticos, incluidos derivados de fentanilo (como furanyl fentanyl, sufentanil, butyryl fentanyl) y</p>	<p>Revisión sistemática de métodos analíticos reportados en la literatura para análisis de opioides en cabello, enfocándose</p>	<p>Muchos estudios lograron límites de detección menores a 1 pg/mg para varias sustancias. La cromatografía acoplada a MS/MS o HRMS se mantiene como la mejor</p>	<p>El cabello permite evaluar consumo crónico o continuado, con una ventana de detección más amplia que orina o</p>	<p>El análisis de cabello requiere pasos complejos de limpieza y preparado de muestra (lavado, descontaminación y extracción). Los efectos de matriz y variabilidad en la</p>	<p>En muchos métodos reportados, los límites de detección fueron inferiores a 1 pg/mg para la mayoría de sustancias</p>

Merli, Luca Morini		<p>otros opioides relacionados, así como metabolitos. Cabello humano como matriz biológica para detectar abuso pasado o continuado de opioides sintéticos y semi-sintéticos.</p>	<p>en técnicas de separación y detección como cromatografía (LC o GC) acoplada a espectrometría de masas (MS, MS/MS), y procedimientos de extracción previos (por ejemplo, extracción líquido-líquido o SPME).</p>	<p>elección para identificar sustancias psicoactivas y sus metabolitos en matrices keratínicas.</p>	<p>sangre. Alcanzar sensibilidades muy altas (LOD &lt; 1 pg/mg) con métodos cromatografía-MS. Las técnicas revisadas (LC-MS/MS y GC-MS) son robustas y pueden separar isómeros y compuestos estructuralmente similares</p>	<p>incorporación de drogas al cabello pueden afectar la interpretación cuantitativa.</p>	<p>monitoreadas en cabello. Los valores precisos dependen del analito y el procedimiento de extracción elegido.</p>
Huei-Wen Chen, H.-T. Liu, Y.-N. Kuo, D.-P. Yang, T.-T. Ting, J.-H. Chen, et al.	2023	<p>68 sustancias psicoactivas y sus metabolitos de múltiples clases de drogas de abuso, incluyendo estimulantes, catinonas sintéticas, derivados de anfetamina y otras drogas comunes,</p>	<p>Desarrollo y validación de un método “dilute-and-shoot” (dilución directa) acoplado a cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)</p>	<p>El método identificó eficazmente 68 compuestos y sus metabolitos en muestras de orina tras un tratamiento mínimo de “dilute-and-shoot” En el análisis de 532 muestras reales, 79.5 % contenía de 1 a 12 analitos y 12.4</p>	<p><b>Alta sensibilidad y robustez,</b> aun con un preparativo mínimo de muestra. <b>Buena reproducibilidad y estabilidad, sin interferencias significativas de matriz.</b></p>	<p>Aunque robusto para muchas clases de drogas, el enfoque está basado en <b>LC-MS/MS dirigido</b> y no en HRMS, lo que limita la identificación no dirigida de sustancias emergentes que no estén incluidas en el panel.</p>	<p>El coeficiente de determinación (<math>R^2</math>) fue &gt; <b>0.9950</b>, indicando muy buena linealidad analítica. LOD (límite de detección): aproximadamente 0.05–0.5 ng/mL</p>

		detectadas en orina humana	para identificación de múltiples sustancias psicoactivas con alta sensibilidad	% fue positivo para nuevas sustancias psicoactivas.			para la mayoría de los analitos
G. F. Messina, T. Fiorentino, M. Galgano, E. Ingrasciotta, V. Lombardi, A. Notaristefano	2023	Fentanilo, múltiples análogos de fentanilo (incluyendo carfentanilo, acetilfentanilo, oxfentamil, furanyl fentanyl, entre otros), y metabolitos relevantes en toxicología forense como el fluido oral y la sangre.	<b>LC-MS/MS dirigido</b> — modo <i>multiple reaction monitoring (MRM)</i> para cuantificación sensible y específica. <b>Se optimizó la preparación de muestra mediante extracción y limpieza para ambas matrices.</b>	La <b>LC-MS/MS</b> dirigido mostró <b>excelente sensibilidad y linealidad</b> para compuestos objetivo con límites de detección muy bajos. Los resultados en muestras reales de casos forenses confirmaron la robustez metodológica de ambos enfoques.	Altísima sensibilidad cuantitativa. Buena repetitividad y precisión. ónea para métodos rutinarios cuando ya se conocen los analitos objetivo.	La preparación y limpieza de muestra es compleja y debe ajustarse por matriz. La dependencia de estándares de referencia limita la cuantificación de compuestos raros o poco disponibles.	<b>LC-MS/MS:</b> LOD típicamente <b>&lt;1 ng/mL</b> , con límites de cuantificación en rangos bajos que cumplen criterios forenses.
Beatriz F. D. Castro, Antonio P. Machado, Paulo J. M. Pereira, Joana C. Moreira, Rui A. N.	2021	Fentanilo y su metabolito principal norfentanilo en fluido oral.	Preparación de muestra mediante Microextracción by Packed Sorbent (MEPS) seguida de análisis por	El método desarrollado permitió la determinación simultánea de fentanilo y norfentanilo en fluido oral con buena	Microextracción por sorbente empaquetado (MEPS) reduce el consumo de solventes y los pasos de preparación.	El método utiliza LC-MS/MS dirigido, por lo que no permite identificación no dirigida de análogos no incluidos. Dado que analiza	El método mostró buena linealidad ( $R^2 \geq 0.995$ ) dentro del rango de trabajo y aceptable

<p>Soares, José C. Júnior, Ricardo J. P. da Silva, M. Luísa C. P. Pereira.</p>			<p>Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography acoplada a espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) con ionización por electrospray en modo positivo.</p>	<p>sensibilidad, linealidad y reproducibilidad. Se confirmó que MEPS es una estrategia eficiente de microextracción para matrices de fluido oral cuando se analiza fentanilo y su metabolito, facilitando la limpieza de la muestra y reduciendo el uso de solventes.</p>	<p>Buenas eficiencias de extracción y limpieza de matriz</p>	<p>solo fentanilo y norfentanilo, su aplicabilidad para paneles más amplios podría requerir expansión del método con más transiciones MRM.</p>	<p>precisión y exactitud en análisis repetidos. Límite de cuantificación (LOQ): aproximadamente 0.5 ng/mL para ambos analitos (fentanilo y norfentanilo).</p>
<p>Dimitra Florou, Mathew Di Rago, Amvrosios Orfanidis, Dimitri Gerostamoulos, Vassiliki A. Boumba</p>	<p>2024</p>	<p>Un panel amplio de 100 analitos que incluye drogas de abuso clásicas, nuevos compuestos psicoactivos (NPS), medicamentos con potencial de intoxicación y sustancias relacionadas con efectos tóxicos. Aunque el</p>	<p>Método basado en cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) con adquisición en modo MRM (multiple reaction monitoring) tras extracción</p>	<p>Se desarrolló y validó un método multianalito robusto que simultáneamente detecta y cuantifica 100 sustancias dentro de diversas clases relevantes en toxicología clínica y forense. La recuperación de las sustancias fue satisfactoria y el efecto de matriz estaba dentro de <math>\pm 25\%</math> para la</p>	<p>Amplio espectro de detección: 100 analitos de distintas clases en una sola corrida. Buena sensibilidad y linealidad para sustancias de interés forense. El método fue validado con parámetros que cumplen requisitos</p>	<p>No utiliza HRMS (alta resolución), por lo que la identificación no dirigida de sustancias emergentes (como nuevos análogos del fentanilo no incluidos) queda limitada por el panel dirigido. Requiere estándares internos y conocimiento previo de los analitos para</p>	<p>Linealidad: 0.05–500 ng/mL (<math>R^2</math> 0.9811–0.9995) LOQ: ~0.05–20 ng/mL LOD: ~0.01–5 ng/mL</p>



		resumen no enumera específicamente fentanilo y sus análogos, estos grupos tienden a estar incluidos dentro de métodos de cribado amplio de drogas de abuso en sangre humana	líquido-líquido (LLE) (ácido con MTBE) de 200 µL de sangre.	mayoría de los compuestos.	internacionales y se aplicó con éxito en muestras reales clínicas y de autopsia.	cuantificación precisa.	
Olga Wachetko, Kaja Tusiewicz, Paweł Szpot, Marcin Zawadzki.	2025	26 opioides sintéticos de tipo benzimidazol (conocidos como nitazenes, una clase de analgésicos opioides sintéticos potentes emergentes) y sus isómeros y metabolitos.	Método basado en ultracromatografía líquida de ultra-alta presión acoplada a espectrometría de masas en tándem (UHPLC-QqQ-MS/MS) con adquisición en modo MRM (multiple reaction monitoring). La preparación de muestras se realizó	El método logró separar estructuralmente isómeros de nitazenes, un desafío analítico importante debido a la similitud estructural de estos compuestos. La recuperación y efecto de matriz estuvieron dentro de rangos aceptables (80.6 – 120.4 % recuperación, efecto de matriz ± 20.4 %).	Permite identificación multianalito sensible y selectiva de una clase emergente de opioides sintéticos de preocupación forense. La separación de isómeros estructurales mejora la confiabilidad del análisis.	No emplea espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), pues se basa en QqQ sin adquisición full scan completa, lo que puede limitar detección no dirigida de análogos completamente nuevos.	Estas sensibilidades son adecuadas para detección de opioides altamente potentes en matrices biológicas donde se esperan concentraciones muy bajas. 50 pg/mL para flunitazene 10 pg/mL para la mayoría de los otros

			mediante extracción líquido-líquido (LLE) a pH 9				compuestos del panel
Benjamin S. Barrett, Jennifer K. Field, Erika Sitch, William H. Campbell, Melvin R. Euerby y Oliver B. Sutcliffe	2025	17 opioides sintéticos nuevos (NSOs) y análogos de fentanilo, incluyendo 3-fluorofentanilo, 3-metilfentanilo, acetilnorfentanilo, alfentanilo, butirilnorfentanilo, carfentanilo, fentanilo, furanylfentanilo, furanylnorfentanilo, metoxiacetilfentanilo, norcarfentanilo, norfentanilo, ofentanilo,	Desarrollo y validación de un método basado en cromatografía a líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) con fase reversa a alto pH, optimizado para separar e identificar regioisómeros de opioides sintéticos que son estructuralmente muy similares.	El método permite separar regioisómeros de análogos de fentanilo que pueden no resolverse bien en condiciones cromatográficas tradicionales, lo cual es crucial para un análisis confiable frente a sustancias muy parecidas estructuralmente.	La fase inversa a alto pH mejora la separación de compuestos estructuralmente similares (regioisómeros), lo que reduce interferencias y aumenta la confiabilidad de identificación. Permite cuantificación multianálito de NSOs y análogos de fentanilo en una sola corrida.	El método está enfocado principalmente en LC-MS/MS dirigido, por lo que la detección no dirigida de análogos completamente nuevos sin estándares puede ser limitada. Requiere instrumentación avanzada y personal altamente capacitado para optimizar condiciones a pH alto y resolver regioisómeros estrechamente relacionados.	el uso de LC-MS/MS en configuraciones dirigidas suele permitir límites de detección en rangos de baja ng/mL o sub-ng/mL cuando está bien optimizado para opioides sintéticos.

		sufentanilo y U- 47700					
--	--	---------------------------	--	--	--	--	--

Los resultados de la revisión sistemática lograron evidenciar que la identificación y cuantificación de fentanilo y sus análogos en el ámbito forense representa un desafío analítico significativo, principalmente debido a la alta potencia de dichas sustancias, su presencia a concentraciones traza y la aparición constante de nuevos análogos estructurales. Los artículos analizados demuestran que, aunque las técnicas dirigidas como LC-MS/MS siguen siendo ampliamente empleadas por su alta sensibilidad y robustez para compuestos conocidos, su dependencia de estándares de referencia definidos lo cual limita la capacidad para detectar análogos nuevos que no se encuentran incluidos en los patrones conocidos.

Por lo anterior, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) es considerada una metodología clave en toxicología forense debido a que permite adquirir datos en modo "full scan", medición de masa más exacta y la aplicación de enfoques no dirigidos y retrospectivos. Según la literatura revisada se demuestra que LC-HRMS facilita la identificación de fentanilo, sus metabolitos y sus análogos estructuralmente similares en diferentes matrices forense, como: sangre, orina, fluido oral, cabello y matrices alternativas, incluso en ausencia de estándares críticos. Además, el uso de LC-HRMS ha permitido identificar sustancias no declaradas y detectar patrones de policonsumo relevantes en contextos post mortem.

No obstante, los estudios evidencian limitaciones relacionadas a la técnica LC-HRMS, como el alto costo de la instrumentación, la necesidad de personal altamente capacitado, la dependencia de bibliotecas espectrales actualizadas y la menor precisión cuantitativa en comparación con métodos que no cuentan con la calibración adecuada. Por lo tanto, el LC-HRMS no debe considerarse el reemplazo de LC-MS/MS, por el contrario, debe ser considerado como una técnica complementaria que fortalece el análisis forense, en especial en contextos donde se requiere identificación de nuevas sustancias psicoactivas y análogos de fentanilo que no han sido caracterizados.

#### **4. CONCLUSIONES**

La revisión sistemática permitió determinar que la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución establece una herramienta analítica de alto valor para la identificación y cuantificación de fentanilo y sus análogos en muestras forenses, debido a su capacidad para realizar análisis dirigidos y no dirigidos con alta selectividad y exactitud de masa, además mejora la detección de opioides sintéticos emergentes y metabolitos, superando algunas de las limitaciones que se tienen en los métodos tradicionales.

Además, se evidenció que la aplicabilidad de LC-HRMS en diferentes matrices biológicas y alternativas amplia las posibilidades de análisis en situaciones forenses complejas, como casos post mortem, muestras degradadas o escenarios con acceso limitado a matrices convencionales. Sin embargo, esta técnica presenta desafíos relacionados a costos, estandarización y cuantificación precisa, lo que resalta la importancia de su uso complementario junto con métodos como LC-MS/MS para garantizar resultados confiables y reproducibles.

Los hallazgos de esta revisión confirman que la integración de LC-HRMS en el análisis forense del fentanilo y sus análogos representa un avance significativo para la toxicología forense

actualmente, contribuyendo a una eficaz identificación de sustancias emergentes, al fortalecimiento de los sistemas de justicia y desarrollo de estrategias analíticas más robustas frente a la dinámica cambiante del mercado de drogas ilícitas.

Los resultados obtenidos a partir de la revisión sistemática de la literatura evidencian un creciente interés científico en el desarrollo y aplicación de metodologías analíticas avanzadas para la identificación y cuantificación de fentanilo y sus análogos en el ámbito forense. La búsqueda permitió identificar una amplia variedad de estudios enfocados en diferentes matrices biológicas y alternativas, así como en enfoques dirigidos y no dirigidos, lo que refleja la complejidad del análisis de estos opioides sintéticos. En conjunto, los artículos revisados demuestran que, aunque los métodos tradicionales basados en LC-MS/MS continúan siendo fundamentales por su alta sensibilidad y confiabilidad para compuestos conocidos, las técnicas basadas en LC-HRMS ofrecen ventajas significativas en la detección de análogos emergentes, metabolitos y sustancias no previamente caracterizadas. Asimismo, se evidenció una tendencia hacia la integración de ambas técnicas como estrategia óptima para fortalecer el análisis toxicológico. Finalmente, la diversidad de enfoques metodológicos encontrados en la literatura resalta la necesidad de continuar estandarizando procedimientos y ampliando las bases de datos espectrales, con el fin de mejorar la precisión, cobertura y aplicabilidad de los análisis forenses frente a la dinámica cambiante del consumo de opioides sintéticos.

## **5. AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por darme la fuerza para no rendirme y la sabiduría para llegar hasta el final. A mis padres, Jenny y Luis, por su amor incondicional, apoyo constante y por creer siempre en mí, por brindarme todo para estar donde estoy hoy en día, mamá eres una fuente de resiliencia, de amor infinito y fuerza constante, a mi papa por ser siempre nuestra base y sustento, por su fortaleza, por nunca dejarme sola, por su constancia y esfuerzo diario. A mi hermana Jessica, por siempre estar donde estoy por motivarme y darme alientos, a mi sobrino Nicolás por contagiarme de su energía y alegría cada día porque con cada ocurrencia me sacaba de mi mundo y me motivaba a seguir adelante para ser un ejemplo, y a mi cuñado Daniel, por siempre estar ahí cuando necesite, por recogerme en la U, gracias a ustedes por ser una fuente permanente de alegría, motivación y apoyo en los momentos más difícil y por nunca dejarme sola, Los amo.

Un agradecimiento especial al profesor Yhors Ciro por su acompañamiento, orientación y paciencia durante este proceso.

Finalmente, agradezco a Edier, por su amor incondicional, por su paciencia y motivación, por creer en mí incluso cuando yo dudaba y por ser mi apoyo constante, por siempre esperarme, por darme ánimos cada vez que lo necesite, por siempre estar dispuesto a ayudarme en todo lo que podía; agradezco a mi mejor amiga Natalia, por su apoyo constante, palabras de ánimo compañía en cada etapa de este camino, por sacarme muchas veces de mis momentos difíciles, siempre has estado ahí. Este logro también es de ustedes.

## **6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

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

## 7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Centers for Disease Control and Prevención. (2025, May 14). *U.S. Overdose Deaths Decrease Almost 27% in 2024*.

Centers for Disease Control and Prevention. (s. f.). *Provisional Drug Overdose Death Counts*. National Center for Health Statistics

DEA Intelligence Program – Strategic Intelligence Section. *Fentanyl flow to the United States*. Washington, DC: United States Drug Enforcement Administration; 2020. Report No.: DEA-PRB-01-08-20-01.

Rauf, U., Ali, M., Dehele, I., Paudyal, V., & Elnaem, M. H. (2021). *Causes, nature and toxicology of fentanyl-analogues associated fatalities: a systematic review of case reports and case series*. *Journal of Pain Research*, 14, 2601–2614. doi:10.2147/JPR.S312227.

Repilado Álvarez, A., Cavanillas Alonso, S., Mena Pérez-Montaut, S., Urquía Grande, M. L., Cuadrado, I., & Guerra Guirao, J. A., & Llorente Ballesteros, M. T. (2025). *Desarrollo y validación de un método HPLC-HRMS para la verificación de la exposición a análogos del fentanilo en orina: armas químicas no tradicionales*. *Sanidad Militar: Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España*, 81(3), 142-149.

National Institute on Drug Abuse. (2024, August 21). *Drug Overdose Deaths: Facts and Figures*.

United Nations Office on Drugs and Crime. (2024). *World Drug Report 2024: Key findings and conclusions* (PDF).

European Union Drugs Agency. (2024, June 27). *EU Drug Market: New psychoactive substances — New opioids* (Distribution and supply).

Palmquist, K. B., et al. (2023). *Review of analytical methods for screening and quantification of fentanyl analogs and other novel synthetic opioids in biological specimens (2010–2022)*. *PubMed record*.

Bojarska, E. (2025). *Modern Methods for Detection of Fentanyl and Its Analogues*. *Molecules*, 30(17), 3577.

Rab, E., et al. (2019). *Detection of fentanyl and fentanyl analogues in biological samples using LC-HRMS (routine assay performance metrics)*. *PubMed record*.

Organization of American States. (s. f.). *The Emergence of Nitazenes in the Americas* (PDF).

Barone, R., Pellegrini, M., Rotolo, M. C., Busardò, F. P., & Marchei, E. (2024). Simultaneous analysis of 137 new psychoactive substances and drugs of abuse in hair by UHPLC–MS. *Journal of Chromatography B*, 123438

Barrett, B. S., Field, J. K., Sitch, E., Campbell, W. H., Euerby, M. R., & Sutcliffe, O. B. (2025). Separation and quantification of novel synthetic regioisomeric fentanyls in clinical extracts by high-pH reversed-phase LC-MS/MS. *Forensic Chemistry*, 100721.

Carelli, C., Radogna, A., Bolcato, V., Moretti, M., Vignali, C., Merli, D., & Morini, L. (2022). Old and new synthetic and semi-synthetic opioids analysis in hair: A review. *Talanta Open*, 5, 100108

Castro, B. F. D., Machado, A. P., Pereira, P. J. M., Moreira, J. C., Soares, R. A. N., Pereira, M. L. C. P., & Silva, R. J. P. (2021). Determination of fentanyl and norfentanyl in oral fluid by means of microextraction by packed sorbent followed by UHPLC-MS/MS analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 198, 114310.

Chen, H.-W., Liu, H.-T., Kuo, Y.-N., Yang, D.-P., Ting, T.-T., & Chen, J.-H. (2023). Rapid and sensitive dilute-and-shoot LC-MS/MS analysis for identification of multi-class psychoactive substances in human urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 224, 115443.

Di Trana, A., et al. (2021). In vitro metabolism of phenylfentanyl investigated by LC-HRMS and in silico tools. *Journal of Analytical Toxicology*, 45(6), 620–629.

Florou, D., Di Rago, M., Orfanidis, A., Gerostamoulos, D., & Boumba, V. A. (2024). Development and validation of a multianalyte LC-MS/MS method for drugs of abuse in whole blood. *Journal of Chromatography B*, 124323.

Richard Bade, Ahmed Abdelaziz, Lynn Nguyen, Aaron J. Pandopoulos, Jason M. White, Cobus Gerber, (2020)

Determination of 21 synthetic cathinones, phenethylamines, amphetamines and opioids in influent wastewater using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *Talanta*, Volume 208.

Florou, D., Orfanidis, A., & Boumba, V. A. (2025). Development and validation of a dilute-and-shoot LC-MS/MS method in urine suitable for screening and confirmation analyses. *Journal of Chromatography B*, 124750.

García-Álvarez, M., et al. (2021). Occurrence of fentanyl and fentanyl analogues in wastewater by LC-MS/MS and HRMS. *Science of the Total Environment*, 149109.

Aline C. Vollmer, Lea Wagmann, Armin A. Weber, Markus R. Meyer. (2025). Advancing drug testing in oral fluid: Comparison of microflow and analytical flow LC-Orbitrap analysis, *Microchemical Journal*, Volume 212,

Jinwoo Hwang, Miri Han, Sora An, Jung Hyun Moon, Geunae Shim, Heesun Chung. (2022) Screening of new psychoactive substances in human plasma by magnetic solid phase extraction and LC-QTOF-MS, *Forensic Science International*, Volume 332.

Kelly Francisco da Cunha, Leonardo Costalonga Rodrigues, Marilyn A. Huestis, Jose Luiz Costa (2020) Miniaturized extraction method for analysis of synthetic opioids in urine by microextraction with packed sorbent and liquid chromatography—tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, Volume 1624,

García-Álvarez, M., Jiménez-Ramos, A. R., Ríos-González, M. Á., Santín-Márquez, V., Puignou, L., & Galceran, M. T. (2022). Development of an LC-HRMS suspect screening strategy for fentanyl analogues and transformation products in wastewater and urine. *Talanta*, 123265.

Gomes, N. C., Cabrices, O. G., & de Martinis, B. S. (2024). Disposable pipette extraction combined with LC-MS for determination of drugs of abuse in sweat. *Journal of Chromatography A*, 465136

Langmaier, J., Skopalová, J., Zajacová Cechová, M., Kahánková, T., Jerga, R., Barták, P., Samec, Z., & Navrátil, T. (2023). *Ion transfer voltammetric and LC/MS investigations of the oxidative degradation process of fentanyl and its analogues*. *Electrochimica Acta*, 439, 141848.

Marchei, E., Pellegrini, M., Pacifici, R., Rotolo, M. C., & Busardò, F. P. (2021). *High-resolution mass spectrometry in forensic toxicology: Current applications and perspectives*. *Journal of Chromatography A*, 462768

Messina, G. F., Fiorentino, T., Galgano, M., Ingrasciotta, E., Lombardi, V., & Notaristefano, A. (2023). *Development and validation of UHPLC-HRMS and LC-MS/MS methods for fentanyl and fentanyl analogues in oral fluid and blood*. *Forensic Chemistry*, 100475.

Rossi, B., Freni, F., Vignali, C., Ortu, S., & Morini, L. (2025). Quantification of opioids in dried urine spots by LC-MS/MS. *Forensic Science International*, 112622.

Vangerven, D., et al. (2024). Post-metabolism impurity profiling of fentanyl analogues by LC-HRMS/MS and GC-MS. *Forensic Chemistry*, 100587.

Wachelko, O., Tusiewicz, K., Szpot, P., & Zawadzki, M. (2025). UHPLC-MS/MS determination of synthetic benzimidazole opioids (nitazenes) with isomer separation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 116796.

Florou, D., Orfanidis, A., Boumba, V. A., & Gerostamoulos, D. (2024). Evaluation of dried urine spots as an alternative matrix for the determination of opioids and psychoactive substances by LC-MS/MS. *Forensic Science International*, 356, 112131.

García-Álvarez, M., Jiménez-Ramos, A. R., Santín-Márquez, V., Puignou, L., & Galceran, M. T. (2020). Determination of fentanyl analogues in wastewater by liquid chromatography—tandem mass spectrometry. *Forensic Science International*, 311, 110193.



Gundersen, P. O. M., et al. (2024). Evaluation of psoas muscle as an alternative matrix for post-mortem toxicological screening. *Forensic Science International*, 356, 112131.

Langmaier, J., Skopalová, J., Zajacová Cechová, M., Kahánková, T., Jerga, R., Barták, P., Samec, Z., & Navrátil, T. (2023). Ion transfer voltammetric and LC/MS investigations of the oxidative degradation process of fentanyl and its structural analogues. *Electrochimica Acta*, 439, 141848.

Marchei, E., Pacifici, R., Pellegrini, M., & Busardò, F. P. (2021). High-resolution mass spectrometry in forensic toxicology: Applications to new psychoactive substances. *Journal of Chromatography A*, 462768

Messina, G. F., Fiorentino, T., Galgano, M., Ingrassiotta, E., Lombardi, V., & Notaristefano, A. (2023). Comparison between microflow and analytical flow LC-Orbitrap for drug testing in oral fluid. *Journal of Chromatography A*, 100006.

Rossi, B., Freni, F., Vignali, C., Ortu, S., & Morini, L. (2025). Quantification of psychoactive substances in dried urine spots by LC–MS/MS. *Forensic Science International*, 361, 112622.

Vangerven, D., de Bruin-Hoegée, M., Kerstens, F., Kerklaan, M., Bross, R. P. T., Fidder, A., van der Schans, M. J., Noort, D., & van Asten, A. C. (2024). Post-metabolism impurity profiling of carfentanil, remifentanil, sufentanil and benzylfentanyl. *Forensic Chemistry*, 37, 100587.

Li, Zhong-Min, Lee, Sunmi, Kannan, Kurunthachalam. (2025). Simultaneous analysis of stimulants, opioids, gabapentin, xylazine, benzodiazepines, cannabinoids, and novel stimulants/hallucinogens in human urine. *Elservier Journal of Chromatography A*, Volume 1763.

Bilel Moslah, Omar Smaoui, Mohamed Anouar Nouioui, Manel Araoud, Nadia Chaouali, Meriem Laribi, Dorra Amira, Nabil Ben Salah, Abderrazek Hedhili (2023) Sewage analysis as an alternative tool for assessing drug of abuse and new psychoactive substances in Tunisia, *Forensic Science International*, Volume 347,

A.Y. Simão, P.Y. Tokuyama, G. Zampieri, V. Rocha, C. Madruga, K. Isicawa, L.S. Cidade, K.R. Almeida, N.R. da Silva, M. Barroso, M. Andraus, E. Gallardo, (2025) Analysis of drugs of abuse and contaminants in individuals under drug surveillance programs: A study in hair samples, *Forensic Science International*, Volume 371.

Heather D. Whitehead, Kathleen L. Hayes, James A. Swartz, Marya Lieberman (2023). Development and validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the analysis of 53 benzodiazepines in illicit drug samples, *Forensic Chemistry*, Volume 35,

Hsuan-Chieh Liao, Thomas J. Laha, Geoffrey S. Baird, Ka Keung Chan, Andrew N. Hoofnagle. (2022) A Second-generation opioid LC-MS/MS assay improves laboratory workflow and capacity, *Journal of Chromatography B*, Volume 1210.