

Métodos y test forenses para determinación de cannabinoides revisión bibliográfica

Erika Gabriela Goyes Avalos¹; Wilson Edwin Moncayo Molina²

(Recibido: enero 08, Aceptado: marzo 28, 2023)

<https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol7iss12.2023pp59-66p>

Resumen

La revisión bibliográfica es de carácter narrativa de la literatura actual sobre métodos y test forenses para la determinación de cannabinoides, siendo el principal objetivo de investigación el proporcionar métodos y técnicas instrumentales forenses adecuadas para el análisis de estos metabolitos, las fuentes utilizadas han sido localizadas mediante los buscadores en internet, utilizando bases de datos tales como: PubMed-Medline, Scielo y Lilacs. Para el sistema de búsqueda de los artículos óptimos se tomó en cuenta la actualización de estos datos no mayores a 5 años, desde su fecha de publicación y su contenido se encuentre estrechamente relacionado con el tema. Los cannabinoides por ser altamente retenidos en los tejidos del organismo, se pueden detectar en orina durante días o semanas después de su consumo, que depende de la cantidad, vía de ingreso y frecuencia, siendo el biomarcador 11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol comúnmente encontrado en la muestra por métodos y técnicas específicas. El test de inmunoensayos, cromatografía en capa fina y espectroscopía infrarroja, son pruebas cualitativas comúnmente empleadas para determinar el metabolito, sin embargo, la cromatografía gaseosa, líquida de alta resolución y estas técnicas acopladas a la espectrometría de masas, son aquellas que nos proporcionan mayor confiabilidad y exactitud de los resultados.

Palabras Clave: cannabinoides; cromatografía; cualitativo; cuantitativo; marihuana; metabolito.

Forensic methods and tests to determine cannabinoids bibliographic review

Abstract

The bibliographic review is of a narrative nature of the current literature on forensic methods and tests for the determination of cannabinoids, the main research objective being to provide suitable forensic instrumental methods and techniques for the analysis of these metabolites, the sources used have been located by Internet search engines, using databases such as: PubMed-Medline, Scielo and Lilacs. For the optimal article search system, the update of these data not older than 5 years, from its publication date, and its content is closely related to the subject, was taken into account. Because cannabinoids are highly retained in the body's tissues, they can be detected in urine for days or weeks after consumption, which depends on the quantity, route of entry, and frequency, with the biomarker being 11-nor-9-carboxy-tetrahydrocannabinol. commonly found in the sample by specific methods and techniques. The immunoassay test, thin layer chromatography and infrared spectroscopy are qualitative tests commonly used to determine the metabolite, however, high resolution gas and liquid chromatography and these techniques coupled with mass spectrometry are those that provide us with greater reliability and accuracy of the results.

Keywords: alkaloid; cocaine; gas chromatography; quantification; reliable results; validate.

¹ Universidad Nacional de Chimborazo, Estudiante, UNACH, Ecuador. Email: gaby1494goyes@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7845-336X>

² Universidad Nacional de Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Email: wmoncayo@unach.edu.ec. ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-2584-1861>

INTRODUCCIÓN

En general, los sistemas de medición de respuesta rápida son una herramienta importante para que los científicos forenses y los funcionarios encargados de hacer cumplir la ley detecten la presencia de *cannabis sativa* de manera oportuna y precisa. Estos métodos pueden ayudar a garantizar la integridad de las investigaciones penales y de esta manera contribuir a que se haga justicia (1,8).

En el año 2016, según el informe mundial de la Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Delito (UNODC), se estima que 85 millones de personas consumen sustancias psicoactivas ilícitas en la región de las Américas, principalmente cannabis, con aproximadamente 50 millones, opiáceos (15 millones) y los estimulantes de tipo anfetamina y cocaína (10 millones cada una) (1).

La marihuana, cuyo nombre científico es *Cannabis sativa L.*, en 1753 fue clasificada botánicamente por Carl Linnaeus, quien reconoció y nombró la especie que se ha convertido en el blanco de investigaciones, debido a sus potenciales efectos terapéuticos, impulsando la innovación de métodos y técnicas analíticas rápidas y confiables, que permitan su identificación y cuantificación (2, 5).

Los cannabinoides son definidos como sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se enlazan con proteínas receptoras específicas (CB1, CB2 y otras), las que están distribuidos por todo el organismo y ejercen un amplio espectro de acción sobre la actividad neuro-inmuno-endocrina, las pruebas de drogas poseen implicaciones personales, profesionales y jurídicas (6,7).

En la planta, los cannabinoides se encuentran en sus formas ácidas, ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA). En este estado, el THCA no presenta efecto psicoactivo, y mediante una reacción física, como la aplicación de calor, se descarboxilan y pasan a su forma neutra o fenólica, que sí presentan psicoactividad (9).

Para el proceso de descarboxilación se requiere temperaturas altas (180-210°C) durante tiempos cortos y más bajas en prolongados (9). El aislamiento de estos compuestos es

relativamente reciente, siendo los cannabinoides el grupo de bioactivos más importantes presentes en el *Cannabis sativa L.* (3,4).

En esta revisión bibliográfica se analizaron los diferentes aspectos que intervienen en la génesis de métodos y test forenses para la determinación de cannabinoides, con el fin de puntualizar conocimientos, aplicar buenas prácticas en el diagnóstico, mismas que corroboren en mejores resultados en relación a su correcta aplicación. De esta manera se estará beneficiando a la sociedad con conocimiento sobre el tema y aportando aplicabilidad de los mismos, minimizando de cierta forma los riesgos al usar o poner en práctica un test teniendo bases que fundamenten su uso.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa teniendo en cuenta la situación actual a nivel mundial sobre métodos y test forenses para determinación de cannabinoides.

Las fuentes de información en las que se basó el presente estudio han sido localizadas mediante buscadores en internet, se ocupó bases de datos PubMed-Medline, Scielo y Lilacs y otros medios bibliográficos, libros, artículos, páginas confiables, tesis, investigaciones y sistemas de búsqueda de recursos científicos.

Para considerarlos como aceptables, se optó por la actualización de estos y que su contenido esté relacionado con el tema. Con referencia a la búsqueda de palabras clave se tomó en cuenta los descriptores de ciencias de la salud (DeCS).

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, se trabajó con artículos y libros publicados en un período menor a 5 años, que aporten para evaluar los objetivos propuestos y contribuyan con datos cercanos a los que se pretenden obtener. Los que no tenían una actualización, que no estaban en contexto para el estudio fueron excluidos.

La extracción de datos la realizaron los autores directamente de libros, artículos, páginas confiables, tesis e investigaciones, y se evaluaron gracias a la experiencia del tutor. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante comparación con otros estudios e investigaciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El dronabinol es un fármaco prescrito para combatir las náuseas, vómitos debidos a quimioterapia, y la pérdida de apetito y de peso en pacientes con VIH. El principio activo es Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), su consumo origina un resultado positivo en las pruebas de determinación de cannabinoides en orina (12).

El THC es rápidamente metabolizado en dos compuestos: el 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) y el 11-nor-9-carboxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THCCOOH). Este último es el biomarcador más prevalente en orina y el que se suele utilizar para detectar el consumo de marihuana o *cannabis* (10).

Los cannabinoides son altamente retenidos por los tejidos. se pueden detectar en orina durante días o semanas después de utilizarlos, según la cantidad y frecuencia de consumo. Esto es el resultado de una amplia distribución en el organismo y retención, que liberan lentamente el THC de nuevo a la sangre, con su consecuente metabolismo (10).

En consumidores ocasionales, el pico de concentración de THCCOOH en orina, ocurre pasadas 10-18 horas después del consumo. Pasado este tiempo decrece rápidamente y se puede mantener baja, pero detectable por un test de drogas, durante 80-100 horas (de 3 a 5 días) (10).

En consumidores ocasionales el pico de concentración de THCCOOH en orina puede ser superior a los 30 días, llegando incluso a detectarse a los 67 o 93 días. Es por esta razón que se han desarrollado test cuantitativos y cualitativos para su identificación (10).

Pruebas Cualitativas

Test de inmunoensayo

Los inmunoensayos son técnicas de análisis basados en la interacción específica entre un antígeno y un anticuerpo (13). Los primeros métodos inmunológicos se desarrollaron frente a moléculas de gran tamaño (14). En 1959, Yallow y Berson publicaron el primer radioinmunoensayo para la detección de la hormona insulina (15).

En los años 70 comenzaron a desarrollarse

inmunoensayos frente a pequeñas moléculas orgánicas tales como fármacos y drogas (16).

La orina puede recogerse de forma sencilla y no invasiva, se aconseja el almacenamiento de la muestra a 4° C para evitar la degradación de la misma y poder realizar una correcta interpretación de resultados, un volumen de 25 a 50 ml suele ser suficiente en la mayoría de los análisis (17, 18,19).

Las drogas que pueden estar presentes en la muestra de orina compiten frente a los respectivos conjugados en las mismas por los puntos de unión al anticuerpo, el análisis rápido en casete es un inmunoensayo que se basa en el principio de las reacciones inmunoquímicas (20, 21).

Durante la prueba, una muestra de orina se traslada hacia arriba por acción capilar (22,23). Si una droga se encuentra presente debajo de su umbral de concentración, no ocupará los puntos de unión del anticuerpo específico (24, 25).

A continuación, el anticuerpo reaccionará con el conjugado de droga-proteína y aparecerá una línea de color visible en la zona de prueba (24, 25).

Una muestra de orina positiva no generará una línea en la zona de prueba debido a la competición de sustancias, mientras que una negativa provoca una raya en el área por la ausencia de lucha de las mismas (26).

Para servir como procedimiento estándar, una línea coloreada aparecerá siempre en la zona de control si la prueba ha sido realizada correctamente y con un volumen adecuado de muestra (27).

La prueba contiene partículas combinadas de anticuerpos monoclonales de ratón y sus conjugados de droga-proteína correspondientes, se emplea un anticuerpo de cabra en la línea de control (25, 28).

Este método se fundamenta en el uso de un anticuerpo dirigido contra los cannabinoides y metabolitos de la cocaína específicamente la benzoilecgonina (29). El principal inconveniente es la presencia de reacciones cruzadas con otras sustancias, por lo que puede dar lugar a resultados que son falsos positivos (30).

Así mismo, 56 diversas sustancias adulterantes,

ejemplo el cloro, cloruro de sodio o vinagre, pueden dar lugar a falsos negativos (31). A pesar de la alta sensibilidad de los inmunoensayos a la presencia de drogas y respectivos metabolitos, la especificidad y precisión de sus resultados dependen del método a utilizar, y de la sustancia a analizar (36).

Para disminuir la posibilidad de incurrir en conclusiones erróneas, los resultados positivos observados en un inmunoensayo deben ser confirmados haciendo uso de una prueba más precisa como la espectrometría de gases acoplada a un detector de masas (37).

Cromatografía en capa fina

En esta técnica se realiza la preparación de un absorbente que utiliza una placa inmersa verticalmente (32). Manteniéndose unida a una lámina de vidrio o soporte, observamos que existen dos fases la primera que es móvil o líquida y la otra que es la estacionaria, que consiste en un sólido (33).

Un aspecto a destacar en la cromatografía en capa fina es su gran capacidad para separar sustancias procedentes de artefactos biológicos extraídos conjuntamente por los procedimientos de extracción (34). Otro atributo es la seguridad que ofrece al analista (35).

Espectroscopía Infrarroja

La radiación infrarroja incide sobre una muestra, es capaz de provocar cambios en los estados vibracionales moleculares constituyentes (46). La absorción es indicativa del tipo de enlaces y grupos funcionales presentes (47).

La región infrarroja del espectro comprende radiación con número de onda que varía entre 12800 y 10 cm^{-1} o longitudes de 0.78 a 1000 μm . Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los instrumentos, es conveniente dividirlo en tres regiones, a saber, infrarrojo cercano, medio y lejano (46, 48).

La espectroscopía Infrarroja es un método efectivo en la identificación de marihuana, es utilizado para corroborar los resultados obtenidos al someter las muestras al análisis a través cromatografía en capa fina (46, 48).

Pruebas Cuantitativas

Cromatografía de gases

La cromatografía de gases es una técnica de separación, está constituida por una fase móvil y una estacionaria, la primera es llamada también gas acarreador, ya que se utiliza un gas inerte. Se utilizan frecuentemente para la identificación de drogas con fines forenses (38).

Como técnica combinada, se tiene el poder de discriminación y la sensibilidad que puede proporcionar datos espectrales altamente específicos de las distintas sustancias presentes en una mezcla compleja sin necesidad de aislarlos previamente (38).

En cromatografía de gases se hace pasar el analito en forma gaseosa a través de la columna, arrastrado por una fase móvil gaseosa, llamada el gas portador (39).

La cocaína puede ser detectada en fluidos y partes del cuerpo, la detección se realiza usando cromatógrafo de gases con espectrometría de masas donde los resultados son significativos para su presencia (11).

Cromatografía líquida de alta resolución

En cromatografía gas-líquido de reparto, la fase estacionaria es un líquido que recubre la pared interior de una columna o un soporte sólido (38). El aislamiento de xenobióticos por extracciones líquido-líquido quizás sea el procedimiento más empleado en la Toxicología Analítica (40).

El carácter hidrofílico de la benzoilecgonina determina que las extracciones líquido-líquido requieran de solventes con cierta polaridad, como por ejemplo los alcoholes, sin embargo, la cocaína es un compuesto apolar, por lo que se hace difícil el elegir un adecuado sistema de solventes con una alta eficiencia de extracción para los dos compuestos al mismo tiempo (38). Estos sistemas solventes también extraen sustancias polares endógenas presentes en la orina, se obtienen fracciones contaminadas, lo que dificulta el proceso de identificación y cuantificación de la droga y/o sus metabolitos ya que no se definen con exactitud los picos de interés, se contaminan las columnas cromatográficas que dan valores bajos de recobrados (41).

A partir de la década del 70 se incrementó extraordinariamente el empleo de las extracciones líquido-sólido utilizando columnas pre-empacadas con diferentes rellenos. Ofrecen muchas ventajas, se obtienen fracciones muy limpias, porcentajes de recuperación aceptables, costos menores, los procedimientos son más rápidos y bajo consumo de solventes (42).

Cromatografía de gases acoplada a un detector de masas

La cromatografía de gases/espectrometría de masas. Son técnicas cuantitativas que por su elevado coste y complejidad se realizan exclusivamente en el laboratorio de referencia toxicológica (43). Tienen una sensibilidad y especificidad excelentes y permiten confirmar los resultados obtenidos mediante los métodos anteriores (18).

El laboratorio de referencia toxicológica ofrece un amplio menú de sustancias que pueden ser cuantificadas, fundamentalmente en orina, si bien el tiempo de respuesta aumenta (entre varias horas y días, ya que no suelen realizarse de urgencias) (44).

Se encuentran disponibles cinco inmunoensayos diferentes, clonado de donante y multiplicado por enzima, polarización de fluorescencia y radioinmunoensayo de ensayo inmunturbidimético (45).

En cromatografía gas-sólido de adsorción, del analito se absorbe directamente sobre las partículas sólidas de la fase estacionaria. La espectrometría de masas es una técnica utilizada para establecer los acopios moleculares y la estructura química de determinadas sustancias (38).

La importancia de esta técnica reside en la información de iones que proporciona su espectro de masas, a partir del cual se puede obtener de forma precisa la aglomeración y fórmula molecular de la muestra problema. Es una sustancia una representación X-Y en la que las abscisas representan la relación de carga (m/z) de los fragmentos iónicos producidos y en ordenadas su abundancia relativa (38).

En general, la mayor parte de los iones producidos tiene una sola carga ($z=1$), por lo

que en práctica el término m/z es igual a la masa molecular del fragmento iónico. En idénticas condiciones experimentales, una sustancia producirá siempre los mismos fragmentos iónicos y con idéntica abundancia (38).

Ello equivale a decir que el espectro de masas siempre es el mismo y, por lo tanto, la identificación de un componente se facilita enormemente, sobre todo si se dispone de patrones o de un archivo de espectros (38).

CONCLUSIONES

Las pruebas cualitativas como: test de inmunensayo, cromatografía de capa fina y espectroscopía infrarroja, son una valiosa herramienta en toxicología y medicina forense, para detectar una amplia gama de metabolitos como los cannabinoides en fluidos corporales, debido a que ofrecen una alta sensibilidad y especificidad, y posteriormente deben validarse y optimizarse adecuadamente por métodos confirmatorios para garantizar resultados precisos y confiables.

Los métodos cuantitativos confirmatorios como: cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases acoplada a un detector de masas, permiten detectar y cuantificar compuestos en bajas concentraciones y posibilita la diferenciación de compuestos estructuralmente similares, lo que reduce el riesgo de falsos positivos, brindando resultados exactos.

Tanto las pruebas cualitativas como las cuantitativas juegan un papel importante en la detección de cannabinoides en muestras biológicas como orina, sangre, cabello, entre otras. La elección de la prueba dependerá del analista y de los requisitos específicos de la investigación, de acuerdo con la sensibilidad y especificidad de los resultados requeridos.

Agradecimientos

Agradecemos de manera general a las personas que nos ayudaron con la búsqueda de algunas de las informaciones necesarias especialmente a nuestro tutor.

Conflicto de interés

No existen conflictos de intereses en particular

por parte de los autores y las instituciones científicas que participan en el presente trabajo que pudieran afectar directa o indirectamente los resultados de la siguiente revisión.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

REFERENCIAS

1. Bonalde Aguilera RC. Ketoprofeno como causa de falsos positivos para la determinación de Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) en el Servicio de Toxicología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes [Tesis]. Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología y Toxicología, Postgrado de Toxicología Médica; 2019. Disponible en: <http://localhost:8080/xmlui/handle/654321/8585>
2. Alvarez Quintero RM, Pineda Hernández JE, Salazar Borrero AM, Yépez Córdoba RJ. Aptitud bioanalítica para determinar cannabinoides en plasma humano mediante H1 RMN. 2022. Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/7119>
3. Morejón Vargas C. Cannabinoides y Nanomedicina. 2020. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/103269>
4. Sandiego Villaverde P. Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta de *cannabis sativa L.* [Tesis]. La Universidad de las Islas Baleares, España. 2020.
5. Murillo Castro JP, Ojeda Maldonado LJ. Determinación del método de extracción más efectivo en la obtención de extractos ricos en cannabinoides a partir de 3 procesos diferentes. [Tesis]. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia. 2021.
6. Guerra Calderón C. Validación de un método analítico por cromatografía gaseosa para la cuantificación de cannabinoides. [Tesis]. Universidad de Valparaíso, Chile. 2018
7. Mina A, Stathopoulos J, Sinanian T, McNeice L, Holmes D, Fletcher KL, et al. Estudio comparativo de diferentes métodos de análisis de validez de la muestra para la detección de drogas en orina: análisis de pH y densidad, tira de detección de adulterantes TECOTM y análisis de oxidantes. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2021; 2(4):558-66.
8. Balvín Riveros AV, Nestares Mallqui AE. Consumo de marihuana determinada por inmunoensayo y el rendimiento académico en estudiantes de una I.E. Huancayo – 2017. Universidad Peruana Los Andes. [Tesis]. 2018.
9. Revilla Cahuana WH. Determinación de metales pesados en muestras de inflorescencia y aceite de especie vegetal del género *cannabis* por ICP-MS, y las implicancias toxicológicas en potenciales consumidores Arequipa 2021. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. [Tesis]. 2021.
10. Servicio Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Instructivo para la determinación cualitativa de cannabinoides y sus metabolitos por cromatografía de gases – masas en muestras biológicas como método confirmatorio. 2017. Disponible en: https://www.cienciasforenses.gob.ec/wp-content/uploads/2019/07/3_Cannabinoides_-metabolitos.pdf
11. Porras GAB. Validación del método para la identificación de cocaína, heroína y *cannabis sativa* usando cromatografía de gases con detector selectivo de masas en la Fiscalía General de la Nación de la Ciudad de Cúcuta, Seccional Norte de Santander. Universidad de Pamplona, Colombia. [Tesis]. 2018
12. Izquierdo F, Fatela-Cantillo D. Interferencias exógenas. En *Interferencias en la medición de drogas de abuso en orina*. 2010. p. 103-144.
13. Delgado VMC, Nuñez M. Paralelismo en inmunoensayos: dos abordajes aplicados

- a la determinación de anticuerpos anti-peptido deaminado de gliadina. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*. 2021; 85(2):19-26.
14. Méndez M del CA. Desarrollo de métodos para el aislamiento y la detección de toxinas marinas en productos de la pesca y la acuicultura. Universidad Santiago de Compostela, España. [Tesis]. 2009. 142 p.
 15. Pérez Castillo A. M. Propiedades biológicas e inmunológicas del glucagón extrapancreático: Factores que regulan su síntesis y secreción. Universidad Complutense de Madrid. [Tesis]. 1980
 16. Manuel RJ, Guillermo RK. Toxicología fundamental. Ediciones Díaz de Santos; 2009. 614 p.
 17. Bancu I, Lauzurica Valdemoros R, Borràs i Serres FE, Tor Aguilera J. Vesículas extracelulares en orina como fuente no invasiva de material biológico para la monitorización de pacientes trasplantados. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2019. 1 p.
 18. Hernández ÁG. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Elsevier Health Sciences; 2019. 561 p.
 19. Pereiro C (ed). Manual de adicciones para médicos especialistas en formación. 2010. Socidrogalcohol. Disponible en: <https://www.fundacioncsz.org/ArchivosPublicaciones/243.pdf>
 20. Cárdenas Díaz ME. Positividad de drogas en orina asociada a resultados falsos positivos, en pacientes de 15 a 70 años atendidos en el laboratorio clínico del hospital de especialidades no1 de las fuerzas armadas durante el periodo enero – septiembre de 2018. [Tesis]. Quito: UCE; 2019
 21. Cedeño C, Eudoro R. Desarrollo de métodos inmunoquímicos para la determinación de sustancias tóxicas en alimentos y aguas. [Tesis doctoral]. Universitat Politècnica de València; 2020. Disponible en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/149570>
 22. Strasinger SK, Lorenzo MSD. Análisis de la orina y de los líquidos corporales. Ed. Médica Panamericana; 2010. 322 p.
 23. Graff L. Análisis de orina. Ed. Médica Panamericana; 1983. 228 p.
 24. Portillo JD, Barrio MTF del, Salido FP. Aspectos básicos de bioquímica clínica. Ediciones Díaz de Santos; 1997. 308 p.
 25. Bonoso Arana IY. Identificación de drogas en orina mediante la aplicación de técnica de cromatografía a consumidores adolescentes. [Tesis]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Tecnología Médica; 2019
 26. Garay Bombiela ST, Briñez Orduy LE. Indicadores bioquímicos y hematológicos en patinadores de selección Cundinamarca 2018. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia. 2018.
 27. Valenzuela Morales GY, Mejía Martínez C. Propuesta de una Metodología para detección de Drogas de Abuso en Muestras de Orina, en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED). Universidad Autónoma del Estado de México. 2013
 28. Desarrollo de una prueba inmunocromatográfica para la detección rápida de Bartonella bacilliformis. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. 2017
 29. Levounis P, Zerbo E, Aggarwal R. Guía para la evaluación y el tratamiento de las adicciones. Elsevier Health Sciences; 2017. 306 p.
 30. García Campillo L. Alérgenos en alimentos: Métodos Analíticos. Universidad Nacional de Educación a Distancia, España. 2021
 31. León Hernández JE. Validación del método de inmunoensayo enzimático EMIT para la identificación de drogas de abuso (benzodiazepinas, tetrahidrocanabinol, anfetamina y cocaína) en sangre. Universidad Autónoma del Estado de México. 2020
 32. Bacteriología General: Principios y Prácticas de Laboratorio. Editorial Universidad de Costa Rica; 508 p.
 33. Parco Vidalon GE, Rodríguez Carbajal

- JL. Determinación de falsos positivos en la identificación de benzodiazepinas en muestras biológicas mediante cromatografía en capa fina. Universidad Peruana Los Andes [Internet]. 2018
34. Nadinic JL, Bandoni AL, Martino VS, Ferraro GE. Fitocosmética: Fitoingredientes y otros productos naturales. EUDEBA; 2016. 285 p.
35. Barajas ER, González OS, Vera WT. Seguridad del paciente hospitalizado. Ed. Médica Panamericana; 2007. 136 p.
36. Estudio de marcadores biológicos de drogas de abuso: Utilidad médico-laboral. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. 1996
37. Sentencia de Tutela no 002-21 de Corte Constitucional, 20 de enero de 2021. vLex. Disponible en: <https://vlex.com.co/vid/861998334>
38. Ramírez Bravo V. Método analítico para identificación de cocaína mediante la técnica gases-masas en el laboratorio del Instituto de Ciencias Forenses del Estado de Puebla. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 2018
39. Castillo Olvera G, Zavala D, Carrillo Inungaray ML. Análisis fitoquímico: una herramienta para develar el potencial biológico y farmacológico de las plantas. Tlatemoani: revista académica de investigación. 2017; 8(24):71-86.
40. Nuevas metodologías de análisis de pesticidas por electroforesis capilar Universidad de la Laguna. Tesis doctoral. 2006
41. Barreales Suárez S. Determinación de residuos de fármacos y sus metabolitos en plantas silvestres. Ensayos de exposición y evaluación de la bioactividad. Universidad de Salamanca. 2019
42. Bruzón JFS, Fraga MG. Drogas de abuso Parte I: Toxicología analítica de la cocaína. *Revista Cubana de Medicina del Deporte y la Cultura Física*. 2005; 53(1):10-26
43. Paola Solange TP. Influencia del avance de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones. [Tesis]. Universidad Nacional de Chimborazo; 2020
44. García Caballero C, García Caballero C. Estudio de prevalencia en casos de presuntos delitos contra la libertad sexual analizados en el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (Departamento de Madrid) en el período 2010-2013. Aplicación forense de la cromatografía de líquidos acoplada a la espectrometría de masas en el análisis de muestras del cabello [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2015
45. Hernández Rangel RI, Arias YE, Larrea FJ, Ramírez Iglesias JR, Navarro JC. Laboratorios de Contención: Importancia en la Investigación Biomédica, Enfermedades Emergentes, y la Gestión en Salud Pública. *CienciAmérica*. 2021; 10(2):11-31.
46. Cruz Cruz LA. Implementación de un sensor óptico en la identificación bacteriana. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 2019
47. Obtención y caracterización de materiales adsorbentes a partir de cascarilla de arroz. Universidad de Bogotá Jorge Tadeo Lozano. 2019
48. García Martínez A. Celdas solares sensibilizadas por clorofila proveniente de hierbabuena (*mentha spicata*). Universidad Autónoma de Zacatecas. 2019
49. Moncayo Molina WE, Muñoz Castelo NE, Vásconez Samaniego C, Vásconez Jarrín M, Daza Barcia D. Cuantificación de cocaína por cromatografía de gases acoplado a masas en Chimborazo. *FCSalud*. 2021; 5(8):22-9.