



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en
Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Título: Influencia del avance de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones

Autor: Paola Solange Tzerembo Pullopaxi

Tutor: Lcda. Eliana Elizabeth Martínez Duran, MsC

Riobamba- Ecuador

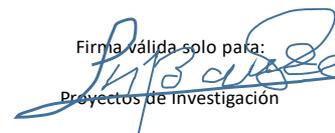
2020

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **“Influencia del avance de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones”** presentado por: Paola Solange Tzerembo Pullopaxi y dirigida por la MsC. Eliana Elizabeth Martínez Duran, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo.

Por la constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos
Presidenta del tribunal

Firma válida solo para:

Proyectos de Investigación

Firma

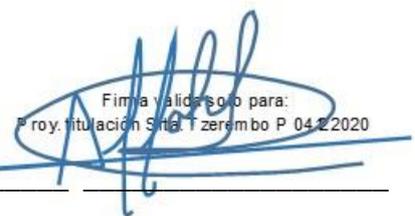
Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi
Miembro del tribunal

Firma válida solo para:

Titulación especial

Firma

MsC. Félix Atair Falconí Ontaneda
Miembro del tribunal

Firma válida solo para:

Proy. titulación Sñta. Tzerembo P 04.2.2020

Firma

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, **Eliana Elizabeth Martínez Duran**, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado: **Influencia del avance de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones**, propuesto por la Srta. **Tzerembo Pullopaxi Paola Solange**, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.

Riobamba, 17 de noviembre de 2020

Firma válida sólo para :
Procesos de Titulación

.....
MsC. Eliana Elizabeth Martínez Duran
Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORIA DE LA INVESTIGACIÓN

La responsabilidad del contenido de este proyecto de investigación, corresponde exclusivamente a: Paola Solange Tzerembo Pullopaxi con cédula de identidad:1600698292 y tutor MsC. Eliana Elizabeth Martínez Duran y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo



Paola Solange Tzerembo Pullopaxi

C.I. 160069829-2

AGRADECIMIENTO

A mi querida Universidad Nacional de Chimborazo, por permitirme ser parte de la prestigiosa carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico.

A todos mis docentes que con toda su paciencia nos transmitieron sus conocimientos para crecer en lo académico como en lo personal.

A mi tutora Eliana Martínez, guía de este gran paso.

Paola Solange Tzerembo Pullopaxi

DEDICATORIA

A Dios, por su majestad y misericordia de haberme bendecido con salud, valentía, fortaleza y fuerza para vencer todos los obstáculos que se me presentaron durante todo este largo camino para cumplir este objetivo.

A Neli, sin su esfuerzo y amor incondicional este largo camino no hubiese sido posible. Este es un logro más de muchos que vendrán, GRACIAS MAMÁ

Paola Solange Tzerembo Pullopaxi

ÍNDICE DE CONTENIDO

Capitulo I. INTRODUCCIÓN.....	11
Capitulo II. METODOLOGÍA.....	26
Capitulo III. DESARROLLO.....	30
CONCLUSIÓN.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46
ANEXOS.....	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Técnicas de screening para detección de sustancias tóxicas en intoxicaciones ...	31
Tabla 2. Técnicas confirmatorias para detección de sustancias tóxicas en intoxicaciones	34
Tabla 3. Parámetros de validación de métodos confirmatorios	37
Tabla 4. Avances y frecuencia de las técnicas cromatográficas y de espectrometría.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda.....	29
---	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N° 1. Búsqueda de información en la base de información PubMed	54
Anexo N° 2. Búsqueda de información en la base de información Scielo.....	54
Anexo N°5. Técnica de inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para detección de drogas.....	56
Anexo N°6 Técnica por medio del Inmunoensayo Enzimático (EIA) para anfetaminas en orina	58
Anexo N°7. Técnica de análisis CEDIA para detección de cocaína	60

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo recopilar información bibliográfica para determinar la influencia del avance de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones, es un estudio de tipo documental-bibliográfico se basa en la búsqueda de información de bases de datos. La población del presente fueron documentos bibliográficos sobre el avance de las técnicas toxicológicas mismo que fue obtenido de artículos científicos y libros de alto impacto obtenidos de las bases de datos: Scopus, PubMed, Scielo, Mendeley, Elsevier, Google académico, Mendeley, publicados desde el 2010-2020. La muestra del presente quedó en 54 documentos siguiendo un muestreo no probabilístico en que él se aplicó los criterios de inclusión: artículos publicados entre el año 2015-2020 y exclusión artículos que no sean del tema. Para la ejecución del presente se realizó una búsqueda minuciosa en las bases de datos antes mencionados aplicando los criterios de exclusión e inclusión para filtrar la información necesaria, seguidamente se procedió a la lectura y comprensión de los artículos obteniendo que inmunoensayo como cromatografía de flujo lateral son pruebas de screening en el análisis de intoxicaciones que requieren confirmarlas por su baja sensibilidad por cromatografía de gases acoplada a masa, cromatografía líquida acoplada a masa que aplicando los avances en sus herramientas permiten asociarse y crear técnicas sofisticadas. La conclusión de la influencia recae es en la elección del método más seguro teniendo en cuenta los avances actuales en la fuente de ionización y analizadores de masas que han permitido acelerar el tiempo de análisis y emitir resultados confiables.

Palabras claves: Intoxicación, Técnicas toxicológicas, Inmunoensayo, Cromatografía, Espectrometría

ABSTRACT

The present research aims to collect bibliographic information to determine the influence of the advance of toxicological techniques in the diagnosis of poisonings, it is a documentary-bibliographic study based on the search for information in databases. The present population were bibliographic documents on the advancement of toxicological techniques, which obtained from scientific articles and high-impact books obtained from databases: Scopus, PubMed, Scielo, Mendeley, Elsevier, Academic Google, Mendeley, published since 2010-2020. The present sample consisted of 54 documents, following a non-probabilistic sample in which the inclusion criteria applied: articles published between 2015-2020 and exclusion of articles that are not on the subject. To carry out this document, a meticulous search carried out in the aforementioned databases, applying the exclusion and inclusion criteria to filter the necessary information, then the articles read and understood, obtaining that immunoassays such as lateral flow chromatography are screening tests in the analysis of intoxications that require confirmation due to their low sensitivity by gas chromatography coupled to mass, liquid chromatography coupled to mass, which by applying the advances in their tools allow associating and creating sophisticated techniques. The conclusion of the influence lies in the choice of the safest method taking into account the current advances in the ionization source and mass analyzers that allowed to accelerate the analysis time and to issue reliable results.

Keywords: Intoxication, Toxicological techniques, Immunoassay, Chromatography, Spectrometry

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Maritza Chávez", with a horizontal line drawn underneath it.

Reviewed by: Chávez, Maritza

Language Center Teacher

Capítulo I. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las intoxicaciones son productos de una gran variedad de sustancias tóxicas debido a su amplitud se ha convertido en un inconveniente de salud pública mundial ya que ningún país es exento de este episodio, para el año 2004 alrededor de 346 000 fallecieron a nivel mundial como consecuencia de intoxicación no intencional donde 91 % ocurre en los países de recursos económicos bajos y de ingreso mediano¹.

En España se conoce que los servicios de emergencia tratan acerca de 120.000 casos de intoxicación cada año, no obstante, se cree que el 20% presentan gravedad y requieren ser ingresado a un centro hospitalario o fallecen. Así mismo en India durante el año 2010 murieron aproximadamente 25,288 a causa de intoxicación por pesticidas^{2,3}.

Con respecto a intoxicaciones de opioides principalmente por metadona, hidrocodona y oxicodona en Estados Unidos alcanzó el 93% de muertes por intoxicaciones involuntarias para el año 2007, catalogándola como una de las sustancias más común para mortalidad⁴.

En América Latina gran parte de países dependen económicamente del área agraria con un porcentaje cerca del 80% usan plaguicidas, mismo que provoca un elevado grado de exposición en lugares en el cual no tienen un acceso a la protección y seguridad sanitaria, además del escaso conocimiento en el uso adecuado del producto tanto en su almacenamiento y producción, así como de las consecuencias que va a provocar en caso de intoxicación⁵.

En México se conoce en el periodo de 1995 al 2012 las intoxicaciones por plaguicidas alcanzaron un total de 67, 711 casos de los cuales fallecieron 2518. En Costa Rica el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones registra alrededor de 10,000 consultas anuales de los cuales la mitad de consulta es debido a medicamentos, el 16 % de plaguicidas, 32% son intoxicaciones de niños, el 40% accidentales y el 20% intentos de suicidio, el 11 % a reacciones adversas de medicamentos finalmente el 7% accidente laboral⁶.

En estudios realizados en la república cubana se conoce que las sustancias químicas como metales pesados señalan un serio problema del sistema de salud. En Brasil mediante estudios realizados por el Sistema Nacional de Información sobre Envenenamientos (SINITOX) indican que en el año 2000 y 2012 se registraron más de 300 mil intoxicaciones por drogas^{7,8}.

Con lo que respecta a Paraguay se conoce que es el séptimo productor de soya en el mundo, razón para el incremento de utilización de pesticidas en el que incremento el caso de intoxicaciones y muertes en el que se encasilla como principal con 47,1 % los organofosforados, y seguidos los piretroides y piretrinas. En un estudio realizados en el departamento de Meta-Colombia se obtuvo que los agentes causales son plaguicidas con el 68 % de incidencia y 68% de mortalidad de carácter accidentales, intencional suicida y ocupacional ^{9,10}.

En el Ecuador mediante el Centro de información y Asesoramiento Toxicológico (CIATOX), para el año 2011 se obtuvo: intoxicaciones intencionales el 89 % por inconvenientes familiares, intoxicaciones de acuerdo al tipo de agente: 49,2% de plaguicidas, el 16,6% a medicamentos, 10,1% productos de uso domésticos, y el 7,0 % uso de aspecto industrial. Con respecto a las intoxicaciones que comprende a edad y género, el 56,3% son masculinos, el 43,3% al género femenino ¹¹.

En intoxicaciones por la naturaleza química del agente el 17% son por organofosforados, 7% por carbamatos, piretrinas y piretroides, el 4% por rodenticidas anticoagulantes, paraquat, hipoclorito de sodio y glifosato y el 3% a etanol. Asimismo, existen intoxicaciones ocupacionales que responde el 37 % por ausencia de material de bioseguridad, el 33% de origen accidental e incidente y el 30% debido al mal uso del agente tóxico ¹¹.

Según reportes de gaceta tóxicos por parte del Ministerio de Salud Pública durante el año 2018 se conoce en provincia de Chimborazo se notificó 1 caso por intoxicación por plaguicida, 3 por mordeduras de serpientes ¹².

Por otra parte, es imprescindible tomar en cuenta el problema que genera una intoxicación puesto que han tomado lugar importante siendo un problema de Salud Pública Mundial siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad mundial, lo cual se ha visto obligado a crear centros que brinden servicios toxicológicos en el que cada día se incrementa más aún el número de intoxicados ^{13,14}.

Según estadísticas ofrecidas por el Ministerio de Salud Pública en su reporte del 2011 y 2015 demostró que en nuestro país los agentes causales principales son plaguicidas, medicamentos, productos domésticos ¹⁵.

Por tanto, es importante mencionar que las personas con intoxicación presentan síntomas relacionados con la afectación del sistema nervioso central como la embriaguez y

disminución del nivel de conciencia con comas. También se observa cuadros de agitación asociados a la ingesta de etanol y drogas estimulantes. Con respecto a afectaciones de tipo digestivo estas las náuseas y vómitos, del mismo modo provoca sintomatología de carácter cardiovascular con alteraciones menores del tipo de taquicardia, arritmias graves que son poco frecuentes. Los síntomas respiratorios en casos de inhalaciones de gases consisten en disnea, tos y broncoespasmo¹⁶.

Entre las causas principales son de origen: ocupacional durante su actividad laboral, accidental se observa como un evento doméstico, consumo de alcohol adulterado, sobredosis de drogas o abusos, etc., intoxicaciones intencionales suicidas con el único fin de conseguir la autoeliminación, del mismo modo intencional homicida en el objeto de segar la vida de una persona a otra, de reacción adversa debido al uso exagerada o inesperado de medicamentos, intoxicaciones desconocidos en el que no se logra determinar cuál es la razón de la intoxicación y de hecho delictivo con el propósito de generar un estado¹⁶.

Las consecuencias que causan pueden ser desde muy leves a severas tanto en la persona como en el aspecto social y ambiental. Los daños consiguen ser el resultado de una exposición directa o indirecta del tóxico ocasionando efectos agudos locales o sistémicos con una amplia variabilidad. Existen los efectos a largo plazo que son graves como la carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis, enfermedades respiratorias, encefalopatías crónicas, entre otros. De igual manera aparecerán lesiones traumáticas (fracturas múltiples, hemorragias, ruptura de órganos, muerte súbita, quemaduras). Sobre el ambiente provocará una contaminación del suelo, aire, aguas superficiales; de acuerdo a la cantidad del tóxico se podrá ver la muerte de diversos animales y organismos acuáticos^{16,17}.

Es por ello necesario conocer la fundamentación teórica, procedimientos y aspectos que permite comprender a profundidad el tema de la presente investigación, mismo que se basa en un área fundamental que estudia este tipo de eventualidades como es la toxicología, mismo que se detalla a continuación:

La toxicología es una ciencia que se encarga del estudio de sustancias químicas y agente físico que provoque alteraciones patológicas a seres vivos, así como su mecanismo de acción para presentar dichas alteraciones. A demás estudia el mecanismo de tratamiento de la misma forma se encarga de los métodos y procedimientos para la detección, identificación y determinación de dicho agente, en tanto para estimar y prevenir el riesgo que constituyen¹⁸.

Una intoxicación se define como un estado de alteración del estado de salud como respuesta de la exposición a una sustancia tóxica. Teniendo en cuenta que un tóxico es cualquier sustancia química que al ser ingresada al organismo genera alteraciones a nivel del organismo y funcionales, causando daños o efectos nocivos por sus propiedades químicas o físicas¹⁹.

Las formas clínicas de una intoxicación se describen 4 categorías de intoxicación de acuerdo a la rapidez de aparición, severidad y duración de las manifestaciones clínicas a continuación, se detalla:

- Intoxicación hiperaguda o fulminante: las manifestaciones clínicas se observan de forma inmediata a la ingesta de la sustancia tóxica²⁰.
- Intoxicación aguda: aparecen las manifestaciones clínicas como resultado de exposiciones a tóxicos en un periodo corto de tiempo, pero con una absorción bastante rápida del tóxico. Puede ser debido a una sola exposición o a varias en un lapso de menos de 24 horas²⁰.
- Intoxicación subaguda o tardía: se presenta de forma tardía respecto del momento de contacto con el tóxico, son producto de intoxicaciones frecuentes o repetidas en periodos de días o semanas²⁰.
- Intoxicación crónica: se presenta producto de una exposición repetida del tóxico durante mucho tiempo en el que las manifestaciones clínicas pueden durar meses o años²⁰.

Una sustancia tóxica puede clasificarse de diversa forma, que depende de acuerdo a los siguientes factores:

- Su naturaleza, estructura química y estado físico
- Usos y aplicaciones u objeto de estudio: como medicamentos, productos industriales, domésticos, agrícolas, contaminantes, etc.
- Acción fisiopatológica de acuerdo al lugar en el cual ejerce su acción, y sus efectos ya sea de manera local o sistémica
- De acuerdo al mecanismo de la acción celular
- De acuerdo a la técnica que se utiliza en su análisis y determinación¹⁸.

Así mismo existe una clasificación de intoxicaciones según el agente etiológico de intoxicaciones se encuentran dos grupos: las intoxicaciones accidentales e intoxicaciones voluntarias.

Entre las intoxicaciones accidentales existen de diversa índole que se detalla a continuación:

Con respecto a las intoxicaciones ambientales se muestra de forma epidémica ante descargas de sustancias químicas al ambiente ya sea el aire, agua o alimentos. Como el óxido de azufre o nitrógeno que son constante en países desarrollados provocando irritaciones de piel y mucosas específico en ojos y aparato respiratorio¹⁸.

Intoxicaciones profesionales: se presenta de carácter ambiental más sin embargo producido por mala higiene personal de los funcionarios por no lavarse las manos antes de comer¹⁸.

Las intoxicaciones por medicamentos este tipo se presentan más frecuentes especialmente en niños. Se origina como producto de errores diferentes, sobredosis, interacciones por polimedición o absorción concomitante de otros productos químicos como alcohol, tabaco, insecticidas, agentes de limpieza, entre otros, o simplemente intolerancia natural o adquirida por este tipo de productos¹⁸.

Así mismo existen intoxicaciones alimentarias por alimentos naturales tóxicos o animales como por ejemplo peces que generan sustancias como método de protección, también se encuentran moluscos productores de toxinas, también se produce intoxicación por los envases como plomo y plástico que se encuentran contenidos los alimentos en el que estos absorben las toxinas o contaminación química por el uso de plaguicidas u otras sustancias en el sector de la agricultura¹⁸.

Además de las intoxicaciones domesticas ocurridas en el hogar con afectaciones frecuentes en niños y ancianos, por confusiones de productos como limpieza o abuso o mal uso de medicamentos o plaguicidas, entre otros¹⁸.

Por consiguiente, las intoxicaciones voluntarias: se produce por homicidio, toxicofilias, drogodependencias, dopaje.

Las intoxicaciones voluntarias se clasifican de acuerdo a quien las sufre: Es el caso del pasivo sujeto quien sufre los daños principalmente por homicidios y delitos contra la salud pública. Con lo que respecta al uso de sustancias químicas como producto de suicidio o aborto, por otro lado, las intoxicaciones por drogas en personas que consumen sustancias ilícitas como: alcohol, opiáceos (morfina, heroína, metacualona, metadona, barbitúricos,

benzodiazepinas) aspirinas, cannabis, anfetaminas, LSD. Y con fines de dopaje en el que desean aumentar el rendimiento, laborares y estudiantiles¹⁸.

Se ha observado intoxicaciones producidas por los gases de guerra conllevándoles a la muerte o causar diversas enfermedades, entre los agentes provocadores se encuentran las armas biológicas:

1. Agentes tóxicos: asfixiantes o sofocantes, históricos, vesicantes, mostazas nitrogenadas, arsenicales, neurotóxicos,
2. Agentes neutralizantes: lacrimógenos, estornutatorios y vómitos,
3. Armas indirectas de disuasión y confusión: fumígenos, incendiarios, fitotóxicos
4. Armas biológicas¹⁸.

La toxicocinética de un tóxico inicia en el momento en que el organismo presenta su respuesta al tóxico de acuerdo a su concentración que alcanza en el lugar de acción¹⁸. El proceso desde la ingesta hasta la eliminación del tóxico se detalla a continuación:

1. Absorción: abarca el proceso en el que el xenobiótico ingresa desde el exterior hasta los fluidos biológicos como sangre, linfa, LCR por medio de mecanismos a través las membranas biológicas, a partir de las vías respiratoria, digestiva, dérmica y parenteral^{18,20}.
2. Distribución: se da una vez que la sustancia tóxica se encuentre dentro de la sangre este va a distribuirse con rapidez entre el plasma y eritrocitos, sin embargo, es importante recalcar que este proceso depende de si el xenobiótico es liposoluble o hidrosoluble, el peso molecular, y el estado de agregación^{18,20}.
3. Biotransformación o metabolismo: se va a dar en el hígado, puesto que es el lugar de metabolismo de drogas²⁰.
4. Eliminación: la mayoría de las sustancias tóxicas en especial las drogas y sus metabolitos serán excretados por el riñón y por vías menos comunes como la leche, saliva y glándulas sebáceas²¹.

Una sustancia tóxica al terminar el proceso de toxicocinética puede ser analizado en diferentes tipos de muestras que se detallan a continuación:

Contenido gástrico: se toma los primeros 500 mL del líquido de lavado gástrico, mismo que es utilizado para el screening general de tóxicos ya que en ella se encuentra cápsulas o

tabletas que facilita su identificación, sin embargo, se debe tener en cuenta que la concentración del tóxico es alta²⁰.

Sangre: son esenciales para la identificación de tóxicos y análisis cuantitativo, principalmente se usa para el screening de tóxicos ácidos y neutros, además de gases y sustancias volátiles²⁰.

Orina: es una muestra ideal ejecutar los ensayos preliminares de screening, debido a que la concentración puede ser 100 veces más mayor que en la sangre, se ha considerado muestra de detección de drogas de abuso²⁰.

Humor vítreo: es una muestra de fácil acceso y su cantidad es suficiente, en esta muestra puede analizarse alcohol y drogas²⁰.

Hígado: es ideal puesto que en ella ocurre la biotransformación de la mayoría de tóxicos y su concentración será más elevada que en sangre, gracias al mejoramiento de los procedimientos analíticos en sangre, el hígado actualmente es útil en el análisis toxicológico post mortem²⁰.

Otro tejidos y fluidos biológicos: se utiliza el cerebro en el caso de muertes por inhalación de disolventes como tolueno, cloroformo entre otros, el riñón útil en intoxicaciones por metales, la bilis útil en muertes por sobredosis de opiáceos. Además, está el pelo útil para detección de drogas de abuso²⁰.

Los análisis toxicológicos se implementaron debido a los efectos que produce una intoxicación, antiguamente se evidencio los resultados negativos de una intoxicación ante la ingesta de alimentos lo que conllevó al inicio de los estudios toxicológicos mientras se incrementaba la producción farmacéutica y el acceso a las sustancias químicas que como producto se empezó a observar episodios de intoxicación finalmente se logró la creación de técnicas y procedimientos para identificar el agente etiológico, actualmente son utilizados de manera sofisticada para el buen análisis de una sustancia tóxica²².

Como es de conocimiento existe una gran variedad de sustancias que ocasionan una intoxicación, el laboratorio de toxicología se ha convertido en un eje fundamental que trabaja en coordinación de los médicos para ejecutar de la mejor manera los exámenes a realizarse garantizando los resultados y el tiempo se procure ser lo menor posible²³.

Cuando una sustancia tóxica llega al laboratorio de toxicología se puede encontrar con dos situaciones:

- a) Situación cuando se desconoce la sustancia involucrada se aplicará el sistema analítico de toxicología general.
- b) Cuando se conoce el tipo de tóxico se puede aplicar los siguientes requerimientos:
 - Separación del medio
 - Aplicación de técnicas de identificación directas como: inmunoensayo, cromatografía gaseosa, sola o combinada con espectrometría de masas, mediante fracciones de vapor, cromatografía de líquidos, espectrometría de absorción atómica, etc.¹⁸.

Pueden distinguirse las siguientes fases para el análisis toxicológico:

1. Separación o extracción de la muestra
2. Detección e identificación del analito a determinarse
3. Cuantificación del tóxico

Los métodos de extracción de las muestras hacen referencia a que deben ser tratadas previa a su detección puesto que de esa manera se extraerá el metabolito que se requiere estudiar e identificarla. Para la extracción de un tóxico se debe tener en cuenta las propiedades fisicoquímicas, siendo así se los clasifica: tóxicos gaseosos y volátiles, tóxicos inorgánicos y tóxicos orgánicos²⁰.

Extracción de tóxicos gaseosos: cuando se realiza de la sangre se aplica las leyes físicas que indican que la solubilidad disminuye o se anula elevando o disminuyendo la temperatura²⁰.

Extracción de tóxicos volátiles: incluyen los tóxicos que volatilizan por debajo de los 100°C los cuales son arrastrados por el vapor de agua cuando ya se destilan. Para su ejecución se deberá seguir:

- Destilación: aplicados en medio ácido específicos para tóxicos minerales y tóxicos orgánicos y el medio básico para anfetaminas, anilinas, alcaloides líquidos volátiles, y algunos gases solubles en agua.
- Micro difusión: muy útil para aislar y detectar de forma rápida y fácil los tóxicos volátiles.
- Técnica de espacio de cabeza: específico para tóxicos gaseosos y volátiles en el que se depositará la muestra en un vial cerrado con tapón perforable con una cámara de aire mismo que será llevado a 60°C por 30 minutos, transcurrido el tiempo se tomará

con una jeringa la muestra de la parte superior del frasco y se depositar en un cromatógrafo de gases²⁰.

Extracción de tóxicos minerales o inorgánicos: estas sustancias tóxicas se unirán a albumina, lípidos o glucósidos lo cual requiere la destrucción de la materia orgánica para poder analizarlos, mediante la mineralización de la muestra que hace referencia a la destrucción de la materia orgánica que contiene la muestra el mismo que puede ser por la incineración o la fusión alcalina¹⁸.

Extracción de tóxicos orgánicos: se realiza utilizando solventes apropiados de acuerdo a los coeficientes de reparto de dos líquidos no miscibles. Generalmente se utiliza disolventes orgánicos como:

- Disolvente polar como etanol: mediante la técnica de Stas-Otto previo calentamiento a reflujo con extractores sólido-líquido o líquido-líquido¹⁸.
- Disolvente apolar: utiliza el n-hexano, n-heptano, benceno con capacidad de separar las sustancias como hidrocarburos de bajo punto de ebullición y un peso molecular grande, y productor organohalogenados, órganos fosforados, sustancias cannábicas y entre otras. Sin embargo, debe ser aplicado previa purificación puesto que presentan cierto tipo de impurezas de forma directa o indirecta. Seguidamente se ejecuta el fraccionamiento del extracto para clasificar al analito analizado en ácidos, básicos, neutros, además de conocer si en la muestra existe otro elemento que sea desconocido, datos que servirán para la identificación del tóxico^{18,20}.

Métodos analíticos para la detección, identificación y cuantificación

Tóxicos gaseosos y volátiles

Espectrometría Infrarroja: la radiación infrarroja se define como radiaciones electromagnéticas de longitudes de ondas más altas que la luz roja el cual corresponde a 1000 nm que es comparable a la energía en el que las moléculas vibran es por tanto que si se utiliza esta técnica va a ser absorbida la radiación infrarroja lo que permite excitarse²⁴.

Espectroscopia ultravioleta: es una técnica que va a determinar la concentración de una molécula de una muestra, gracias a la absorción de la radiación electromagnética en el cual sus electrones van a excitarse a un nivel de energía a otro, los mismos que serán medidos en un espectrómetro de absorción²⁴.

Espectrometría de masas: los resultados que se va obtener son cualitativos (estructura) y cuantitativos con información de la relación masa/carga (m/z) de su composición elemental, isotópico y molecular de las muestras inorgánicos y orgánicos. El proceso inicia en la ionización por medio de impacto electrónico para determinar el tipo de muestra, una vez que se conoce son impactadas por electrones rompiéndolas en diversos fragmentos iónicos, que seguidamente son llevados y filtrados en un campo magnéticos hasta llegar al detector, que serán detectados e identificados de acuerdo a la relación masa/carga que presente cada fragmento. Un espectrómetro de masa cuenta con una entrada por donde ingresa la muestra al equipo, fuente de iones, analizador de masas y un detector.^{20,25}

En el caso de la Cromatografía de Gases acoplado a espectrometría de masa (GC-MS) las técnicas de ionización que generalmente son utilizadas son: Ionización electrónica (EI), ionización química (CI) específicos para compuestos volátiles y termoestables²⁵.

Con respecto a la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa (LC-MS): ionización por electropulverización (ESI) e ionización química a presión atmosférica (APCI) específicos para compuestos no volátiles y lábiles al calor. Otra técnica es la ionización de plasma acoplado inductivamente usado en el análisis de metales²⁵.

Los analizadores de masas son conocidos como el corazón del equipo puesto que son los encargados de determinar las características clave del rendimiento como el rango, precisión y el alcance de la masa del instrumento. Entre los más usados en el área de toxicología incluyen: cuadrupolo, trampas de iones, tiempo de vuelo (TOF)²⁵.

Tóxicos inorgánicos

Determinación directa por espectrofotometría de absorción atómica (EAA)

Actualmente es la más indicada con la espectrometría de emisión de plasma para la determinación de cantidades sumamente pequeñas de estos elementos inorgánicos. Mismo que se basa en la propiedad de los elementos de forma libre para absorber la radiación a una determinada longitud de onda que tiene cada elemento. Por tanto, se puede decir que un elemento en estado libre ese encuentra con la configuración de configuración electrónica más estable mismo que se corresponde la de menor contenido energético, es en tanto cuando elemento se vuelve capaz de absorber energía de la fuente de luz que emite una longitud de onda del átomo a analizar, mismo que se cambiara de un estado fundamental a un estado de mayor energía situación en el que el detector medirá la cantidad absorbida de energía por el

analito que mediante la aplicación de la ley de Beer. Lambert va a cuantificar la concentración de la muestra¹⁸.

Espectrofotometría de absorción atómica de llama

En este tipo de espectrofotometría el analito a analizar va ser aspirado por medio de una sonda hacia una llama de flujo laminar en el que se va general átomos en estado fundamental, previó aquello la muestra pasa por el proceso de solvatación y es evaporizada a través de un nebulizador hasta la generación de un aerosol. En ello se producirá un vapor resultado de la mezcla de los compuestos que son descompuesto en átomos. La temperatura para llevar a cabo este proceso debe ser 1 500 – 3000 °C¹⁸.

Espectrometría de emisión de plasma

Se la define como técnica de emisión mas no de absorción haciendo uso del plasma que compren un gas ionizado capaz de conducir la corriente eléctrica para de esta manera excitar átomos de los elementos del analito a determinar, el plasma será producido por dos sistemas: el plasma acoplado inductivamente y el plasma por corriente directa¹⁸.

Tóxicos orgánicos

La cromatografía es un método de separación basada en la diferente velocidad que se mueve cada componente a través de un medio poroso, arrastrados por un disolvente en movimiento²⁶. La eficacia de este proceso depende de ciertos factores afines a características moleculares de absorción (líquido-sólido), de partición (líquido a sólido) y la afinidad en los pesos moleculares.²⁷ Es por tanto que ciertos componentes toman más tiempo para distribuirse por el sistema cromatográfico a diferencia de otros que el proceso es más rápido. Esta técnica consta de componentes principales como:

- Fase estacionaria: corresponde a una fase sólida o de una capa de líquido adsorbido en la superficie de un componente sólido
- Fase móvil: suele ser un líquido en el caso de ser así se denomina cromatografía líquida y si es un componente gaseoso como cromatografía de gases
- Analito a determinarse²⁷

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): se basa en separar mezclas complejas de sustancias de diversa procedencia con el fin de poder identificar y cuantificar. La fase móvil corresponde a varios solventes que transportan la muestra por medio de la columna que

corresponde a la fase estacionaria de un material que permite la interacción es decir de la absorción ya sea directa o inversa de las diferentes sustancias a separarse. El uso de gradientes de solventes y detectores más actuales permite que mejorar en gran escala su selectividad. La identificación del analito se lo hace comparando el tiempo de retención con el de un patrón, es importante señalar que existen diversos tipos de detector convencionales como espectrometría visible o espectrómetros de masas (HPLC-MS)²⁶.

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) permiten un amplio uso en el área de toxicología especialmente para intoxicaciones por fármacos antidepresivos, antipsicóticos o antiarrítmicos o confirmación de setas, alucinógenos y metadona²⁷.

La cromatografía líquida de ultra alto rendimiento/espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) que actúa en modo SRM para formar la relación de transición individual iónica para cada elemento²⁸.

Cromatografía en capa fina (CCF): se basa en la separación de los análisis de acuerdo a sus propiedades físicas y químicas, en el cual la fase móvil de este procedimiento es una sustancia que va permitir la fijación de la muestra puede ser cloroforma, acetona, isopropanol, ácido acético, benceno, éter etílico y entre otros, el soporte es la sílica gel o celulosa tomando el lugar de fase estacionaria, mismos que serán revelados mediante el uso de reactivos químicos o radiaciones de acuerdo al tóxico a analizarse^{13,20}.

Cromatografía en columna: la fase estacionaria de esta técnica se encuentra en una columna de vidrio, la longitud de esta depende de la muestra que se va a separar, y el tamaño depende de la cantidad de la muestra. La fase móvil suele ser un disolvente orgánico o puede ser soluciones acuosas que va dependerse del tipo de fase estacionaria y el tipo de muestra. Es importante recalcar el que es mayormente usado en el área de la toxicología puesto que se evitara la extracción y purificación de los extractos²⁰.

Cromatografía de gases: es una técnica únicamente usada para el análisis de sustancias volatizables este sistema comprende de una fase móvil que es un gas inerte como el hidrogeno, argón, nitrógeno que migra a través de una columna (fase estacionaria) que en el caso de que sea un absorbente toma el nombre de cromatografía gas-sólido y si es un soporte inerte cubierto de un líquido poco volátil es una cromatografía gas-líquido. En los casos que son muestras gaseosas y solutos no polares con alta volatilidad es recomendado el uso de la cromatografía gas-sólido. La cromatografía actualmente es una de las importantes herramientas, es así que su precisión por término medio cerca de $\pm 2\%$, común límite de

sensibilidad de aproximadamente 1-5 ug/ml. Además, es imprescindible mencionar el amplio uso en las áreas de aplicación principalmente en el análisis de drogas y fármacos, así mismo es usando en el campo ambiental, industrial, bioquímica y farmacia²⁰.

La cromatografía de Gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS): esta asociación de técnicas actualmente no es crucial ya que se analiza únicamente compuestos volátiles bajo peso molecular, sin embargo no ha sido motivo para no usarlo en analitos con alto pesos moleculares previa derivatización proceso que conlleva tiempo indispensable en el análisis toxicológico mismo que prioritario la rapidez de los resultados para evitar muertes innecesarias, por tanto en los avances de GC-MS se centra en la capacidad de resolución y separación de análisis, es aplicado para la determinación de medicamentos a partir de diversos tipos de muestra. Por ende, han sido utilizados como mejora de la técnica los diferentes tipos de fuentes de iones previamente mencionados, de esa manera también evitando resultados inexactos obteniendo límites de detección bajos²⁹.

Métodos previos y simplificados de análisis toxicológicos

Las pruebas de screening o preliminares se basan en inmunoensayo con el principio de reacción antígeno-anticuerpo, denominando antígeno a la sustancia tóxica y los anticuerpos son inmunoglobulinas de tipo IgG. A continuación, se detalla los tipos:

- a) Inmunocromatografía: se basa en la técnica de flujo lateral que consiste de una tira de papel que permite la detección y cuantificación de analitos en cuestión de cortos minutos. El dispositivo de flujo lateral este compuesto por la almohadilla para la muestra, la zona de conjugado, membrana con anticuerpos inmovilizados y la almohadilla absorbente.

Su principio consiste en que la muestra es colocada en el extremo de la tira en la almohadilla absorbente de muestra que está impregnada con sales tampón y tensioactivos que permite la adecuación de la muestra sea capaz de unirse a los reactivos de captura y a la membrana, seguidamente la muestra migra a través de la almohadilla de liberación conjugada que tiene en ella anticuerpos específicos conjugados con partículas coloreadas o fluorescentes tales como partículas de látex u oro coloidal en cuanto la muestra ya fue conjugada con el anticuerpo específico migra hacia la zona de detección por acción capilar esta membrana generalmente es de nitrocelulosa que tienen anticuerpos o antígenos inmovilizados en líneas que van a interactuar con el analito a determinarse. Si los antígenos o anticuerpos de la

membrana logran su reconocimiento se observará la línea de prueba marcada en el caso de que se marca la línea de control que la muestra fue adecuada pero que no contiene el analito a determinarse indicativo de resultados negativos (Anexo 5)³⁰

- b) Inmunoensayo de polarización de fluorescencia: se basa en el principio de antígeno (Ag), anticuerpo (Ac) y la unión competitiva, en el que se observa desprendimiento de fluorescencia a marcarse los anticuerpos con fluorescencia. En el cual si se observa bajas lecturas de fluorescencia señala altas concentraciones de sustancia tóxica en una muestra ²³.
- c) Radioinmunoensayo: se fundamenta en la formación de complejos antígeno-anticuerpo, puesto que se va a unir la muestra con el anticuerpo específico, que resultado de aquello se emitirá una radioactividad el mismo que será comparado con un control, en el que a mayor centello la concentración de la droga es mucho menor¹³.
- d) Enzimoemunoensayo (EIA): su principio es que la sustancia tóxica se marca con una enzima, el cual va competir con una sustancia libre de la muestra por su unión con el anticuerpo. Los resultados serán directamente proporcionales a mayor color, mayor será la concentración de una sustancia en una muestra (Anexo 6)¹³.
- e) Ensayo por absorción ligado a enzimas (ELISA) permite su detección y cuantificación inmunoenzimática en el cual se observa una reacción antígeno anticuerpo por medio de una reacción de color resultado de la acción del sustrato en la enzima fijada a anticuerpo³¹.
- f) Inmunoensayo de donante de enzimas clonadas (CEDIA): comprende de un método inmunoenzimática e fase homogénea en el que se utiliza ADN recombinante, mismo que se basa en la aplicación de la enzima bacteriana B-galactosidasa separada en dos fragmentos (Anexo N°7)³¹.

Es esencial mencionar que en nuestro país este episodio forma parte de entre las 10 primeras causas de consulta de los servicios de emergencia de los servicios de salud pública³², ante todo lo expuesto surge la necesidad de plantearse la siguiente interrogante: ¿Tiene un valor científico la investigación de influencia de avances de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones?

Como se conoce que la tecnología diariamente va en escala así mismo, se presume el avance de las técnicas toxicológicas con técnicas más sofisticadas por tal motivo fue necesario llevar a cabo esta investigación puesto que se estudia los métodos existentes en sus diferentes variantes mismo que permiten el diagnóstico tanto preliminar como confirmatorios. Su

principal aporte será dar a conocer la influencia que genera los avances en las técnicas de diagnóstico puesto que existen procedimientos analíticos con ciertos aspectos que pone en duda los resultados, para señalar las técnicas más recomendadas en el diagnóstico. Además, es preciso señalar que no se ha observado estudios similares si no únicamente esos de intoxicaciones de casos especiales y estudios de hace mucho tiempo atrás con técnicas que actualmente han perdido la importancia.

Mismo que será útil tanto para la comunidad en general y en específico para pacientes que presenten intoxicaciones con complicaciones de largo y corto plazo, en el que podrá conocer y aprender sobre los riesgos que conlleva una intoxicación como también los métodos actuales que son utilizados para su diagnóstico, de modo que se preparen para este tipo de situaciones y puedan manejarlo de mejor manera si se presenta.

Con la presente investigación se disminuirán los niveles de intoxicación en la comunidad específicamente los accidentales puesto que son provocados por el descuido y la falta de conocimiento sobre los agentes etiológicos de intoxicaciones, de esta manera evitar fallecimientos innecesarios o secuelas graves en el organismo

Estas técnicas toxicológicas actuales podrán ser comparadas con técnicas antiguas, ante lo cual se notará un mejor valor mismo que podría ser plasmado en los manuales de normas y procedimientos de los laboratorios toxicológicos dedicados a estudiantes y profesionales que requieran adquirir más conocimientos sobre el mismo.

El objetivo general que se planteó para la ejecución de esta investigación es recopilar información bibliográfica para determinar la influencia del avance de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones, mediante una revisión y búsqueda bibliográfica digital, para ayudar a la prevención y diagnóstico oportuno de manera inmediata.

Capítulo II. METODOLOGÍA

La presente investigación estudio según el nivel fue carácter descriptivo puesto que se recopiló información de varios artículos donde indican los avances que se han generado para mejorar la sensibilidad, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación de las técnicas toxicológicas lo que ha permitido obtener resultados exactos e inequívocos en la identificación de una sustancia toxica.

Por el enfoque es un estudio cualitativo debido a que se basó en la lectura, análisis e interpretación de los resultados obtenidos de los artículos seleccionados, mismo que fueron seleccionados de acuerdo al objetivo propuesto para poder cumplir.

Según su diseño es de carácter documental-bibliográfico, en vista que todo el proceso de la investigación se basó en la búsqueda digital de información sobre las diferentes técnicas preliminares y confirmatorias para el diagnóstico de una intoxicación, mismos que se reflejan en los capítulos propuestos de esta investigación.

De acuerdo a la secuencia temporal y según la cronología de los hechos el presente escrito fue de cohorte transversal tipo retrospectivo, puesto que se ejecutó en el periodo académico mayo- octubre del 2020, así mismo las técnicas toxicológicas tuvieron sus inicios desde hace muchísimos años atrás, es por ello que a medida que avanzó el tiempo se crearon mejoras en las técnicas procedimentales de diagnóstico toxicológico que fue necesario analizarlas.

La información es tomada de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: artículos científicos publicados durante el año 2015- 2020 y para la revisión de libros un lapso de 10 años puesto que se requirió información actualizada para determinar el avance de las técnicas, también se consideró información en los idiomas inglés, español y portugués debido a que la mayoría de resultados científicos del área de la salud están publicados en tales idiomas. Los artículos y libros con la temática requerida de acceso libre que dispongan de resumen, introducción, datos estadísticos, avances científicos y tecnológicos en técnicas toxicológicas.

Mientras que en los criterios de exclusión: artículos que no tengan relación al tema de técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones, se excluyeron artículos que no eran relevantes y que no tengan citas y lectura de dichos artículos. Además, artículos de intoxicaciones en animales, puesto que los animales no quedan exentos de intoxicaciones y

se han realizados estudios toxicológicos muy distintos es por ende que se excluirá este tipo de información.

También se pudo observar artículos sobre análisis de sustancias como agua y otros elementos utilizando técnicas cromatográficas y de espectrometría, estas se descartaron porque no se relaciona a intoxicaciones. Así mismo se descartaron artículos con información valiosa pero no disponible debido a su costo monetario. Otro criterio de exclusión aplicado fue los años de publicación en el que se descartaron artículos publicados desde el 2000 a 2014.

Seguidamente la población de estudio quedó limitada en documentos como artículos científicos y libros digitales que tengan información sobre el avance de las técnicas toxicológicas en el diagnóstico de intoxicaciones mismos que se encuentran en fuentes primarias y secundarias de artículos científicos, libros digitales, y páginas webs oficiales de gran impacto, mismos que están publicados en revistas indexadas de carácter internacional como: Pubmed, Scopus, Mendeley, Elsevier, Scielo. Redalyc, Lilacs, Latindex, Google Académico y páginas web oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), y Ministerio de salud Pública del Ecuador (MSP).

En cuanto a la muestra se siguió un muestreo no probabilístico para la búsqueda de información sobre técnicas toxicológicas como inmunoensayo y métodos cromatográfico y de espectrometría para la identificación de una sustancia tóxica, se seleccionaron un total de 54 publicaciones: 13 en Scopus, 12 PubMed, 7 en Scielo, 3 de Mendeley, 2 Elsevier, 1 de la página de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1 en el Ministerio de Salud Pública (MSP), 7 de Google Académico, 5 libros digitales obtenidos de Google Académico, 1 Redalyc, 2 de Lilacs.

Para ejecutar este estudio se realizó una búsqueda meticulosa al digitalizar intoxicaciones, se obtuvo un resultado de 57,662 resultados, en el que una vez filtrada la información para los años 2015-2020 se obtuvo 8,836 resultados en 0,42 segundos, con el propósito de adquirir información libre se aplicó este criterio y se obtuvo 3,727 resultados sin embargo la información encontrada era muy amplia con enfoques no convenientes para la investigación es por ende que se buscó como diagnóstico de intoxicación en el que se obtuvo 839 resultados de esta búsqueda se pudo tomar ciertos artículos. Una vez realizada la búsqueda minuciosa con palabras claves del tema quedo seleccionado 54 referencias bibliografías que han sido de alto impacto en las revistas publicadas tanto a nivel internacional como nacionales.

La estrategia de búsqueda de artículos y documentos del tema aplicado mediante los operadores “and”, “y”, “or”, “o” que quedo de la siguiente manera:

- Tipos and intoxicaciones
- Intoxicaciones and toxicología
- Técnicas toxicológicas or intoxicaciones
- Determinaciones toxicológicas or intoxicaciones
- Espectrometría de masas or espectrometría de gases
- Tipos de cromatografía and inmunoensayos

Además, se utilizaron palabras claves para la búsqueda como: intoxicación, tóxicos, envenenamientos, toxicología, espectrometría, cromatografía, inmunoensayo, HPLC, drogas, pesticidas, diagnóstico toxicológico, sensibilidad, especificidad, que fueron elementos fundamentales en la búsqueda.

Seguidamente se hizo el análisis de la información de cada artículo fue base a la lectura crítica y comprensiva del resumen, introducción, objetivos, marco teórico, características metodológicas, en esencia los resultados y conclusiones, puesto que ella se encuentra la veracidad del estudio en este caso si fue valido el uso de estas técnicas como ayuda de diagnóstico y tratamiento para intoxicaciones.

La información obtenida de los 54 documentos revisados, se utilizó 31 artículos para la introducción donde abarca el marco teórico en el que se detalla a profundidad los tipos de intoxicaciones, muestras útiles para el diagnóstico de una intoxicación, pruebas rápidas y confirmatorias, así mismo el planteamiento del problema donde se detalla el motivo de ejecutar el presente y la justificación, además se utilizaron 23 para la elaboración del resultado del presente trabajo mismo que se describe a continuación en el siguiente capítulo.

Los instrumentos utilizados para la ejecución de esta investigación fue la documentación bibliográfica y la observación puesto que la información fue de carácter digital obtenida de las bases de datos antes mencionados.

En tanto a las consideraciones éticas al ser de carácter bibliográfico, el mismo se basó en fuentes primarias y secundarias de investigación respeta los principios bioéticos y no requiere aprobación del comité de bioética.

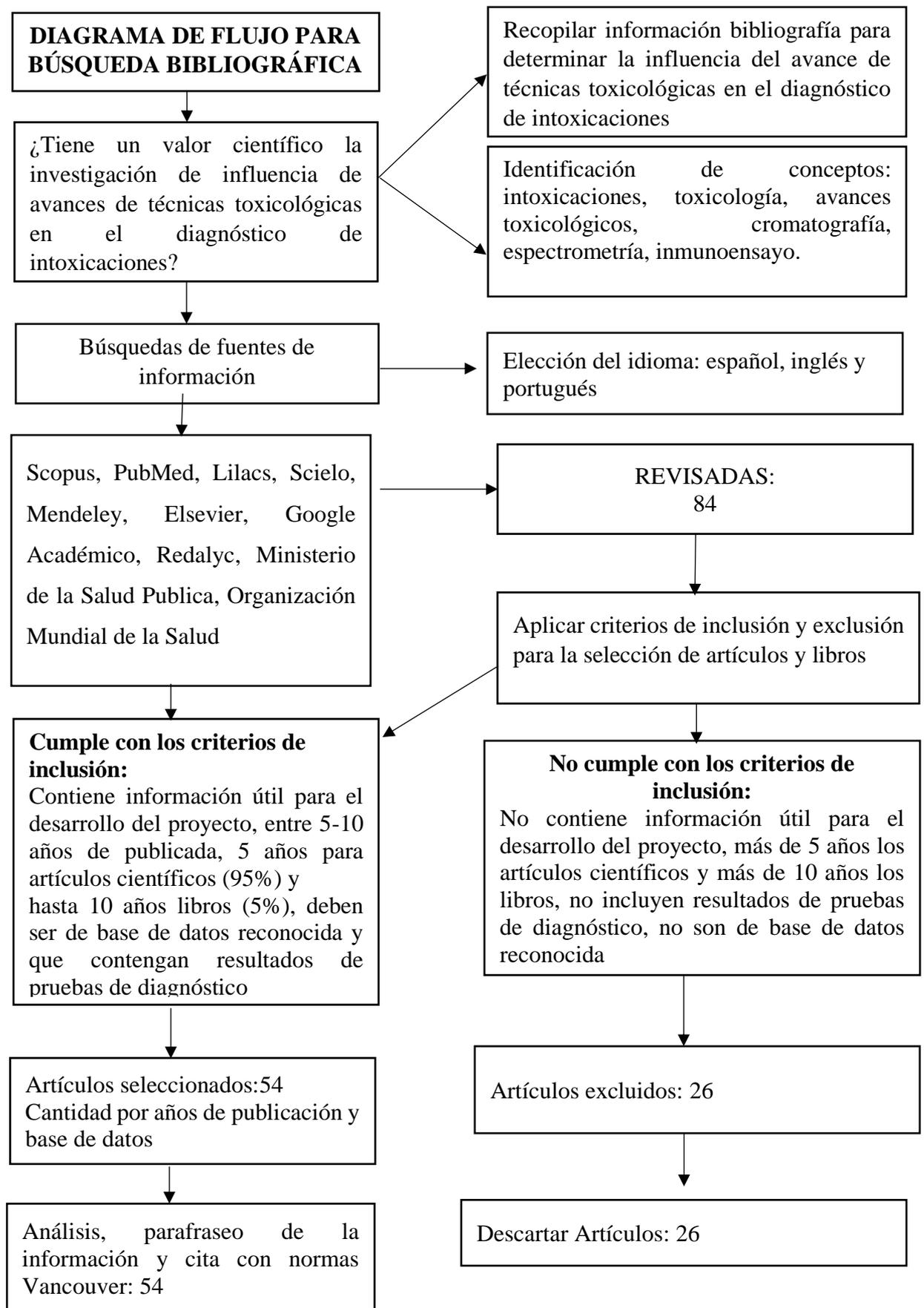


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda

Capítulo III. DESARROLLO

Una intoxicación se entiende como la alteración del estado de salud como respuesta de la ingesta de sustancias tóxicas. Este evento puede provocar afectaciones leves hasta graves o en ciertas circunstancias llevar a muertes²⁰. Es por tanto que se ha visto el avance de la ciencia en crear métodos y técnicas de detección rápida para un tratamiento eficaz y seguro

El diagnóstico de una sustancia tóxica tiene varias etapas en el que se inicia con la identificación de las manifestaciones clínicas del paciente mismo que es de vital importancia puesto que orienta al médico sobre las decisiones a tomar. Seguidamente, debe realizarse las pruebas preliminares que son de vital importancia, debido a que darán los primeros resultados sobre la presencia o no de un tóxico en tiempos cortos.

Se encuentra los inmunoensayo de flujo lateral en forma de cassette, que son sumamente rápidos y de fácil uso que permite a los médicos hacer uso del mismo lo más rápido posible, más sin embargo no existen para todo tipo de sustancia, específicamente se ha observado para ciertos tipos de medicamentos y diversos tipos de drogas haciendo uso de la muestra de orina que no requiere otra preparación para ejecutar la prueba.

En cuanto a otros tipos de inmunoensayo como es el caso de Elisa si requiere la parte del suero para poder ejecutarlo así mismo lleva su tiempo, y da resultados cuantitativos más sin embargo presentan una línea de error no solo Elisa, si no todas las pruebas basadas en una reacción antígeno anticuerpo por tanto es primordial su confirmación.

A continuación, se detalla los diversos tipos de pruebas preliminares que los autores han utilizados para la identificación de un analito ante de la ingesta de una sustancia tóxica:

Tabla 1. Técnicas de screening para detección de sustancias tóxicas en intoxicaciones

Año	Autores	Título	Técnica de determinación
2019	Marks L, et al	Concordancia de dos métodos inmunológicos para la determinación de metabolitos de benzodiazepinas en orina	Interacción cinética de micropartículas en suspensión (KIMS) Inmunocromatográfica de flujo lateral (ICFL)
2020	Fernández A, et al.	Epidemiología de las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso en Urgencias. Estudio descriptivo en el área IV de Asturias	Técnica enzimática automatizada Inmunocromatográfico de flujo lateral
2015	Decía M, et al.	Intoxicación aguda por cocaína en un lactante no asociado a lactancia materna. A propósito de un caso clínico	Radioinmunoanálisis
2017	Supervía A, et al.	Características diferenciales de las intoxicaciones en los pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias	Tiras reactivas en fase sólida (BIOSIGMA)
2016	Liakoni E, et al.	Presentaciones por toxicidad aguda de sustancias psicoactivas en una ciudad servicio de urgencias en Suiza: unas series de casos	Inmunoensayo de donante enzimático clonado (CEDIA) Inmunoensayos DRI Ensayo Enzimático para Etanol
2017	Papsun D, et al	Serie de casos de muertes relacionadas con nuevos opioides ilícitos	ELISA (Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas)
2019	Zamani N, Et al.	Uso de sustancias entre pacientes adolescentes intoxicados	Kits de inmunoensayo

Fuente de datos: Artículos sobre intoxicaciones

Autor: Tzerembo Paola

En la tabla 1 se hizo una comparación de los métodos preliminares que utilizan para iniciar el diagnóstico de intoxicación en el que resalta el uso de las técnicas de Inmunoensayo, a diferencia de 1 estudio donde aplican las tiras en fase sólida.

Las técnicas rápidas o preliminares más utilizadas son inmunoensayos basados en una reacción antígeno-anticuerpos, aplicado cuando se desea conocer y cuantificar una sustancia desconocida en una muestra³³. Se ha observado la existencia de varios tipos de inmunoensayo, entre ellos está la inmunocromatografía de flujo lateral donde la capa de reconocimiento es impregnada en una superficie de la membrana porosa que va sostener el flujo de la muestra y los reactivos además de elementos de reconocimiento específico ubicados en lugares definidas por la membrana conocida como zona de detección³³ por tanto Marks L, et al³⁴ utilizo dos técnicas para evaluación de la concordancia de resultados debido a ciertas discrepancias en resultados, la interacción cinética de micropartículas en suspensión (KIMS) con un valor de corte de 200 ng/mL y una inmunocromatografía de flujo lateral de 300 ng/mL, con el análisis de 631 muestras una concordancia del 95,4%, en la técnica de KIMS obtuvieron el 72,6% resultados negativos y el 27,4% fueron positivos en el caso de la técnica por ICFL el 75,3% correspondieron a negativos y el 24,7% positivos con una discrepancia del 4,6%. Acotando a ello menciona Zamani N, et al³⁵ en su estudio denominado uso de sustancias entre pacientes adolescentes la aplicación del kit de inmunoensayo en orina con un cut-off que iban desde 12,5 ng/mL para buprenorfina hasta 1000 ng/mL en el caso de MDMA, que fue útil para la identificación de opioides, estimulantes, alucinógenos, hipnóticos, sedantes y etanol.

Del mismo modo Fernández A, et al³⁶ hizo uso de las técnicas preliminares para la detección de etanol utilizando la técnica enzimática automatizada que arroja resultados cuantitativos a partir de 10 mg/dL que son considerados como intoxicación aguda pero que no se observa las manifestaciones clínicas, para las drogas de abuso aplicaron las técnicas de inmunocromatográfica de flujo lateral que da resultados cualitativos como positivos o negativos. Como resultado obtuvieron que el 34,6% dieron positivo a etanol, el 52,4% positivos para drogas de abuso y el 13 % dieron positivo a etanol y drogas de abuso. Los autores señalan que se debe tener en cuenta que cuando existe una combinación de etanol con drogas el resultado a considerarse es de etanol.

El radioinmunoanálisis tiene una amplia variedad de uso siendo parte de la toxicología en la detección de compuestos tóxicos en visto aquello Decía M, et al³⁷ en su caso utilizaron la

técnica de radioinmunoanálisis con un punto de corte de 300 ng/ml que si superaba este valor es predictivo de un resultado positivo. Obteniendo resultado como positivo para el metabolito benzoilecgonina, agente causante de intoxicación para este caso. A diferencia de Supervía A, et al ³⁸ que utilizaron las tiras reactivas en fase sólida (BIOSIGMA) para la detección de drogas de abuso en orina con resultados del 31,1% para drogas de abuso y fármacos el 30,6%. Los autores señalan que el diagnóstico fue mayoritariamente de aspecto clínico pero que existe la posibilidad que algún diagnóstico sea un falso negativo.

También es importante recalcar el uso de un inmunoensayo enzimático homogéneo denominado CEDIA (Inmunoensayo de donante enzimático clonado) que ha sido aplicado en la identificación de varias sustancias tóxicas como drogas y medicamentos al igual que Liakoni E, Et al ³⁹ ejecutados en la detección de barbitúricos, anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína, cannabis, metadona y heroína. De la misma manera utilizaron los inmunoensayos DRI para antidepresivos tricíclicos y opiáceos, obteniendo confirmación de sustancias tóxicas como el cannabis, cocaina, opioides y benzodiazepinas, dentro de las cuales 2 pacientes fueron intoxicados de gran gravedad con dichas sustancias. Por otro lado, Papsun D. et al ⁴⁰ dieron uso de la técnica de ELISA para detectar salicilatos, barbitúricos y cannabinoides, más sin embargo se pudo determinar la presencia de U-47700 y furanil fentanilo.

Las técnicas de inmunoensayo no se desvalorizan pese a su falta de sensibilidad, estas técnicas principalmente permiten la identificación de drogas por medio de la orina. Una de las ventajas es su fácil uso y su rapidez que ha formado parte de ciertos parámetros de rutina, convirtiéndoles en una herramienta útil como cribado de ciertos fármacos en caso de intoxicación por medicamentos, sin embargo, es necesario recalcar las desventajas que disponen específicamente en la sensibilidad y especificidad que han sido y siguen siendo un inconveniente en la certeza de los resultados conduciendo a falsos positivos y falsos negativos. Por tanto, es necesario y obligatorio recurrir a confirmar la identificación de cierta sustancia cuando en inmunoensayo es positivo⁴¹.

En cuanto se identifica la sustancia etiológica de una intoxicación previo exámenes preliminares, se recurre a la confirmación basándose en técnicas más sofisticadas puesto que se requiere conocer las concentraciones y resultados confiables. A continuación, se detalla las técnicas utilizadas en las confirmaciones:

Tabla 2. Técnicas confirmatorias para detección de sustancias tóxicas en intoxicaciones

Año	Autores	Título	Técnicas utilizadas
2017	Téllez RM, et al.	Intoxicación por plomo y nivel de marginación en recién nacidos de Morelos, México	Espectrofotometría de absorción atómica (EAA) con horno de grafito y corrector de fondo
2016	Sánchez C, et al.	Un análisis comparativo cualitativo de signos y síntomas de intoxicación con mezclas a base de heptacloro	Cromatografía de gases con detector de captura de electrones (GC/ECD)
2016	Liakoni E, et al.	Presentaciones por toxicidad aguda de sustancias psicoactivas en una ciudad servicio de urgencias en Suiza: unas series de casos	LC-MS / MS
2018	Sud P, et al.	Revisión retrospectiva del cuadro de cannabinoides sintéticos. Intoxicación con análisis toxicológico	GC/ MS Cromatografía líquida de masa de tiempo de vuelo (TOF)
2017	Papsun D, et al.	Serie de casos de muertes relacionadas con nuevos opioides ilícitos	Cromatografía líquida y espectrometría de masas de tiempo de vuelo (LC-TOF / MS) Cromatografía líquida de ultra alta resolución espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS / MS)
2020	Moncayo W, et al.	Concentración de etanol mediante cromatografía de gases en muestras de humor vítreo de cadáveres	Cromatografía de gases

Fuente de datos: Artículos sobre intoxicaciones

Autor: Tzerembo Paola

En la tabla 2. los artículos mencionan que para la confirmación de intoxicaciones utilizan generalmente las técnicas de cromatografía de gases y cromatografía líquida aplicado en sus diferentes variantes como espectrometría de masas, en tiempo de vuelo (TOF).

Para la identificación de una sustancia tóxica, es imprescindible aplicar pruebas confirmatorias al obtener un resultado positivo en las pruebas preliminares debido a sus puntos desfavorables se aplican técnicas de validación como menciona Mahajan G⁴², et al indica que las más usuales son cromatografía de gases acoplado a masas (GC-MS) y Cromatografía líquida acoplada a masas (LC-MS) gracias a la tecnología avanzada y al alto nivel de sensibilidad, precisión y especificidad³⁹, información que coincide con , Salazar N, et al⁴³ mencionan en su revisión que la cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS), cromatografía líquida acoplado a espectrometría de masa (LC-MS), cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) y actualmente el cromatógrafo de gases bidimensional con espectrometría de masas (GC x GC-MS) son técnicas utilizadas para el análisis de drogas de abuso en el área de toxicología.

Por consiguiente, Sud P, et al⁴⁴ en su estudio para la detección de cannabinoides sintéticos realiza por medio de la cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC/MS) y cromatografía líquida de masa de tiempo de vuelo (TOF) quienes lograron la identificación de cannabinoides sintéticos, derivados de carboximida indazol y otros sin especificar. Los analizadores de masas TOF es determinado como uno de los analizadores comunes en el área de toxicología.

Por otro lado, Téllez M, et al⁴⁵ en su estudio realizado en México indica el uso de la espectrofotometría de absorción atómica (EAA) con horno de grafito y corrector de fondo, muy útiles en este tipo de muestras metálicas como el plomo y el método Lead Care con CLIA donde presentan una correlación de 0.8 ($p < 0.01$)

También existe la cromatografía de gases con detector con captura de electrones que autores⁴⁶, señala para la identificación de heptacloro para el cual inicialmente las muestras fueron centrifugadas y cuantificadas mediante el microextracción en fase sólida (SPME), obteniendo el 90,70% positivos para heptacloro y el resto fue utilizado como grupo de comparación de análisis. Demostrando ser útil para este tipo de organoclorados.

Así mismo Liakoni E, et al³⁹ hace mención en su estudio Presentaciones por toxicidad aguda de sustancias psicoactivas en una ciudad servicio de urgencias en Suiza: un series de casos que para la confirmación de resultados aplicaron la cromatografía líquida acoplada a masas

en tándem que concuerda con Salazar ⁴⁴ que la cromatografía líquida se ha visto mejorada en los últimos años en la detección y cuantificación de analitos como anfetaminas, benzodiazepinas, alucinógenos, cannabinoides, opiáceos, cocaína, drogas de diseño, productos farmacéuticos o drogas ilícitas en varias matrices. La cromatografía líquida de ultra alto rendimiento se ha utilizado junto con la espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS / MS) ³⁶.

Papsun D, et al⁴⁰ en su estudio denominado serie de casos de muertes relacionadas con nuevos opioides ilícitos utilizan la cromatografía líquida y espectrometría de masas en tiempo de vuelo (LC-TOF / MS) y la cromatografía líquida de ultra alta resolución espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS / MS) para obtener resultados positivos contra U-47700 y el furanil fentanilo. Al igual que Peste G, et al⁴⁸ quienes aplicaron la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem para cuantificar un medicamento denominado bisoprolol en plasma humano, mismos que describen que esta técnica es de gran utilidad validado como sensible, exacto, precisión, rápido y eficiente.

Moncayo et,⁴⁸ en su estudio realizado en la ciudad de Riobamba menciona en las muestras analizadas de humor vitreo para detección de alcohol etílico aplicando la cromatografía de gases obtuvieron 32 (53,33%) resultados positivos y 28 muestras que comprende el 46,67% con resultados negativos

Tabla 3. Parámetros de validación de métodos confirmatorios

Autores	Técnica utilizada	Parámetros de validación del método						
		Rango de linealidad	Ecuación de linealidad	LOD (Límite de detección)	LOQ (Límite de cuantificación)	Precisión		Exactitud
						Intradía	Entre días	
Procaccia nti P, et al.	GC / MS y GC/MS-TOF	25-2,000 ng/mL	Y= 0,007x-0,0204 R= 0,9925	10 ng/mL	25 ng/mL	% CV 7,55% a 500 ng/mL; 8,51% a 1000 ng/mL	%CV 9,82 % a 500 ng/mL; 5,03% a 1000 ng/mL	% Rec 86, 6 a 500 y 111,1 a 1250 ng/mL
Morh A, et al	LC/MS / MS	1 - 100 ng / mL	R ₂ = 0,9995 R ₂ = 0,99995	0,5 ng/mL	No señala	Cumplió con los criterios de aceptabilidad	Cumplió con los criterios de aceptabilidad	5% a 80 ng/mL y 7% a 400 ng/mL 5% a 80 ng/mL y el 8% a 400 ng/mL
Fleming S. et al	LC/EM y LC/ QTOF	1 -1,250 ng/mL	R ₂ ± 2,5%	1 ng/mL	1 ng/mL	101% CV 1%		No señala

Fuente de datos: Artículos sobre intoxicaciones

Autor: Tzerembo Paola

Los resultados plasmados en la tabla 3, son los valores de los parámetros utilizados para dar validez a las técnicas GC / MS y GC / MS-TOF, LC - MS / MS, LC/EM y LC /QTOF, donde se observa datos confiables de linealidad, exactitud, precisión, límites de detección y límites de cuantificación, lo que permitió la identificación y cuantificación inequívoca de sustancias.

La espectrometría de masa y sus variaciones han aparecido y tomado un lugar importante como herramienta para el área de la toxicología, la cromatografía de gases acoplado a masas aplicable para la detección de compuestos volátiles y termolábiles y la cromatografía líquida acoplada a masas indicado para sustancias no volátiles y termolábiles. Gracias a la especificidad, sensibilidad, rango dinámico y su gran capacidad de detectar compuestos no relacionados, toma un lugar fundamental en los análisis toxicológicos de medicamentos, venenos²⁴, por ello Procaccianti P, et al⁴⁹ utilizan la cromatografía de gases acoplado a masa (GC/MS) y la cromatografía de gases acoplado a masas en tiempo de vuelo (GC / MS y GC / MS-TOF) aplicado en la detección de Propofol, medicamento utilizado para la sedación con valores del primer caso 8,1 ug/mL, y el resultado de la segunda muestra fue de 1,2 ug/mL, además mencionan que la CG/MS-TOF el uso de columnas capilares cortas y estrechas y la velocidad de calentamiento, enfriamiento del horno de la cromatografía de gases y además de la velocidad del detector de masa lograron validar esta técnica.

La cromatografía líquida acoplada a masa en tándem tiene un amplio uso en diversas áreas desde cribado de trastornos metabólicos hasta el campo toxicológico, entre las ventajas de esta técnica son su alta selectividad y sensibilidad, y análisis de múltiples analitos y alto rendimiento por tanto Morh⁵⁰ en su estudio denominado análisis de nuevos opioides sintéticos U-47700, U-50488 y furanil fentanilo por LC-MS/MS en el trabajo de casos post mortem ,se logró confirmar la presencia de fentanilo en concentraciones de 27,5 , 4,8 y 4,0 ng/dL, el U-47700 fueron de 253- 247 ng/dL. Así mismo Fleming S. et al⁵¹ utilizaron cromatografía líquida acoplado a espectrometría de masa en QTOF, en el que se identificó cationes de U-47700 que usando las técnicas de inmunoensayo no se logró detectarlo, debido a reacciones con otro tipo de sustancia dando un falso resultado positivo, la introducción de esta técnica en la toxicología ha servido de gran ayuda en la detección de drogas, la instrumentación que esta utiliza a un espectro de masa de triple cuadrupolo sin embargo en el tercer cuadrupolo es cambiado por un tubo de tiempo de vuelo⁵².

Tabla 4. Avances y frecuencia de las técnicas cromatográficas y de espectrometría

Técnica	Avances instrumentales		Aplicación	Frecuencia N (%)
	Fuente de iones	Analizadores de masas		
Cromatografía líquida acoplada a masa (CL-MS)	Ionización por electropulverización (ESI)	Analizador Cuadrupolo Analizador de Tiempo de vuelo (TOF) Analizador de Trampa de iones	Analitos desconocidos y conocidos en matrices complejas: fármacos y sus metabolitos, toxinas ambientales y aditivos alimentarios.	3(14%)
	Ionización química a presión atmosférica (APCI)			
	Fotoionización a presión atmosférica (APPI)	Analizadores híbridos		
Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)	Ionización por electropulverización (ESI) Fotoionización a presión atmosférica (APPI)	Analizador Cuadrupolo	Análisis de compuestos no volátiles y termolábiles	7(33%)

Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento y espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS / MS)	Fuente de ionización por electropulverización en modo de iones positivos (ESI +)	Analizador Cuadrupolo	Análisis de compuestos no volátiles y termolábiles	2(10%)
Cromatografía de gases acoplada espectrometría de masa (CG-MS)	Ionización química a presión atmosférica (APCI)	Analizador Cuadrupolo Analizador de Tiempo de vuelo (TOF)	Identificación / cuantificación de venenos en la evaluación de toxindromes. Entre los fármacos están: barbitúricos, narcóticos, estimulantes, anestésicos, anticonvulsivos, antihistamínicos y entre otros.	8(38%)
	Ionización química negativa	Analizador de Trampa de iones Analizadores híbridos		
Q-TOF- MS	No mencionan	Analizador Cuadrupolo Analizador de Tiempo de vuelo (TOF)	Drogas ocupacionales, monitoreo de medicamentos, detección de fármacos en casos de intoxicación y sobredosis.	1(5%)

Fuente de datos: Artículos sobre técnicas toxicológicas

Autor: Paola Tzerembo

En la tabla N° 4 se observa el avance de las técnicas toxicológicas se ha reflejado en el acoplamiento de técnicas principalmente de cromatografía con espectrometría de masas dando lugar a procedimientos sofisticados como cromatografía de gases acoplado a masa (CG-MS) y cromatografía líquida acoplada a masa (LC-MS) y sus diferentes variantes. Es por tanto que prefieren hacer uso más de la CG-MS, seguidamente de la LC-MS/MS que es una de las técnicas más modernas y en menor proporción se encuentra la técnica de Q-TOF-MS que permiten el análisis de diversos analito. A continuación, se detalla las características más principales de las técnicas:

Los desarrollos de cromatografía de gases acoplado a masas no han sido trascendentales en vista que el analito que se pueden detectar ha sido únicamente compuesto de bajo peso molecular y que sean volátiles, lo que no permite su uso para todo tipo de muestra. Es por ende que su avance se centra en la capacidad de resolución y separación durante el proceso, para el cual se han incluido fuentes de ionización química negativa que proporciona sensibilidad de concentración de picogramos (pg) que es sumamente baja sin embargo es preciso mencionar que esta técnica requiere de un reactivo adicional (metano) lo que representa un costo adicional en la instrumentación. Así mismo se ha usado la ionización química a presión atmosférica (APCI) es útil para elementos pequeños térmicamente estables.⁵⁴.

Por otra parte, se encuentra los analizadores de masas que se les conoce como corazón del instrumento puesto que van a definir las características de validación como sensibilidad, exactitud, rasgo, ecuación linear, límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOC) que permiten ser eficaz y emitir resultados inequívocos de la técnica²⁵, son utilizados tanto CG-MS como LC-MS entre estas son:

Cuadrupolo que consiste en cuatro varillas metálicas ubicados paralelamente que generan un campo electromagnético que permite que los iones alcancen al detector para que pueda ser identificado, cabe mencionar que alcanzan una resolución de cerca de 1000 y precisión de 100 ppm partes por millón). Esta instrumentación se la conoce por tener un valor económico bajo²⁵.

Tiempo de vuelo (TOF) se conocen por aplicar un potencial fijo que permite acelerar los iones por medio de un tubo de deriva. En este analizador los iones se aceleran de acuerdo a la relación masa/ carga m/z , el rango de análisis es más alto que la trampa de iones y cuadrupolo donde la resolución va de 1000- 40 000 con una precisión de mayor 5 ppm²⁵.

Trampa de iones tienen amplios tipos de trampas como cuadrupolo QIT aplican campos de cuadrupolo 2D y 3D la resolución que presenta es de 1000-10 000 y precisión de mayor de 50 ppm., con respecto a resonancia de ciclotrón de iones transformada de Fourier FT-ICR se conoce por mantener los iones en constante movimiento ciclotrón en la trampa así la resolución de es mayor 200 000 y precisión de 2-5 ppm y los orbitraps hacen uso de un barril de metal para generar un campo electrostático en donde atrapan los iones en movimiento cíclico donde la resolución es menor de 150 000 con precisión de 2-5 ppm²⁵.

Sector magnético tienen dobles sectores el magnético y eléctrico que aplican potencial fijo que permite acelerar los iones provenientes de la fuente que alcanzan la energía cinética de acuerdo a su relación m/z , donde estas pasan por medio de un campo magnético que guía hacia el detector. La resolución es bastante alta de 100 000 y precisión de menos 1 ppm²⁵.

Por tanto, se ha observado una variedad de acoplaciones entre las principales se encuentran la espectrometría de masas en tándem de triple cuadrupolo (TQ-MS/MS) en el cual su primer cuadrupolo elige los iones que entraran hacia el segundo cuadrupolo que comprende de una celda de colisión que permite la disociación de inducida por colisión CID a partir de estas el producto ingresa al tercer cuadrupolo que guiará a los iones hacia el detector⁴¹.

Otra fuente que se ha insertado a la espectrometría de masa la ICP específico en el análisis de metales en el área de toxicológica, la fuente permite la atomización de muestras y análisis elemental, los límites de detección se encuentra bajo de ng/L lo que permite cuantificar niveles bajo de oligoelementos o metales tóxicos⁴³.

Otro apartado es la unión de la cromatografía líquida a espectrometría de masas que ha sido posible debido a la aplicación de fuentes APPI-ESI puesto que no inducen a la fragmentación del analito más bien permiten que formen iones de carga única o múltiple en base a transferencia de protones. La técnica de ionización ESI consiste en la aplicación de un tubo capilar que hace migrar al solvente por medio de un potencial de voltaje previo al rociado en el vacío del espectrómetro en cuanto se encuentra usa un gas para secar las gotas y liberar los iones por medio de la fase gaseosa hacia la detección del espectrómetro de masas. Es preciso mencionar una limitación es el espectro de masa va presentar variación de acuerdo de acuerdo al instrumento utilizado⁴³.

Una variante de la cromatografía líquida se observó la aparición de la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS) apareció con una gran herramienta primordial en el análisis de fármacos especialmente de inmunosupresores en

sangre. Por otro lado, se encuentra la HPLC que está siendo remplazado por la cromatografía líquida de ultra alto rendimiento acoplado a masa en tándem (UHPLC-MS / MS) que está surgiendo grandes expectativas y buenos resultados en conjunto dos detectores de masa que permite la obtención de resultados eficaces y rápidos⁵⁴. Es por tanto que la UHPLC está diseñado para presiones altas, su análisis con columna corta y el tamaño de su analito es pequeño por tanto Behnoush B, et al ⁵⁴ compara la HPLC con la UHPLC en el que comprueba que es de mayor eficacia la UHPLC debido a su límite de detección, el tiempo de análisis fue mucho menor al del HPLC lo que sugiere el consumo menos de disolvente y tiempo, lo que demuestra que es una técnica más preciso, sensible y rápido bastante útil en el ámbito de la toxicología⁵⁴.

La aplicación de Q-TOF-MS en el ámbito de la toxicología ha servido de gran ayuda debido a los beneficios que trae de tener dos analizadores de masas diferentes con una elevada eficiencia de fragmentación en conjunto con una rápida velocidad de análisis y alta resolución de masa en tiempo de vuelo TOF, es utilizada en la detección de drogas causantes de intoxicaciones además de control de sobredosis y fármacos en muestras como suero, saliva, cabello, uñas y contenido gástrico⁴¹.

Las técnicas de espectrometría de masas tienen ciertas limitaciones puesto que muchas veces requiere la preparación previa de las muestras como reprivatización o hidrolisis de la muestra lo que representa un punto a bajo para esta técnica cuando se necesita la detección rápida. Así mismo es preciso mencionar que el costo del equipo y herramientas para el funcionamiento en la espectrometría de masas es elevado en vista que los operadores deben estar totalmente capacitados⁴¹.

CONCLUSIÓN

Al final de la presente investigación de carácter bibliográfico se determinó que la influencia que genera el avance de las técnicas se centra en la elección de la técnica más sensible y específica de tal modo que es necesario la confirmación de los resultados de las pruebas preliminares basadas en inmunoensayo del cual la más destacada fue la técnica de inmunocromatografía de flujo lateral, Elisa y entre otros, sin embargo ha sido comprobado que la sensibilidad y especificidad de este tipo de métodos es baja generando falsos positivos y negativos, además de contar con un elevada cantidad de reacciones cruzadas puesto que no se realiza procesos previos para purificar la muestra.

Por ende, es de carácter obligatorio la confirmación de resultados por medio de la aplicación de técnicas cromatográficas y de espectrometría actualmente se destacan diversas acoplaciones generadas de las técnicas mencionadas. Entre las principales son cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa que pese a sus desventajas de no permitir el análisis de todo tipo de muestra en vista que es específico para elementos volátiles se ha visto en ella los avances específicamente en las herramientas instrumentales como la fuente de iones y el analizador de masa generando técnicas más sofisticadas como Q-TOF. Así mismo resalta la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa (CL-MS), que en unión a herramientas actuales están tomando mayor importancia tales son la cromatografía líquida acoplado a espectrometría de masas en tándem (CL-MS/MS) se ha indicado para analito como anfetaminas, benzodiazepinas, entre otros.

Estas técnicas son validadas por parámetros como rango de linealidad, la ecuación de linealidad, los límites de detección (LOD), límites de cuantificación (LOQ), precisión, exactitud, que van a delimitar la confiabilidad de los resultados más sin embargo los resultados obtenidos son inequívocos. Aunque, existen puntos desfavorables en cada técnica como el análisis específico solo para un tipo de muestra lo cual no permite que sea útil para una amplia variedad de elementos, y los procesos previos para su identificación lo que transcurre más tiempo del que debería en el análisis de una intoxicación.

Además, influye otro aspecto importante en la elección y adquisición de las técnicas es el factor económico puesto que tiene un elevado costo tanto de los equipos como instrumentos para el funcionamiento lo que dificulta la disposición en todos los laboratorios.

No obstante, se demostró que las técnicas toxicológicas son de gran valor en el análisis de una intoxicación, puesto que brinda resultados tanto cualitativos y cuantitativos para cuantificar la concentración exacta de una sustancia puesto que depende de ella se determinará el grado de intoxicación que padece el paciente y conducirá al médico a tratar oportunamente y evitar de esa manera resultados desfavorables en el paciente.

Los avances demostrados aun no son utilizados en todos los laboratorios debido a factores antes mencionados lo que será oportuno analizar la posición que hoy la está destacando únicamente en laboratorios de un amplio acceso, y en esencia el avance de la cromatografía líquida de ultra rendimiento (HPLC) acoplado a masas en tándem.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. OMS. Prevención y gestión de las intoxicaciones[internet]; [citado 30 junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/ipcs/poisons/es/#:~:text=Las%20intoxicaciones%20son%20un%20problema,de%20ingreso%20bajo%20y%20mediano.>
2. Miguel Bouzas, JC, Aboy Álvarez B, Díaz Acevedo M, et al. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Hospital Povisa (Vigo, España) durante un año. Rev. Toxicol [Internet].2016 [citado 30 de junio de 2020]; 33 (2): 93-97. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/919/91949104004.pdf>
3. Saborío Cervantes IE, Mora Valverde M, Duran Monge MP. Intoxicación por órganos fosforados. Med leg. Costa Rica [Internet]. 2019[citado 03 de julio de 2020]; 36 (1): 110-117. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100110&lang=es
4. Muazzam S, Swahn M, Alamgir H, Nasrullah M. Diferencias en la mortalidad por envenenamiento en los Estados Unidos, 2003-2007: Epidemiología de las muertes por envenenamiento clasificadas como involuntarias, suicidas u homicidas. West J Emerg Med. Atlanta [Internet]. 2019 [citado 03 de julio de 2020]; 13(3): 230-238. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415827/pdf/i1936-900X-13-3-230.pdf>
5. García Susana Isabel. La vigilancia de las intoxicaciones en Argentina y en América Latina. Notificación, análisis y gestión de eventos. Acta Toxicol. argent. [Internet]. 2016 [citado 03 de julio de 2020]; 24 (2): 134-160. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432016000200006&lang=es
6. García Susana Isabel. La vigilancia de las intoxicaciones en Argentina y en América Latina. Notificación, análisis y gestión de eventos. Acta toxicol. argent. [Internet]. 2016 [citado 30 de junio 2020]; 24(2): 134-160. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432016000200006&lng=es.
7. Fuentes Sablón Y, Pérez Rodríguez S, Tamayo Castro R, Rodríguez Negreira I, García Miño MT. Caracterización de la incidencia de las intoxicaciones por metales en Cuba reportadas al centro nacional de toxicología. 2005-2014. Panor. Cub. y Salud. [Internet]

- 2018 [citado 03 de julio de 2020]; 13 (especial): 40-45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/pcss181co.pdf>
8. Santos Guidyan AS, Boing AC. Mortalidad y hospitalización por intoxicaciones y reacciones adversas a medicamentos en Brasil: análisis de 200 a 2014. *Cad Saude Publica* [internet] 2018 [citado 03 de julio de 2020]; 34 (6): e00100917. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00100917>
 9. Pedrozo ME, Ocampos S, Galeano R, Ojeda A, Cabello A, Assis Dalva De. Casos de intoxicación aguda por plaguicidas en la colonia Puerto Pirapo, Itapua, Paraguay, febrero de 2014. *Biomédica* [Internet].2017[citado 03 de julio de 2020]; 37(2):158-163. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572017000200158&lang=es
 10. Gutiérrez Lesmes OA, Loba Rodríguez NJ, Plata Casas LI. Situación Epidemiológica de la intoxicación por sustancias químicas en el departamento del Meta-Colombia, periodo 2009-2014. *Biosalud* [Internet]. 2017 [citado 03 de julio de 2020]; 16(1): 30-42. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502017000100005&lang=es
 11. Segura-Osorio M et al. Incidencia de las intoxicaciones: un caso en hospital de Ecuador. *Rev. Ciencia UNEMI* [Internet].2016 [citado 30 de junio del 2020]; 9(19): 77-83. Disponible en: <http://ojs.unemi.edu.ec/index.php/cienciaunemi/article/view/328>
 12. Ministerio de Salud Pública (MSP). Subsistema de vigilancia SIVE- ALERTA tóxicos y químicos ecuador, SE 1-50, 2019. Ecuador; 2019 [Revisado 7 de diciembre de 2019, citado 30 de junio del 2020] Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/01/TOXI-SE-50.pdf>
 13. Peña JA, Bustos Saldaña R, González Ruelas M. Sustancias de abuso más frecuentes en México: Aspectos Médico – Legales. *Gac. int. cienc. Forense* [Internet]. 2019[citado 28 de junio de 2020]; (32): 9-28. Disponible en: https://www.uv.es/gicf/3R1_Penya_GICF_32.pdf
 14. Ríos González CM, Toscano Ponce AG. Características clínicas y epidemiológicas de las intoxicaciones en el Hospital General Docente Ambato de Ecuador, 2013 a 2014. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* [Internet]. 2018 [citado 28 de junio de 2020]; 5 (1):42-48. Disponible en: <http://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/53>
 15. López Espinoza CE, Montero-Balarezo CX. Intoxicaciones en el área de emergencia de pediatría, y agentes causales, en menores de 16 años. *Hospital Vicente Corral Moscoso*.

- 2011- 2015. Rev. Pol. Con. [Internet]. 2019[citado 30 de junio de 2020]; 4(4): 395-416. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7164412>
16. Moran Chorro I, Martínez de Irujo J, Marruecos- Sant L., Nogue Xarau S. Toxicología Clínica. [Internet]. Madrid: © Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A.; 2011 [Citado 30 de junio del 2020]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi865D8tKrqAhWml-AKHek8A7cQFjAAegQIARAB&url=http%3A%2F%2Fwww.fetoc.es%2Fasistencia%2FToxicologia_clinica_libro.pdf&usg=AOvVaw1RUMUAFqPrXcABq6WW6DJf
17. Rodríguez Lora H, Rodríguez Santi esteban B, Pérez López O. Fundamentos teóricos de la recepción masiva de intoxicados durante emergencias químicas. Rev. Cubana de Medicina Militar. [Internet]. 2018[citado 30 de junio del 2020]; 47(3):210-223. Disponible en: <http://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/165>
18. Repetto Jiménez M, Repetto Kuhn G. Toxicología Fundamental [Internet]. Sevilla: Díaz de Santos; 2009 [citado 03 de julio de 2020]. Disponible en: https://kupdf.net/download/toxicolog-iacute-a-fundamental-repetto-4a-edici-oacute-n_59f497d2e2b6f5ad20cbdb5b_pdf
19. Monsalvaje Salcedo Alejandra. Educação para a saúde para prevenir intoxicações. Horiz. Sanitario [Internet]. 2019 [citado 28 de junio de 2020]; 18 (3): 249-251. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-74592019000300249&script=sci_arttext&tlng=pt
20. Gisbert Calabuig. Medicina Legal y Toxicología [Internet]. Barcelona: Elsevier España, S.L.U; 2019[citado 28 de junio de 2020]. Disponible en: https://books.google.es/books?id=MfVyDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
21. Minor Granados MO, Dominguez Estrada FJ, Simón Hernández JA. Salud mental y drogas. ESTR [Internet].2019 [citado 29 de junio de 2020]; 6(12): 48-3. Disponible en: <https://doi.org/10.29057/estr.v6i12.4307>
22. Pérez Barly L, Guirola Fuentes J, Fleites Mestres P, Pérez García Y, Milian Pérez TM, López García D. origen e historia de la Toxicología. Rev. Cub Med Mil [Internet]. 2014[citado 03 de julio de 2020]; 43 (4):499-514. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000400009
23. Estrada A, Mejía M. Laboratorio de Toxicología. Guías para el manejo de emergencias toxicológicas [Internet]. Bogotá: Minsalud; 2017 [citado 30 de junio del 2020].

- Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Andres_Estrada3/publication/328698276_Alteraciones_hidroelectroliticas_y_acido_base_en_el_paciente_intoxicado_Guias_para_el_manejo_de_emergencias_toxicologicas_Minsalud_Capitulo_33_Junio_30_de_2017/links/5bdc6bfea6fdcc3a8db8ae2e/Alteraciones-hidroelectroliticas-y-acido-base-en-el-paciente-intoxicado-Guias-para-el-manejo-de-emergencias-toxicologicas-Minsalud-Capitulo-33-Junio-30-de-2017.pdf#page=23
24. Atkins P, Jones L. Principios de química: los caminos del descubrimiento. [Internet]. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2006[citado 04 de julio de 2020]. Disponible en:
<https://books.google.com.ec/books?id=0JuUu1yWTisC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
25. Mbughuni M, Jannetto P, Langman Aplicaciones de espectrometría de masas para toxicología. EJIFCC [Internet]. 2016 [citado 29 de octubre de 2020]; 27 (4): 272-287. Disponible en: PMID: 28149262 PMCID: PMC5282913
26. Passaro C, Rivera C, Roman M, Cardona L, et al. Guía sobre principios básicos de cromatografía y sus aplicaciones. Antioquia: SENA. [Internet]. 2016. [citado 30 de octubre de 2020]. Disponible en:
https://repositorio.sena.edu.co/bitstream/11404/4694/1/guia_cromatografia.pdf
27. Coskun O. Técnicas de separación: Cromatografía. North Clin Istanb. [Internet]. 2016. [citado 30 de octubre de 2020]; 3 (2): 156-160. Disponible en: DOI:10.14744 / nci.2016.32757
28. Mogollón NGS, Quiroz-Moreno CD, Prata PS, de Almeida JR, Cevallos AS, Torres-Gutiérrez R, et al. Nuevos avances en análisis forense toxicológico mediante técnicas de espectrometría de masas. J Anal Methods Chem.[Internet]. 2018. [citado 31 de octubre de 2020]; 3 (2). Disponible en: doi: 10.1155 / 2018/4142527.
29. Koczula, KM, Gallotta, A. Ensayos de flujo lateral. Ensayos Biochem. [Internet]. 2016 [citado 3 de septiembre de 2020]; 60 (1): 111-120. Disponible en:
<https://doi.org/10.1042/EBC20150012>.
30. Qriouet Z, Qmichou Z, Bouchoutrouch N, Mahi H, Cherrah Y, Sefrioui H. Métodos analíticos utilizados para la detección y cuantificación de benzodiazepinas. J Anal Methods. [Internet]. 2019. [citado 4 septiembre de octubre de 2020]. Disponible: doi:10.1155 / 2019/2035492

31. Cox KL, Devanarayan V, Kriauciunas A, et al. Métodos de inmunoensayo [Internet]. Editores. Assay Guidance Manual. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company y el Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacional.2012 [actualizado el 8 de julio de 2019, 10 de septiembre de 2020. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/>
32. Meneses C. Las intoxicaciones en el Ecuador: Rol del Centro de información Toxicológica en el período 2008-2010. EIDOS [Internet]. 2011 [10 de noviembre de 2020]; 4: 5-11. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.29019/eidos.v0i4.82>
33. Anfossi L, Di Nardo F, Cavalera S, Giovannoli C, Baggiani C. Inmunoensayo de flujo lateral múltiple: una descripción general de las estrategias para realizar pruebas de punto de necesidad de alto rendimiento. Biosensores (Basilea) [Internet]. 2018 [citado 14 de septiembre de 2020]; 9 (1): 2. Disponible en: doi: 10.3390 / bios9010002.
34. Marks L. González I. Suarez H, Rivolta S. Concordancia de dos métodos inmunológicos para la determinación de metabolitos de benzodiazepinas en orina. Rev. Salud Publica [Internet] 2019 [citado 8 de septiembre de 2020]; XXIII (3) :77-84.
35. Zamani N, Hassanian H, Noorozi A, Saberi M, Kolahi A. Substance Use among Poisoned Teenage Patients. Iran J Public Health [Internet] 2019 [citado 25 de agosto del 2020]; 48(10):1847-1854. Disponible en: <http://ijph.tums.ac.ir>
36. Fernández A, Ugalde R, Rodríguez J, García J, Díaz J. Epidemiología de las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso en Urgencias. Estudio descriptivo en el área IV de Asturias. Adicciones [Internet] 2020[citado 25 de agosto de 2020]; 20 (10): xx.
37. Decía M, Pan M, Telechea H, Laborde A, Menchaca A. Intoxicación aguda por cocaína en una lactante no asociada a lactancia materna. A propósito, de un caso clínico. Arc Pediatr urug.[Internet]. 2015[citado 2020]; 86(2):113-120
38. Supervía A, Pallas O, Clemente C, Aranda M, Pi-Figueras M, Cirera I. Características diferenciales de las intoxicaciones en los pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. Emergencias [Internet]. 2017 [citado 24 de agosto de 2020]; 29:335-338
39. Liakoni E, Dolder P, Rentsch K, Liechti. Presentaciones por toxicidad aguda de sustancias psicoactivas en un servicio de urgencias urbano en Suiza: una serie de casos. Farmacología y Toxicología de BMC [Internet]. 2016 [Citado 09 de septiembre];17(25). Disponible en: DOI 10.1186 / s40360-016-0068-7
40. Papsun D, Hawes A, LA MOhr A, Friscia M, Logan B. Presentaciones por toxicidad aguda de sustancias psicoactivas en un servicio de urgencias urbano en Suiza: una serie

- de casos. *Acad Forensic Pathol.* [Internet]. 2017[citado 09 de septiembre de 2020] 7 (3): 477-486. Disponible en: <https://doi.org/10.23907/2017.040>
41. Allen DR, McWhinney BC. Espectrometría de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo: un cambio de paradigma en las aplicaciones de detección de toxicología. *Clin Biochem Rev.* [Internet] 2019 [citado 13 de septiembre de 2020]; 40 (3): 135-146. Disponible en: doi: 10.33176 / AACB-19-00023. PMID: 31530964; PMCID: PMC6719743.
 42. Mahajan, Gagan MD. Papel de las pruebas de detección de drogas en orina en la actual epidemia de opioides. *Anestesia y analgesia* [Internet].2017 [Citado 16 de septiembre de 2020];125 (6): 2094-2104. Disponible en: doi: 10.1213 / ANE.0000000000002565
 43. Salazar N, Quiroz C, Santana P, De Almeida J, Cevallos A, Torres R, et al. Nuevos avances en análisis forense toxicológico utilizando técnicas de espectrometría de masas. *Rev. Metod. Anali. En Química* [Internet]. 2018 [citado 25 de agosto de 2020]; 2018. Doi: <https://doi.org/10.1155/2018/4142527>
 44. Sud P, Gordon M, Tortora L, Stripp M, Borg D, Berman A. Revisión retrospectiva del cuadro de cannabinoides sintéticos Intoxicación con análisis toxicológico. *Western Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2018 [citado 09 de septiembre de 2020]; 19(3). Disponible en: DOI: 10.5811/westjem.2017.12.36968
 45. Tellez M, Bautista L, Richardson V, Estrada D, Ávila L, Cantoral A, Et al. Intoxicación por plomo y nivel de marginación en recién nacidos de Morelos, México. *Salud Publica* [Internet]. 2017 [citado 09 de septiembre de 2020]; 59(3). Disponible en: <https://doi.org/10.21149/8045>
 46. Sanchez C, Palma M, Carmona Sm Idrovo A, Ramírez J. Un análisis comparativo cualitativo de signos y síntomas de intoxicación con mezclas a base de heptacloro. *Acta Toxicol. Argent* [Internet]. 2016[citado 09 de septiembre de 2020] 24 (1): 2-9.
 47. Peste G, Bibire N, Apostu M, Vlase A, Oniscu C. Un nuevo método de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem para la determinación de bisoprolol. *J Biomed Biotechnol.*[Internet].2009 [citado 22 de octubre de 202]; 2009: 736327 Disponible en: doi: 10.1155 / 2009/736327.
 48. Moncayo W, Moncayo K, Villa F, Arguello E. Concentración de etanol mediante cromatografía de gases en muestras de humor vítreo de cadáveres. *FACSalud UNEMI*[Internet].2020 [citado 24 de octubre de 2020]; 4(6):56-62. Disponible en: <http://201.159.223.128/index.php/facsalud-unemi/article/view/1153/1110>
 49. Procaccianti P, Fare F, Argo A, Casagni E, Arnoldi S, Facheris S, Determinación de propanol por GC// Ms y GC/MS-TOF en dos casos de intoxicación. *Rev. Toxi. Analítica*

- [internet]. 2017[citado 24 de octubre de 202]; 761-766. Disponible en: doi: 10.1093 / jat / bkx05
50. Mohr A, Friscia M, Papsun D. Análisis de los nuevos opioides sintéticos U-47700, U-50488 y furanil fentanilo por LC - MS / MS en el trabajo de casos postmortem. Rev. Toxi. Analítica [Internet]. 2016 [citado 24 de octubre de 2020];41: 709- 717.Disponible en: Doi: 10.1093 / jat / bkx086
 51. Fleming S, Cooley J, Jonhson L, et al. Análisis de U-47700, un nuevo opioide sintético, en orina humana por LC - em - MS y LC – QTOF. Rev. Toxic. Analítica [Internet]. 2017[citado 24 de octubre de 2012]; 41:173-180. Disponible en: doi: 10.1093 / jat / bkx131
 52. Allen DR, McWhinney BC. Espectrometría de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo: un cambio de paradigma en las aplicaciones de detección de toxicología. Clin Biochem Rev. [Internet]. 2019 [citado 31 de octubre de 2020]; 40 (3): 135-146. Disponible: doi: 10.33176 / AACB-19-00023.
 53. Pitt JJ. Principios y aplicaciones de la cromatografía líquida-espectrometría de masas en bioquímica clínica. Clin Biochem [Internet]. 2010 [citado 31 de octubre de 2020]; 30 (1): 19-34. Disponible en: PMID: 19224008
 54. Behnoush B, Sheikazadi A, Bazmi E, Fattahi A, Sheikazadi E, Saberi Anary SH. Comparison of UHPLC and HPLC in benzodiazepines analysis of postmortem samples: a case-control study. Medicine (Baltimore). [Internet]. 2015[citado 10 de noviembre de 2020];94(14):640. Disponible en: doi: 10.1097/MD.0000000000000640.

ANEXOS

Anexo N° 1. Búsqueda de información en la base de información PubMed

The screenshot shows the PubMed.gov search results for the query "intoxicacion". The search bar at the top contains the text "intoxicacion" and a "Buscar" button. Below the search bar, there are links for "Avanzado", "Crear alerta", "Crear RSS", and "Guía del usuario". The results are displayed in a list format, with the first result being "Intoxicación por marihuana en un gato." by Janeczek A, Zawadzki M, Szpot P, and Niedzwiedz A. The second result is "Identificación y manejo inicial de la intoxicación por alcohol y otras drogas en el servicio de urgencias pediátricas." by Pianca TG, Sordi AO, Hartmann TC, and von Diemen L. The interface includes filters for "MIS FILTROS NCBI" and "RESULTADOS POR AÑO" (2015-2020). There are also buttons for "Salvar", "Email", "Enviar a", and "Ordenado por: Mejor coincidencia".

Anexo N° 2. Búsqueda de información en la base de información Scielo

The screenshot shows the Scielo search results for the query "intoxicacion". The search bar at the top contains the text "intoxicacion" and a "Buscar" button. Below the search bar, there are links for "Añadir un campo +", "Historico de búsqueda", and "Nueva búsqueda". The results are displayed in a list format, with the first result being "Intoxicación por Spice e hiperglucemia" by Elena-González, A.; Cuadros-Tito, P.; Esteban-Gutiérrez, G.. The second result is "Fluorescencia de la clorofila a en plantas de piña sometidas a aplicación de herbicidas" by Corrêa, Julliano Miarri; Alves Ferreira, Evander; Mendes Pereira, Gustavo Antônio; Aguiar Piratoba, Alba Rocio; Barbosa Dos Santos, José; De Oliveira, Carlos Henrique; Teixeira Silva, Cleoer. The third result is "Impacto percibido en la salud de los mineros artesanales del municipio de Quinchía (Colombia) por el uso de mercurio y cianuro en el proceso de amalgamamiento de oro" by López-Jiménez, Claudia L.; Uribe-Guevara, Javier; Cuesta-Ramírez, Jhouben J.. The interface includes filters for "Resultados: 843" and "Filtros" (Colección). There are also buttons for "Ordenar por", "Página 1 de 57", and "0 Items seleccionados".

Anexo N° 3. Búsqueda de información en la base de información Elsevier

The screenshot shows the ScienceDirect search interface. At the top, there is a search bar with the term 'intoxication' and a search button. Below the search bar, it indicates 'Encuentra artículos con estos términos' and 'Búsqueda Avanzada'. The results are sorted by 'relevancia' and show 974 results. On the left, there are filters for 'Refinar por:' including 'Años' (2021: 3, 2020: 455, 2019: 516) and 'Tipo de artículo' (Artículos de revisión: 139, Artículos de investigación: 653, Resúmenes de conferencias: 25, Reporte de casos: 65). The main results list includes:

- Artículo de investigación** (Acceso abierto): **Intoxicación por alcohol de los padres y efectos adversos para la salud de la descendencia.** Un estudio HUNT de seguimiento de 4 años entre 2399 adolescentes noruegos. Informes de Medicina Preventiva, Diciembre de 2020, ... SH Haugland L, Coombes JA, Strandheim. Descargar PDF.
- Reporte de un caso** (Acceso abierto): **Un caso de intoxicación por tallo al caminar en un campo.** Forensic Science International: Informes de, diciembre de 2020, ... Domenico Di Candia, Lucie Biehl-Gómez, Gaia Giordano, Cristina Cattaneo. Descargar PDF.

At the bottom of the results, there is a prompt: '¿Quieres una experiencia de búsqueda más rica? Inicie sesión para obtener opciones de filtro adicionales, descargas de varios artículos y más.' with a 'Registrarse' button.

Anexo N° 4. Búsqueda de información en la base de información Mendeley

The screenshot shows the Mendeley search interface. At the top, there is a search bar with the term 'intoxication' and a 'Buscar' button. Below the search bar, it indicates 'Artículos' and 'intoxication'. The results are sorted by 'Lo más relevante' and show 974 results. On the left, there are filters for 'AÑO' (2020: 1,224, 2019: 2,325, 2018: 2,386, 2017: 2,331, 2016: 2,407) and 'TIPO DE DOCUMENTO' (Diario: 5,106, Genérico: 448, Sección de libro: 216, Actas de conferencias: 129, Libro: 23). The main results list includes:

- DIARIO ACCESO ABIERTO PDF**: **Marijuana intoxicación en un gato**. Janeczek A., Zawadzki M. [...] Niedzwiedz A. *Acta Veterinaria Scandinavica* (2018). 2 Citas, 43 Lectores. Según el Centro de Control de Envenenamiento Animal de EE. UU., El cannabis intoxicación afecta principalmente a perros (96%). [...] La causa más común de tales intoxicación es la ingestión involuntaria de un producto de cannabis, pero puede. + Agregar a la biblioteca, Registrarse para ver el PDF.
- GENÉRICO**: **Mecanismos moleculares de la nicotina intoxicación**. Alkam T., Nabeshima T. *Neuroquímica Internacional* (2019). 6 Citas, 41 Lectores. Aunque su uso en la agricultura está prohibido en muchos países, la nicotina intoxicación sigue siendo un problema [...] Incluímos la enfermedad del tabaco verde, la enfermedad aguda intoxicación de productos de nicotina populares, ritmo circadiano. + Agregar a la biblioteca, Obtener texto completo.
- GENÉRICO ACCESO ABIERTO PDF**: **Arsénico crónico intoxicación puntuación de diagnóstico (CASIDS)**. 8 Citas.

Anexo N°5. Técnica de inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para detección de drogas.



Tira de prueba para la detección de drogas en un paso (Orina)

Ficha Técnica
Español

Prospecto para la realización de pruebas para la detección de las siguientes drogas: Amfetamina, Amfetamina 300, Barbitúrico, Benzodiazepina, Buprenorfina, Cocaína, Cocaína 150, Marihuana, Metadona, EDDP 100 (metabolito de la metadona), Metanfetamina, Metanfetamina 300, Metilenedioximetanfetamina, Morfina 300, Opiáceo 2000, Oxiconod, Fenciclidina, Propoxifeno, Anti-depresivos Tricíclicos, Tramadol, Ketamina y Fentanilo.
Prueba de detección rápida en un paso para la detección cualitativa de varios fármacos y metabolitos en la orina humana.
Solo para el uso médico y otro profesional de diagnóstico in vitro.

USO INDICADO Y RESUMEN

Las pruebas basadas en la orina para la detección del consumo ilegal de drogas abarcan desde sencillas pruebas de inmunoensayo hasta complejos procedimientos analíticos. Los inmunoensayos se han convertido, por su rapidez y sensibilidad, en el método de análisis de la orina más aceptado para la detección del consumo ilegal de drogas.

La tira de prueba para la detección de drogas en un paso (Orina) es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de drogas y sus metabolitos en la orina, en los siguientes umbrales de concentración en la orina.¹

Prueba	Calibrador	Cut-off (ng/ml)
Amfetamina (AMP)	4-Amfetamina	1.000
Amfetamina (AMP 300)	4-Amfetamina	300
Barbitúrico (BAR)	Secobarbital	300
Benzodiazepinas (BZO)	Oxazepam	300
Buprenorfina (BUP)	Buprenorfina	10
Cocaína (COC)	Benzoylcegonina	300
Cocaína (COC 150)	Benzoylcegonina	150
Marihuana (THC)	11-nor- Δ^9 -THC-9 COOH	50
Metadona (MTD)	Metadona	300
Metabolito de la metadona (EDDP 100)	2-Etilideno-1,5-Dimetil-3,3-Difenilpirrolidina (EDDP)	100
Metanfetamina (MET)	4-Metanfetamina	1.000
Metanfetamina (MET 300)	4-Metanfetamina	300
Metilenedioximetanfetamina (MDMA)	41-Metilenedioximetanfetamina	500
Morfina (MOP 300)	Morfina	300
Opiáceo (OPI 2000)	Morfina	2.000
Oxiconod (OXY)	Oxiconod	100
Fenciclidina (PCP)	Fenciclidina	25
Propoxifeno (PPX)	Propoxifeno	300
Anti-depresivos Tricíclicos (TCA)	Nortriptyline	1.000
Tramadol (TRA)	Tramadol	100
Ketamina (KET)	Ketamina	1.000
Fentanilo (FTY)	Norfentanilo	20

Este prueba detecta también otros compuestos relacionados con los de interés, para lo que puede referirse a la relación que aparece en el apartado de Especificidad.

Esta técnica únicamente proporciona un resultado analítico preliminar cualitativo. Para obtener la confirmación de un resultado, debe emplearse un método químico alternativo más específico. El método preferido para confirmación, es el GC/MS (Cromatografía gaseosa/Espectrometría de masas). La consideración clínica y el buen juicio profesional deben aplicarse a cualquier resultado de prueba de drogas de abuso, en particular cuando se utilizan resultados preliminares positivos.

PRINCIPIO

La tira de prueba para la detección de drogas en un paso (Orina) es un inmunoensayo que se basa en el principio de las reacciones inmunoquímicas. Las drogas que pueden estar presentes en la muestra de orina compiten frente a los reactivos conjugados de las drogas por los puntos de unión al anticuerpo.

Durante la prueba, una muestra de orina se traslada hacia arriba por acción capilar. Si una droga se encuentra presente en la muestra de orina por debajo de su umbral de concentración, no ocupará los puntos de unión del anticuerpo específico. A continuación, el anticuerpo reaccionará con el conjugado de droga-proteína y aparecerá una línea de color visible en la zona de la línea de prueba. La presencia de droga por encima del umbral de concentración saturará todos los puntos de unión del anticuerpo. Por lo tanto, la línea de color no se formará en la zona de la línea de prueba.

Una muestra de orina positiva no generará una línea de color en la zona de la línea de prueba debido a la competición de sustancias, mientras que una muestra negativa generará una línea en la zona de línea de prueba debido a la ausencia de competición de sustancias. Para servir como procedimiento de control, una línea coloreada aparecerá siempre en la zona de control si la prueba ha sido realizada correctamente y con un volumen adecuado de muestra.

REACTIVOS

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.

PRECAUCIONES

- Solo para el uso médico y otro profesional de diagnóstico *in vitro*. No usar después de la fecha de caducidad.
- La tira de prueba debe permanecer en el envoltorio sellado o en el recipiente cerrado hasta su uso.
- Todas las muestras deben ser consideradas como potencialmente infecciosas y deben manejarse de la misma forma que los agentes infecciosos.
- Es necesario desechar la tira de la prueba utilizada según las normativas locales.
- No utilice el paquete si está deteriorado.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacenar tal como esta empaquetado en la bolsa sellada a temperatura ambiente o refrigerado (2-30°C). La prueba es estable hasta la fecha de caducidad impresa en la bolsa sellada o la etiqueta del envase cerrado. La prueba debe permanecer en la bolsa sellada o el envase cerrado hasta el momento de su utilización. **NO CONGELAR.** No utilizar después de la fecha de caducidad. NOTA: En cuanto el envase se ha abierto, las pruebas restantes quedan estables durante 90 días solamente.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Valoración de la Muestra

Se debe tomar la muestra de orina en un envase limpio y seco. Se pueden usar muestras de orina recogidas en cualquier momento del día. Aquellas muestras que presenten partículas visibles deberían ser centrifugadas, filtradas o permitir que sedimenten para obtener una muestra clara para realizar la prueba.

Almacenamiento de las Muestras

Las muestras de orina pueden ser almacenadas entre 2 y 8°C hasta 48 horas previas a la realización de la prueba. Para un periodo más prolongado se deben congelar a -20°C. Las muestras congeladas deben alcanzar la temperatura ambiente y mezclarse bien antes de realizar la prueba.

MATERIALES

Materiales Suministrados

- Tiras
- Contenedor para la recogida de la muestra
- Ficha técnica
- Cronómetro

Materiales Requeridos No Suministrados

INSTRUCCIONES DE USO

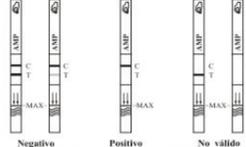
Deje que la tira, la muestra de orina y/o los controles alcancen la temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar la prueba.

- Dejar estabilizar la bolsa o envase a temperatura ambiente antes de abrirla. Extraiga la tira de la bolsa sellada o el envase cerrado y úsela en cuanto sea posible.

NOTA: Para el embalaje del envase, cierre inmediatamente el envase después de extraer el número necesario de tiras. Registre la fecha de apertura inicial del envase. En cuanto se ha abierto el envase, las tiras sobrantes quedan estables durante 90 días solamente.

- Con las flechas señalando hacia la muestra de orina, sumerja la tira verticalmente en la muestra de orina al menos durante 10-15 segundos. No sumergir por encima de la línea máxima (MAX) de la tira. Véase la siguiente ilustración.

- Coloque la tira en una superficie plana no absorbente, ponga en marcha el cronómetro y espere hasta que aparezcan una o dos líneas rojas. Los resultados deberán leerse a los 5 minutos. No interpretar resultados pasados 10 minutos.



INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

(Consultar la figura anterior)

NEGATIVO: * Aparecen dos líneas. Una línea roja debe estar en la zona del control (C) y otra línea roja o rosa aparecerá en la zona de la prueba (T). Un resultado negativo indica que la concentración de droga se encuentra por debajo de los niveles de detección.

*NOTA: La intensidad del color rojo de la línea de la región de la prueba (T) puede variar, pero cualquier coloración roja, por muy débil que sea, deberá considerarse como resultado negativo.

POSITIVO: Una línea roja aparece en la región de control (C). No aparecerá ninguna línea en la zona de la prueba (T). Un resultado positivo indica que la concentración de droga excede los niveles de detección.

NO VÁLIDO: No aparece la línea de control. Un volumen de muestra insuficiente o un procedimiento incorrecto son las posibles razones de la ausencia de la línea de control. Revise el procedimiento y repita la prueba usando una nueva prueba. Si el problema persiste, deje de utilizar ese lote y contacte con su distribuidor local.

CONTROL DE CALIDAD

Un control interno está incluido en la prueba. La línea roja que aparece en la región de control (C) es considerada como un procedimiento de control interno. Confirma que se ha utilizado un volumen suficiente de muestra y se ha realizado correctamente la técnica.

No se suministran controles estándar con el kit, sin embargo, se recomienda realizar controles positivos y negativos como buena práctica de laboratorio para verificar tanto el procedimiento como el comportamiento de la prueba.

LIMITACIONES

- La tira de prueba para la detección de drogas en un paso (Orina) proporciona únicamente un resultado analítico cualitativo y preliminar. Debe emplearse un segundo método analítico para confirmar el resultado. Cromatografía de gases y Espectrometría de masas (GC/MS) son los métodos analíticos más apropiados para la confirmación.^{2,3}
- Es posible que errores técnicos o de procedimiento, así como otras sustancias que interfieren, presentes en la muestra de la orina, pueden causar resultados erróneos.
- Adulterantes como lejía y/o el alumbre en la muestra de orina, pueden producir resultados erróneos independientemente del método analítico usado. Si se sospecha adulteración, la prueba deberá repetirse con otra muestra de orina.
- Un resultado positivo indica presencia de la droga o de sus metabolitos, pero no indica el nivel de intoxicación, la vía de intoxicación o la concentración de droga en la orina.
- Un resultado negativo no necesariamente indica la ausencia de droga en la orina. Pueden obtenerse resultados negativos cuando la droga está presente pero en niveles inferiores a los del cut-off de la prueba.
- La prueba no distingue entre drogas de abuso y determinados medicamentos.
- Ciertos alimentos o suplementos alimenticios pueden dar resultados positivos.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

Exactitud

Se ha realizado una comparación entre la tira de prueba para la detección de drogas en un paso (Orina) y un prueba disponible en el mercado de detección rápida de drogas. La prueba se realizó en 300 muestras de orina recogidas de individuos a comprobar presencia de drogas. Los resultados en principio positivos fueron confirmados por GC/MS. Los resultados negativos, se sometieron a screening inicialmente empleando la prueba Predicate y el 10% de los negativos fueron confirmados por GC/MS, obteniéndose los siguientes resultados:

% de Concordancia con otra prueba

Muestra	AMP	AMP 300	BAR	BZO	BUP**	COC	COC 150	THC	MTD	EDDP 100	MET
Positivo	97%	>99%	>99%	90%	88%	95%	>99%	98%	>99%	*	98%
Negativo	>99%	>99%	99%	97%	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%	*	>99%
Total	98%	>99%	99%	94%	97%	98%	>99%	99%	>99%	*	99%

Muestra	MET 300	MDMA	MOP 300	OPI 2000	OXY	PCP	PPX	TCA	TRA	KET	FTY
Positivo	*	>99%	>99%	90%	96%	98%	>99%	95%	*	*	*
Negativo	*	99%	>99%	>99%	99%	>99%	>99%	>99%	*	*	*
Total	*	99%	>99%	>99%	98%	>99%	>99%	99%	*	*	*

* NOTA: Este Sistema de Monitoreo, no se encuentra disponible para exámenes de comparación comercial.

** NOTA: La BUP fue comparada con el auto-informe del uso de la Buprenorfina.

% de Concordancia con GC/MS

Muestra	AMP	AMP 300	BAR	BZO	BUP**	COC	COC 150	THC	MTD	EDDP 100	MET
Positivo	97%	>99%	92%	97%	98%	96%	99%	96%	99%	98%	99%
Negativo	95%	99%	98%	95%	>99%	90%	99%	97%	94%	>99%	94%
Total	96%	99%	95%	96%	>99%	93%	99%	96%	96%	99%	96%

Muestra	MET 300	MDMA	MOP 300	OPI 2000	OXY	PCP	PPX	TCA**	TRA*	KET	FTY*
Positivo	97%	97%	>99%	98%	99%	>99%	94%	>99%	99%	>99%	99%
Negativo	>99%	>99%	94%	97%	98%	96%	99%	89%	96%	95%	90%
Total	98%	98%	97%	98%	99%	97%	96%	91%	97%	95%	93%

* NOTA: La BUP, TRA y FTY fueron basados en datos de LC/MS (Cromatografía Líquida/ Espectrometría de Masa) en lugar de GC/MS (Cromatografía de Gases/ Espectrometría de Masa).

** NOTA: TCA se basó en datos de HPLC en vez de GC/MS.

Sensibilidad

A una muestra de orina libre de drogas se añadieron concentraciones de droga de $\pm 50 \mu\text{g}$ y $\pm 25 \mu\text{g}$ de los valores del cut-off. Los resultados fueron los siguientes:

Rango de Cut-off	AMP		AMP 300		BAR		BZO		BUP		COC		COC 150	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
0% Cut-off	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0
-50% Cut-off	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0
-25% Cut-off	22	8	27	3	27	3	27	3	75	15	30	0	24	6
Cut-off	12	18	13	17	22	8	11	19	60	30	4	26	14	16
+25% Cut-off	2	28	4	26	8	22	5	25	31	59	0	30	7	23
+50% Cut-off	0	30	0	30	2	28	0	30	0	90	0	30	0	30

Rango de Cut-off	THC		MTD		EDDP 100		MET		MET 300		MDMA		MOP	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
0% Cut-off	30	0	30	0	90	0	30	0	30	0	30	0	30	0
-50% Cut-off	30	0	29	1	90	0	30	0	30	0	30	0	30	0
-25% Cut-off	12	18	24	6	90	0	30	0	27	3	26	4	25	5
Cut-off	1	29	21	9	37	53	18	12	15	15	17	13	17	13
+25% Cut-off	1	29	2	28	8	82	1	29	4	26	4	26	1	29
+50% Cut-off	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30

Rango de Cut-off	OPI 2000		OXY		PCP		PPX		TCA		TRA		KET		FTY	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
0% Cut-off	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	90	0	90	0	90	0
-50% Cut-off	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	90	0	90	0	90	0
-25% Cut-off	25	5	30	0	19	11	24	6	29	1	90	0	61	29	82	8
Cut-off	15	15	18	12	16	14	17	13	18	12	61	29	20	70	48	42
+25% Cut-off	6	24	6	24	6	24	7	23	5	25	21	69	2	88	11	79
+50% Cut-off	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	2	88	0	90	0	90

Especificidad

La siguiente tabla enumera la concentración (ng/ml) de los compuestos que la tira de prueba para la detección de drogas en un paso (Orina) identifica como resultados positivos en la orina transcurridos 5 minutos.

AMFETAMINA		BUPRENORFINA	
d-Amfetamina	1.000	Buprenorfina	10
dl-Amfetamina	3.000	Norbuprenorfina	20
l-Amfetamina	50.000	Buprenorfina 3-D-glucuronida	15
Phenmetamine	3.000	Norbuprenorfina 3-D-glucuronide	200
dl-3,4-Metilenedioxiamfetamina (MDA)	2.000		
AMFETAMINA 300		METILENEDIOXIMETANFETAMINA (MDMA)	
d-Amfetamina	300	d,l-3,4-Metilenedioximetanfetamina (MDMA)	500
dl-Amfetamina	390	d,l-3,4-Metilenedioxiamfetamina (MDA)	3.000
l-Amfetamina	50.000	3,4-Metilenedioxiamfetamina (MDEA)	300
3,4-Metilenedioxiamfetamina (MDA)	1.560	METANFETAMINA	
p-Hidroxiamfetamina	1.560	d-Metanfetamina	1.000
β-Feñetiletamina	100.000	p-Hidroximetanfetamina	30.000
Tramadol	100.000	l-3-Metanfetamina	8.000
p-Hidroxiamfetamina	100.000	Mefentermine	50.000
Fenilpropolanolamina (dl-Norfedrina)	100.000	d,l-3,4-Metilenedioximetanfetamina (MDMA)	2.000
BARBITÚRICOS		COCAINA	
Secobarbital	300	Benzoylcocaine	300
Amobarbital	300	Cocaina	780
Allenol	150	Cocacetylene	12.500
Aprobarbital	200	Ergonine	32.000
Butalbarbital	75	COCAINA 150	
Butetal	100	Benzoylcocaine	150
Butalbarbital	2.500	Cocaina	400
Cyclopropylbarbital	600	Cocacetylene	6.250
Penobarbital	300	Ergonine	12.500
Phenobarbital	100	Ergonine methyl ester	50.000
OXICODON		MORFINA 300	
Oxycodone	100	Morfina	300
Hydrocodone	6.250	Codone	300
Hydromorphone	50.000	Ethylmorphine	6.250
Leverphanol	50.000	Hydrocodone	50.000
		Hydromorphone	3.125

Naloxona	37.500	Levorphanol	1.500
Naltrexona	37.500	6-Monocetyluraphine (6-MAM)	400
Oxymorphone	200	Morfina 3-β-D-glucuronide	1.000
BENZODIAZEPINAS			
Oxazepam	300	Norcodone	6.250
Alprazolam	196	Normorfina	100.000
o-Hidroxiaprazolam	1.262	Oxalodone	30.000
Bromazepam	1.562	Oxymorphone	100.000
Chlorazepoxide	1.562	Procaine	15.000
Clobazam	98	Thebaine	6.250
Clonazepam	781	METADONA	
Clorazepate	195	Metadona	300
Delorazepam	1.562	Oxycodone	50.000
Desallylfurazepam	390	OPIACEO 2000	
Diacepan	195	Morfina	2.000
Etazolam	2.500	Codone	2.000
Furazepam	390	Ethylmorphine	5.000
dl-Lorazepam	1.562	Hydrocodone	12.500
RS-Lorazepam glucuronide	1.562	Hydromorphone	5.000
Midazolam	12.500	Levorphanol	75.000
Nitrazepam	98	6-Monocetyluraphine (6-MAM)	5.000
Norchlorazepoxide	195	Morfina 3-β-D-glucuronide	2.000
Nordiazepam	390	Norcodone	12.500
Temazepam	98	Normorfina	50.000
Triazolam	2.500	Oxalodone	25.000
MARIHUANA			
11-nor-Δ ⁹ -THC-9 COOH	50	Oxymorphone	25.000
Cannabidiol	20.000	Procaine	150.000
11-nor-Δ ⁹ -THC-9 COOH	30	Thebaine	100.000
Δ ⁹ -THC	15.000	ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS	
Δ ⁹ -THC	15.000	Nortriptyline	1.000
PROPOXIFENO			
d-Propoxifeno	300	Nordoxepan	1.000
d-Norpropoxifeno	300	Tramipramine	3.000
		Amiriprytine	1.500
METANFETAMINA 300			
d-Metanfetamina	300	Promazine	1.500
dl-Amfetamina	100.000	Desipramine	200
Cloroxina	25.000	Imipramine	400
p-Hidroximetanfetamina	25.000	Clomipramine	12.500
l-Metanfetamina	3.125	Doxepin	2.000
3,4-Metilenedioximetanfetamina (MDMA)	780	Magnitoline	2.000
Mefentermine	50.000	Promethazine	25.000
(R,2S)-Efedrina	100.000	TRAMADOL	
l-Epinefrina	50.000	n-desmetil-cis-tramadol	195
Efedrina	100.000	cis-tramadol	100
Fenfuramina	12.500	Fenciclidina	6.250
Trimethobenzamida	25.000	Prociclidina	100.000
		dl-O-desmetil-venlafaxina	25.000
FENCICLIDINA			
Fenciclidina	25	FENCICLIDINA	
		4-Hidroxiplamicyclidine	12.500
FENTANILO			
Allentanilo	562.500	KETAMINA	
Buprenaxina	12.500	Ketamina	1.000
Fenfuramina	37.500	Penobarbital	50.000
Fentilo	100	Secobarbital	100.000
Norfentanilo	20	Noretamina	50.000
Sufentanilo	57.500		

Reactividad Cruzada

Se realizó un estudio para determinar la reactividad cruzada de la prueba con otros compuestos en la orina en orina libre de droga y en orina con presencia de cualesquiera de las drogas siguientes: Amfetamina, Amfetamina 300, Barbitúricos, Benzodiazepina, Buprenorfina, Cocaina, Cocaina 150, Marihuana, Metadona, EDDP 100, Metanfetamina, Metanfetamina 300, Metilenedioximetanfetamina, Morfina 300, Opiáceo 2000, Oxycodone, Fenciclidina, Propoxifeno, Antidepresivos Triciclicos, Tramadol, Ketamina y Fentanilo. Los siguientes compuestos no muestran reactividad cruzada cuando se analizan con la tira de prueba para la detección de drogas en un paso (Orina) con una concentración de 100 μg/ml.

Compuestos que no Muestran Reactividad Cruzada

Acetophenetidin	Cortisone	Isoxsuprine	d-Pseudoephedrine
N-Acetylprocainamide	l-Citronina	Ketoprofen	Quinidine
Acetylsalicylic acid	Creatinine	Labeltol	Quinine
Amisopyrine	Deoxycochlosteroone	Loperamide	Salicylic acid
Amoxicillin	Dextromethorphan	Meprobamate	Serotonin
Ampicillin	Diclofenac	Methoxyphenamine	Sulfamethazine
l-Ascorbic acid	Difenhydramine	Metildifenidol	Sulfadiazine
Apomorphine	Digoxin	Nalidixic acid	Tetracycline
Aspartame	Diphenhydramine	Naproxen	Tetrahydrocortisone
Atropine	Ethyl-p-aminobenzoate	Niacinamide	3-Acetate
Benzoic acid	β-Estradiol	Nifedipine	Tetrahydrocortisone
Benzoic acid	Estrone-3-sulfate	Noretandrone	Tetrahydrozoline
Bilirubin	Erythromycin	Noscapine	Thiamine
d,l-Brompheniramine	Fenoprofen	d,l-Octopamine	Thioridazine
Caffeine	Furosemide	Oxalic acid	d,l-Tyrosine
Camphorbolol	Gentisic acid	Oxalic acid	Tofbutamide
Hidato de clonal	Henoflofen	Oxymetazoline	Triamterene
Chloranphenicol	Hydrocodone	Papaverine	Trihydrocazine
Chlorothalazide	Hydrochlorothiazide	Penicillin-G	Timothoprim
d,l-Chlorpheniramine	Hydrocortisone	Perphenazine	d,l-Tryptophan
Chlorpromazine	o-Hydroxyhippuric acid	Phenelzine	Uric acid
Cholesterol	3-Hydroxytyramine	Prednisone	Vesapamil
Clonidine	dl-Isoproterenol	d,l-Propranolol	Zomepirac

BIBLIOGRAFIA

- Tietz NW. Textbook of Clinical Chemistry W.B. Saunders Company. 1986; 1735
- Basell RC. Disposition of Toxic Multi-Drugs and Chemicals in Man. 2nd Ed. Biomedical Publ. Davis, CA. 1982; 488
- Hawks RL, CN Chiang. Urine Testing for Drugs of Abuse. National Institute for Drug Abuse (NIDA). Research Monograph 73, 1986

Índice de Símbolos

	Consulte las instrucciones de uso		Piezas por kit		Representante autorizado
	Solo para uso de diagnóstico <i>in vitro</i>		Caducidad		No reutilizar
	Almacene entre 2-30°C		Número de lote		Nº de Referencia

Abon Biopharm (Hangzhou) Co., Ltd.
#198 12th Street East,
Hangzhou Economic & Technological
Development Area,
Hangzhou, 310018, P.R. China



Wellkang Ltd
Suite B, 29 Harley Street
LONDON, W1G 9QR, U.K.

Número: 1155989003
Fecha Efectiva: 2011-04-02

Anexo N°6 Técnica por medio del Inmunoensayo Enzimático (EIA) para anfetaminas en orina



AMP Orina

Anfetaminas Orina DoA Liquid Test

Ensayo de Anfetaminas para Orina IVD

Conservar a 2 - 8°C.

USO RECOMENDADO

Inmunoensayo enzimático homogéneo para la determinación cualitativa y cuantitativa de anfetaminas en orina humana.

El ensayo solamente proporciona un resultado analítico preliminar. Para confirmar el resultado analítico debe usarse un método químico alternativo más específico. El uso de cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS) es el método para confirmar los resultados más utilizado (1, 2). Existen además otros métodos químicos de confirmación. Se deben tener en cuenta las consideraciones clínicas y el criterio profesional en la interpretación de los resultados obtenidos con vistas a establecer un tratamiento o terapia adecuado.

PRINCIPIO DEL MÉTODO

El Inmunoensayo Enzimático de Anfetaminas es un ensayo homogéneo (7) con reactivo líquido listo para su uso. El ensayo se basa en la competición entre la droga presente en la muestra y la droga conjugada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PDH) por una cantidad fija del anticuerpo en el reactivo. La actividad enzimática decrece cuando hay unión con el anticuerpo, y la concentración de la droga en la muestra es medida en términos de actividad enzimática.

En ausencia de droga en la muestra, la enzima G6PDH conjugada con la droga se une al anticuerpo, de manera que la actividad enzimática es inhibida. Por otro lado, cuando la droga está presente en la muestra, el anticuerpo se une a la droga libre, de manera que la enzima libre de unión G6PDH muestra su actividad máxima.

La actividad enzimática convierte nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) a NADH, resultando en un cambio de absorbancia que puede ser medido espectrométricamente a 340 nm.

SIGNIFICADO DEL TEST

Las anfetaminas son una clase de drogas de fenetilamina que tienen actividad simpaticomimética imitando las acciones estimulantes del neurotransmisor endógeno (3). La capacidad de las anfetaminas de aliviar la fatiga, de aumentar el rendimiento físico y mental, de mejorar el estado anímico, y de producir euforia había conducido al abuso de estas drogas legítimas. Las anfetaminas son adictivas tanto psicológica como fisiológicamente. Un abuso crónico de una dosis elevada puede conducir a una condición de psicosis indistinguible de la esquizofrenia aguda (4). Las anfetaminas más comunes incluyen la d-anfetamina, la d-metanfetamina, y la d,l-anfetamina (5). La metanfetamina es la anfetamina de la que más se abusa, debido a su fácil fabricación y disponibilidad. Análogos de la metanfetamina y de la anfetamina tales como la metilendioximetanfetamina (MDMA; Éxtasis) y la 3,4-metilendioxianfetamina (MDA) han llegado a ser recientemente populares en "fiestas rave" tanto en Estados Unidos como en Europa (3, 6).

Las anfetaminas se pueden tomar de forma oral, intravenosa, o pueden ser fumadas o esnifadas. Se absorben rápidamente en el aparato gastrointestinal, y después se metabolizan en el hígado o se excretan intactas en orina (3, 4). La presencia de anfetaminas puede ser detectable en la orina durante 3-4 días después de su administración.

REACTIVOS

Reactivo Anticuerpo/Sustrato (R₁): Contiene dos anticuerpos monoclonales para anfetaminas, glucosa-6-fosfato (G6P), y nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), estabilizadores, y azida sódica como conservante.

Reactivo Conjugado enzima-droga (R₂): Contiene glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) conjugada con anfetamina en tampón con azida sódica como conservante.

Evitar exposiciones prolongadas del reactivo a temperaturas superiores a 25°C.

CALIBRADORES Y CONTROLES

Orina Humana Negativa (Nivel 0): Contiene orina negativa humana con azida sódica como conservante (Ref.:933010 y 933015).

Calibrador Multidroga (Ref.:933020):

Calibrador Nivel 0 Multidroga: Contiene orina humana con azida sódica como conservante.

Calibrador Nivel 1 Multidroga: Contiene 300 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante.

Calibrador Nivel 2 Multidroga: Contiene 500 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante.

Calibrador Nivel 3 Multidroga: Contiene 1000 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante.

Calibrador Nivel 4 Multidroga: Contiene 2000 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante.

Calibrador Multidroga Cut-off Bajo: Contiene 300 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante (Ref.: 932910).

Calibrador Multidroga Cut-off Alto: Contiene 1000 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante (Ref.: 932915).

Control Multidroga Cut-off Bajo: Contiene 225 y 375 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante (Ref.: 935910).

Control Multidroga Cut-off Alto: Contiene 750 y 1250 ng/mL metanfetamina en orina humana con azida sódica como conservante (Ref.: 935915).

PREPARACIÓN

Los reactivos están listos para su uso. No se requiere preparación del reactivo. Todos los componentes del ensayo deben conservarse refrigerados a 2-8°C.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Este test es para diagnóstico in vitro. Nocivo por ingestión.
- La azida sódica puede reaccionar con el cobre o plomo de las tuberías y formar componentes explosivos. En caso de eliminación del producto, hacerlo con abundante agua del grifo.
- No utilizar los reactivos más allá de su fecha de caducidad.
- Mantener todas las botellas cerradas cuando no están en uso para evitar contaminación microbiana.
- No mezclar reactivos de distintos fabricantes.
- No congelar los reactivos.

MUESTRAS

Las muestras de orina se pueden obtener en contenedores de plástico o de vidrio. Algunos plásticos pueden absorber drogas. Utilizar orina reciente para el test. Si la muestra no se puede analizar inmediatamente, se puede guardar refrigerada hasta tres días. Se debe congelar la muestra si se desea guardar durante más días, y descongelar antes de su uso. Las muestras deben estar a temperatura ambiente (18-25°C) durante el test. Muestras con alta turbidez deben ser centrifugadas antes de su análisis. Las muestras de orina con un pH dentro del rango normal de 5-8 pueden ser utilizadas sin necesidad de pre-tratamiento. Las muestras recientes y conservadas adecuadamente están generalmente dentro de este rango. Las muestras con el pH fuera del rango deben ser ajustadas dentro del mismo, utilizando 1M HCl o 1M NaOH antes de utilizarlas.

La adulteración puede causar resultados erróneos. Si se sospecha de adulteración de la muestra, se debe obtener una muestra nueva y ambas muestras deben ser ensayadas.

Manipular todas las muestras de orina como si fueran potencialmente infecciosas.

MATERIAL ADICIONAL

Analizadores de química clínica capaces de mantener la temperatura constante, pipetear muestra, mezclar reactivos, medir valores enzimáticos a 340 nm y temporizar con precisión el tiempo de incubación, pueden ser usados para este inmunoensayo homogéneo.

PROCEDIMIENTO

Los analizadores con las especificaciones arriba indicadas son adecuados para el presente inmunoensayo enzimático homogéneo. Referirse a los parámetros específicos para cada analizador antes del ensayo. Los parámetros típicos utilizados por los analizadores guardan la relación de 1:10:3,75 (muestra: reactivo 1: reactivo 2), incubaciones a 37°C, tiempos de lectura de 2-4 min y longitud de onda de 340nm.

Spinreact dispone de aplicaciones para distintos analizadores automáticos. Instrucciones para la mayoría de ellos están disponibles bajo demanda.

CALIBRACIÓN

Para determinaciones cualitativas, el reactivo tiene que ser calibrado con el calibrador del punto de corte deseado. Para determinaciones semi-cuantitativas, el reactivo debe ser calibrado con los puntos de calibración indicados a continuación.

CUT-OFF	Niveles Calibrador (ng/mL)		Niveles Control (ng/mL)	
	QUALITATIVO	SEMI-CUANTITATIVO		
BAJO 300 ng/mL	Nivel 0 (0) Nivel 1 (300)	Nivel 0 (0) Nivel 1 (300) Nivel 2 (500) Nivel 3 (1000)	Control - 25% (225) Control + 25% (375)	
	ALTO 1000 ng/mL	Nivel 0 (0) Nivel 3 (1000)	Nivel 0 (0) Nivel 1 (300) Nivel 2 (500) Nivel 3 (1000) Nivel 4 (2000)	Control - 25% (750) Control + 25% (1250)

Recalibrar cada mes, cuando los resultados del control están fuera de especificaciones, cuando se usa diferente lote de reactivo y cuando se ajusta el instrumento.





AMP Orina

Anfetaminas Orina

DoA Liquid Test

INTERPRETACIÓN

Para determinaciones cualitativas, los calibradores de punto de corte (300,500 o 1000 ng/ml) de anfetamina se utilizan como referencia para distinguir muestras positivas y negativas. Una muestra con un incremento de absorbancia ($\Delta mA/min$) igual o mayor que el punto de corte utilizado es considerada positiva. Una muestra con un incremento de absorbancia ($\Delta mA/min$) menor que el punto de corte utilizado es considerada negativa.

Para determinaciones semi-cuantitativas, se requiere una curva de calibración multi-punto. La concentración de anfetaminas en la muestra puede ser estimada en la curva de calibración.

CONTROL DE CALIDAD

Las buenas prácticas en laboratorio recomiendan el uso de controles para asegurar el correcto funcionamiento del ensayo.

La curva de calibración puede ser validada con los controles Multidroga de niveles 225 y 375 ng/mL (Ref.: 935910) y niveles 750 y 1250 ng/mL (Ref.: 935915), o bien con Controles comerciales.

LIMITACIONES

- Un resultado positivo del ensayo sólo indica presencia de anfetaminas.
- Consultar el "Uso Recomendado" para obtener detalles acerca de los métodos de confirmación recomendados.
- El reactivo está diseñado para ser utilizado solamente en orina humana.

PRECISIÓN

De acuerdo con el standard EP5 (NCCLS), se han procesado diferentes niveles de Metanfetamina durante 20 días, midiendo cada nivel por duplicado dos veces al día.

Análisis cualitativo:

	CV (%)		
	Cut-off 300 ng/mL		
	225 ng/mL	300 ng/mL	375 ng/mL
Media (mAU/min)	339.7	349.1	355.9
Total	1.4%	1.3%	1.2%
Within Run	0.4%	0.3%	0.4%
Between Run	0.6%	0.7%	0.7%
Between Day	1.2%	1%	0.9%

	Cut-off 500 ng/mL		
	375 ng/mL	500 ng/mL	625 ng/mL
	Media (mAU/min)	357.1	371.1
Total	1.5%	1.4%	1.4%
Within Run	0.4%	0.3%	0.4%
Between Run	0.8%	0.8%	0.9%
Between Day	1.2%	1.1%	1%

	Cut-off 1000 ng/mL		
	750 ng/mL	1000 ng/mL	1250 ng/mL
	Media (mAU/min)	396.1	404.4
Total	1.4%	1.3%	1.4%
Within Run	0.3%	0.3%	0.3%
Between Run	0.8%	0.7%	0.8%
Between Day	0.1%	1.1%	1.1%

	Cut-off 300, 500 and 1000 ng/mL		
	0 ng/mL	1000 ng/mL	2000 ng/mL
	Media (mAU/min)	298.1	403.4
Total	1.2%	1.2%	1.4%
Within Run	0.3%	0.3%	0.4%
Between Run	0.7%	0.3%	0.7%
Between Day	0.9%	1.2%	1.1%

Análisis semi-cuantitativo:

	CV (%)		
	Cut-off 300 ng/mL		
	225 ng/mL	300 ng/mL	375 ng/mL
Media (ng/ml)	253.1	328.2	386.8
Total	6%	6.4%	5.6%
Within Run	3.4%	2.8%	3%
Between Run	4.6%	5.7%	4.7%
Between Day	1.9%	0%	0%

	Cut-off 500 ng/mL		
	375 ng/mL	500 ng/mL	625 ng/mL
Media (ng/ml)	366	497	617.5
Total	6.9%	5.6%	5.1%
Within Run	3.1%	2.5%	2.4%
Between Run	4.9%	3.1%	3.2%
Between Day	3.7%	3.9%	3.1%

	Cut-off 1000 ng/mL		
	750 ng/mL	1000 ng/mL	1250 ng/mL
Media (ng/mL)	778	885.8	1168.6
Total	4.7%	4.8%	4.9%
Within Run	2.2%	1.9%	1.7%
Between Run	2.7%	2.6%	2.5%
Between Day	3.2%	3.6%	3.8%

ESPECIFICIDAD

Para determinar la presencia de reacciones cruzadas en el test, se testaron varias sustancias potencialmente interferentes. Los diferentes compuestos fueron añadidos en orina negativa humana para obtener varias concentraciones de cada compuesto. Estas concentraciones fueron evaluadas en comparación con el punto de corte (300ng/mL).

Es posible que otras sustancias y/o factores no probados en la tabla puedan interferir con el reactivo dando lugar a falsos positivos.

Los siguientes compuestos no mostraron reactividad cruzada a la concentración de 100,000ng/mL:

11-hidroxi- Δ^9 -THC	Diazepam
11-nor9-carboxi- Δ^9 -THC	Dihidrocodolína
6-acetil-morfina	Ecgonina Metil Éster
Amitriptilina	EDDP
Amobarbital	EMDP
Aspirina	Efedrina
Benziloecgonina	Heroína
Cannabidiol	LAAM
Clorfeniramina	Metadona
Cocacileno	Morfina
Cocaína	Oxicodona
Codeína	Paracetamol
Cotinina	Temazepam
Δ^9 -THC	

Los siguientes compuestos mostraron reactividad cruzada relativa al punto de corte 300 ng/ml a las siguientes concentraciones:

Compuesto	Concentración (ng/ml)
β -feniletilamina	100,000
MBDB	10,000
MDA	10,000
MDEA	10,000
MDMA	10,000
Pseudoefedrina	100,000

BIBLIOGRAFÍA

- Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
- Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, vol. 53, No. 69, pp11970 (1988)
- Contemporary Practice in Clinical Toxicology, Leslie M. Shaw, editor-in-chief. AACCC (2000)
- Julien, R.M. A primer of Drug Action. 6th ed. New York, N.Y. WH Freeman & Co. 1992
- Cox, T.C., et al, Drugs and Drug Abuse, Addiction Research Foundation, pp. 153-156, 1983.
- Leshner, A.L. Club Drugs, Community Drug Alert Bulletin, www.clubdrugs.org. NIDA's Community Epidemiology Work Group. 2001.
- Rubenstein, K.E., R.S. Schneider, and E.F. Ullman, Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, Biochem Biophys Res Commun, 47, 846 (1972)

PRESENTACIÓN

Ref.: 930008 : 2 x 21 mL R1
200 tests Cont. : 2 x 8 mL R2

Ref.: 930010 : 1 x 105 mL R1
500 tests Cont. : 1 x 38 mL R2

Ref.: 930012 : 2 x 250 mL R1
2500 tests Cont. : 1 x 190 mL R2



Anexo N°7. Técnica de análisis CEDIA para detección de cocaína

Thermo
SCIENTIFIC

Análisis CEDIA® Cocaína

IVD Para Usarlo En Diagnóstico In Vitro

REF 10016413 (3 x 17 mL Indíko Kit)
100086 (Kit de 3 x 17 mL)
100095 (Kit de 65 mL)
1661230 (Kit de 495 mL)

Indicaciones

El análisis CEDIA® Cocaína es un dispositivo médico para diagnóstico in vitro indicado para el análisis cualitativo y semicuantitativo de metabolitos de la cocaína en orina humana.

Para obtener un resultado analítico confirmado debe emplearse un método químico alternativo más específico. El método de confirmación recomendado es la técnica combinada de cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS)¹. Al valorar resultados analíticos referentes a drogas, y sobre todo cuando se trata de resultados positivos preliminares, deben aplicarse consideraciones clínicas y el criterio profesional.

Resumen y explicación del análisis

La cocaína (benzoilecgonina) se obtiene de la planta *Erythroxylon coca*, muy extendida en Sudamérica.^{2,4}

La adicción de la cocaína es muy frecuente en EE.UU.^{2,3,5} La cocaína puede provocar euforia, excitación, locuacidad, vivacidad, ansiedad, insomnio, hiperactividad, paranoia, psicosis grave e incluso el suicidio.^{2,5,6}

La cocaína se metaboliza rápidamente, siendo menos del 5% eliminado en la orina en su estado original.^{3,5,8} Los dos metabolitos más importantes que se forman por hidrólisis enzimática y no enzimática son la benzoilecgonina y el éster metílico de ecgonina.^{3,5,8} Los metabolitos pueden detectarse en la orina hasta 3 semanas después del consumo prolongado excesivo de cocaína.^{3,9}

El análisis CEDIA Cocaína emplea la tecnología del ADN recombinante (patente estadounidense n.º 4708929) para producir un sistema único y homogéneo de enzimoimmunoanálisis.¹¹ Este análisis se basa en la enzima bacteriana β-galactosidasa, que se ha preparado genéticamente dividiéndola en dos fragmentos inactivos. Estos fragmentos se vuelven a asociar espontáneamente para formar una enzima totalmente activa que, en el formato del análisis, descompone un sustrato y genera un cambio de color que puede medirse mediante espectrofotometría.

En el análisis, la droga conjugada con un fragmento inactivo de la β-galactosidasa compite con la droga de la muestra en busca de un sitio de fijación de anticuerpos. Si la muestra contiene cocaína, ésta se fija al anticuerpo, permitiendo que los fragmentos inactivos formen una enzima activa. Los fragmentos inactivos forman una enzima activa. Si la muestra no contiene cocaína, el anticuerpo se fija a la cocaína conjugada en el fragmento enzimático inactivo e impide la recombinación de los fragmentos inactivos de β-galactosidasa, impidiendo a su vez la formación de una enzima activa. La cantidad de enzimas activas formadas y el correspondiente cambio de absorbancia es proporcional a la cantidad de droga presente en la muestra.

Reactivos

- 1 Amortiguador de reconstitución de AE:** Contiene piperazina-N, N-bis (ácido 2-etanosulfónico), 0,54 µg/mL anticuerpo monoclonal de ratón anti-benzoilecgonina, sales de tampón, estabilizador y conservante.
- 1a Reactivo de AE:** Contiene 0,171 g/L de aceptor enzimático, sales de tampón, detergente y conservante.
- 2 Amortiguador de reconstitución de DE:** Contiene piperazina-N, N-bis (ácido 2-etanosulfónico), sales de tampón y conservante.
- 2a Reactivo de DE:** Contiene 15,38 µg/L de donante enzimático conjugado a benzoilecgonina, 1,67 g/L de rojo de clorofenol-β-D-galactopiranosido, estabilizador y conservante.

Material adicional: Etiquetas de código de barras alternativas (números de catálogo 100086 y 100095 solamente. Consulte el modo de empleo en la hoja de aplicaciones específica del analizador). Envase de analizador vacío para trasvasar la solución DE/AE (n.º de cat. 100095). Envase de analizador vacío para trasvasar la solución DE (número de catálogo 1661230 solamente).

Material adicional requerido (se vende por separado):

- Calibrador CEDIA negativo
- Calibrador CEDIA multidroga con cutoffs primarios o cutoffs clínicos primarios (300 ng/mL)
- Calibrador CEDIA multidroga con cutoffs secundarios (150 ng/mL)
- Calibrador CEDIA multidroga con cutoffs optativos (200 ng/mL)
- Calibrador CEDIA multidroga intermedio
- Calibrador CEDIA multidroga alto
- Conjunto de controles para drogas en orina MGC Primary, (300 ng/mL)
- Conjunto de controles para drogas en orina MGC Clinical, (300 ng/mL)
- Conjunto de controles para drogas en orina MGC Select, (150 ng/mL)
- Conjunto de controles para drogas en orina MGC Specialty, (150 ng/mL)

Precauciones y advertencias

Los reactivos contienen azida sódica. Evite el contacto con la piel y las mucosas. En caso de contacto, lave las áreas afectadas con abundante agua. En caso de contacto con los ojos o de ingestión, consulte inmediatamente con un médico. La azida sódica puede reaccionar con el plomo o el cobre de las cañerías y formar azidas metálicas potencialmente explosivas. Al desechar dichos reactivos debe enjuagarse siempre con abundante agua para evitar la acumulación de azidas. Limpie las superficies metálicas expuestas con hidróxido sódico al 10%.

Preparación y almacenamiento de los reactivos

A continuación se describe la preparación de las soluciones para los analizadores Hitachi. Consultar la aplicación específica al analizador para obtener más detalles. Extraiga el kit del almacenamiento refrigerado inmediatamente antes de preparar las soluciones.

Prepare las soluciones en el orden siguiente para reducir el riesgo de una posible contaminación.

Solución de donante enzimático R2: Conecte el envase 2a (reactivo de DE) al envase 2 (amortiguador de reconstitución de DE) utilizando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle los líquidos mediante una suave inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del envase 2a pasa al envase 2. Evite la formación de espuma. Separe el envase 2a y el adaptador del envase 2 y deséchelos. Tape el envase 2 y déjelo reposar unos 5 minutos a temperatura ambiente. Mezcle de nuevo. Anote la fecha de la reconstitución en la etiqueta del envase.

Solución de aceptor enzimático R1: Conecte el envase 1a (reactivo de AE) al envase 1 (amortiguador de reconstitución de AE) utilizando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle los líquidos mediante una suave inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del envase 1a pasa al envase 1. Evite la formación de espuma. Separe el envase 1a y el adaptador del envase 1 y deséchelos. Tape el envase 1 y déjelo reposar unos 5 minutos a temperatura ambiente (entre 15 y 25°C). Mezcle de nuevo. Anote la fecha de la reconstitución en la etiqueta del envase.

Número de catálogo 100095, analizador Hitachi 717, 911, 912 ó 914: Trasvase los reactivos reconstituídos a los envases de 100 mL vacíos R1 y R2 correspondientes suministrados con el kit. **Analizador Hitachi 917 y Sistema Modular Analytics P:** Utilice los reactivos reconstituídos sin trasvasar los envases. Deseche los envases de 100 mL vacíos.

Número de catálogo 1661230, analizador Hitachi 747 y Sistema Modular Analytics D: Trasvasar mediante el embudo parte de la solución R2 al envase suministrado de solución R2, adecuadamente etiquetado.

NOTA 1: Los componentes suministrados en este kit deben utilizarse en su conjunto. No mezclar componentes de lotes diferentes.

NOTA 2: Para evitar la contaminación cruzada de los reactivos, no intercambie los tapones de los envases de reactivo. La solución R2 debe presentar un color amarillo-naranja. Un color rojo oscuro o rojo púrpura indica que el reactivo está contaminado y debe desecharse.

NOTA 3: Antes de realizar el análisis, las soluciones R1 y R2 deben estar a la temperatura de almacenamiento del compartimiento de reactivos del analizador. Para obtener más información, consulte la aplicación específica del analizador.

NOTA 4: Para garantizar la estabilidad de la solución de AE reconstituído, evite la exposición continuada y prolongada a luz brillante.

Almacene los reactivos a entre 2 y 8°C. **NO LOS CONGEELE.** Para determinar la estabilidad de los componentes sin abrir, consulte la fecha de caducidad en las etiquetas de la caja o del envase.

Solución R1: 60 días refrigerada en el analizador a entre 2 y 8°C.

Solución R2: 60 días refrigerada en el analizador a entre 2 y 8°C.

Recogida y manipulación de muestras

Obtenga muestras de orina en recipientes limpios de cristal o plástico. Las muestras muy turbias deben centrifugarse antes del análisis. Trate la orina humana como material potencialmente infeccioso. Si se sospecha que la muestra puede estar adulterada, obtenga otra muestra para el análisis. La adulteración de las muestras de orina puede afectar a los resultados del análisis.

Las pautas indicadas en *The Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs; Final Guidelines*; Este comunicado recomienda que las muestras que no se analicen en los 7 días posteriores a su llegada al laboratorio se conserven en unidades de refrigeración seguras.¹²

Procedimiento del análisis

Para la realización de este análisis pueden utilizarse analizadores químicos capaces de mantener una temperatura constante, pipetear muestras, mezclar reactivos, medir índices enzimáticos y cronometrar la reacción de manera precisa. Microgenics, parte de Thermo Fisher Scientific puede suministrar hojas de aplicación con los parámetros específicos de los instrumentos.

Se suministran etiquetas de códigos de barras adicionales para la determinación semicuantitativa, sólo con los kits de 17 mL y 65 mL. Para utilizarlos, cubrir la etiqueta original del envase con la etiqueta correcta.

Control de calidad y calibración¹³

Análisis cualitativo

Para el análisis cualitativo de muestras, utilice el calibrador CEDIA multidroga con cutoffs primarios, cutoffs clínicos primarios, cutoffs optativos o cutoffs secundarios (según el cutoff seleccionado) para analizar los resultados. Consultar la aplicación específica del analizador.

Análisis semicuantitativo

Para el análisis semicuantitativo de los resultados de las muestras se usa el Calibrador Multidroga con cutoffs Primarios, Clínicos, Opcionales o Secundarios (según el cutoff seleccionado) conjuntamente con los Calibradores Negativo, Intermedio y Alto.

Las prácticas correctas de laboratorio recomiendan analizar los controles cada día que se analicen las muestras y cada vez que se realice una calibración. Se recomienda efectuar dos niveles de controles: uno 25% por encima y otro 25% por debajo del valor de cutoff elegido. Utilice el conjunto CEDIA de controles multidroga, el conjunto de controles clínicos, el conjunto de controles optativos (cutoff 300) o el conjunto de controles específicos (cutoff 150) para el control de calidad. Volver a calibrar el análisis si se cambian los reactivos o si los resultados de los controles exceden los límites fijados. Cada laboratorio debe fijar su propia frecuencia de control. Basar la evaluación del control de calidad en los valores que se obtengan para los controles, que deben quedar dentro de los límites especificados. Si se detectan tendencias o cambios repentinos de los valores, revise todos los parámetros operativos. Para obtener más ayuda, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica al cliente. Todos los requisitos de control de calidad deben realizarse de acuerdo con las normas o los requisitos de acreditación locales, estatales o federales.

Resultados y valores esperados

Resultados cualitativos

El Calibrador CEDIA Multidroga con cutoffs primarios o secundarios (según el cutoff seleccionado) se utiliza como referencia para distinguir entre muestras positivas y negativas. Las muestras que produzcan valores de respuesta iguales o superiores al valor de respuesta del calibrador se consideran positivas. Las muestras que produzcan valores de respuesta inferiores al valor de respuesta del calibrador se consideran negativas. Para obtener más información, consulte la aplicación específica del analizador.

Resultados semicuantitativos

El calibrador multidroga con cutoffs primarios, cutoffs clínicos primarios, cutoffs optativos o cutoffs secundarios, utilizado junto con el calibrador negativo y los calibradores multidroga intermedio y alto, puede utilizarse para estimar la concentración relativa de metabolitos de la cocaína. Consultar la aplicación específica del analizador para obtener más detalles.

Cuando se informe de un resultado con una concentración se debe tener en cuenta que existen factores que pueden influir en el resultado de un test de orina, como pueden ser la ingestión de líquidos y otros factores biológicos.

Limitaciones

1. Un resultado positivo en el análisis indica la presencia de metabolitos de la cocaína; no indica ni mide la intoxicación.
2. Existe la posibilidad de que otras sustancias o factores no mencionados interfieran en el análisis y causen resultados falsos (p. ej., errores técnicos o de procedimiento).

Características específicas de rendimiento

A continuación se muestran los resultados típicos obtenidos con el analizador Hitachi 717¹⁴. Los resultados obtenidos en su laboratorio pueden ser distintos a estos datos.

Precisión

Los estudios de la precisión medida realizados con reactivos y calibradores envasados arrojaron los siguientes resultados en mA/min con un analizador Hitachi 717 siguiendo las pautas de realización del experimento de repeticiones NCCLS modificado.

ng/mL	Precisión en la serie				Precisión total			
	150	225	300	375	150	225	300	375
n	120	120	120	120	120	120	120	120
\bar{x}	292,6	333,4	363,6	387,3	292,6	333,4	363,6	387,3
SD	4,15	3,36	3,32	3,21	13,6	8,91	9,69	10,47
%CV	1,4	1,0	0,9	0,8	4,7	2,7	2,7	2,7

Exactitud

Se analizaron 590 muestras de orina en el Hitachi 717 con el análisis CEDIA Cocaína, utilizando un enzoinmunoanálisis (EIA) de tipo comercial para metabolitos de la cocaína como referencia. Los resultados se detallan a continuación:

A. Cutoff de 300 ng/mL			B. Cutoff de 200ng/mL			
CEDIA			CEDIA			
+			+			
-			-			
EIA	+	94	2*	+	87	5 [†]
EIA	-	0	494	-	0	498

* Las muestras se analizaron mediante CG/EM y contenían 22-94 ng/mL de benzoilecgonina.

† Todas las 5 muestras se analizaron mediante CG/EM. En 4 muestras se encontraron 22-101 ng/mL de benzoilecgonina, en una muestra 169 ng/mL de benzoilecgonina.

Especificidad

Al analizar los siguientes compuestos originales y metabolitos con el análisis CEDIA Cocaína (protocolo de cutoff de 300 ng/mL), se obtuvieron los siguientes resultados porcentuales de reacción cruzada:

Sustancia	Concentración analizada (ng/mL)	Reacción cruzada %
Benzoilecgonina	300	100
Cocetileno	312	57
Cocaína	312	54
Ecgonina	10,000	1.1
Ecgonina metil éster	10,000	<0.1

Se analizaron compuestos no relacionados estructuralmente mediante el análisis CEDIA Cocaína (protocolo de cutoff de 300 ng/mL), y se obtuvieron respuestas negativas cuando se analizaron muestras con las concentraciones indicadas a continuación.

Sustancia	Concentración (ng/mL)	Sustancia	Concentración (ng/mL)
Acetaminofeno	500.000	Fenobarbital	500.000
Ácido acetilsalicílico	500.000	Fluoxetina	500.000
Ácido salicílico	500.000	Ibuprofen	500.000
Amoxicilina	100.000	Levotiroxina	50.000
Anfetamina	500.000	Metadona	500.000
Captopril	500.000	Metanfetamina	500.000
Cimetidina	500.000	Morfina	100.000
Clordiazepóxido	100.000	Nifedipina	500.000
Codeína	500.000	Propoxifeno	500.000
Diacepam	500.000	Ranitidina	500.000
Digoxina	100.000	Secobarbital	500.000
Enalapril	500.000	11-nor- Δ^8 -THC-COOH	10.000
Fenciclidina	500.000	Verapamil	500.000

No se observaron interferencias de las siguientes sustancias añadidas a las concentraciones endógenas normales en contradas en orina cuando se analizaron con el análisis CEDIA Cocaína:

Sustancia	Concentración ensayada	Sustancia	Concentración ensayada
Acetona	≤ 1,0 g/dL	Galactosa	≤ 10 mg/dL
Ácido ascórbico	≤ 0,15 g/dL	γ -globulina	≤ 0,5 g/dL
Ácido oxálico	≤ 0,1 g/dL	Glucosa	≤ 1,5 g/dL
Albumina de suero humano	≤ 0,5 g/dL	Hemoglobina	≤ 0,3 g/dL
Cloruro sódico	≤ 6,0 g/dL	Riboflavina	≤ 7,5 mg/dL
Creatinina	≤ 0,5 g/dL	Urea	≤ 2,0 g/dL
Etanol	≤ 1,0 g/dL		

Sensibilidad

El límite de detección (LDO) de la aplicación cualitativa fue 6 ng/mL y 13 ng/mL con los protocolos de cutoff de 150 ng/mL y 300 ng/mL, respectivamente.

El límite de detección (LDO) de la aplicación semicuantitativa fue 13,2 ng/mL y 19,5 ng/mL con los protocolos de cutoff de 150 ng/mL y 300 ng/mL, respectivamente.