

Recibido: 05/03/2023

Aceptado: 17/05/2023

Publicado: 15/06/2023

¹ Estudiante de X semestre de Química, Universidad del Atlántico.
<https://orcid.org/0009-0001-2984-4552>.
gcorzo@mail.uniatlantico.edu.co.

² Estudiante de X semestre de Química, Universidad del Atlántico.
<https://orcid.org/0009-0001-1676-6452>.
jeliēcerviloria@mail.uniatlantico.edu.co.

³ Estudiante de X semestre de Medicina, Universidad Libre Seccional Barranquilla.
<https://orcid.org/0000-0003-4438-3923>.
mariaj-arrietah@unilibre.edu.co.

⁴ Magister en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad del Norte.
<https://orcid.org/0000-0001-5247-867X>.
dmaciasj@uninorte.edu.co.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.10636>

Análisis toxicológico y mortalidad asociada al carfentanilo

Toxicological Analysis and Carfentanil Associated Mortality

Gabriel André Corzo Vega¹, Jorge Eliecer Viloría Angarita²,
María José Arrieta Hernández³, Juan David Rodríguez Macías⁴

Resumen

Introducción: la detección del carfentanilo, un opioide peligroso, es crítica debido a su aparición en otras drogas y a su alta potencia. Su consumo conlleva una serie de efectos negativos, como depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia y disminución de la motilidad intestinal. **Objetivos:** el propósito de esta revisión sistemática es examinar, evaluar y resumir los principales métodos de detección toxicológica relacionados con las muertes causadas por carfentanilo, centrándose en el estudio de los efectos adversos químicos que produce en humanos. **Metodología:** esta investigación recopiló información relevante en el campo de la toxicología forense, enfocándose en los métodos de detección del carfentanilo y en cómo afecta a las personas. Se siguieron las pautas de la revisión PRISMA y se utilizó la estrategia PICO para definir el enfoque del estudio. **Resultados:** se han encontrado diferentes métodos de detección, como análisis de sangre, orina, saliva, hígado, líquido pericárdico y humor vítreo. Estos métodos involucran la extracción de muestras biológicas y su posterior análisis mediante técnicas avanzadas como cromatografía y espectrometría de masas. Incluso se han desarrollado técnicas avanzadas, como la espectrometría de masas portátil, para identificar rápidamente la presencia de carfentanilo en muestras de drogas. Sin embargo, la disponibilidad de estos métodos en entornos de atención médica sigue siendo limitada. **Conclusiones:** es crucial entender el deterioro y los daños causados al organismo y abordar la crisis sobre la comercialización de esta sustancia altamente peligrosa. Esto resalta la necesidad urgente de abordar este problema y proteger a la sociedad de los riesgos asociados con el carfentanilo.

Palabras clave: carfentanilo, fentanilo, opioide, cromatografía.

Abstract

Introduction: the detection of Carfentanil, a dangerous opioid, is critical due to its appearance in other drugs and its high potency. Its consumption carries a series of negative effects such as respiratory depression, hypotension, bradycardia and decreased intestinal motility. **Objectives:** the purpose of this systematic review is to examine or evaluate or summarize the main toxicological detection methods related to deaths caused by carfentanil, focusing on the study of the adverse chemical effects it produces in humans. **Methodology:** this research collected relevant information in the field of forensic toxicology. Which focused on carfentanil detection methods and how it affects people. PRISMA review guidelines were followed and the PICO strategy was used to define the focus of the study. **Results:** different detection methods have been found such as blood, urine, saliva, liver, pericardial fluid and vitreous humor tests. These methods involve the extraction of biological samples and their subsequent analysis using advanced techniques such as chromatography and mass spectrometry. Even advanced techniques, such as portable mass spectrometry, have been developed to rapidly identify the presence of carfentanil in drug samples. However, the availability of these methods in healthcare settings remains limited. **Conclusions:** it is crucial to understand the deterioration and damage caused to the body and address the crisis regarding the marketing of this highly dangerous substance. This highlights the urgent need to address this issue and protect society from the risks associated with carfentanil.

Keywords: Carfentanil, fentanyl, opioid, chromatography.

Open Acces



Introducción

La toxicología ha existido desde tiempos inmemoriales, acompañando a la humanidad a lo largo de su historia. Con el propósito de sobrevivir, los seres humanos se vieron obligados a consumir los recursos disponibles en su entorno. Con el transcurso del tiempo, adquirieron experiencia y observaron los efectos perjudiciales que ciertos alimentos presentaban sobre la salud (1). Asimismo, descubrieron los resultados mortales de los envenenamientos, lo cual condujo a la utilización inicial de venenos como herramientas de caza. Fue así como surgió el término "toxicología", haciendo referencia a su origen en el uso de venenos asociados a flechas y lanzas (2). La etimología de la palabra "toxicología" se remonta al latín "*toxicum*" (veneno), que a su vez proviene del griego "*toxikón*" (veneno de flechas), combinado con el sufijo "*logía*" (estudio) (3). Desde la época del Paleolítico, se han encontrado evidencias de puntas de lanzas y flechas impregnadas con sustancias tóxicas provenientes tanto de fuentes animales como vegetales. Entre los venenos identificados se encuentran los derivados del Tejo (*Taxus baccata*) y del Eléboro (*Helleborus viridis*, *H. foetidus* y *H. níger*), los cuales poseen propiedades que afectan el músculo estriado, causando bradicardia e hipotensión a nivel cardiovascular (4, 5).

La toxicología forense es una rama especializada de la toxicología que se ocupa de aplicar los principios y métodos de esta ciencia en el contexto de casos legales y médicos. Su objetivo principal es investigar y analizar las sustancias tóxicas presentes en el cuerpo de una persona fallecida o en muestras biológicas relacionadas con un evento sospechoso. Los efectos adversos de las sustancias tóxicas pueden tener graves implicaciones medicolegales, ya que su presencia puede estar asociada con intoxicaciones accidentales, homicidios, suicidios, casos de abuso de sustancias o negligencia médica (6).

Los análisis toxicológicos realizados en casos forenses son llevados a cabo por expertos en laboratorios especializados. Estos análisis pueden involucrar la detección y cuantificación de sustancias químicas, drogas ilícitas, medicamentos, alcohol y otros compuestos presentes en el organismo. Para ello, se utilizan técnicas analíticas avanzadas como la cromatografía, la espectrometría de masas y otros métodos específicos (7).

Los resultados de los análisis toxicológicos son esenciales para establecer la presencia de sustancias tóxicas y sus concentraciones en el cuerpo de una persona fallecida o en muestras relacionadas con un evento sospechoso. Estos resultados pueden ser utilizados como pruebas en un tribunal, respaldando las conclusiones de los investigadores y proporcionando información crucial para la resolución de casos judiciales (8).

Es importante destacar que la toxicología forense tiene una larga historia que se remonta a los inicios de la medicina legal. De hecho, estas dos disciplinas se desarrollaron conjuntamente, reconociendo desde sus orígenes la importancia de la toxicología en la investigación de casos medicolegales. A medida que avanzó la ciencia, la toxicología forense se ha consolidado como una disciplina especializada, con métodos y técnicas cada vez más sofisticadas para la detección y análisis de sustancias tóxicas (9).

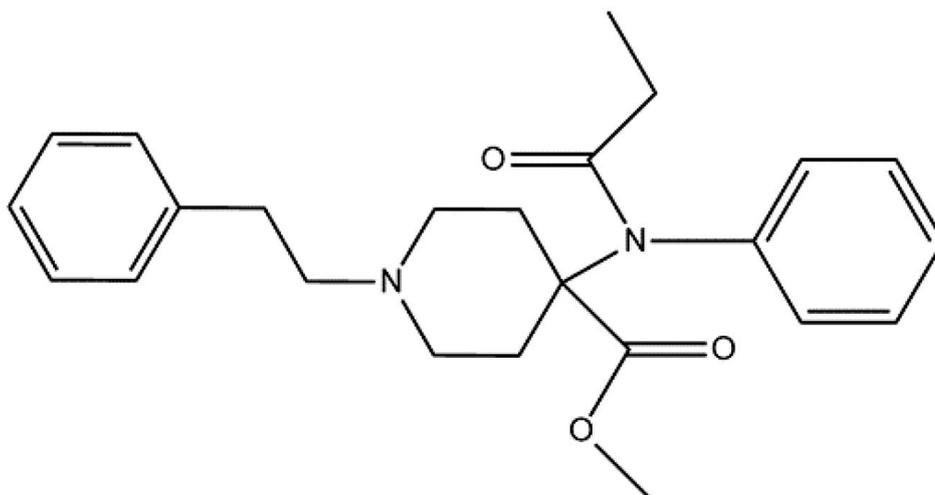
En el nuevo milenio, el desarrollo de técnicas para síntesis ha dado lugar al aumento en la producción de diversas drogas de abuso de forma sintética. Estas sustancias, aunque no son nuevas en el mercado global, han sido potenciadas mediante la utilización de precursores químicos. Un ejemplo de esto es el carfentanilo, un opioide de naturaleza sintética derivado del fentanilo (10).

El carfentanilo no está aprobado para uso humano y su regulación se limita al ámbito veterinario, donde se utiliza como inmovilizante en animales de gran tamaño, debido a su extraordinaria potencia. De hecho, su potencia es aproximadamente 100 veces mayor que la del fentanilo y 10 000 veces mayor que la morfina; sin embargo, en los últimos años ha surgido un debate en torno al Carfentanilo debido a su aparición como sustancia cortante en otras drogas de abuso (11).

Este opioide ha sido identificado en numerosos reportes de casos que involucran visitas a servicios de urgencias, así como en informes de muertes relacionadas. Ante esta problemática, se ha desarrollado un método analítico para la detección y cuantificación del carfentanilo (12). Este método permite identificar la presencia de esta sustancia en muestras y determinar su concentración con precisión.

La detección y cuantificación del carfentanilo son de suma importancia debido a su alta potencia y peligrosidad. Su presencia en otras drogas de abuso puede aumentar significativamente el riesgo de sobredosis y de efectos adversos graves en los usuarios. Por lo tanto, contar con métodos analíticos confiables y eficientes para su detección es fundamental para el campo de la toxicología y la medicina forense. En la Figura 1 se puede apreciar la estructura del Carfentanilo (13).

Figura 1. Estructura del Carfentanilo



Fuente: tomado de Shanks *et al.* (14).

Para esto, se implementó una metodología rigurosa que incluyó la creación de una clave de búsqueda específica, teniendo en cuenta términos relacionados con la toxicología, los antecedentes históricos de esta disciplina y los fallecimientos atribuidos al carfentanilo. Esta clave permitió llevar a cabo una búsqueda eficaz y precisa de los estudios relevantes en las bases de datos de Scopus, Google y PubMed. La metodología presenta un enfoque protocolario eficiente para la documentación, seguimiento y revisión sistemática de información en diversas áreas de investigación. Esto se debe a la rigurosidad protocolaria exigida para la toma de decisiones y el desarrollo de guías clínicas, lo que asegura la confiabilidad y validez de los resultados obtenidos en el estudio (15).

Metodología

Se llevó a cabo la revisión bibliográfica utilizando las tres bases de datos mencionadas anteriormente, empleando los operadores booleanos "and", "and not" y "or". Al mismo tiempo, se seleccionaron las palabras clave relacionadas con el tema de muertes vinculadas al carfentanilo y sus métodos de detección, restringiendo la búsqueda a los campos "title-abs-key", "key" y "abs". Asimismo, se aprovecharon los filtros "Limit to" y "Exclude", los cuales facilitaron el filtrado de documentos en función de variables como el año de publicación, el idioma, los autores, las instituciones y otras características relevantes. De esta manera, se asegura una revisión minuciosa y precisa de la literatura científica relacionada con el tema de interés (16).

Se revisó la literatura sobre detección toxicológica de muertes ocasionadas por carfentanilo utilizando el sistema PRISMA (elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis). Además, se empleó el método PICO en la síntesis de la clave de búsqueda; así nace nuestra clave de búsqueda: (((Carfentanilo) and (toxicología)) and (muertes)) and (detección). Posteriormente, se utilizó la base de datos de Google Scopus para introducirla y así cribar los resultados. Se revisaron los artículos que arrojó la búsqueda, los cuales fueron alrededor de 391, siendo luego filtrados y seleccionados.

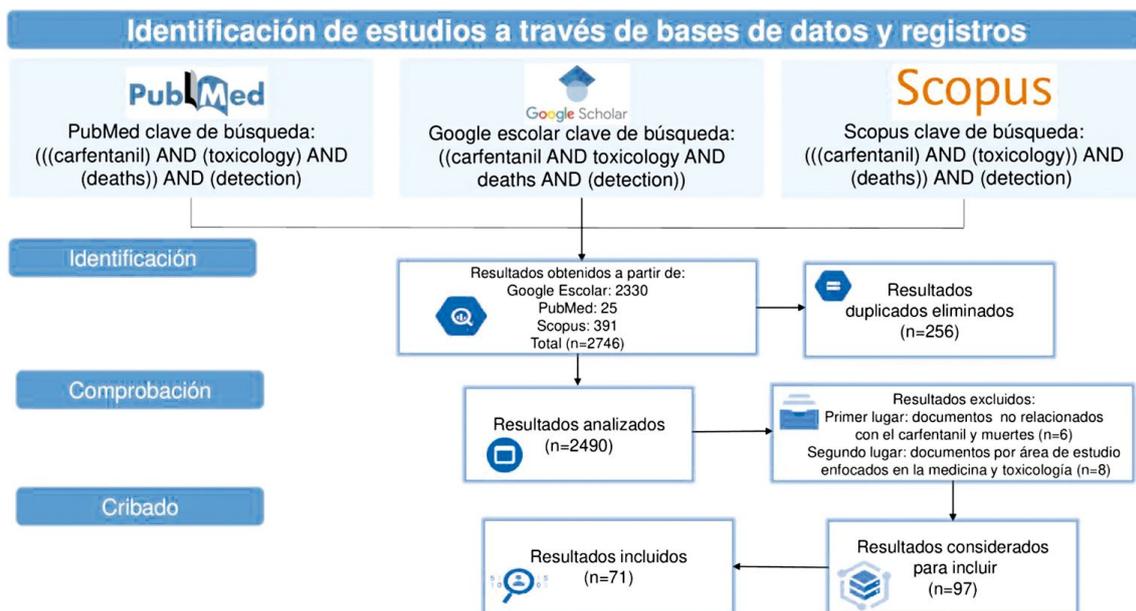
Selección y exclusión de los artículos

En el proceso de selección y exclusión de artículos para esta revisión, se tomaron en cuenta aquellos estudios de investigación escritos en inglés durante los últimos diez años hasta el 2023. Los documentos fueron sometidos a dos filtros. El primero consistió en la búsqueda de términos relacionados con la clave de búsqueda final, que se generó a partir de la estrategia PICO (Paciente o Problema, Intervención, Comparador y Resultados):

((Carfentanilo) Y (toxicología) Y (muertes) Y (detección) Y PUBYEAR > 2010 Y PUBYEAR < 2023 Y (LIMIT-TO(SUBJAREA , "PHAR") O LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") O LIMIT-TO (SUBJAREA , "CHEM")) Y (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) Y (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (EXCLUDE(EXACTKEYWORD , "Ocfentanil") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, " Naloxone") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Metanfetamina") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Acetil fentanilo") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Remifentanilo") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Análisis cuantitativo") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "No humano") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Animal") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Dependencia de la heroína") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Heroína") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Cannabinoide") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Beta hidroxiofentanilo") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Benzoilecgonina") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Derivado de benzamida") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Anfetamina"))).

En primer lugar, se procedió a excluir aquellos documentos que no estén directamente relacionados con los objetivos y términos de búsqueda de la revisión, centrándose específicamente en estudios que aborden las muertes asociadas al carfentanilo y sus métodos de detección. En segundo lugar, se aplicó otro filtro o exclusión con el fin de buscar información precisa y detallada, priorizando estudios limitados en las áreas de medicina, toxicología y farmacología. Estos criterios de exclusión se encuentran descritos en detalle en la Figura 2, la cual presenta los pasos recomendados por la metodología PRISMA para llevar a cabo el proceso de selección y exclusión de documentos (17).

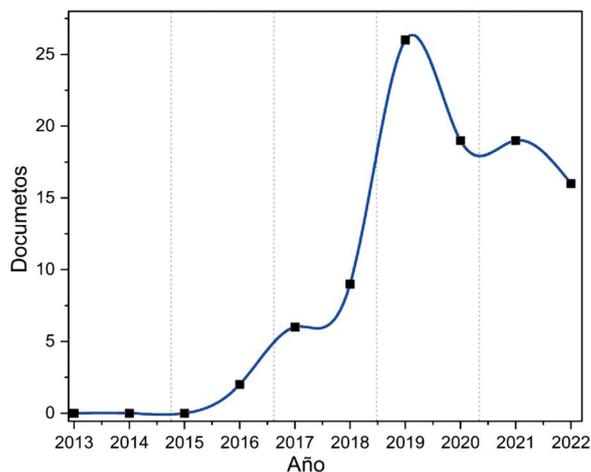
Figura 2. Diagrama del cribado de información



Fuente: elaboración propia usando PRISMA.

También se realizaron análisis estadísticos en la base de datos Scopus para examinar la disponibilidad de artículos relacionados con este estudio específico. Los resultados revelaron que, en la última década, hay una cantidad limitada de artículos publicados sobre este nuevo tipo de sustancia psicoactiva y sus métodos de detección, tal como se observa en la gráfica de la Figura 3, donde se evidencia que en los años anteriores y posteriores a 2013 no hay registros de publicaciones en esta área. Sin embargo, a partir del año 2017, se evidencia un cambio significativo en cuanto a la cantidad de artículos publicados. En el año 2019, se alcanzó el pico más alto con un total de veintiséis artículos reportados. Estos hallazgos destacan la relevancia de continuar investigando y publicando información sobre esta sustancia psicoactiva y sus métodos de detección, dado el interés creciente en la comunidad científica en los últimos años (18).

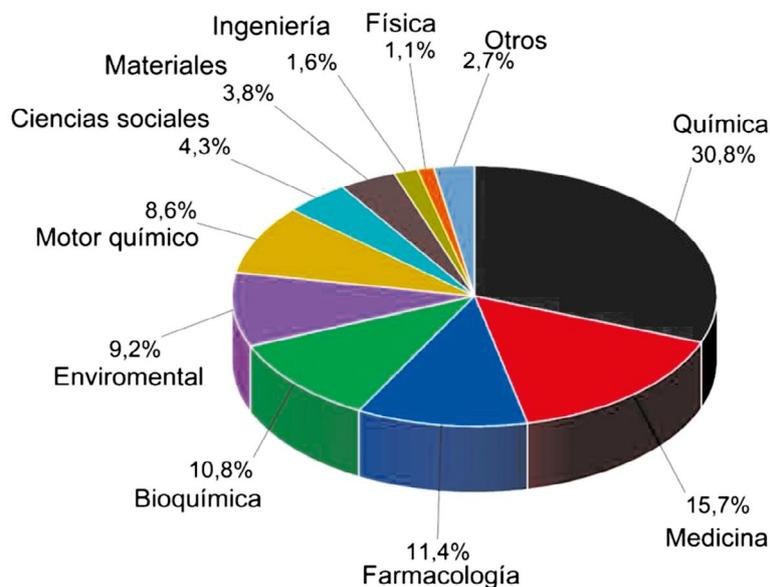
Figura 3. Publicaciones por año



Fuente: tomado de Page et al. (19).

Por otro lado, se realizaron cribados en las áreas que no se relacionaban con el interés de nuestro estudio, con el fin de enfocar nuestra atención en las disciplinas más relevantes para el tema abordado. Estos resultados proporcionan una visión clara de las ciencias que han contribuido en mayor medida en la investigación sobre esta sustancia psicoactiva y sus métodos de detección, ver Figura 4 (19).

Figura 4. Documentos publicados por área temática



Fuente: tomado de Page et al. (19).

Origen del problema

En la actualidad, el abuso de drogas representa un importante problema de salud pública, ya que su consumo recreativo y descontrolado ha llevado a un elevado número de muertes en todo el mundo. Entre las drogas más peligrosas se encuentra el carfentanilo, un opioide derivado del grupo del fentanilo, que también posee un alto riesgo para la salud humana. El carfentanilo es considerado uno de los opioides más peligrosos debido a su extrema potencia, convirtiéndolo en una sustancia altamente letal incluso en dosis mínimas. Su uso indebido y la combinación con otras sustancias aumentan significativamente los riesgos para la vida de quienes lo consumen (20).

El origen del problema relacionado con el carfentanilo se encuentra en su detección en combinación con otras drogas de abuso. Estas mezclas han sido responsables de numerosos casos de emergencias médicas por intoxicación grave, incluso muertes. Desde 2013 hasta 2019, se ha observado epidemias intermitentes y de corta duración en casos de sobredosis, ocasionando alrededor de 100 000 muertes relacionadas con opioides en Estados Unidos (21). Este preocupante fenómeno ha despertado la alarma en las autoridades de salud y en la comunidad médica, quienes trabajan arduamente para entender las causas y desarrollar estrategias efectivas de prevención y control (22).

Las formas de consumo del carfentanilo varían y suelen estar relacionadas con la heroína, en la que se inyecta, y la cocaína, que se consume por inhalación (snorting). Estas drogas potencian

sus efectos estimulantes y agravan sus consecuencias toxicológicas y farmacológicas, poniendo en grave riesgo la vida de quienes las consumen. Sin embargo, el cuerpo humano no es adecuado para recibir el carfentanilo en ninguna de sus presentaciones, ya que este opiáceo provoca una depresión respiratoria severa, lo que requiere de un antagonista como la naloxona en dosis no convencionales para revertir sus efectos (23).

Carácter químico del carfentanilo

Es un potente opiáceo sintético perteneciente a la familia de los fentanilos, reconocida por su excepcional potencia y peligrosidad. Su estructura química se basa en un núcleo fenilpiperidina sustituido en la posición N-4 con un grupo fenil, lo que le confiere propiedades extremadamente poderosas y una afinidad excepcional por los receptores opiáceos presentes en el sistema nervioso central. Su naturaleza clandestina hace que no existan registros confiables sobre ciertas características, como los puntos de ebullición y fusión. Su fórmula molecular, $C_{24}H_{30}N_2O_3$, se traduce en una masa molar de aproximadamente 394,51 g/mol. Esta masa relativamente pequeña es una de las razones por las que el carfentanilo es tan efectivo y potente, ya que facilita su rápida absorción y distribución en el organismo. Cabe destacar que, aunque pueda presentarse en forma de sal, el carfentanilo generalmente se encuentra en estado libre, lo que aumenta su biodisponibilidad y su capacidad para atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica (24).

Una de las propiedades más preocupantes de este compuesto radica en su impresionante potencia, estimándose que pueda ser hasta 10 000 veces más fuerte que la morfina y unas 100 veces más poderoso que el fentanilo, otro opiáceo sintético notoriamente peligroso. Esto se puede apreciar en la figura 5, donde se comparan las dosis letales de estas drogas de abuso, mostrando de izquierda a derecha las dosis letales de heroína, carfentanilo y fentanilo, según datos de la Administración de Control de Drogas de los Estados Unidos (25).

Figura 5. Comparación de dosis letales de heroína, Carfentanilo y fentanilo



Fuente: tomado de Information NC for B. Carfentanil (26).

Debido a esta extrema potencia, el carfentanilo se utiliza comúnmente como un anestésico veterinario para elefantes y otros animales grandes, lo que ha llevado a su inclusión en la lista de sustancias controladas en muchos países debido a su alto potencial de abuso y sus riesgos para la salud pública. El carfentanilo, como otros fentanilos, ejerce su acción farmacológica a través

de la interacción con los receptores opioides mu en el sistema nervioso central, lo que resulta en una supresión significativa del dolor, pero también puede llevar a efectos secundarios graves como depresión respiratoria, sedación profunda e incluso la muerte en caso de sobredosis. Esta combinación de potencia y peligrosidad lo convierte en una sustancia extremadamente peligrosa cuando se consume de manera inapropiada o cuando se mezcla con otras drogas (27).

Figura 6. Síntomas de intoxicación por Carfentanilo



Fuente: Tomado de Sobczak et al. (37).

¿Cómo sospechar de una intoxicación por carfentanilo en un examen médico legal?

Los efectos de la intoxicación por opioides incluyen reducción del dolor, somnolencia, cambios en el nivel de conciencia, sensación de bienestar exagerada, disminución de los reflejos y constricción de las pupilas. En algunos casos, pueden aparecer náuseas y vómitos que favorecen la broncoaspiración, acompañados de una disminución de los movimientos intestinales. Además, los signos vitales se ven afectados, manifestándose hipotermia, hipotensión, taquipnea y bradicardia (38).

El Instituto Colombiano Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, en su guía para la determinación clínica forense del estado de embriaguez aguda (definiendo embriaguez como un estado de intoxicación aguda con diversas manifestaciones psíquicas y físicas, de intensidad variable, evaluadas y diagnosticadas mediante un examen clínico-forense por un médico), explica el protocolo a se-

guir para la sospecha, detección y elaboración de un informe pericial en el caso de una intoxicación por este tipo de sustancia (39). Si queremos determinar la intoxicación por opioide en una persona, iniciamos evaluando la presentación, porte y actitud; describir si está descuidado, desarreglado o desaseado, ya que muchas personas consumidoras de sustancias embriagantes se encuentran en situación de calle o sin domicilio establecido. Es importante observar si hay manchas de vómito o vestigios de que algo haya sido derramado sobre la ropa, así como olores sugestivos de sustancias psicoactivas. El carfentanilo no tiene olor distintivo (40), pero se puede descartar este opioide como causante si el olor es el del pegante, tierra mojada (propio de la cocaína) o hierba (propio de la marihuana).

Durante la toma de signos vitales, se podrá encontrar una frecuencia respiratoria menor a 12 respiraciones por minuto, hipotensión arterial (presión arterial inferior a 90/60), temperatura por debajo de 95 °F (35 °C) y una frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto. Al momento de examinar tegumentos, hay que evaluar la salivación; los opioides disminuyen el flujo de saliva. Esta muestra de saliva, cuando no está estimulada, tiene un pH promedio de 6,4 (rango 5,6-7,0) y cuando se estimula alcanza un pH de 7,0 (41). Podemos sospechar si se encuentran huellas de venopunción y de quemaduras en dedos como evidencias o estigmas de consumo, dermatitis en región perioral o perinasal por el consumo en su forma inhalante.

En la intoxicación por carfentanilo, se espera encontrar miosis al momento de evaluar el tamaño pupilar; se debe evaluar el nistagmus y su presencia indica la influencia de la sustancia depresora. En la evaluación de la conducta motora, encontraremos bradiquinesia e hipoquinesia y, al evaluar la atención, hipoprosexia. Al examinar el lenguaje, es muy probable encontrar disartria y, en el caso de la coordinación y marcha, la prueba de Romberg con la marcha en tándem estará positiva (34). De estas personas consumidoras, podemos esperar signos de tromboflebitis, linfangitis, linfadenitis y celulitis que causan obstrucción del drenaje venoso y linfático, mostrándose como edema en palma de manos y contracturas en flexión de los dedos; y aunque no se han reportado casos de inyección intraarterial con carfentanilo, aumenta la probabilidad de consumo si recibe estupefacientes de forma parenteral. En caso tal, produciría inflamación y dolor súbito, progresando hasta gangrena en la región irrigada por la arteria, además de abscesos locales, necrosis y úlceras (42).

En un evento sospechoso, si se quiere determinar la presencia del tóxico en personas fallecidas al momento de la autopsia, ya sea por el incremento de casos reportados de crímenes tales como delitos sexuales y hurtos en personas puestas en estado de indefensión, cometidos bajo el efecto de drogas de abuso o hay evidencias de intoxicaciones accidentales, suicidas y homicidas asociadas al consumo, se realiza una extracción de muestra biológica post mortem (43).

Análisis de sangre

La opción número uno es la extracción de sangre, que indiscutiblemente es el *"gold standard"* para la interpretación en toxicología post mortem hasta las 48 horas (44). Se puede obtener por medio de una punción venosa recolectando 2 muestras de 5 ml de sangre que deben introducirse en un tubo con fluoruro sódico y oxalato potásico como anticoagulante y el otro con EDTA o por medio de la punción dactilar con una aguja o lanceta quirúrgica. Para este caso, se pincha la cara anterior de algún dedo de la mano y las gotas de sangre se depositan sobre un papel secante. Lo normal es depositar 3-4 gotas de sangre y dejarlas secar a temperatura ambiente en un lugar protegido (45).

Análisis de orina

Es idóneo para realizar un estudio de búsqueda rápida en el caso de no conocer el origen de la intoxicación, ya que todo medicamento o droga es excretado en mayor o menor parte por vía renal (46). Se deberá recoger un volumen de orina no inferior a 30 mL, en un frasco de toma de muestra de polipropileno o similar con cierre hermético, de tapa rosca y sellado con cinta adhesiva. Es conveniente conservarla a -20 °C, pero se acepta la refrigeración a 4 °C. Esta se obtiene por punción suprapúbica de la vejiga y se obtendrá si no se han superado 5 días desde el fallecimiento (47).

Análisis de saliva

Estas muestras son obtenidas frotando la parte interna de los carrillos con hisopos estériles en seco cuando el cadáver aún no tiene rigidez. Se realizan dos tomas: con un hisopo se frota la cara interna del carrillo derecho y con el otro, la cara interna del carrillo izquierdo. Los hisopos, correctamente identificados, deben dejarse secar a temperatura ambiente en un lugar protegido. Es fundamental no introducirlos en las fundas hasta que no estén totalmente secos, ya que en la saliva hay bacterias que proliferan rápidamente con la humedad, produciendo la degradación del ADN. Hoy en día también se ha realizado la evaluación novedosa del tejido de la glándula salival submandibular para su uso como muestra toxicológica post mortem como alternativa (48).

Si al cadáver, por el tipo y tiempo de muerte, se vuelve imposible realizarle las anteriores extracciones, se debe extraer la muestra de un tejido u otra sustancia, como el hígado por el metabolismo hepático, líquido pericárdico o humor vítreo.

Hígado

Se recomienda obtener la muestra principalmente de los segmentos superiores del lóbulo derecho del órgano, ya que esta área tiende a ser menos afectada por los procesos de difusión y redistribución que ocurren después de la muerte. Por lo tanto, las concentraciones de sustancias en esta región serán más estables (49). Por otro lado, la bilis es una muestra extraíble cuando hay ausencia de orina; su utilidad es limitada, pero ayuda a estimar la presencia de algunos compuestos que son concentrados en el hígado y eliminados en la bilis como es el caso de los opiáceos y, en su defecto, del carfentanilo (50).

Líquido pericárdico

Se recomienda la recolección de 5 o 10 mL de líquido pericárdico inmediatamente después de la incisión pericárdica. Cuando sea posible, la muestra debe ser centrifugada a 3 000 rpm por 15 min, para separar el sobrenadante. De no ser posible, la muestra debe preservarse en un tubo de vidrio estéril, sin preservante y congelarse a -20°C (51).

Humor vítreo

El humor vítreo es una muestra de gran relevancia en toxicología forense debido a su relativa pureza, naturaleza acuosa y su obtención sin necesidad de una autopsia completa. Cuando se alcanza el equilibrio, las concentraciones en el humor vítreo son comparables a las concentraciones sanguíneas. Esto ocurre a través de la difusión pasiva desde la sangre, limitada por el gradiente de concentración y la solubilidad lipídica (52). Durante la autopsia, es crucial aspirar cuidadosa-

mente el humor vítreo con una aguja hipodérmica fina. No se recomienda el uso de sistemas al vacío para la toma de la muestra, ya que la presión excesiva podría provocar el desprendimiento de células de la retina, lo que interfiere en los valores de algunos analitos. La aguja debe insertarse en la zona lateral externa del globo ocular, en dirección central, con el fin de evitar la aspiración de material de la retina, que presenta una composición química muy diferente de la del humor vítreo. Todas estas muestras se analizan mediante técnicas avanzadas como la cromatografía, la espectrometría de masas y otros métodos específicos, que permiten la detección precisa de compuestos en su relación masa-carga (53).

Intoxicaciones y muertes

La introducción de nuevos opioides en el suministro de heroína ha desencadenado una nueva y preocupante ola dentro de la crisis de los opioides (54). Entre ellos, el carfentanilo se destaca como una sustancia altamente tóxica, esta característica se justifica por su extrema potencia. Lamentablemente, esta poderosa droga se ha convertido en un potente agente letal, vinculado directamente a más de 4 000 muertes anuales a partir de 2016, solo en Estados Unidos, debido al abuso combinado con otras drogas como la cocaína y la heroína (55). En la actualidad, el carfentanilo es considerado un opioide sintético ultra potente y su uso está aprobado únicamente en medicina veterinaria, donde se emplea como agente tranquilizante para animales (56). Sin embargo, su presencia en el mercado ilícito y su uso recreativo han planteado una seria amenaza para la salud pública, ya que su potencia y peligrosidad son extremadamente elevadas.

El carfentanilo afecta de diferentes maneras al organismo, pudiendo ocasionar cardiopatía o incluso la muerte. La alteración de la capacidad mental en un corto plazo puede ocasionar que los consumidores de esta sustancia se vean gravemente afectados o incluso llevarlos a la muerte, debido a que la hipoxemia cerebral genera una lesión cerebral mortal, además de que el carfentanilo también origina rigidez en la pared torácica que contribuye a un desenlace mortal (57). Las intoxicaciones pueden ser accidentales mientras las víctimas consumían algún tipo de droga sintética sin percatarse de la procedencia de esta y sin atención médica a tiempo debido; sus efectos casi que inmediatos y a la prevalencia del carfentanilo frente a antagonistas aun en dosis por encima de la permitida. Cabe resaltar que el abuso de este opioide ha disparado en ascenso el número de intoxicaciones y muertes por año desde su primera aparición documentada en esta década y el consumo en aumento de nuevas sustancias psicoactivas la salud pública se encuentra en riesgo (58).

Casos de estudio

Hoy en día, hablar de una dosis letal de carfentanilo se vuelve complicado, ya que este opioide está destinado únicamente para su uso en animales. Sin embargo, es alarmante saber que está detrás de un creciente número de muertes debido a la intoxicación; se teme que estas cifras aumenten en los próximos años (59). Al igual que otros miembros de la familia de los fentanilos, este peligroso compuesto se comercializa de manera engañosa como heroína a usuarios desprevenidos o se mezcla con muestras de heroína que circulan en las calles (27).

Dado que el carfentanilo es más potente que la heroína, las cantidades de tráfico son significativamente menores que otras drogas similares a la heroína. Por lo tanto, es más fácil y barato pasar de manera ilegal (60). La mayoría de los análogos de fentanilo, incluido el carfentanilo, son

generalmente fabricados en China y exportados desde allí a todo el mundo. En octubre de 2016, Associated Press News informó que encontró 12 laboratorios chinos dispuestos a exportar carfentanilo a los Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Francia, Alemania, Bélgica y Australia por el precio de US\$ 2.750/kg (61).

En Norteamérica y Europa, específicamente en Estados Unidos y Rusia, se han registrado numerosos casos documentados de carfentanilo como un agente mortal, tanto en su forma pura como mezclado en heroína adulterada (62). Uno de los eventos más impactantes ocurrió en un teatro de Moscú en 2002, donde 127 personas perdieron la vida durante una toma de rehenes. Trágicamente, se expusieron accidentalmente a un aerosol que había sido dispersado antes de que las fuerzas especiales recuperaran el control (63). Se descubrió posteriormente que dicho aerosol contenía una mezcla de carfentanilo y otros opioides, que actuaron como agentes inmovilizadores, pero resultaron fatales para casi 1/4 de los 800 rehenes presentes (64).

Posteriormente, casi una década después, se registró el primer caso documentado del carfentanilo en humanos en el ámbito mundial. Aunque se trató de un accidente laboral, la exposición se produjo de forma accidental por salpicadura, lo que requirió el uso de naloxona y atención médica inmediata. Además, fue necesario mantener una observación constante del paciente por más de 24 horas (65).

En Hong Kong, se presentaron dos casos que involucraron el carfentanilo y se describió el ensayo cuantitativo utilizando LC-MS/MS. En el primer caso, el fallecido era un hombre de 52 años con carfentanilo detectado en la sangre periférica a un nivel de 0,5 ng/ml. También se encontró carfentanilo en el contenido gástrico. En el segundo caso, el fallecido era un hombre de 25 años con carfentanilo detectado en sangre ilíaca a un nivel de 0,9 ng/mL (66). Estos datos son un sombrío recordatorio de los peligros asociados con el carfentanilo y su presencia en las calles.

Hasta la fecha, establecer patrones con respecto a los casos registrados de intoxicación por carfentanilo ha sido un desafío. No se ha encontrado un rango definido de edad o género en la mayoría de las víctimas afectadas por esta peligrosa sustancia. Sin embargo, un factor común entre la mayoría de las víctimas es el antecedente de consumo de drogas y suele encontrarse una concentración de al menos 0,12 ng/mL de carfentanilo en sangre cardiaca para aquellos que lamentablemente perdieron la vida debido a esta droga (67).

Los certificados de defunción en todos estos casos han indicado que las muertes fueron clasificadas como toxicidad accidental aguda o mixta por carfentanilo. Estos trágicos episodios proporcionan información valiosa sobre los riesgos asociados con el carfentanilo y destacan la importancia de la colaboración entre patólogos forenses y toxicólogos para abordar de manera efectiva este grave problema de salud pública (68).

Métodos de detección

Con el inicio del nuevo milenio, la búsqueda de soluciones para detectar sustancias similares al carfentanilo en diferentes muestras ha sido testigo de avances significativos en técnicas de análisis, la identificación de esta peligrosa sustancia ha sido posible gracias al desarrollo y aplicación de diversas metodologías, entre las cuales se destacan la espectroscopia infrarroja, la cromato-

grafía de gases acoplada a la espectrometría de masas (GC-MS) y la espectrometría de masas de relaciones isotópicas (69).

Espectroscopia infrarroja (FT-IR)

La espectroscopia FT-IR, ha demostrado ser una herramienta valiosa para identificar ciertos grupos funcionales presentes en las sustancias. Al irradiar la muestra con radiación infrarroja, se produce una absorción característica de la luz por parte de los enlaces químicos en la muestra, lo que permite identificar las vibraciones moleculares únicas. La resonancia magnética nuclear, por otro lado, se basa en el comportamiento de los núcleos atómicos en un campo magnético, proporcionando información sobre la estructura molecular y la composición de las muestras (70).

Cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (GC-MS)

La cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas ha sido ampliamente utilizada como una técnica analítica para el análisis de sustancias volátiles y semivolátiles, esta metodología permite una separación y análisis preciso de los componentes de una muestra según sus tiempos de retención y masas, facilitando así la identificación de compuestos presentes en trazas (71).

En los últimos años, un importante avance ha surgido en la detección del peligroso compuesto carfentanilo en muestras de opioides mediante el uso de la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas portátil. Este enfoque analítico ha demostrado ser una herramienta valiosa para las fuerzas de seguridad y los equipos de respuesta a emergencias, ya que permite realizar detecciones rápidas y precisas en el campo. La combinación de la capacidad de separación de la cromatografía de gases con la sensibilidad y selectividad de la espectrometría de masas proporciona una identificación altamente certera de la presencia de carfentanilo en muestras de opioides, contribuyendo así a la lucha contra el tráfico y consumo de esta sustancia altamente letal, la portabilidad y facilidad de uso de este sistema han hecho que sea una herramienta poderosa para abordar situaciones de crisis y emergencia relacionadas con el carfentanilo en diversos entornos y escenarios (72).

Espectrometría de masas de relaciones isotópicas

Asimismo, la espectrometría de masas de relaciones isotópicas ha ganado relevancia en la detección de sustancias, ya que se basa en la proporción de isótopos estables presentes en una muestra. Esta técnica permite discernir entre diferentes fuentes de un mismo compuesto, lo que es valioso en investigaciones forenses y de inteligencia (73).

Cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)

A pesar de los avances logrados con las técnicas mencionadas, los expertos han puesto un especial énfasis en los análisis realizados mediante sistemas cromatográficos. La cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tándem ofrece una ventaja crucial al permitir la detección precisa de compuestos en su relación masa-carga. Esta capacidad analítica es fundamental, especialmente en situaciones críticas como el trágico evento ocurrido en el teatro de Moscú (74), donde la rapidez y precisión en la detección de sustancias peligrosas podrían haber marcado la diferencia entre la vida y la muerte.

La combinación de estos métodos de detección ha permitido un enfoque multidisciplinario y robusto para identificar y cuantificar sustancias similares al Carfentanilo en diversas matrices. A medida que la tecnología continúa avanzando, se espera que estos métodos evolucionen y se perfeccionen aún más, ofreciendo herramientas cada vez más potentes para enfrentar los desafíos en la detección de sustancias peligrosas y proteger la seguridad pública a nivel mundial (75).

Conclusión

En resumen, el carfentanilo, un potente opioide derivado del fentanilo, tiene un uso muy limitado en el ámbito legal e investigativo. Sin embargo, su alta demanda en el mercado de drogas ilícitas ha provocado una alarmante cantidad de muertes e intoxicaciones. Su rápida acción y efectos devastadores, como bloqueos cerebrales y consecuencias anóxicas, tienen graves repercusiones en el sistema cardiovascular, respiratorio y nervioso, lo que resulta en desenlaces fatídicos. Estos eventos han ido en aumento desde el comienzo del nuevo milenio y han alcanzado niveles preocupantes en la última década. Estos hechos subrayan la urgente necesidad de abordar esta creciente problemática y proteger a la sociedad de los peligros asociados con el carfentanilo.

Referencias

1. Krenzelok EP, McGuigan M, Lheur P. Position statement: ipecac syrup. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(7):699-709. doi:10.3109/15563659709162567
2. Gupta PK. *Fundamentals of Toxicology: Essential Concepts and Applications*: Academic Press; 2016.
3. Gisbert Calabuig JA. *Toxicology*. En: Gisbert Calabuig JA. *Legal Medicine and Toxicology*. 7nd ed.; 2018.
4. Pérez Barly L, Guirola Fuentes J, Fleites Mestres P, Pérez García Y, Milián Pérez TM, López García D. Origen e historia de la Toxicología. *Rev. Cuba. Med. Mil.* 2014;43(4):499-514.
5. Álvarez DLB. Influencia de algunos tóxicos en la historia. [Internet] Disponible en: <https://ranf.com/wp-content/uploads/academicos/ina/1960.pdf>
6. Roque C. La Toxicología Forense. *Rev. cienc. forenses Honduras.* 2016;2(1):63-7
7. Pulgar Haro HD, Baculima Cumbe MA. Toxicología aplicada a la medicina legal y forense. *Dominio de las Ciencias.* 2022;8(3):1334-1363. <https://www.dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/2805>
8. García-Caballero C, Cruz-Landeira A, Quintela-Jorge Ó. Chemical submission in cases of alleged crimes against sexual freedom analyzed at the National Institute of Toxicology and Forensic Sciences (Department of Madrid) during the years 2010, 2011 and 2012. *Rev. Esp. Med. Leg.* 2014; 40(1):11-18. doi:10.1016/j.reml.2013.07.003
9. Arguello Arellano E. Historia de la Medicina Legal en Ecuador. *Academia.* 2019;1(1):7. https://www.academia.edu/41452974/Historia_de_la_Medicina_Legal_en_Ecuador
10. Álamo C. ¿Existen Argumentos Para Combinar Un Opioide Con Otro Opioide? *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2016;23(3):121-126. doi:10.20986/resed.2016.3450/2016
11. Sumano López H, Lizárraga Madrigal I, Ocampo Camberos L, Obregón Jurgens K. Adverse drug reactions in horses. *Vet Mexico OA.* 2020; 7(3):1-48. doi:10.22201/fmvz.24486760e.2020.3.925
12. Rouxinol D, Carmo H, Carvalho F, Bastos M de L, Dias da Silva D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicity of the new psychoactive substance 3,4- dimethylmethcathinone (3,4- DMMC). *Forensic Toxicol.* 2020;38(1):15-29. doi:10.1007/s11419-019-00494-x
13. Nowak K, Szpot P, Zawadzki M. Fatal intoxication with U-47700 in combination with other NPS (N-ethylhexedrone, adinazolam, 4-CIC, 4-CMC) confirmed by identification and quantification in autopsy specimens and evidences. *Forensic Toxicol.* 2021;39(2):493-505. doi:10.1007/s11419-020-00568-1

14. Shanks KG, Behonick GS. Detection of carfentanil by LC-MS-MS and reports of associated fatalities in the USA. *J Anal Toxicol*. 2017;41(6):466-472. doi:10.1093/jat/bkx042
15. Pandey N, Kumar K, Kumar S, Pandey-Rai S. Ligand modelling and protein docking. *Bioprotocol exchange* [internet]. California. USA: Bio-protocol LLC; 2021 [actualizado 2022; citado 02 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://bio-protocol.org/exchange/minidetail?type=30&id=9772657>
16. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015; 4(1), <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
17. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor JG, Padilla Fernández B, Ribal MJ. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urológicas Españolas*. 2018; 42(8): 499-506. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>
18. Matthew J Page. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *CCBY Research Methods & Reporting*. 4 January 2021. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n71.full.pdf>
19. Serna K, Núñez D, Navas E, Conde-Cardona G. Nuevas recomendaciones de la versión PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Acta Neurológica Colombiana*. 2021; 37(2):105-10 105-106. Disponible en: <https://doi.org/10.22379/24224022373>
20. Hernández V. Impacto del Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en usuarios de analgésicos opioides. Identificación de Indicadores de riesgo e Intervención Farmacéutica para la promoción del uso seguro desde la Farmacia Comunitaria. [Tesis doctoral]. Santa Cruz de Tenerife – España: Universidad de la Laguna; 2022. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/34610>
21. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther. Adv. Psychopharmacol*. 2020;10:204512532096719. doi:10.1177/2045125320967197
22. DEA Intelligence Program - Philadelphia Field Division. Drug-Related Overdose Deaths in Pennsylvania , 2018. 2019;2018:1-8. <https://www.dea.gov/sites/default/files/2019-10/PRB%20FINAL%20--%20BUL-132-19%20Drug-Related%20Overdose%20Deaths%20in%20Pennsylvania%2C%202018.pdf>
23. Wolf Z. Americans Die from Overdose of Drug They Don't Know They're Taking. <https://cnnespanol.cnn.com/2021/11/18/fentanilo-sobredosis-pandemia-estados-unidos-trax/>
24. Volkow ND. Drugs, Brain and Behavior: The Science of Addiction. *Sci. Addict*. 2020;7(3):1-32. <https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drugs-brain>
25. Zawilska JB, Kuczyńska K, Kosmal W, Markiewicz K, Adamowicz P. Carfentanil – from an animal anesthetic to a deadly illicit drug. *Forensic. Sci. Int*. 2021;320:110715. doi:10.1016/j.forsci-int.2021.110715
26. National Center for Biotechnology Information. Carfentanil. Published online 2023:1723-1723. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carfentanil>.

27. Administration USDE. Comparasion of lethal heroin, carfe. Published online 2018. <https://www.dea.gov/galleries/drug-images/fentanyl>
28. Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P, Dona A, Spiliopoulou C, Athanaselis S. Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ofcentanil and carfentanil. *Forensic Toxicol.* 2018;36(1):12-32. doi:10.1007/s11419-017-0379-4
29. Valdivielso Serna A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. *An Esp Pediatr.* 1998;48(4):429-440.
30. Bloch N, Oberpaur L, Elgueta F. Carfentanil, the opioid that anesthetists should know. *Rev Chil Anest.* 2020;49(2):212-216. doi:10.25237/REVCHILANESTV49N02.05
31. Leen JLS, Juurlink DN. Carfentanil: a narrative review of its pharmacology and public health concerns. *Can J Anesth.* 2019;66(4):414-421. doi:10.1007/s12630-019-01294-y
32. U.S. Department of Justice Drug Enforcement Administration. A Briefing Guide for First Responders. <https://www.nvfc.org/wp-content/uploads/2018/03/Fentanyl-Briefing-Guide-for-First-Responders.pdf>
33. Feasel MG, Wohlfarth A, Nilles JM, Pang S, Kristovich RL, Huestis MA. Metabolism of Carfentanil, an Ultra-Potent Opioid, in Human Liver Microsomes and Human Hepatocytes by High-Resolution Mass Spectrometry. *AAPS J.* 2016;18(6):1489-1499. doi:10.1208/s12248-016-9963-5
34. Cardoso-Ortiz J, López-Luna MA, Lor KB, Cuevas-Flores MR, Flores de la Torre JA, Covarrubias SA. Farmacología y Epidemiología de Opioides. *Rev biocienc.* 2020;7. doi:10.15741/revbio.07.e955
35. Lin M, Eubanks LM, Karadkhelkar NM, Blake S, Janda KD. Catalytic Antibody Blunts Carfentanil-Induced Respiratory Depression. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2023;6(5):802-811. doi:10.1021/acspsci.3c00031
36. Uddayasankar U, Lee C, Oleschuk C, Eschun G, Ariano RE. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Carfentanil After Recreational Exposure: A Case Report. *Pharmacotherapy.* 2018;38(6):e41-e45. doi:10.1002/phar.2117
37. Sobczak M, Sałaga M, Storr MA, Fichna J. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *J Gastroenterol.* 2014;49(1):24-45. doi:10.1007/s00535-013-0753-x
38. NIH National Institute on Drug Abuse. Fentanyl. Published online 2019. <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/el-fentanilo>
39. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021;95(8):2627-2642. doi:10.1007/s00204-021-03068-2
40. Alan W. Jones, Alcohol, its analysis in blood and breath for forensic purposes, impairment effects, and acute toxicity. *WIREs Forensic Sci.* 2019; 1(6): e1353.

41. Velagapudi V, Sethi R. Illicit Non-Pharmaceutical Fentanyl and Its Analogs: A Short Review of Literature. *Kans J Med.* 2023 Jan 18;16:25-27. doi: 10.17161/kjm.vol16.18555
42. Hernández LF. La saliva como alternativa para la detección de drogas de abuso: una revisión sistemática de la literatura. [Tesis de maestría]. Colombia: Universidad nacional de Colombia; 2022. 112 p. Disponible en: <https://goo.su/jL4lwRH>
43. Malayala S V, Papudesi BN, Bobb R, Wimbush A. Xylazine-Induced Skin Ulcers in a Person Who Injects Drugs in Philadelphia, Pennsylvania, USA. *Cureus.* 2022; 14(8):e28160.doi:10.7759/cureus.28160
44. Illera SY, Ponton WF, Montero JE. La toxicología forense para determinar causa de muerte. [Disertación]. Bogotá: Universidad la Gran Colombia; 2015:1-66. Disponible en: <https://goo.su/HUz0T>
45. Soni M, Saini S, Singh J, Harish D, Sharma NR. Drugs and their Effects on Development Rate of Decomposers: An Entomotoxicological Approach. *Punjab Acad Forensic Med Toxicol.* 2020; 20(2): 180-183. <http://dx.doi.org/10.5958/0974-083X.2020.00126.0>
46. Barajas-Calderón H, García-Hinojosa C, Salas-Cruz V. Toxicología forense. *Red Internacional de Divulgación Científica Forense [Internet]*, 2020 [Consultado enero 10 de 2023]. Recuperado a partir de: <https://goo.su/8m6fZUi>
47. Perezcampos Mayoral C, Martinez Helmes R, Perez Campos E, Hernández García M, Marín Martínez V. Detección, recolección y embalaje de la cocaína en el peritaje médico. *Rev Mex Med Forense.* 2022;2021; 7(1):103-124. <https://doi.org/10.25009/revmedforense.v7i1.2949>
48. Martín F, Matamoros M. Postmortem biochemistry. Literature Review. *Rev Ciencias Forenses Honduras.* 2019;5(1):21-29. doi:10.5377/rcfh.v5i1.8718
49. Pulgar HD, Baculima MA. "Toxicología aplicada a la medicina legal y forense." *Revista Científica Dominio de las Ciencias.* Vol. 8, núm. 3. Julio-Septiembre, 2022, pp. 1334-1363. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8635231>
50. Morton E, Prahlow JA, Ianni J, Jones PJr. Novel Evaluation of Submandibular Salivary Gland Tissue for Use as an Alternative Postmortem Toxicology Specimen. *Am J Forensic Med Pathol.* 2021;42(4):328-334. doi:10.1097/PAF.0000000000000708
51. Soria-Sánchez ML, Valverde-Villarreal JL. The value of samples for postmortem toxicological studies. *Rev Esp Med Leg.* 2015;41(2):72-80. doi:10.1016/j.reml.2015.01.002
52. Muñoz-Quiroz Caballero JM, Navarro Escayola E, Giner Alberola S, Cardona Valencia B, Molina Aguilar P, García García E.. Autopsy of a body packer from whom the drug had been extracted as a corpse. *Gaceta Internacional de Ciencias Forenses* 2015; 15: 35-45. <http://hdl.handle.net/10045/46732>
53. Palmiere C, Comment L, Vilarino R, Mangin P, Reggiani Bonetti L. Measurement of β -tryptase in postmortem serum in cardiac deaths. *J Forensic Leg Med.* 2014;23:12-18. doi:10.1016/j.jflm.2014.01.009

54. Montefusco-Pereira CV, Alves Pinto LM. Vitreous humour as a biofluid of clinical importance in forensic sciences. 2016;50(1):27-35. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572016000100006#:~:text=En una autopsia%2C el humor,el párpado hacia un costado.
55. Cerón Grisales M, Vargas Mena E. Validation of a bioanalytical method for the determination of opiates, opioids and their metabolites in samples of forensic interest, by gas chromatography coupled to mass spectrometry. *Rev Investig Univ del Quindío*. 2015;27(1):89-97. doi:10.33975/riuq.vol27n1.44
56. Kinetz E. China's Carfentanil Ban a "Game Changer" for Opioid Epidemic. Published online 2017. <https://apnews.com/article/733cfd073951495aa608df549b79a9f8>
57. Swanson DM, Hair LS, Rivers SRS, et al. Fatalities involving carfentanil and furanyl fentanyl: Two case reports. *J Anal Toxicol*. 2017;41(6):498-502. doi:10.1093/jat/bkx037
58. Fomin D, Baranauskaite V, Usaviciene E, et al. Human deaths from drug overdoses with carfentanyl involvement-new rising problem in forensic medicine A STROBE- compliant retrospective study. *Medicine (Baltimore)*2018;97(48): e13449. doi:10.1097/MD.00000000000013449
59. Burns G, Derienz RT, Baker DD, Casavant M, Spiller HA. Could chest wall rigidity be a factor in rapid death from illicit fentanyl abuse? *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(5):420-423. doi:10.3109/15563650.2016.1157722
60. DCC. Diet Pills - Drug Free VA. Published online 2023. <http://drugfreeva.org/sink-or-swim/drug-facts/street-drugs/carfentanil/>
61. U.S. Department of Justice. National Drug Threat Assessment. *Drug Enforc Adm*. 2021;(March):1-100.
62. Kinetz E. Butler D; The Associated Press. Several Chinese companies willing to export carfentanil: AP investigation. Published online 2016. <https://www.cbc.ca/news/world/carfentanil-exports-china-ap-investigation-1.3795415>
63. Shoff EN, Zaney ME, Kahl JH, Hime GW, Boland DM. Qualitative identification of fentanyl analogs and other opioids in postmortem cases by UHPLC-Ion Trap-MSn. *J Anal Toxicol*. 2017;41(6):484-492. doi:10.1093/jat/bkx041
64. Mounteney J, Giraudon I, Denissov G, Griffiths P. Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int J Drug Policy*. 2015;26(7):626-631. doi:10.1016/j.drugpo.2015.04.003
65. Riches JR, Read RW, Black RM, Cooper NJ, Timperley CM. Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use. *J Anal Toxicol*. 2012;36(9):647-656. doi:10.1093/jat/bks078
66. George AV, Lu JJ, Pisano MV, Metz J, Erickson TB. Carfentanil-an ultra potent opioid. *Am J Emerg Med*. 2010;28(4):530-532. doi:10.1016/j.ajem.2010.03.003

67. Chan W sum, Wong GF, Lee W man. Carfentanil related death first encountered in Hong Kong: Two case reports. *Forensic Sci Int Reports*. 2021;3(July):100181. doi:10.1016/j.fsir.2021.100181
68. Wilcoxon RM, Middleton OL, Meyers SE, Kloss J, Love SA. The Elephant in the Room: Outbreak of Carfentanil Deaths in Minnesota and the Importance of Multiagency Collaboration. *Acad Forensic Pathol*. 2018;8(3):729-737. doi:10.1177/1925362118797746
69. Coopman V, Cordonnier J. Counterfeit drugs and pharmaceutical preparations seized from the black market among bodybuilders. *Ann Toxicol Anal*. 2012;24(2):73-80. doi:10.1051/ata/2012012
70. Stashenko EE, Martinez JR. GC-MS: fundamental tool for the analysis of illicit drugs. *Sci Chromatogr*. 2012;4(1):21-33. doi:10.4322/sc.2012.003
71. Casale JF, Mallette JR, Guest EM. Analysis of illicit carfentanil: Emergence of the death dragon. *Forensic Chem*. 2017;3:74-80. doi:10.1016/j.forc.2017.02.003
72. Gozdziński L, Aasen J, Larnder A, Ramsay M, Borden SA, Saatchi A, *et al*. Portable gas chromatography–mass spectrometry in drug checking: Detection of carfentanil and etizolam in expected opioid samples. *Int J Drug Policy*. 2021;97:103409. doi:10.1016/j.drugpo.2021.103409
73. Muccio Z, Jackson GP. Isotope ratio mass spectrometry. *Analyst*. 2009;134(2):213- 222. doi:10.1039/b808232d
74. Villena-Ortiz Y, Castellote-Bellés L, Martínez-Sánchez L, Benítez-Carabante MI, Miarons M, Vima-Bofarull J, *et al*. Rapid and accurate method for quantifying busulfan in plasma samples by isocratic liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 3, no. 3, 2022, pp. 263-271. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0016>.
75. Palencia A, Romero G, Dubaj E. Samples in forensic toxicology. *Salus*. 2008; 12(3):52-56. <http://www.redalyc.org/pdf/3759/375938988011.pdf>