



**Somos calidad,
somos USC**

Nuevas sustancias psicoactivas: Tendencias moleculares estructurales y patrones moleculares en el diseño ilícito: Una Revisión sistemática

Autor

Santiago Alberto Quevedo Salazar

**Título por el que opta
Químico Farmacéutico**

Director

Dennis Mauricio Ocampo

Grupo de Investigación en Electroquímica y Medio Ambiente (GIEMA)

Línea de Investigación: Aseguramiento de la Calidad

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química Farmacéutica
Cali, Colombia
2026**

IMPACTOS

El presente trabajo de grado revisa sistemáticamente la evidencia científica relacionada con las nuevas sustancias psicoactivas (NSP), con énfasis en sus tendencias moleculares, modificaciones estructurales y patrones de diseño ilícito, su impacto radica en aportar conocimiento útil para la identificación, vigilancia y comprensión de estas sustancias emergentes, las cuales representan un desafío creciente para la química forense, la toxicología, la regulación sanitaria y la salud pública debido a su rápida aparición, alta variabilidad estructural y potencial riesgo para la población.

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Documento de revisión sistemática que consolida información científica sobre NSP, permitiendo optimizar recursos en futuras investigaciones, vigilancia forense y búsqueda bibliográfica especializada.	Universidad Santiago de Cali, programa de Química Farmacéutica, investigadores, laboratorios académicos y entidades que trabajen en vigilancia de sustancias psicoactivas.
Responsabilidad social	Generación de conocimiento sobre el riesgo que representan las NSP para la salud pública, especialmente por su alta potencia, toxicidad desconocida, adulteración de productos y dificultad de detección.	Comunidad académica, población joven, consumidores potenciales, profesionales de salud, instituciones educativas y autoridades sanitarias.
Científico	Revisión sistemática con análisis de familias estructurales, patrones moleculares, modificaciones químicas, tendencias de diseño ilícito y relación con la evasión de controles analíticos y regulatorios.	Estudiantes, docentes, investigadores en química farmacéutica, toxicología, farmacología, química forense y ciencias biomédicas.
Indicadores de Gestión	Construcción de una matriz de búsqueda, selección y análisis de literatura científica, junto con criterios de inclusión/exclusión, conteos tipo PRISMA y base de referencias bibliográficas organizadas.	Director del trabajo de grado, programa académico, comité evaluador, grupo de investigación y futuros estudiantes que desarrollen revisiones sistemáticas.
Tecnológico	Identificación de herramientas analíticas y tecnológicas empleadas para el estudio de NSP, como LC-MS/MS, GC-MS, LC-HRMS, RMN, espectrometría de masas, bases de datos químicas y modelos computacionales.	Laboratorios forenses, laboratorios toxicológicos, instituciones académicas, investigadores y entidades de control que requieran mejorar la detección de NSP.
Técnico	Sistematización de información sobre estructuras químicas, grupos funcionales, núcleos moleculares, análogos, metabolitos y modificaciones estructurales utilizadas en el diseño ilícito de NSP.	Químicos farmacéuticos, toxicólogos, peritos forenses, docentes, estudiantes y profesionales encargados del análisis e identificación de sustancias psicoactivas.
Ambiental	Aporte indirecto al control de sustancias químicas emergentes mediante la	Autoridades ambientales, laboratorios de análisis químico,

	identificación de compuestos sintéticos de circulación ilícita, su vigilancia y posible impacto en residuos, decomisos y matrices ambientales.	instituciones de control y comunidad en general.
Social	Sensibilización sobre los riesgos asociados al consumo de NSP, su presencia en productos adulterados y la necesidad de fortalecer la prevención, la vigilancia epidemiológica y la respuesta institucional.	Jóvenes, familias, instituciones educativas, profesionales de salud, comunidad universitaria y entidades públicas responsables de prevención del consumo de drogas.
Cultural	Promoción de una cultura académica y preventiva basada en evidencia científica, orientada al reconocimiento del riesgo de las drogas emergentes y al fortalecimiento del pensamiento crítico frente al consumo de sustancias psicoactivas.	Comunidad universitaria, estudiantes, docentes, instituciones educativas y sociedad en general.

Tabla 1. Impactos de la investigación

NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS: TENDENCIAS MOLECULARES ESTRUCTURALES Y PATRONES MOLECULARES EN EL DISEÑO ILÍCITO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Santiago Alberto Quevedo Salazar¹ (santiago.quevedo00@usc.edu.co)

Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

Las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) representan un desafío creciente para la química forense, la toxicología y la salud pública debido a su rápida aparición, alta variabilidad estructural y capacidad de evadir mecanismos de control, esta revisión sistemática tuvo como objetivo analizar las principales tendencias estructurales y patrones moleculares presentes en el diseño y síntesis ilícita de NSP en el contexto forense, se planteó una búsqueda bibliográfica en bases de datos especializadas, considerando publicaciones recientes en inglés y español relacionadas con estructuras químicas, análogos, modificaciones moleculares, identificación analítica y regulación, los hallazgos permitieron identificar que las NSP suelen originarse por modificaciones incrementales sobre núcleos moleculares conocidos, especialmente en cannabinoides sintéticos, catinonas sintéticas, opioides sintéticos tipo nitazeno, benzodicepinas de diseño, fenetilaminas y arilciclohexaminas, se logra observar los cambios en cadenas laterales, anillos aromáticos, grupos funcionales, núcleos heterocíclicos y sustituyentes específicos que contribuyen a conservar efectos psicoactivos, modificar potencia y dificultar la detección. Se concluyó que el análisis estructural de las NSP es fundamental para anticipar nuevas sustancias emergentes, fortalecer la vigilancia analítica y apoyar estrategias regulatorias basadas en familias químicas y patrones moleculares.

Palabras clave: Catinonas sintéticas; química forense; nuevas sustancias psicoactivas; patrones moleculares; revisión sistemática.

New Psychoactive Substances: Structural Molecular Trends and Molecular Patterns in Illicit Design: Systematic Review

ABSTRACT

New psychoactive substances (NPS) represent a growing challenge for forensic chemistry, toxicology and public health due to their rapid emergence, high structural variability and ability to evade control mechanisms, this systematic review aimed to analyze the main structural trends and molecular patterns involved in the illicit design and synthesis of NPS in the forensic context, a bibliographic search was proposed in specialized databases, considering recent publications in English and Spanish related to chemical structures, analogues, molecular modifications, analytical identification and regulation, the findings showed that NPS usually originate from incremental modifications of known molecular scaffolds, especially synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, nitazene-type synthetic opioids, designer benzodiazepines, phenethylamines and arylcyclohexamines, changes in side chains, aromatic rings, functional groups, heterocyclic nuclei and specific substituents contribute to preserving psychoactive effects, modifying potency and hindering detection. It was concluded that structural analysis of NPS is essential to anticipate emerging substances, strengthen analytical surveillance and support regulatory strategies based on chemical families and molecular patterns.

Keywords: *Forensic chemistry; molecular patterns; new psychoactive substances; synthetic cathinones; systematic review.*

HIGHLIGHTS

- Las NSP evolucionan principalmente por modificaciones incrementales sobre núcleos moleculares conocidos.
- Los cannabinoides sintéticos, catinonas sintéticas, nitazenos y benzodiazepinas de diseño fueron las familias de mayor relevancia estructural.
- Las variaciones en cadenas laterales, grupos funcionales, anillos aromáticos y heterociclos dificultan la detección analítica y el control regulatorio.

1. INTRODUCCIÓN

Las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP) conocidas internacionalmente como *New Psychoactive Substances* (NPS), constituyen un fenómeno químico, sanitario, forense y regulatorio de alta complejidad, debido a su rápida aparición, diversidad estructural y capacidad para imitar los efectos de drogas controladas tradicionales, estas sustancias están compuestas por un grupo heterogéneo de compuestos diseñados para producir efectos estimulantes, depresores, alucinógenos, cannabinoides u

opioides, pero estas nuevas cuentan con modificaciones moleculares que alteraran su potencia, toxicidad, metabolismo, duración del efecto y posibilidad de detección analítica (1,2), por esta razón las NSP representan un problema global en evolución constante, estas se modifican químicamente a partir de moléculas conocidas mediante la adición, sustitución o desplazamiento de grupos funcionales, con el fin de generar nuevos análogos evitando su regulación y así poder circular antes de ser incluidos en listas de control.

En los últimos años, el número de NSP reportadas a nivel internacional ha aumentado de manera considerable lo que evidencia la capacidad de evolución del mercado ilícito para adaptarse a las restricciones normativas y a los avances en detección forense, el comportamiento de este mercado es descrito como un mercado dinámico y resiliente, el cual se caracteriza por una alta rotación de compuestos, disponibilidad de sustancias de bajo costo y reemplazo rápido de moléculas cuando estas son fiscalizadas (3,4), estos cambios moleculares incrementan la incertidumbre y respuesta de los sistemas de salud, debido a que muchas NSP pueden ser más potentes, tóxicas o adictivas que las sustancias tradicionales a las que buscan imitar, y sus perfiles farmacológicos y toxicológicos suelen ser escasamente conocidos al momento de su aparición (5,6), por ello en la posición de la química farmacéutica y la toxicología forense, el análisis de las NSP no debe limitarse a su efecto farmacológico general, sino que debe centrarse también en sus características estructurales, la clasificación convencional suele agruparlas en familias amplias, como cannabinoides sintéticos, catinonas sintéticas, fenetilaminas, triptaminas, benzodiazepinas de diseño, análogos del fentanilo, nitazenos, arilciclohexilaminas y otras sustancias emergentes, sin embargo esta clasificación puede resultar insuficiente para comprender la lógica molecular que permite la aparición de nuevos compuestos ya que dentro de una misma categoría farmacológica pueden coexistir moléculas con diferencias estructurales importantes (1,2), resultando así más útil analizar las NSP desde sus núcleos moleculares, grupos funcionales, patrones de sustitución y relaciones estructura-actividad como en los cannabinoides sintéticos, por ejemplo, se han descrito núcleos indólicos e indazólicos, variaciones en cadenas laterales y sustituciones terminales que pueden modificar su afinidad por receptores cannabinoides CB1 y CB2 (7,8). Como en el caso de las catinonas sintéticas, donde se conserva generalmente una estructura β -cetofenetilamínica pero se introducen cambios en el anillo aromático, en el grupo amino o en la cadena carbonada, generando múltiples análogos, regioisómeros y enantiómeros de difícil identificación analítica (9–11). En este orden de ideas el diseño ilícito de NSP es un proceso de modificación incremental, en el cual no siempre se crean moléculas completamente nuevas, sino que se reutilizan estructuras base ya conocidas y se realizan cambios selectivos en zonas específicas de la molécula, estas modificaciones pueden incluir halogenación, incorporación de grupos metoxi, variación de cadenas laterales, sustitución de heterociclos, cambios en grupos amino, alteraciones en centros quirales o generación de nuevos metabolitos relevantes para la detección toxicológica (12,13), lo que da como resultado una producción de compuestos que mantienen actividad psicoactiva, pero que pueden escapar temporalmente a las listas legales o a las bibliotecas analíticas disponibles.

Recientemente los opioides sintéticos no derivados del fentanilo, especialmente los nitazenos, han adquirido gran relevancia por su alta potencia y por el riesgo que representan para la salud pública, estos compuestos, derivados de núcleos benzimidazólicos, pueden presentar modificaciones en cadenas alcoxi, sustituyentes aromáticos o grupos amínicos que influyen de manera significativa en su afinidad por receptores opioides y en su posible toxicidad (14–16), este resultado confirma que pequeñas variaciones estructurales pueden tener consecuencias farmacológicas importantes, por lo que el análisis molecular resulta indispensable para anticipar riesgos y mejorar la vigilancia forense. También se ha observado una diversificación importante de cannabinoides semisintéticos y derivados tipo “designer THC”, los cuales pueden originarse a partir de precursores disponibles, como el cannabidiol, y posteriormente modificarse para generar compuestos con propiedades psicoactivas o con vacíos regulatorios temporales (17), evidenciando que la línea entre sustancias naturales, semisintéticas y sintéticas puede volverse cada vez más compleja, especialmente cuando se

comercializan los productos en presentaciones novedosas como líquidos para vaporizadores, gomitas, mezclas herbales o productos adulterados.

Desde un enfoque forense la identificación de NSP representa un desafío técnico considerable, debido a que muchas de estas sustancias emergentes aparecen antes de que existan estándares de referencia certificados, espectros disponibles o información toxicológica suficiente, para poder regularlas, además, algunos análogos llegan a presentar masas moleculares muy similares, patrones de fragmentación cercanos o diferencias estructurales mínimas, como cambios en la posición de un sustituyente, variaciones en cadenas laterales o modificaciones en centros quirales, estas características dificultan su confirmación mediante métodos convencionales y obligan al uso de técnicas analíticas complementarias como GC-MS, LC-MS/MS, LC-HRMS, RMN, espectroscopía infrarroja, movilidad iónica, análisis quiral y herramientas computacionales (11,13,18), adicionalmente, la circulación de NSP en presentaciones novedosas, como mezclas herbales, líquidos para vaporizadores, papeles impregnados, gomitas u otros productos adulterados, aumenta el riesgo de exposición involuntaria y dificulta la respuesta sanitaria y toxicológica, esto llega a ser de suma importancia especialmente cuando el consumidor desconoce la composición real del producto, la concentración de la sustancia activa o la presencia de múltiples compuestos en una misma muestra, por lo cual la vigilancia de NSP debe avanzar hacia un enfoque anticipatorio, basado no solo en la identificación de sustancias individuales, sino también en el reconocimiento de familias estructurales, núcleos moleculares, motivos químicos recurrentes y posibles rutas de transformación molecular (2,3,6).

En Colombia la circulación de NSP ha aumentado significativamente en los últimos años, especialmente en entornos urbanos y universitarios, representando un desafío para la vigilancia sanitaria, la prevención del consumo y la capacidad de los laboratorios forenses para identificar sustancias emergentes, la existencia de redes de alerta temprana, como RENATA, y la necesidad de fortalecer los sistemas de análisis químico, son elementos importantes para responder a un mercado que cambia con rapidez y que puede generar intoxicaciones asociadas a sustancias no identificadas o de composición incierta pero regulatoriamente, las NSP plantean un problema particular porque las legislaciones basadas únicamente en listados cerrados pueden quedar desactualizadas frente a la aparición constante de nuevos análogos, la modificación de una molécula controlada puede generar una sustancia estructuralmente relacionada, pero no necesariamente incluida en la regulación vigente, debido a esto diferentes organismos internacionales han señalado la importancia de sistemas de alerta temprana, actualización de bibliotecas analíticas y modelos de control basados en familias estructurales o similitud molecular (2-4), por consecuencia la presente revisión sistemática se orienta a analizar las principales tendencias estructurales y patrones moleculares presentes en el diseño y síntesis ilícita de las Nuevas Sustancias Psicoactivas, este enfoque permite comprender cómo la modificación química contribuye a la generación de nuevos análogos, a la evasión de mecanismos de control y a las dificultades de identificación analítica además de aportar información útil para la química farmacéutica, la toxicología forense, los laboratorios de análisis, las autoridades sanitarias y los sistemas regulatorios encargados de responder a la aparición de sustancias emergentes.

1.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las principales tendencias y patrones moleculares de las NSP en el diseño y síntesis ilícita?

1.2 Objetivos

Objetivo General: Analizar las principales tendencias estructurales y los patrones moleculares presentes en el diseño y la síntesis ilícita de las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) en el contexto forense.

Objetivos Específicos:

1. Identificar las principales categorías y familias estructurales reportadas en las NPS, a partir de la evidencia científica disponible en bases de datos especializadas.
2. Determinar patrones de modificación molecular empleados en la síntesis ilícita de NPS.
3. Analizar la relación de modificaciones estructurales de las moléculas de las NSP en relación con la evasión de los mecanismos de control y detección analítica

2. METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se llevará a cabo, siguiendo lineamientos internacionales (PRISMA) y enfocada en la evolución estructural de las NPS, para asegurar la calidad y la claridad de la revisión sistemática.

2.1 Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.

Se realizará una búsqueda exhaustiva de artículos en inglés y español, la búsqueda cubrirá aproximadamente un período de 5 años 2020–2025, para incluir las publicaciones más recientes y relevantes, en bases de datos electrónicas como PubMed, EMBASE, ScienceDirect, Scopus, Springer, utilizando una estrategia de búsqueda que incluirá una combinación de términos clave: *New psychoactive drugs (NPS)*, *designer drugs*, *Synthetic psychoactive substances*, *Chemical modification*, *Molecular structure*, *Regulation and control*, también se incluirán nombres de clases específicas de NPS para afinar la búsqueda (*Synthetic cannabinoid*, *cathinone*, *phenethylamine*, *designer benzodiazepine*, *fentanyl analog*), junto con términos como “*structural trend*”, “*chemical modification*”, “*analogue*”. Se utilizarán operadores booleanos (“AND”, “OR”, “NOT”) para optimizar la precisión y el alcance de la búsqueda.

Se aplicarán filtros de idioma y fecha desde el inicio solo estudios en inglés y español y publicados en los últimos 5 años, seguidamente se filtrará por tipo de documento para centrarse en artículos de investigación originales, revisiones y reportes de caso relevantes, excluyendo patentes o resúmenes de conferencias a menos que aporten información estructural única.

Los resultados de las búsquedas se combinarán para lograr detectar y eliminar duplicados mediante el gestor bibliográfico Mendeley, se espera identificar un número amplio de referencias dentro del rango de tiempo, todos los registros identificados avanzarán a la siguiente fase de selección.

2.2 Criterios de selección de Estudios

Criterios de Inclusión:

- Rango temporal: Publicaciones recientes últimos 5 años, -2020 en adelante
- Idioma: Publicaciones en inglés y español
- Relevancia temática: Estudios que abordan Nuevas Sustancias Psicoactivas en el contexto de sus estructuras químicas, incluyendo artículos que reporten la identificación o síntesis de NPS.

- Estudios que comparen o analicen estructuras moleculares de múltiples NPS, buscando patrones.
- Artículos sobre herramientas computacionales aplicadas a NPS como *QSAR*, modelos de predicción, *machine learning* solo si discuten explícitamente aspectos estructurales o la generación de análogos.
- El estudio debe proveer datos o análisis de estructura química. Por ejemplo una representación de la molécula (fórmula, SMILES, diagramas) o descripción de qué cambios estructurales posee respecto a sustancias predecesoras.

Criterios de Exclusión:

1. Estudios fuera del rango temporal que fueran publicados antes de 2019 o en idiomas distintos al inglés y español.
2. Publicaciones que mencionen NPS pero sin enfoque en estructura molecular, se excluirán revisiones centradas únicamente en efectos clínicos, toxicidad, epidemiología de uso o aspectos legales.
3. Estudios donde las NPS no sean el foco principal y se mencionan tangencialmente o que traten sustancias psicoactivas tradicionales ya establecidas en vez de nuevas sustancias/análogos.
4. Informes de caso clínico o series que solo describen síntomas o manejo, sin identificar la estructura química de la sustancia implicada.
5. Patentes, disertaciones no publicadas y otra literatura no revisada, para mantener la calidad.

No.	Combinaciones de las palabras claves para la búsqueda	
Idioma: Inglés		Fuente: PubMed / MEDLINE
1	"New psychoactive substances" OR "designer drugs" OR "NPS"	
2	"Synthetic cannabinoids" OR "synthetic cathinones" OR "nitazene"	
3	"Designer benzodiazepines" OR "NBOMe"	
4	"Arylcyclohexylamines" AND "structure" OR "structural elucidation"	
5	"Chemical characterization" OR "analogue" OR "analog" OR "synthesis" OR "molecular pattern" OR "fragmentation"	
6	"Metabolism" AND ("2020/01/01"[Date - Publication] : "2025/12/31"[Date - Publication]) AND (english[Language] OR spanish[Language])	
Idioma: Inglés		Fuente: Scopus / Web of Science
1	"New psychoactive substances" OR "designer drugs" OR NPS OR "Synthetic cannabinoids" OR "synthetic cathinones" OR nitazene*	
2	"Designer benzodiazepines" OR NBOMe OR arylcyclohexylamine*	
3	Structure* OR "structural elucidation" OR "chemical characterization" OR analogue* OR synthesis OR "molecular pattern*" OR fragmentation OR metabolism	
Idioma: Inglés		Fuente: ScienceDirect / SpringerLink / Embase
1	""New psychoactive substances" OR "designer drugs" OR "NPS"	
2	"Designer benzodiazepines" OR "NBOMe" OR "arylcyclohexylamine" OR "NPS"	
3	"Chemical characterization" OR "fragmentation" OR "analogue" OR "analog" OR "synthesis" OR "molecular pattern"	

Tabla 2. Combinaciones de las palabras claves con el uso de operadores booleanos.

2.3 Selección de Estudios

El proceso de selección será riguroso y reproducible se evaluarán independientemente títulos y resúmenes según los criterios, marcando cada referencia como "incluir", "excluir" o "dudoso" y las discrepancias se resolverán por consenso o consulta a un tercero, los estudios no descartados pasarán a lectura de texto completo, donde nuevamente se aplicarán los criterios de inclusión/exclusión de forma detallada donde se llevará un registro de los motivos de exclusión en esta etapa como: "no aporta datos estructurales", "fuera del periodo", y al final, se obtendrá el conjunto final de los estudios incluidos, esperados en el orden de decenas de artículos relevantes el cual servirá de base para la extracción de datos.

2.4 Extracción de Datos

Se registrará de forma uniforme y organizada la información y recopilar de manera estandarizada la información relevante de cada estudio incluido, previamente se piloteará el formulario con 2–3 artículos para asegurarse de capturar todos los elementos necesarios, los datos a extraer en cada artículo incluirán:

- Información bibliográfica: Autor(es), año, revista, tipo de estudio como reportes de caso, estudio analítico de laboratorio, revisión o estudio computacional.
- Tipo/clase de NPS estudiadas: Se anotará qué categoría de droga abarca el estudio y si se enfoca en una sustancia concreta o en una familia.
- Identidad química de las sustancias: Nombres de las NPS mencionadas nombre común, junto con estructura química, siempre que sea posible se extraerán descriptores de la estructura como la fórmula molecular, peso molecular y preferiblemente representaciones estandarizadas como SMILES y si el artículo contiene esquemas/figuras de las estructuras, se anotará su contenido, en caso de ser necesario, se emplearán bases químicas como PubChem y ChemSpider para confirmar u obtener la estructura en formato digital a partir del nombre.
- Cambios o patrones estructurales destacados: Donde se describe que el nuevo compuesto tiene un núcleo indazol en lugar de indol como sus predecesores o Identifica un nuevo grupo funcional agregado a la cadena lateral que no se había visto antes en la serie, cualquier mención en el estudio sobre tendencias evolutivas se registrará textualmente.
- Datos cronológicos: Si el estudio indica cuándo se detectó/sintetizó cada sustancia dando su año de primera aparición, o periodo de estudio, se extraerá esa información ya que es crucial para posteriormente ordenar los cambios por línea temporal.
- Contexto regulatorio si el artículo lo menciona: Se anotará si el artículo refiere algo de cómo “surgió tras prohibición de X” o “evade la definición legal”.
- Cualquier análisis cuantitativo de estructuras: como número de nuevas sustancias reportadas por año, análisis estadístico de frecuencias de ciertos grupos químicos, que el estudio provea y también se extraerán tablas o figuras relevantes.

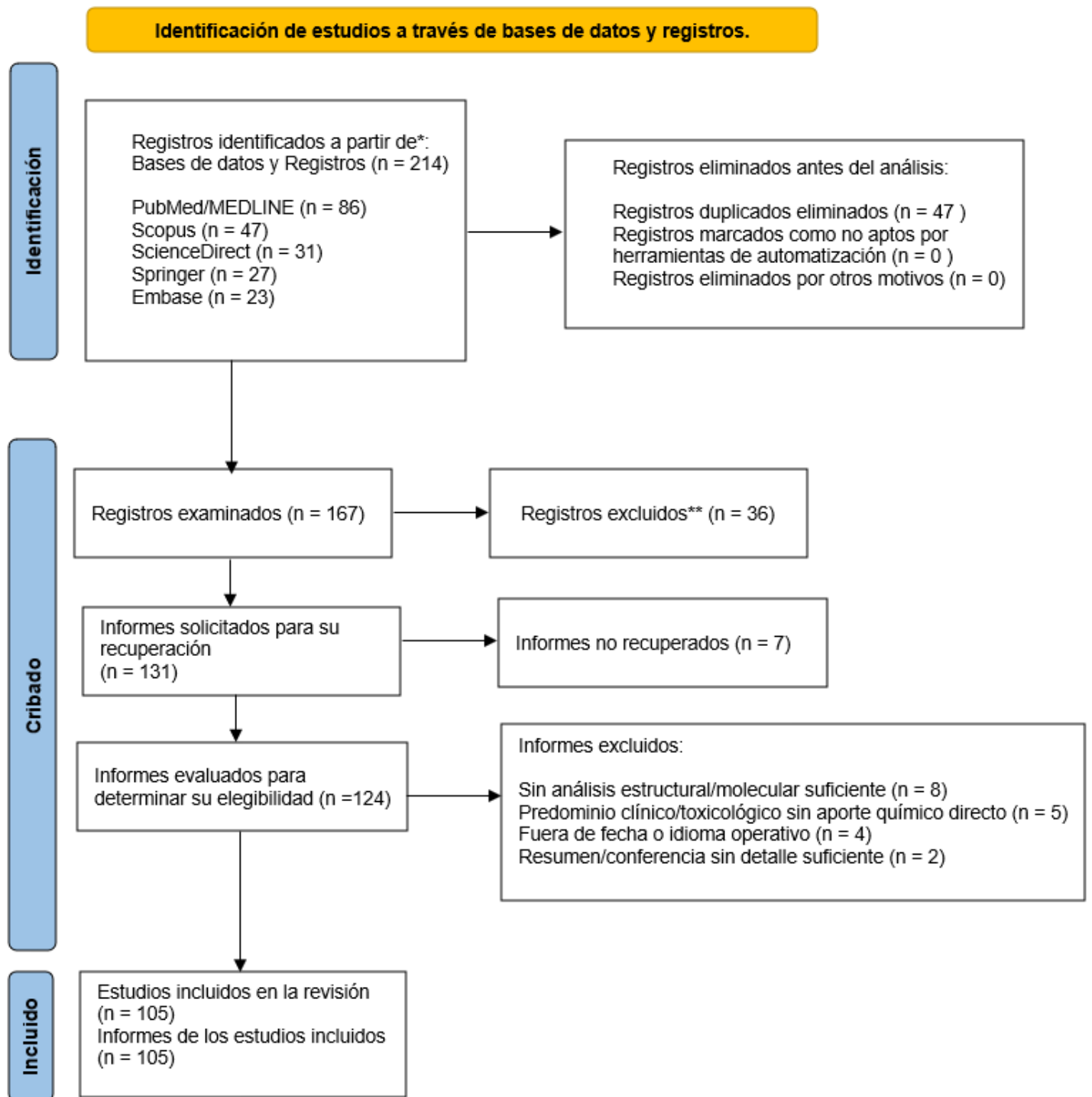


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que ilustra la búsqueda y selección de los artículos

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Los estudios incluidos en esta revisión evidencian que la aparición de nuevas sustancias psicoactivas no ocurre de manera aleatoria, sino mediante un proceso dinámico de modificación estructural sobre moléculas previamente conocidas, en la mayoría de los casos, las NSP no emergen como entidades químicas completamente originales, estas nacen como análogos contruidos a partir de andamios moleculares ya existentes, esta lógica de innovación incremental permite conservar un núcleo farmacológicamente activo y modificar regiones periféricas de la molécula, tales como sustituyentes aromáticos, cadenas laterales, grupos amino, heterociclos o centros estereogénicos y así de esta manera, los productores ilícitos pueden mantener o intensificar el efecto psicoactivo, alterar la potencia, modificar el metabolismo o evitar que la sustancia coincida con listas legales y bibliotecas analíticas ya existentes (10,17,19). Entre las modificaciones estructurales más frecuentes identificadas se encuentran la halogenación del anillo aromático, el cambio de posición de sustituyentes, la variación de cadenas laterales, la sustitución de grupos amino, la introducción de grupos metoxi, fluoro, cloro o bromo, la modificación de núcleos heterocíclicos y la generación de análogos quirales o regioisoméricos, el fin de estas transformaciones es llegar a producir sustancias estructuralmente cercanas a drogas ya conocidas, pero suficientemente diferentes para dificultar su detección analítica, su confirmación estructural o su clasificación normativa, este patrón confirma que el diseño ilícito de NSP se apoya en estrategias químicas relativamente previsibles, aunque sus consecuencias toxicológicas y regulatorias pueden ser altamente variables (4,10,17).

Esta revisión permite observar que las familias químicas de NSP no presentan los mismos problemas estructurales, analíticos ni regulatorios, es todo lo contrario, cada grupo tiene una dinámica particular, en el caso de los cannabinoides sintéticos y semisintéticos predomina la diversificación de núcleos y cadenas laterales; en las catinonas sintéticas, la aparición de regioisómeros, enantiómeros y análogos con masas similares; en los opioides sintéticos tipo nitazeno, la elevada potencia y la complejidad metabólica y en las benzodiazepinas de diseño, prevalece la modificación del andamiaje benzodiazepínico clásico para generar compuestos con perfiles farmacocinéticos poco conocidos (3,8,9,14).

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(23)	Åstrand A; Guerrieri D; Vikingsson S; Kronstrand R; Green H	2020	In vitro characterization of new psychoactive substances at the μ -opioid, CB1, 5HT1A, and 5-HT2A receptors	NPS general / farmacología	Experimental in vitro	PubMed
(24)	Baginski SR; Lindbom K; Valencia Crespo B; et al.	2025	Structure–metabolism relationships of 4-pentenyl synthetic cannabinoid receptor agonists using in vitro human hepatocyte incubations and high-resolution mass spectrometry	Cannabinoides sintéticos	Metabolismo in vitro / HRMS	Springer/PubMed
(25)	Cannaert A; Ramírez Fernández MDM; Theunissen EL; Ramaekers JG; Wille SMR; Stove CP	2020	Semiquantitative Activity-Based Detection of JWH-018 in Oral Fluid after Vaping	Cannabinoides sintéticos	Método analítico / bioensayo	PubMed
(26)	Casati S; Bergamaschi RF; Primavera R; et al.	2025	Identification and Structural Elucidation of a Novel Pyrrolidinophenone-Based Designer Drug on the Illicit Market: α -BPVP	Catinonas sintéticas	Elucidación estructural	PubMed/ACS
(27)	Castaing-Cordier T; Ladroue V; Besacier F; et al.	2021	High-field and benchtop NMR spectroscopy for the characterization of new psychoactive substances	Métodos analíticos / NPS general	Caracterización por RMN	PubMed
(28)	Chen RJ; Zhang ZH; Yang S; et al.	2024	Synthesis, structural characterization, analytical profiling, and application to authentic samples of synthesized Phase I metabolites of the synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA	Cannabinoides sintéticos	Síntesis/metabolitos	PubMed
(29)	Curtis B; Lawes DJ; Caldicott D; McLeod MD	2025	Identification of the Novel Synthetic Opioid N-Pyrrolidino Isotonitazene at an Australian Drug Checking Service	Opioides sintéticos / nitazenos	Identificación en servicio de drug checking	PubMed
(30)	Dimić D	2025	Emerging Novel Psychoactive Substances (2020–2025): GC-MS Approaches for Separation, Detection, and Characterization	Métodos analíticos / NPS general	Revisión metodológica	MDPI

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(31)	Dobšíková K; Javorská Ž; Paškan M; et al.	2023	Enantioseparation and a comprehensive spectroscopic analysis of novel synthetic cathinones laterally substituted with a trifluoromethyl group	Catinonas sintéticas	Enantioseparación / espectroscopia	PubMed
(32)	Fan SY; Zang CZ; Shih PH; et al.	2020	A LC-MS/MS method for determination of 73 synthetic cathinones and related metabolites in urine	Catinonas sintéticas	Método LC-MS/MS	PubMed
(33)	Floresta G; Granzotto A; Patamia V; et al.	2025	Xylazine as an emerging new psychoactive substance; focuses on both 5-HT7 and κ -opioid receptors' molecular interactions and isosteric replacement	Otros / xilazina	Modelado molecular / farmacología	PubMed
(34)	Gameli PS; Huestis MA; Balloni A; Busardò FP; Carlier J	2024	Metabolism and detection of designer benzodiazepines: a systematic review	Benzodiazepinas de diseño	Revisión sistemática	PubMed
(35)	Godoi AB; Zeoly LA; Lanaro R; et al.	2025	Identification and Structural Elucidation of a New Synthetic Cannabinoid, MDMB-5'Br-PINACA, in Seized Herbal Materials	Cannabinoides sintéticos	Elucidación estructural	PubMed
(36)	Hardwick EK; Davidson JT	2025	Structural Characterization of Nitazene Analogs Using Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry (ESI-MS/MS)	Opioides sintéticos / nitazenos	Caracterización MS/MS	PubMed
(37)	Hou X; Wang J; Zhang Y; et al.	2024	Exploring the topic structure and abuse trends of new psychoactive substance since the 21 st century from a bibliometric perspective	NPS general	Bibliométrico	PubMed/ScienceDirect
(38)	Huang Y; Jia W; Chen Y; et al.	2023	A comprehensive analytical strategy based on characteristic fragments to detect synthetic cannabinoid analogs in seized products and hair samples	Cannabinoides sintéticos	Método analítico / fragmentos característicos	PubMed
(39)	Huang Y; Du Y; Hua Z; et al.	2025	A Novel Nontargeted Screening Strategy for New Psychoactive Substances: A Case Study of Synthetic Cannabinoids Based on Electron-Activated Dissociation HRMS and Intelligent Elucidation	Cannabinoides sintéticos	Screening no dirigido / HRMS	PubMed/ACS

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(40)	Kozell LB; Eshleman AJ; Wolfrum KM; et al.	2024	Pharmacologic Characterization of Substituted Nitazenes at μ , κ , and Δ Opioid Receptors Suggests High Potential for Toxicity	Opioides sintéticos / nitazenos	Farmacología in vitro	PubMed
(41)	Kozell LB; Eshleman AJ; Wolfrum KM; et al.	2025	Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency, selectivity for mu opioid receptors	Opioides sintéticos / nitazenos	Farmacología / SAR	PubMed/ScienceDirect
(42)	Lee JH; Park OR; Mandava S; et al.	2020	Identification of a new M-ALPHA analog and MDMA in an illegal health product	Otros / anfetamínicos	Identificación en producto ilegal	PubMed
(43)	Luo X; Li Q; Huang K; et al.	2025	In vitro metabolic profiling and structure-metabolism relationships of substituted acetyl fentanyl-type new psychoactive substances	Opioides sintéticos / fentanilos	Metabolismo in vitro	Springer/PubMed
(44)	Magny R; Lefrère B; Roulland E; et al.	2024	Feature-Based Molecular Network for New Psychoactive Substance Identification: The Case of Synthetic Cannabinoids in a Seized e-Liquid and Biological Samples	Cannabinoides sintéticos	Redes moleculares / MS	PubMed
(45)	Manier SK; Mumber P; Zapp J; Eckstein N; Meyer MR	2024	Characterization and Metabolism of Drug Products Containing the Cocaine-Like New Psychoactive Substances Indatraline and Troparil	Otros / análogos cocaína	Caracterización y metabolismo	PubMed/MDPI
(46)	Mayer A; Black C; Copp BR	2025	Identification and characterization of the recently detected cathinone N-cyclohexyl pentylone	Catinonas sintéticas	Identificación y caracterización	PubMed
(47)	Nalakath J; Thacholil RP; Kadry A; et al.	2025	LCMS Detection and Characterization of In Vitro Metabolites of Isotonitazene	Opioides sintéticos / nitazenos	Metabolitos in vitro / LC-MS	PubMed
(48)	Pasin D; Nedahl M; Mollerup CB; Tortzen C; Reitzel LA; Dalsgaard PW	2022	Identification of the synthetic cannabinoid-type new psychoactive substance, CH-PIACA, in seized material	Cannabinoides sintéticos	Identificación en material incautado	PubMed

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(49)	Pelletier R; Nahle D; Sarr M; et al.	2025	Identifying metabolites of new psychoactive substances using in silico prediction tools	NPS general / metabolitos	Herramientas in silico	Springer/PubMed
(50)	Popławska M; Bednarek E; Naumczuk B; et al.	2022	Identification and structural characterization of three psychoactive substances, phenylpiperazines and a cocaine analogue, in collected samples	Otros / fenilpiperazinas y análogo cocaína	Caracterización estructural	Springer
(51)	Popławska M; Bednarek E; Naumczuk B; et al.	2021	Identification and structure characterization of five synthetic opioids	Opioides sintéticos	Caracterización estructural	Springer
(52)	Rodrigues TB; Costa JL; et al.	2022	Synthetic cannabinoid receptor agonists profile in infused papers seized in Brazilian prisons	Cannabinoides sintéticos	Perfil en papel impregnado	Springer
(53)	Rodrigues CHP; Mariotto LS; Mason NJ; Fantuzzi F; Bruni AT	2025	Towards analytical standards for new psychoactive substances: The contribution of computational chemistry and statistical methods	Métodos computacionales / NPS	Química computacional / estadística	ScienceDirect
(54)	Rojkiewicz M; Kuś P; Kusz J; et al.	2020	Spectroscopic and crystallographic characterization of a new cathinone derivative: N-butylhexedrone	Catinonas sintéticas	Caracterización espectroscópica y cristalográfica	Springer
(55)	Schifano F; Napoletano F; Arillotta D; et al.	2020	The clinical challenges of synthetic cathinones	Catinonas sintéticas	Revisión clínica con contexto químico	PubMed
(56)	Sim SBD; Lee HZS; Ong MC; et al.	2024	Synthesis, characterization and differentiation of the structural isomers of valine and tert-leucine derived synthetic cannabinoids	Cannabinoides sintéticos	Síntesis / diferenciación de isómeros	PubMed
(57)	Song H; Wu L; Xu B; et al.	2025	Identification and structural elucidation of 2,6-dichloro-3-fluoroetomidate: A new psychoactive substance in e-liquids	Otros / etomidato	Elucidación estructural en e-liquids	PubMed

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(58)	Spálovská D; Maříková T; Kohout M; et al.	2023	Indazole-derived synthetic cannabinoids: Absolute configuration determination and structure characterization by circular dichroism and DFT calculations	Cannabinoides sintéticos	Configuración absoluta / DFT	PubMed
(59)	Taoussi O; Berardinelli D; Zaami S; et al.	2024	Human metabolism of four synthetic benzimidazole opioids: isotonitazene, metonitazene, etodesnitazene, and metodesnitazene	Opioides sintéticos / nitazenos	Metabolismo humano	Springer/PubMed
(60)	Trinklein TJ; Thapa M; Lanphere LA; et al.	2021	Sequential injection analysis coupled to on-line benchtop proton NMR for synthetic cathinones in seized drug samples	Catinonas sintéticas	RMN benchtop / muestras incautadas	PubMed
(61)	Vaccaro G; Stair JL; Kirton SB; Baker D; Guirguis A	2025	Screening and Quantification of 5F-MDMB-PINACA From Seized Prison Paper	Cannabinoides sintéticos	Screening y cuantificación	PubMed
(62)	Vandeputte MM; Canaert A; Stove CP	2020	In vitro functional characterization of a panel of non-fentanyl opioid new psychoactive substances	Opioides sintéticos no fentanilo	Caracterización funcional in vitro	PubMed/Springer
(63)	Verbeek J; Brinkman DJ	2025	A Comprehensive Narrative Review of Protonitazene: Pharmacological Characteristics, Detection Techniques, and Toxicology	Opioides sintéticos / protonitazeno	Revisión narrativa	PubMed
(64)	Walton S; Papsun D; Shoff E; Ellefsen K; Krotulski A	2025	New and Emerging "Nitazene" Analogues Appearing in Medicolegal Death Investigations	Opioides sintéticos / nitazenos	Investigaciones médico-legales	PubMed
(65)	Wagmann L; Manier SK; Felske C; et al.	2021	Flubromazolam-Derived Designer Benzodiazepines: Toxicokinetics and Analytical Toxicology of Clbromazolam and Bromazolam	Benzodiazepinas de diseño	Toxicocinética / toxicología analítica	PubMed
(66)	Wagmann L; et al.	2020	Toxicokinetics and Analytical Toxicology of Flualprazolam	Benzodiazepinas de diseño	Toxicocinética / toxicología analítica	PubMed

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(67)	Williams SF; Stokes R; Tang PL; Blanco-Rodríguez AM	2023	Detection & identification of hazardous narcotics and new psychoactive substances using FTIR	Métodos analíticos / NPS general	FTIR / identificación	PubMed/RSC
(68)	Xiang J; Wen D; Zhai W; et al.	2024	Metabolic characterization of 25X-NBOH and 25X-NBOMe phenethylamines based on UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS in human liver microsomes	Fenetilaminas / NBOMe/NBOH	Metabolismo / Orbitrap MS	PubMed
(69)	Xu Y; et al.	2025	Fragmentation pathways of dihydro-metabolites of synthetic cathinones by HRMS on Orbitrap and qTOF	Catinonas sintéticas	Fragmentación HRMS	ScienceDirect
(70)	Yalçın CÖ; Yılmaz Sarıaltın S; Raitano G; Benfenati E	2025	Comprehensive evaluation of the toxicological effects of commonly encountered synthetic cathinones using silico methods	Catinonas sintéticas	In silico / toxicología	PubMed/Oxford
(71)	European Union Drugs Agency (EUDA)	2025	European Drug Report 2025: New psychoactive substances	NPS general / vigilancia	Informe institucional	EUDA
(72)	Pulver B.; Fischmann S.; Gallegos A.; Christie R.	2024	EMCDDA framework and practical guidance for naming cathinones	Catinonas sintéticas	Nomenclatura, clasificación estructural	PubMed / Scopus
(73)	Schwelm H.M.; Persson M.; Pulver B.; Huß M.V.; Gréen H.; Auwärter V.	2024	Pharmacological profile, phase I metabolism, and excretion time profile of the new synthetic cathinone 3,4-Pr-PipVP	Catinonas sintéticas	Metabolismo, farmacología, excreción	PubMed / Scopus
(74)	Fabregat-Safont D.; Barneo-Muñoz M.; Carbón X.; Hernández F.; Martínez-García F.; Ventura M.; et al.	2020	Understanding the pharmacokinetics of synthetic cathinones: evaluation of the blood-brain barrier permeability of 13 related compounds in rats	Catinonas sintéticas	Farmacocinética, permeabilidad BBB	PubMed / Scopus
(75)	Armenta S.; Gil C.; Ventura M.; Esteve-Turrillas F.A.	2020	Unexpected identification and characterization of a cathinone precursor in the new psychoactive substance market	Catinonas sintéticas	Caracterización forense, precursor	PubMed / Scopus
(76)	Kriikku P.; Ojanperä I.	2024	Findings of synthetic cathinones in post-mortem toxicology	Catinonas sintéticas	Toxicología post mortem	PubMed / Scopus

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(77)	Rojek S.; Maciów-Głąb M.; Romańczuk A.; Kula K.; Synowiec K.; Kłys M.	2024	New psychoactive substances: 96 cases of deaths related to their use based on forensic toxicological practice	NPS en general	Toxicología forense, muertes asociadas	PubMed / Scopus
(78)	Richter M.J.; Wagmann L.; Kavanagh P.V.; Brandt S.D.; Meyer M.R.	2023	In vitro metabolic fate of the synthetic cannabinoid receptor agonists QMMSB and QMiPSB	Cannabinoides sintéticos	Metabolismo in vitro, biomarcadores	PubMed / Scopus
(79)	Aderorho R.; Lucas S.W.; Chouinard C.D.	2024	Separation and characterization of synthetic cannabinoid metabolite isomers using SLIM high-resolution ion mobility-tandem mass spectrometry	Cannabinoides sintéticos	Separación de isómeros, movilidad iónica	PubMed / Scopus
(80)	Patel M.; Zheng X.; Akinfiresoye L.R.; Prioleau C.; Walker T.D.; Glass M.; et al.	2024	Pharmacological evaluation of new generation OXIZID synthetic cannabinoid receptor agonists	Cannabinoides sintéticos	Evaluación farmacológica, agonistas CB	PubMed / Scopus
(81)	Houston M.L.; Morgan J.; Kelso C.	2024	Narrative review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicities of illicit synthetic cannabinoid receptor agonists	Cannabinoides sintéticos	Farmacodinámica, farmacocinética, toxicidad	PubMed / Scopus
(82)	Ryalls B.; Patel M.; Sparkes E.; Banister S.D.; Finlay D.B.; Glass M.	2024	Investigating selectivity and bias for G protein subtypes and β -arrestins by synthetic cannabinoid receptor agonists at the cannabinoid CB1 receptor	Cannabinoides sintéticos	Actividad en receptor CB1, sesgo funcional	PubMed / Scopus
(83)	Hindson S.A.; Andrews R.C.; Danson M.J.; van der Kamp M.W.; Manley A.E.; Sutcliffe O.B.; et al.	2023	Synthetic cannabinoid receptor agonists are monoamine oxidase-A selective inhibitors	Cannabinoides sintéticos	Actividad enzimática, mecanismo adicional	PubMed / Scopus
(84)	Azuma Y.; Doi T.; Asada A.; Tanaka M.; Tagami T.	2024	Structure determination of a synthetic cannabinoid CUMYL-THPINACA metabolite with differentiation between hydroxyl positions of the cumyl moiety	Cannabinoides sintéticos	Elucidación estructural, metabolitos	PubMed / Scopus
(85)	Baginski S.R.; Rautio T.; Nisbet L.A.; Lindbom K.; Wu X.; Dahlén J.; et al.	2023	The metabolic profile of the synthetic cannabinoid receptor agonist ADB-HEXINACA using human hepatocytes and LC-QTOF-MS	Cannabinoides sintéticos	Perfil metabólico, LC-QTOF-MS	PubMed / Scopus

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(86)	Timmerman A.; Balcaen M.; Coopman V.; Degreef M.; Pottie E.; Stove C.P.	2024	Activity-based detection of synthetic cannabinoid receptor agonists in plant materials	Cannabinoides sintéticos	Detección funcional en material vegetal	PubMed / Scopus
(87)	Xu L.; Yan H.; Tang Y.; Liu Y.; Xiang P.; Hang T.	2024	In vitro and in vivo metabolic study of three new psychoactive β -keto-arylcylohexylamines	Arilciclohexilaminas β -ceto	Metabolismo in vitro/in vivo	PubMed / Scopus
(88)	Trinklein T.J.; Thapa M.; Lanphere L.A.; Wilcoxon K.M.; Dorman F.L.; Holland L.A.	2021	Sequential injection analysis coupled to online benchtop proton NMR for synthetic cathinones in seized drug samples	Catinonas sintéticas	NMR, muestras incautadas	PubMed / Scopus
(89)	Dobsíková K.; Javorská Ž.; Paškan M.; et al.	2023	Enantioseparation and comprehensive spectroscopic analysis of novel synthetic cathinones laterally substituted with a trifluoromethyl group	Catinonas sintéticas	Enantioseparación, espectroscopía	PubMed / Scopus
(90)	La Maida N.; Di Trana A.; Giorgetti R.; Tagliabracci A.; Huestis M.A.; Busardò F.P.	2021	A review of synthetic cathinone-related fatalities from 2017 to 2020	Catinonas sintéticas	Fatalidades, toxicología	PubMed / Scopus
(91)	Floresta G.; Granzotto A.; Patamia V.; et al.	2025	Xylazine as an emerging new psychoactive substance: molecular interactions and toxicological implications	Xilazina / adulterantes emergentes	Interacciones moleculares, toxicología	PubMed / Scopus
(92)	Nalakath J.; Thacholil R.P.; Kadry A.; et al.	2025	LC-MS detection and characterization of in vitro metabolites of isotonitazene	Nitazenos / opioides sintéticos	LC-MS, metabolitos	PubMed / Scopus
(93)	Hardwick E.K.; Davidson J.T.	2025	Structural characterization of nitazene analogs using electrospray ionization tandem mass spectrometry	Nitazenos / opioides sintéticos	Caracterización estructural por ESI-MS/MS	PubMed / Scopus
(94)	Kozell L.B.; Eshleman A.J.; Wolfrum K.M.; et al.	2025	Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency and selectivity for mu opioid receptors	Nitazenos / opioides sintéticos	Determinantes estructurales, potencia, selectividad	PubMed / Scopus
(95)	Yen Y.T.; Chen Y.C.; Lee J.F.; et al.	2022	Identification of a novel norketamine precursor from seized powders	Precursores / arilciclohexilaminas	Identificación forense de precursor	PubMed / Scopus

Referencias	Autor(es)	Año	Título	Familia / Tema	Tipo de estudio / Enfoque	Base / Fuente
(96)	Williams S.F.; Stokes R.; Tang P.L.; Blanco-Rodríguez A.M.	2023	Detection and identification of hazardous narcotics and new psychoactive substances using FTIR	Opioides sintéticos / nitazenos	Revisión narrativa	PubMed / Scopus
(97)	Verbeek, J., & Brinkman, D. J.	2025	A comprehensive narrative review of protonitazene: Pharmacological characteristics, detection techniques, and toxicology	Cannabinoides sintéticos	Detección funcional en material vegetal	PubMed / Scopus
(98)	Walton, S., Papsun, D., Shoff, E., Ellefsen, K., & Krotulski, A.	2025	New and emerging nitazene analogues appearing in medicolegal death investigations	Opioides sintéticos / nitazenos	Investigación medicolegal / reporte forense	PubMed / Scopus
(99)	Nalakath, J., Thacholil, R. P., Kadry, A., et al.	2025	LC-MS detection and characterization of in vitro metabolites of isotonitazene	Opioides sintéticos / nitazenos	Estudio analítico / metabolismo in vitro	PubMed / Scopus
(100)	Hardwick, E. K., & Davidson, J. T.	2025	Structural characterization of nitazene analogs using electrospray ionization tandem mass spectrometry	Opioides sintéticos / nitazenos	Caracterización estructural / ESI-MS/MS	PubMed / Scopus
(101)	Kozell, L. B., Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., et al.	2025	Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency and selectivity for mu opioid receptors	Opioides sintéticos / nitazenos	Caracterización farmacológica / relación estructura-actividad	PubMed / Scopus
(102)	Popławska, M., Bednarek, E., Naumczuk, B., et al.	2021	Identification and structure characterization of five synthetic opioids	Opioides sintéticos	Identificación y caracterización estructural	PubMed / Scopus
(103)	Popławska, M., Bednarek, E., Naumczuk, B., et al.	2022	Identification and structural characterization of three psychoactive substances, phenylpiperazines and a cocaine analogue, in collected samples	Piperazinas / análogo de cocaína	Identificación y caracterización estructural	PubMed / Scopus
(104)	Lee, J. H., Park, O. R., Mandava, S., Park, J., Kim, E., & Kim, J.	2020	Identification of a new M-ALPHA analog and MDMA in an illegal health product	Otros estimulantes / análogo M-ALPHA	Identificación en producto ilegal	PubMed / Scopus
(105)	Manier, S. K., Mumber, P., Zapp, J., Eckstein, N., & Meyer, M. R.	2024	Characterization and metabolism of drug products containing the cocaine-like new psychoactive substances indatraline and troparil	Análogos tipo cocaína	Caracterización y metabolismo	PubMed / Scopus

Tabla 3. Principales estudios incluidos y hallazgos relevantes sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas.

Familia química amplia	n	% de la base
Cannabinoides sintéticos/semisintéticos	25	29.8
Catinonas sintéticas	20	23.8
Opioides Sintéticos / nitazenos	14	16.7
NPS general / vigilancia	7	8.3
Métodos analíticos / computacionales	5	6.0
Benzodiazepinas de diseño	4	4.8
Otras familias y adulterantes emergentes	9	10.7

Tabla 4. Familias más usadas para la elaboración de NSP.

Analizando la base consolidada se logra notar una clara diferencia con los cannabinoides sintéticos y semisintéticos los cuales constituyen una de las familias más frecuentes y relevantes, esta predominancia puede explicarse por su diversidad estructural su capacidad de modificación modular y su amplia presencia en materiales incautados, mezclas herbales, papeles impregnados, líquidos para vaporizadores y productos comerciales adulterados, molecularmente estos compuestos suelen organizarse alrededor de una estructura modular conformada por un núcleo central, un grupo enlazante, una región terminal y una cadena lateral, por lo que la modificación de cualquiera de estas regiones puede alterar la afinidad por los receptores cannabinoides CB1 y CB2, la eficacia funcional y por consiguiente el perfil toxicológico del compuesto (6,20,22). El grafico 1 muestra la distribución de las referencias según familia química o grupo temático, evidenciando una mayor concentración de estudios en cannabinoides sintéticos, catinonas sintéticas y opioides sintéticos emergentes.

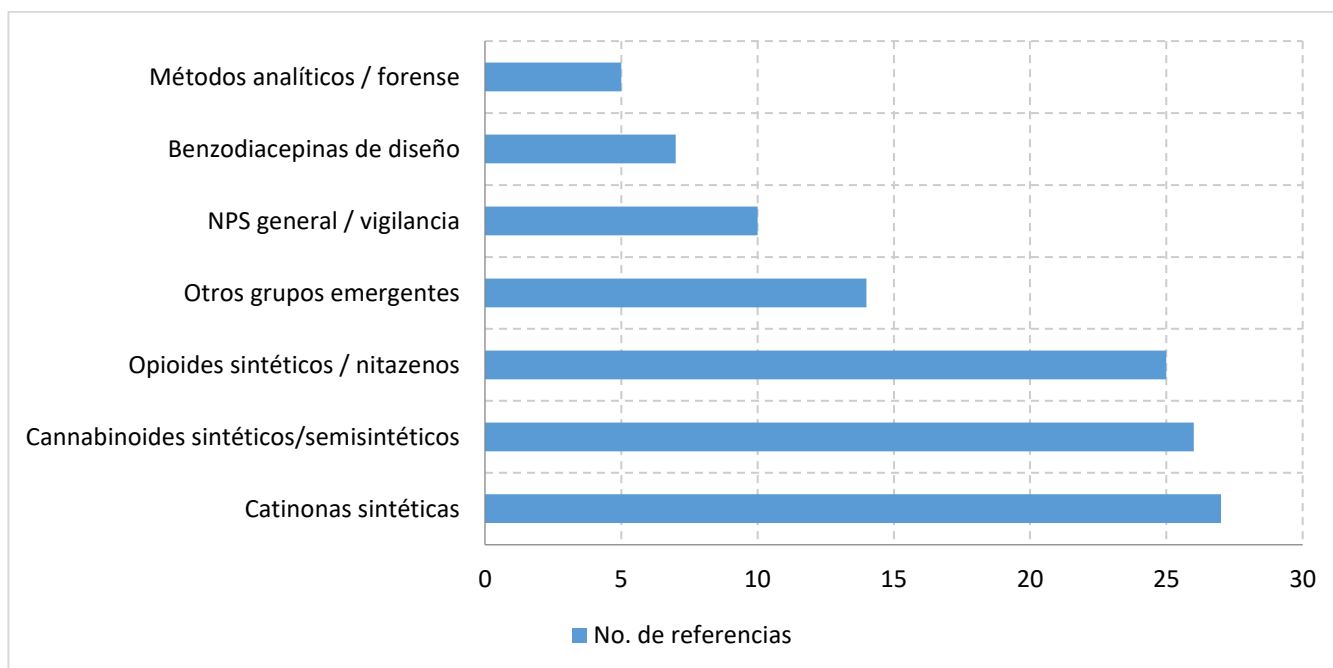


Gráfico 1. Distribución de referencias por familia química de NSP.

En el caso de los cannabinoides sintéticos clásicos, la literatura muestra una tendencia marcada hacia la diversificación de núcleos indólicos e indazólicos, así como tendencia a variaciones en cadenas laterales y grupos terminales, además cambios menores como la introducción de átomos de flúor, sustituyentes voluminosos, cambios en la longitud de la cadena lateral o incorporación de grupos derivados de aminoácidos, modifican de manera importante la actividad farmacológica, esta situación explica por qué algunos análogos pueden presentar efectos más intensos, impredecibles o tóxicos que el cannabis natural y el por qué la identificación forense de esta familia requiere métodos para su confirmación actualizados junto con bibliotecas espectrales en permanente revisión (20,22). La evidencia específica sobre cannabinoides sintéticos confirma que el problema no se limita a la aparición de nuevos compuestos, sino también a su metabolismo, detección e identificación en matrices complejas, diversos estudios han caracterizado metabolitos de cannabinoides sintéticos mediante LC-QTOF-MS (Cromatografía Líquida - Cuadripolo/Tiempo de Vuelo - Espectrometría de Masas) y LC-HRMS (Cromatografía Líquida - Espectrometría de Masas de Alta Resolución), estudios con hepatocitos humanos y análisis de fragmentación lo cual resulta fundamental ya que en muchos casos la molécula original puede metabolizarse rápidamente y la detección depende de biomarcadores específicos (24,28,78,84,85), asimismo, se han identificado cannabinoides sintéticos en materiales herbales, papeles impregnados, líquidos para vaporizadores y productos incautados, lo que demuestra que esta familia presenta una elevada versatilidad en sus formas de distribución (38,44,48,61).

También tenemos que la aparición de cannabinoides semisintéticos y derivados tipo “designer THC” representan una tendencia reciente que amplía el espacio químico de las NSP, estos compuestos conectan el mercado de sustancias emergentes con productos derivados del cannabis y del cannabidiol, lo que modifica no solo la estructura química, sino también los canales de comercialización, la percepción de riesgo y las estrategias regulatorias necesarias para su control, la presencia de estos compuestos en presentaciones como comestibles, líquidos para vaporizadores, gomitas o productos adulterados aumenta el riesgo de exposición involuntaria, especialmente cuando el consumidor desconoce la composición real del producto o la concentración de la sustancia activa (7,71).

Las catinonas sintéticas a diferencia de los cannabinoides sintéticos, mantienen generalmente el esqueleto β -cetofenetilamínico, con modificaciones en el anillo aromático, el grupo amino, la longitud de la cadena carbonada o la incorporación de fragmentos pirrolidínicos, esta familia es particularmente prolífica en regioisómeros, enantiómeros y análogos con masas moleculares similares, lo cual representa un reto importante para los laboratorios forenses (12,14), por ende la revisión de catinonas emergentes aporta a la idea de que esta familia mantiene una alta capacidad de renovación molecular, al llegar a identificar compuestos como α -BPVP, N-cyclohexyl pentylone, N-butylhexedrone y otros derivados se confirma completamente que las catinonas continúan evolucionando mediante sustituciones específicas y modificaciones laterales que conservan el núcleo base de la familia (26,46,54), este comportamiento demuestra la relación entre regulación y sustitución estructural, ya que cuando un compuesto es fiscalizado, pueden aparecer análogos muy cercanos que modifican regiones específicas para mantener actividad psicoactiva y evitando el control inmediato (12,72,75).

Algunos trabajos han desarrollado métodos multianálisis para la determinación de decenas de catinonas y metabolitos relacionados en orina, mientras que otros se han centrado en la diferenciación de regioisómeros y enantiómeros mediante técnicas especializadas (8,13,14,18). También se ha llegado a emplear RMN de banco, análisis espectroscópico, cromatografía supercrítica y métodos de alta resolución para mejorar la confiabilidad de la identificación en muestras incautadas (27,31,60,91), estos registros confirman que la familia de las catinonas requiere un enfoque analítico ortogonal y altamente específico, al verlo desde un punto de vista toxicológico, las catinonas presentan otros retos significativos, en algunos estudios abordan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la toxicidad in silico, las muertes asociadas y la presencia de catinonas en toxicología post mortem (55,77,90). Estos hallazgos permiten integrar la parte estructural con la clínica y forense, mostrando que las modificaciones químicas no solo tienen implicaciones regulatorias, sino también posibles efectos sobre

distribución, potencia, toxicidad y riesgo de muerte, por lo tanto, en esta familia la estructura molecular esta relacionada directamente con la complejidad analítica y con la interpretación toxicológica.

Los opioides sintéticos emergentes, especialmente los nitazenos, que aunque aparecen con menor frecuencia que los cannabinoides y las catinonas, presentan un peso toxicológico y regulatorio desproporcionado, su prioridad esta relacionada con la alta potencia farmacológica, la rapidez con la que pueden aparecer nuevos análogos y la dificultad para detectarlos oportunamente en matrices biológicas o muestras incautadas (2,9,11), los nitazenos comparten un núcleo benzimidazólico o 2-benzilbenzimidazólico el cual es susceptible a modificaciones en cadenas alcoxi, sustituyentes aromáticos o grupos amínicos, al formar estas variaciones se llega a modificar de manera significativa la afinidad por receptores opioides y por lo tanto, su potencia y riesgo toxicológico, los datos recolectados permiten concluir que unas pequeñas modificaciones estructurales llegan a crear cambios farmacológicos relevantes, lo que hace indispensable estudiar la relación estructura-actividad en esta familia (40,41,62).

Los estudios sobre isotonitazeno, protonitazeno y otros análogos muestran que la detección forense de esta familia puede ser compleja, algunos trabajos han evaluado metabolitos in vitro, metabolismo humano y detección mediante LC-MS o espectrometría de masas en tándem, lo que evidencia la necesidad de ampliar las bibliotecas analíticas y de incluir metabolitos marcadores en los protocolos toxicológicos (29,36,47,59,92,100), en este orden de ideas, el problema no es únicamente identificar un compuesto nuevo, sino que es lograr detectar oportunamente sustancias altamente potentes que pueden estar presentes en concentraciones bajas y asociarse con eventos graves de intoxicación o muerte.

Cuando comparamos entre nitazenos y otras familias se llegan a reconocer diferencias importantes, como que mientras en las catinonas el reto dominante se relaciona con la diferenciación isomérica y quiral, en los cannabinoides el reto es con la diversidad estructural, la variabilidad de formulaciones y la expansión de derivados semisintéticos y en los nitazenos el problema central combina alta potencia, metabolismo rápido, riesgo de sobredosis y necesidad de detección temprana, por lo cual la vigilancia de nitazenos depende en gran medida de laboratorios bien equipados, bibliotecas de referencia actualizadas y redes de alerta temprana activas (63,97–102). La Tabla 5 sintetiza los principales patrones estructurales identificados por familia química, junto con el diseño molecular predominante, las técnicas analíticas más repetidas, el problema analítico dominante y la tendencia regulatoria inferida.

Familia química / tema	Frecuencia aprox. en revisión	Diseño molecular más común	Técnicas analíticas repetidas	Problema analítico dominante	Tendencia regulatoria inferida
Catinonas sintéticas	27	Reutilización del esqueleto β-cetofenetilamínico; sustituciones en anillo aromático, grupo amino, cadena carbonada y fragmentos pirrolidínicos.	LC-MS/MS, LC-HRMS, RMN, movilidad iónica, cromatografía supercrítica, análisis quiral.	Regioisómeros, enantiómeros y análogos con masas moleculares o fragmentaciones similares.	Aparición de reemplazos estructurales tras controles legales; necesidad de regulación por familias y criterios de similitud.

Cannabinoides sintéticos / semisintéticos	26	Estructura modular: núcleo indólico/indazólico o cannabinoides semisintéticos, cadena lateral, grupo enlazante y región terminal.	GC-MS, LC-MS/MS, LC-HRMS, FTIR, bioensayos de actividad, métodos para material incautado.	Alta diversidad estructural, formulaciones variables, ausencia de estándares y productos adulterados.	Transición de SCRA clásicos hacia cannabinoides semisintéticos/diseñar THC; necesidad de vigilancia por familias estructurales.
Opioides sintéticos / nitazenos	25	Núcleo benzimidazólico/2-benzylbenzimidazole con variaciones en cadenas alcoxi y sustituyentes periféricos.	LC-HRMS, LC-MS/MS, ensayos funcionales in vitro, estudios de metabolismo.	Alta potencia, metabolismo rápido, biomarcadores incompletos y dificultad de detección temprana.	Amenaza prioritaria de salud pública; necesidad de alerta temprana y control por análogos estructurales.
NPS general / vigilancia	10	Innovación incremental sobre andamios moleculares conocidos; sustituciones periféricas para conservar actividad y evadir control.	Sistemas de alerta temprana, revisión de reportes, análisis regulatorio y toxicológico.	Heterogeneidad de familias, subregistro y variación en capacidad de vigilancia entre regiones.	Paso de listas cerradas a modelos de control por familias, similitud molecular y alerta temprana.
Benzodiazepinas de diseño	7	Modificación del andamiaje benzodiazepínico o mediante halogenación, anillos triazólicos y cambios aromáticos.	LC-MS/MS, LC-HRMS, toxicología forense y búsqueda de metabolitos.	Perfiles farmacocinéticos poco conocidos y posible ausencia de la molécula intacta en matrices biológicas.	Dinámica de sustitución tras regulación; control progresivo de análogos no incluidos inicialmente.
Métodos analíticos / forense	5	No aplica a una familia única; se orienta a confirmación estructural, impurezas, metabolitos e isomería.	GC-MS, LC-MS/MS, LC-HRMS, RMN, FTIR, movilidad iónica, cristalografía, quimioinformática.	Falta de estándares certificados, bibliotecas incompletas y necesidad de métodos ortogonales.	Fortalecimiento de laboratorios, bibliotecas y protocolos estandarizados de identificación.

Otros grupos emergentes	14	Fenetilaminas, triptaminas, arilciclohexilaminas y otros grupos con sustituciones aromáticas, metoxi, halógenos o grupos amino.	LC-MS/MS, LC-HRMS, RMN y análisis estructural especializado.	Menor frecuencia relativa, evidencia dispersa y posible subregistro.	Necesidad de ampliar vigilancia en familias menos frecuentes pero químicamente relevantes.
-------------------------	----	---	--	--	--

Tabla 5. Patrones estructurales, problemas analíticos y tendencias regulatorias por familia química de NSP.

Las benzodiazepinas de diseño, que aunque cuenten menos frecuencia, constituyen una familia muy relevante, en este caso la modificación estructural ocurre sobre el andamiaje benzodiazepínico clásico mediante halogenación, incorporación de anillos triazólicos o cambios en sustituyentes aromáticos, sus modificaciones pueden llegar a generar sustancias con efectos sedantes, ansiolíticos o hipnóticos similares a los medicamentos controlados, pero con perfiles farmacocinéticos poco conocidos, además, la identificación de metabolitos resulta especialmente importante, ya que en algunos casos la sustancia original puede no detectarse fácilmente en matrices biológicas (34,65,87,88), a diferencia de cannabinoides y catinonas, donde el énfasis suele estar en la diversidad estructural o en la diferenciación isomérica, en las benzodiazepinas de diseño el reto principal se relaciona con su toxicocinética, metabolismo, duración del efecto, detección prolongada y posible combinación con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central.

En cuanto a fenetilaminas, triptaminas y arilciclohexilaminas, la literatura revisada muestra una frecuencia relativa menor frente a cannabinoides, catinonas y opioides sintéticos, sin embargo no se deben dejar de lado ya que estos grupos evidencian patrones estructurales relevantes, en las fenetilaminas las modificaciones del anillo aromático y la introducción de grupos metoxi, halógenos o sustituyentes voluminosos continúan siendo mecanismos frecuentes de diversificación, por otro lado en las arilciclohexilaminas, los cambios en el anillo aromático y en el grupo amino permiten generar análogos relacionados con sustancias disociativas y aunque estos grupos aparecen en menor proporción, confirman que la lógica de modificación incremental se mantiene en distintas familias químicas (42,50,57,68,95,105,106).

Mediante un análisis a la recopilación de datos se reconoce que los laboratorios forenses y clínicos no enfrentan un único problema, sino una constelación de dificultades complementarias, algunos estudios enfatizan la ausencia de estándares certificados otros en la dificultad para discriminar isómeros, otros, reclaman la necesidad de reconocer metabolitos más que moléculas intactas y otros, la variabilidad extrema entre matrices incautadas, biológicas o comerciales, por ello, la identificación de NSP requiere métodos avanzados, bibliotecas espectrales actualizadas, estándares de referencia, herramientas computacionales y técnicas ortogonales que permitan confirmar la identidad química desde diferentes propiedades analíticas (30,79), debido a esto la diferenciación de isómeros representa uno de los retos más importantes de esta revisión, dos compuestos pueden compartir la misma fórmula molecular y masa exacta, pero diferir en la posición de un sustituyente o en su configuración espacial, estas pequeñas diferencias pueden modificar la actividad farmacológica, la toxicidad, el metabolismo o incluso la clasificación legal, en consecuencia, la identificación de NSP no debe limitarse a una coincidencia aproximada en una biblioteca espectral, sino que requiere análisis estructural detallado y confirmación mediante técnicas complementarias (56,58,89). En este sentido, los métodos ortogonales adquieren especial importancia, como lo son la RMN, la espectrometría de masas de alta resolución, la movilidad iónica, el análisis quiral, la espectroscopía infrarroja, el GC-MS, el LC-MS/MS y las herramientas

computacionales que permiten abordar diferentes dimensiones de la identificación: como la masa exacta, patrón de fragmentación, configuración espacial, grupos funcionales, comportamiento cromatográfico, metabolitos y similitud estructural, la combinación de estas herramientas aumenta la confiabilidad de los resultados, especialmente cuando no existen estándares certificados disponibles (49,53,67).

La evaluación crítica de la calidad de la evidencia permite señalar que los estudios incluidos son metodológicamente heterogéneos, se integran estudios analíticos, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, estudios farmacológicos in vitro, informes institucionales de vigilancia, reportes de detección en muestras incautadas, estudios de metabolismo y trabajos enfocados en caracterización estructural, esta diversidad en los diseños impide realizar una comparación cuantitativa homogénea o un metaanálisis, por lo que la síntesis más adecuada es narrativa y crítica, no obstante, cabe resaltar que esta heterogeneidad también resulta útil, porque permite abordar el fenómeno desde diferentes dimensiones: química estructural, toxicología, farmacología, análisis forense y vigilancia regulatoria. Los estudios con confirmación estructural mediante múltiples técnicas ofrecen evidencia más robusta que aquellos basados únicamente en una señal de masa o en coincidencias parciales con bibliotecas, asimismo, los estudios de farmacología in vitro o metabolismo permiten inferir riesgos, rutas de biotransformación y posibles biomarcadores, pero no siempre pueden extrapolarse directamente a escenarios clínicos reales, debido a esto, los hallazgos deben interpretarse considerando el tipo de diseño, la matriz analizada, la disponibilidad de estándares, la validación del método y el contexto de detección de cada sustancia (62,74,80–86).

Un sesgo importante identificado es el sesgo geográfico de vigilancia, ya que buena parte de la literatura disponible y de los reportes de alerta temprana proviene de Europa, Norteamérica y algunos países asiáticos, regiones con redes forenses y sistemas de monitoreo más robustos y avanzados, esto implica que las familias más visibles en la literatura no necesariamente son las únicas ni las más prevalentes a escala global, sino aquellas que cuentan con mayor capacidad de detección, análisis y publicación, para países latinoamericanos, como lo es Colombia, esta situación puede generar dependencia de reportes internacionales y subregistro de sustancias circulantes en contextos locales (37,52,71).

También se considera un sesgo de publicación por novedad, debido a que las sustancias más recientes, potentes o asociadas a intoxicaciones graves tienden a publicarse con mayor rapidez que compuestos persistentes pero menos llamativos, los cuales por consecuencia pasan más desapercibidos, de igual manera, los estudios post mortem y de toxicología forense pueden verse afectados por policonsumo, concentraciones variables, diferencias entre matrices biológicas y ausencia de información clínica completa, lo que limita las inferencias directas sobre toxicidad relativa entre familias (76,77,90,94).

En el caso de Colombia y otros países latinoamericanos, esta situación plantea desafíos adicionales, como lo es la disponibilidad de tecnologías analíticas avanzadas que llega a ser limitada en comparación con países que cuentan con redes forenses más consolidadas, esto dificultaría la identificación temprana de NSP y por ende aumentaría la dependencia de reportes internacionales, por lo tanto, fortalecer redes de alerta temprana, capacitar personal técnico, actualizar bibliotecas espectrales y promover cooperación entre laboratorios, universidades y autoridades sanitarias resulta fundamental para mejorar la vigilancia de estas sustancias en Colombia.

La principal contribución de esta revisión al conocimiento actual consiste en reorganizar el problema de las NSP desde una lógica estructural, en lugar de abordar estas sustancias únicamente por sus efectos farmacológicos o por listados legales, el análisis permite identificar químicos recurrentes, núcleos reutilizados, rutas de sustitución y cuellos de botella analíticos, de manera que este enfoque conecta directamente el diseño ilícito con la capacidad de anticipación regulatoria y forense, ya que no solo describe qué sustancias han aparecido, sino que ayuda a comprender por qué surgen determinados análogos y en qué familias es más probable que aparezcan nuevas variantes (19,53), en la revisión

también se evidencia que el estudio de las NSP exige un enfoque interdisciplinario, donde la química farmacéutica aporta herramientas para comprender estructura, síntesis, relación estructura-actividad y propiedades moleculares, la toxicología permite interpretar riesgos biológicos y clínicos, la química analítica proporciona métodos para detectar y confirmar sustancias, la salud pública permite dimensionar el impacto poblacional y el derecho sanitario y penal aporta el marco regulatorio necesario para controlar la circulación de estos compuestos, de esta manera la integración de estas áreas es indispensable para responder a un fenómeno que cambia con rapidez y que no puede abordarse desde una sola disciplina.

3.1 Limitaciones de la revisión

Esta revisión presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados ya que la ventana temporal seleccionada, centrada principalmente entre 2020 y 2025, permite capturar la dinámica reciente del fenómeno, pero puede dejar por fuera estudios previos importantes para comprender la evolución histórica de algunas familias químicas. Otra limitación es la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, la revisión integra estudios analíticos, revisiones, reportes institucionales, estudios experimentales, farmacológicos y de metabolismo, lo que impide realizar comparaciones cuantitativas directas, además de que en algunas familias químicas la evidencia disponible es más limitada, especialmente en fenetilaminas, triptaminas, arilciclohexilaminas y otros grupos emergentes menos frecuentes, por último en varios estudios la disponibilidad de descriptores estructurales completos, metabolitos confirmados o datos clínicos robustos sigue siendo limitada, por lo que la relación entre estructura química y riesgo toxicológico debe interpretarse con prudencia, también debe señalarse que la revisión puede estar influida por la disponibilidad desigual de tecnología analítica entre países, las sustancias detectadas con mayor frecuencia en la literatura pueden reflejar no solo su circulación real, sino también la capacidad de ciertos laboratorios para identificarlas y publicarlas, por ello, los resultados no deben interpretarse como una medición exacta de prevalencia mundial, sino como una síntesis cualitativa de tendencias estructurales, analíticas y regulatorias reportadas en la literatura científica disponible.

3.2 Futuras líneas de investigación

Las futuras investigaciones deberían priorizar la construcción de bibliotecas espectrales abiertas y actualizadas, así como el reporte estandarizado de datos estructurales de las NSP, es recomendable que los estudios incluyan cuando sea posible, información como SMILES, masa exacta, espectros HRMS, patrones de fragmentación, datos de RMN, metabolitos marcadores, condiciones analíticas y matrices evaluadas, si esto se logra la estandarización permitiría comparar mejor los estudios y facilitar la identificación temprana de sustancias emergentes.

También se requiere fortalecer el uso de herramientas computacionales para anticipar posibles análogos, predecir metabolitos y apoyar la identificación cuando no existan estándares certificados, la química informática, el aprendizaje automático, la predicción *in silico* de metabolitos y el análisis de similitud molecular pueden contribuir a pasar de una vigilancia reactiva a una vigilancia más anticipatoria pensando 2 pasos adelante, basada en patrones estructurales y no únicamente en sustancias ya detectadas (49,69,70).

De la misma forma se recomienda ampliar los estudios sobre cannabinoides semisintéticos, nitazenos, catinonas quirales, benzodiacepinas de diseño y nuevas sustancias presentes en líquidos para vaporizadores, productos comestibles, papeles impregnados y mezclas adulteradas, estos formatos podrían representar el mayor reto especial porque combinan variabilidad de composición, riesgo de exposición involuntaria, dificultad de dosificación y problemas de identificación analítica (61,78,97–100),

y finalmente para el contexto latinoamericano y colombiano, se requieren investigaciones que fortalezcan la vigilancia local de NPS mediante cooperación entre universidades, laboratorios forenses, autoridades sanitarias, observatorios de drogas y servicios de urgencias, la generación de evidencia regional permitiría reducir la dependencia de reportes internacionales, identificar patrones propios de circulación y mejorar la respuesta frente a intoxicaciones asociadas a sustancias emergentes.

4. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática permitió identificar que las nuevas sustancias psicoactivas constituyen un fenómeno químico, toxicológico, forense y regulatorio de alta complejidad, su principal característica es la capacidad de evolucionar mediante modificaciones estructurales rápidas, frecuentes y estratégicas, estas modificaciones permiten generar compuestos con efectos psicoactivos similares o superiores a los de sustancias controladas, pero con diferencias moleculares suficientes para dificultar su detección, clasificación legal y evaluación toxicológica, por lo que se concluye que el patrón dominante en el diseño ilícito de NPS no corresponde a la creación de moléculas completamente nuevas, sino a la modificación incremental de estructuras conocidas, los productores clandestinos reutilizan núcleos moleculares previamente activos y realizan sustituciones en regiones específicas de la molécula, como anillos aromáticos, cadenas laterales, grupos amino, heterociclos o centros quirales, esta estrategia permite generar múltiples análogos dentro de una misma familia química y mantener una oferta constante de sustancias emergentes.

Las familias más relevantes identificadas en la literatura fueron los cannabinoides sintéticos, las catinonas sintéticas, los opioides sintéticos tipo nitazeno y las benzodiazepinas de diseño, se resalta que en los cannabinoides sintéticos predominan las modificaciones en núcleos indólicos e indazólicos y en cadenas laterales; en las catinonas, predominan las sustituciones del anillo aromático, del grupo amino y la aparición de isómeros; en los nitazenos, los cambios en el núcleo benzimidazólico y en sustituyentes asociados a potencia opioide y en las benzodiazepinas de diseño, las modificaciones por halogenación y variación de anillos o grupos funcionales.

Se concluye que las modificaciones estructurales de las NPS tienen una relación directa con la evasión de mecanismos de control, ya que al modificar parcialmente una molécula ya conocida, los productores pueden generar compuestos que no se encuentran incluidos en listas legales, que no aparecen en bibliotecas analíticas rutinarias o que no cuentan con estándares de referencia disponibles, por esta razón las estrategias de vigilancia deben avanzar desde un enfoque centrado en sustancias individuales hacia un enfoque basado en familias estructurales, patrones moleculares y posibles rutas de transformación.

Analíticamente la revisión confirma que la identificación de NPS requiere métodos cada vez más especializados, las técnicas convencionales pueden ser insuficientes para diferenciar análogos cercanos, isómeros o metabolitos, por ello resulta necesario integrar metodologías complementarias como LC-HRMS, GC-MS, RMN, FTIR, movilidad iónica, análisis quiral y herramientas computacionales, para que esta integración fortalezca la confiabilidad de la identificación química y mejora la capacidad de respuesta de los laboratorios forenses.

En cuanto al tema de salud pública, las NPS representan un riesgo importante porque muchas de ellas tienen perfiles farmacológicos y toxicológicos poco conocidos, el consumidor puede exponerse a sustancias más potentes o tóxicas de lo esperado, muchas veces sin conocer su composición real aumentando enormemente el riesgo de intoxicaciones graves, eventos adversos impredecibles y dificultades diagnósticas en servicios de urgencias, por esta razón la presencia de NPS en productos adulterados o presentaciones novedosas agrava aún más este problema.

Finalmente, esta revisión resalta la importancia de fortalecer la investigación en química farmacéutica aplicada al estudio de sustancias emergentes, comprendiendo las tendencias estructurales y los patrones moleculares de las NPS y así permitiendo anticipar los posibles nuevos análogos, mejorar los métodos de detección, orientar políticas regulatorias más efectivas y contribuir a la protección de la salud pública, por eso, el análisis molecular no solo tiene valor académico, sino también utilidad práctica para la vigilancia forense, sanitaria y normativa frente a un mercado ilícito en constante transformación.

5. AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mis padres, por su amor, apoyo incondicional, esfuerzo y confianza durante todo este proceso, a mis hermanos, gracias por su apoyo, comprensión y palabras de ánimo en los momentos más importantes de este camino, de igual manera, expreso mi sincero agradecimiento a mis profesores, quienes con su orientación, conocimientos y enseñanzas contribuyeron significativamente a mi formación académica y personal.

6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

El autor declara que que no ha usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

7. CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no existen conflictos de interés en relación con la realización de este estudio.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves, V. L., Gonçalves, J. L., Aguiar, J., Teixeira, H. M., & Câmara, J. S. (2020). The synthetic cannabinoids phenomenon: From structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>
2. Blanckaert, P., Cannaert, A., Van Uytvanghe, K., Hulpia, F., Deconinck, E., Van Calenbergh, S., & Stove, C. P. (2020). Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: Chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Testing and Analysis*, *12*(4), 422–430. <https://doi.org/10.1002/dta.2738>
3. Brunetti, P., Giorgetti, R., Tagliabracci, A., Huestis, M. A., & Busardò, F. P. (2021). Designer benzodiazepines: A review of toxicology and public health risks. *Pharmaceuticals*, *14*(6), 560. <https://doi.org/10.3390/ph14060560>
4. Bulska, E., Bachliński, R., Cyrański, M. K., et al. (2020). Comprehensive protocol for the identification and characterization of new psychoactive substances in the service of law enforcement agencies. *Frontiers in Chemistry*, *8*, 693. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00693>
5. Caprari, C., Ferri, E., Vandelli, M. A., Citti, C., & Cannazza, G. (2024). An emerging trend in novel psychoactive substances: Designer THC. *Journal of Cannabis Research*, *6*, 21. <https://doi.org/10.1186/s42238-024-00226-y>
6. Chiappini, S., Vaccaro, G., Mosca, A., Miuli, A., Stigliano, G., Stefanelli, G., Giovannetti, G., Carullo, R., d'Andrea, G., Di Carlo, F., Cavallotto, C., Pettorruso, M., Di Petta, G., Corkery, J. M., Guirguis, A., Stair, J. L., Martinotti, G., Fazel, S., & Schifano, F. (2024). New trends of drug abuse in custodial settings: A systematic review on the misuse of over-the-counter drugs, prescription-only medications, and new psychoactive substances. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *162*, 105691. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105691>

7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, & Europol. (2024). *EU drug market: New psychoactive substances — In-depth analysis*. European Union Drugs Agency. https://www.euda.europa.eu/publications/eu-drug-markets/new-psychoactive-substances_en
8. Fan, S. Y., Zang, C. Z., Shih, P. H., Wang, D. Y., Lee, H. H., Liu, R. H., et al. (2020). A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of 73 synthetic cathinones and related metabolites in urine. *Forensic Science International*, *315*, 110429. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110429>
9. Glatfelter, G. C., Vandeputte, M. M., Chen, L., Walther, D., Chen, H., Stove, C. P., et al. (2023). Alkoxy chain length governs the potency of 2-benzylbenzimidazole nitazene opioids associated with human overdose. *Psychopharmacology*, *240*(12), 2573–2584. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06434-7>
10. He, K. (2022). Pharmacological affinity fingerprints derived from bioactivity data for the identification of designer drugs. *Journal of Cheminformatics*, *14*, 35. <https://doi.org/10.1186/s13321-022-00607-6>
11. Jadhav, G. R., & Fasinu, P. S. (2024). Metabolic characterization of the new benzimidazole synthetic opioids: Nitazenes. *Frontiers in Pharmacology*, *15*, 1434573. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1434573>
12. Kuroпка, P., Zawadzki, M., & Szpot, P. (2023). A review of synthetic cathinones emerging in recent years. *Forensic Toxicology*, *41*, 25–46. <https://doi.org/10.1007/s11419-022-00639-5>
13. Lin, H. R., & Kuo, F. W. (2020). Determination of the R- and S-enantiomers of methylone and ethylone in seized drugs by enantioselective LC-MS/MS. *Forensic Science International*, *317*, 110528. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110528>
14. Majeed, H. A., Bos, T. S., Voeten, R. L. C., Jiskoot, W., de Jong, G. J., & Somsen, G. W. (2023). Trapped ion mobility mass spectrometry of new psychoactive substances: Isomer-specific identification of ring-substituted cathinones. *Analytica Chimica Acta*, *1264*, 341276. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.341276>
15. Miller, J. J., Yazdanpanah, M., Colantonio, D. A., Beriault, D. R., & Delaney, S. R. (2024). New psychoactive substances: A Canadian perspective on emerging trends and challenges for the clinical laboratory. *Clinical Biochemistry*, *133–134*, 110810. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2024.110810>
16. Patel, M., Manning, J. J., Finlay, D. B., et al. (2020). Signalling profiles of a structurally diverse panel of synthetic cannabinoid receptor agonists. *Biochemical Pharmacology*, *175*, 113871. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113871>
17. Santos, I. C., Maia, D., Dinis-Oliveira, R. J., & Barbosa, D. J. (2024). New psychoactive substances: Health and legal challenges. *Psychoactives*, *3*(2), 285–302. <https://doi.org/10.3390/psychoactives3020018>
18. Segawa, H., Kusakabe, K., Ishii, A., Sano, R., Watanabe, K., & Yamamoto, T. (2020). Differentiation of ring-substituted regioisomers of cathinone analogs by supercritical fluid chromatography. *Analytical Science Advances*, *1*(1), 22–33. <https://doi.org/10.1002/ansa.202000008>
19. Shafi, A., Berry, A. J., Sumnall, H., Wood, D. M., & Tracy, D. K. (2020). New psychoactive substances: A review and updates. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *10*, 2045125320967197. <https://doi.org/10.1177/2045125320967197>
20. Tettey, J. N. A., Crean, C., Rodrigues, J., et al. (2021). Recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonists in seized materials. *Forensic Science International: Synergy*, *3*, 100129. <https://doi.org/10.1016/j.fsisyn.2021.100129>
21. United Nations Office on Drugs and Crime. (2024). *Informe mundial sobre las drogas 2024*. UNODC. https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR_2024/languages/2412493S.pdf

22. Walsh, K. B., & Andersen, H. K. (2020). Molecular pharmacology of synthetic cannabinoids: Delineating CB1 receptor-mediated cell signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6115. <https://doi.org/10.3390/ijms21176115>
23. Åstrand, A., Guerrieri, D., Vikingsson, S., Kronstrand, R., & Green, H. (2020). In vitro characterization of new psychoactive substances at the μ -opioid, CB1, 5HT1A, and 5-HT2A receptors. *Forensic Science International*. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110553>
24. Baginski, S. R., Lindbom, K., Valencia Crespo, B., et al. (2025). Structure–metabolism relationships of 4-pentenyl synthetic cannabinoid receptor agonists using in vitro human hepatocyte incubations and high-resolution mass spectrometry. *Archives of Toxicology*.
25. Canaert, A., Ramírez Fernández, M. D. M., Theunissen, E. L., Ramaekers, J. G., Wille, S. M. R., & Stove, C. P. (2020). Semiquantitative activity-based detection of JWH-018 in oral fluid after vaping. *Analytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00556>
26. Casati, S., Bergamaschi, R. F., Primavera, R., et al. (2025). Identification and structural elucidation of a novel pyrrolidinophenone-based designer drug on the illicit market: α -BPVP. *Chemical Research in Toxicology*.
27. Castaing-Cordier, T., Ladroue, V., Besacier, F., et al. (2021). High-field and benchtop NMR spectroscopy for the characterization of new psychoactive substances. *Forensic Science International*. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110718>
28. Chen, R. J., Zhang, Z. H., Yang, S., et al. (2024). Synthesis, structural characterization, analytical profiling, and application to authentic samples of synthesized Phase I metabolites of the synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA. *Drug Testing and Analysis*. <https://doi.org/10.1002/dta.3769>
29. Curtis, B., Lawes, D. J., Caldicott, D., & McLeod, M. D. (2025). Identification of the novel synthetic opioid N-pyrrolidino isotonitazene at an Australian drug checking service. *Drug Testing and Analysis*.
30. Dimić, D. (2025). Emerging novel psychoactive substances (2020–2025): GC-MS approaches for separation, detection, and characterization. *Chemosensors*. <https://doi.org/10.3390/chemosensors13120426>
31. Dobšíková, K., Javorská, Ž., Paškan, M., et al. (2023). Enantioseparation and a comprehensive spectroscopic analysis of novel synthetic cathinones laterally substituted with a trifluoromethyl group. *Spectrochimica Acta Part A*. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122320>
32. Fan, S. Y., Zang, C. Z., Shih, P. H., et al. (2020). A LC-MS/MS method for determination of 73 synthetic cathinones and related metabolites in urine. *Forensic Science International*. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110429>
33. Floresta, G., Granzotto, A., Patamia, V., et al. (2025). Xylazine as an emerging new psychoactive substance; focuses on both 5-HT7 and κ -opioid receptors' molecular interactions and isosteric replacement. *Archiv der Pharmazie*. <https://doi.org/10.1002/ardp.202500041>
34. Gameli, P. S., Huestis, M. A., Balloni, A., Busardò, F. P., & Carlier, J. (2024). Metabolism and detection of designer benzodiazepines: A systematic review. *Drug Metabolism Reviews*. <https://doi.org/10.1080/03602532.2024.2401992>
35. Godoi, A. B., Zeoly, L. A., Lanaro, R., et al. (2025). Identification and structural elucidation of a new synthetic cannabinoid, MDMB-5'Br-PINACA, in seized herbal materials. *Drug Testing and Analysis*.
36. Hardwick, E. K., & Davidson, J. T. (2025). Structural characterization of nitazene analogs using electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI-MS/MS). *Drug Testing and Analysis*.
37. Hou, X., Wang, J., Zhang, Y., et al. (2024). Exploring the topic structure and abuse trends of new psychoactive substance since the 21st century from a bibliometric perspective. *Saudi Pharmaceutical Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.101991>
38. Huang, Y., Jia, W., Chen, Y., et al. (2023). A comprehensive analytical strategy based on characteristic fragments to detect synthetic cannabinoid analogs in seized products and hair samples. *Talanta*. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124830>

39. Huang, Y., Du, Y., Hua, Z., et al. (2025). A novel nontargeted screening strategy for new psychoactive substances: A case study of synthetic cannabinoids based on electron-activated dissociation HRMS and intelligent elucidation. *Analytical Chemistry*.
40. Kozell, L. B., Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., et al. (2024). Pharmacologic characterization of substituted nitazenes at μ , κ , and Δ opioid receptors suggests high potential for toxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
41. Kozell, L. B., Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., et al. (2025). Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency, selectivity for mu opioid receptors. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110512>
42. Lee, J. H., Park, O. R., Mandava, S., et al. (2020). Identification of a new M-ALPHA analog and MDMA in an illegal health product. *Forensic Science International*. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110332>
43. Luo, X., Li, Q., Huang, K., et al. (2025). In vitro metabolic profiling and structure-metabolism relationships of substituted acetyl fentanyl-type new psychoactive substances. *Archives of Toxicology*.
44. Magny, R., Lefrère, B., Roulland, E., et al. (2024). Feature-based molecular network for new psychoactive substance identification: The case of synthetic cannabinoids in a seized e-liquid and biological samples. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. <https://doi.org/10.1021/jasms.4c00178>
45. Manier, S. K., Mumber, P., Zapp, J., Eckstein, N., & Meyer, M. R. (2024). Characterization and metabolism of drug products containing the cocaine-like new psychoactive substances indatraline and troparil. *Metabolites*. <https://doi.org/10.3390/metabo14060342>
46. Mayer, A., Black, C., & Copp, B. R. (2025). Identification and characterisation of the recently detected cathinone N-cyclohexyl pentylone. *Forensic Science International*. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2025.112387>
47. Nalakath, J., Thacholil, R. P., Kadry, A., et al. (2025). LCMS detection and characterization of in vitro metabolites of isotonitazene. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*.
48. Pasin, D., Nedahl, M., Mollerup, C. B., Tortzen, C., Reitzel, L. A., & Dalsgaard, P. W. (2022). Identification of the synthetic cannabinoid-type new psychoactive substance, CH-PIACA, in seized material. *Drug Testing and Analysis*. <https://doi.org/10.1002/dta.3304>
49. Pelletier, R., Nahle, D., Sarr, M., et al. (2025). Identifying metabolites of new psychoactive substances using in silico prediction tools. *Archives of Toxicology*.
50. Popławska, M., Bednarek, E., Naumczuk, B., et al. (2022). Identification and structural characterization of three psychoactive substances, phenylpiperazines and a cocaine analogue, in collected samples. *Forensic Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s11419-021-00598-1>
51. Popławska, M., Bednarek, E., Naumczuk, B., et al. (2021). Identification and structure characterization of five synthetic opioids. *Forensic Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00544-1>
52. Rodrigues, T. B., Costa, J. L., et al. (2022). Synthetic cannabinoid receptor agonists profile in infused papers seized in Brazilian prisons. *Forensic Toxicology*.
53. Rodrigues, C. H. P., Mariotto, L. S., Mason, N. J., Fantuzzi, F., & Bruni, A. T. (2025). Towards analytical standards for new psychoactive substances: The contribution of computational chemistry and statistical methods. *Forensic Science International*.
54. Rojkiewicz, M., Kuś, P., Kusz, J., et al. (2020). Spectroscopic and crystallographic characterization of a new cathinone derivative: N-butylhexedrone. *Forensic Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00530-7>
55. Schifano, F., Napoletano, F., Arillotta, D., et al. (2020). The clinical challenges of synthetic cathinones. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bcp.14132>
56. Sim, S. B. D., Lee, H. Z. S., Ong, M. C., et al. (2024). Synthesis, characterization and differentiation of the structural isomers of valine and tert-leucine derived synthetic cannabinoids. *Drug Testing and Analysis*. <https://doi.org/10.1002/dta.3604>

57. Song, H., Wu, L., Xu, B., et al. (2025). Identification and structural elucidation of 2,6-dichloro-3-fluoroetomidate: A new psychoactive substance in e-liquids. *Forensic Science International*.
58. Spálovská, D., Maříková, T., Kohout, M., et al. (2023). Indazole-derived synthetic cannabinoids: Absolute configuration determination and structure characterization by circular dichroism and DFT calculations. *Spectrochimica Acta Part A*. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122373>
59. Taoussi, O., Berardinelli, D., Zaami, S., et al. (2024). Human metabolism of four synthetic benzimidazole opioids: Isotonitazene, metonitazene, etodesnitazene, and metodesnitazene. *Archives of Toxicology*.
60. Trinklein, T. J., Thapa, M., Lanphere, L. A., et al. (2021). Sequential injection analysis coupled to on-line benchtop proton NMR for synthetic cathinones in seized drug samples. *Talanta*. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122355>
61. Vaccaro, G., Stair, J. L., Kirton, S. B., Baker, D., & Guirguis, A. (2025). Screening and quantification of 5F-MDMB-PINACA from seized prison paper. *Drug Testing and Analysis*.
62. Vandeputte, M. M., Cannart, A., & Stove, C. P. (2020). In vitro functional characterization of a panel of non-fentanyl opioid new psychoactive substances. *Archives of Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02855-7>
63. Verbeek, J., & Brinkman, D. J. (2025). A comprehensive narrative review of protonitazene: Pharmacological characteristics, detection techniques, and toxicology. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. <https://doi.org/10.1111/bcpt.70078>
64. Walton, S., Papsun, D., Shoff, E., Ellefsen, K., & Krotulski, A. (2025). New and emerging “nitazene” analogues appearing in medicolegal death investigations. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*.
65. Wagmann, L., Manier, S. K., Felske, C., et al. (2021). Flubromazolam-derived designer benzodiazepines: Toxicokinetics and analytical toxicology of clobromazolam and bromazolam. *Journal of Analytical Toxicology*. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa161>
66. Wagmann, L., et al. (2020). Toxicokinetics and analytical toxicology of flualprazolam. *Journal of Analytical Toxicology*.
67. Williams, S. F., Stokes, R., Tang, P. L., & Blanco-Rodriguez, A. M. (2023). Detection & identification of hazardous narcotics and new psychoactive substances using FTIR. *Analytical Methods*. <https://doi.org/10.1039/D3AY00628B>
68. Xiang, J., Wen, D., Zhai, W., et al. (2024). Metabolic characterization of 25X-NBOH and 25X-NBOMe phenethylamines based on UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS in human liver microsomes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116020>
69. Xu, Y., et al. (2025). Fragmentation pathways of dihydro-metabolites of synthetic cathinones by HRMS on Orbitrap and qTOF. *International Journal of Mass Spectrometry*.
70. Yalçın, C. Ö., Yılmaz Sarıaltın, S., Raitano, G., & Benfenati, E. (2025). Comprehensive evaluation of the toxicological effects of commonly encountered synthetic cathinones using in silico methods. *Toxicology Research*. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaf012>
71. European Union Drugs Agency. (2025). *European Drug Report 2025: New psychoactive substances*. EUDA. https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/new-psychoactive-substances_ka
72. Pulver, B., Fischmann, S., Gallegos, A., & Christie, R. (2024). EMCDDA framework and practical guidance for naming cathinones. *Drug Testing and Analysis*.
73. Schwelm, H. M., Persson, M., Pulver, B., Huß, M. V., Gréen, H., & Auwärter, V. (2024). Pharmacological profile, phase I metabolism, and excretion time profile of the new synthetic cathinone 3,4-Pr-PipVP. *Drug Testing and Analysis*.
74. Fabregat-Safont, D., Barneo-Muñoz, M., Carbón, X., Hernández, F., Martínez-García, F., Ventura, M., et al. (2020). Understanding the pharmacokinetics of synthetic cathinones: Evaluation of the blood-brain barrier permeability of 13 related compounds in rats. *Addiction Biology*.

75. Armenta, S., Gil, C., Ventura, M., & Esteve-Turrillas, F. A. (2020). Unexpected identification and characterization of a cathinone precursor in the new psychoactive substance market. *Forensic Science International*.
76. Kriikku, P., & Ojanperä, I. (2024). Findings of synthetic cathinones in post-mortem toxicology. *Forensic Science International*.
77. Rojek, S., Maciów-Głąb, M., Romańczuk, A., Kula, K., Synowiec, K., & Kłys, M. (2024). New psychoactive substances: 96 cases of deaths related to their use based on forensic toxicological practice. *Forensic Science International*.
78. Richter, M. J., Wagmann, L., Kavanagh, P. V., Brandt, S. D., & Meyer, M. R. (2023). In vitro metabolic fate of the synthetic cannabinoid receptor agonists QMMSB and QMiPSB. *Drug Testing and Analysis*.
79. Aderorho, R., Lucas, S. W., & Chouinard, C. D. (2024). Separation and characterization of synthetic cannabinoid metabolite isomers using SLIM high-resolution ion mobility-tandem mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*.
80. Patel, M., Zheng, X., Akinfiresoye, L. R., Prioleau, C., Walker, T. D., Glass, M., et al. (2024). Pharmacological evaluation of new generation OXIZID synthetic cannabinoid receptor agonists. *European Journal of Pharmacology*.
81. Houston, M. L., Morgan, J., & Kelso, C. (2024). Narrative review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicities of illicit synthetic cannabinoid receptor agonists. *Current Drug Metabolism*.
82. Ryalls, B., Patel, M., Sparkes, E., Banister, S. D., Finlay, D. B., & Glass, M. (2024). Investigating selectivity and bias for G protein subtypes and β -arrestins by synthetic cannabinoid receptor agonists at the cannabinoid CB1 receptor. *Biochemical Pharmacology*.
83. Hindson, S. A., Andrews, R. C., Danson, M. J., van der Kamp, M. W., Manley, A. E., Sutcliffe, O. B., et al. (2023). Synthetic cannabinoid receptor agonists are monoamine oxidase-A selective inhibitors. *FEBS Journal*.
84. Azuma, Y., Doi, T., Asada, A., Tanaka, M., & Tagami, T. (2024). Structure determination of a synthetic cannabinoid CUMYL-THPINACA metabolite with differentiation between hydroxyl positions of the cumyl moiety. *Drug Testing and Analysis*.
85. Baginski, S. R., Rautio, T., Nisbet, L. A., Lindbom, K., Wu, X., Dahlén, J., et al. (2023). The metabolic profile of the synthetic cannabinoid receptor agonist ADB-HEXINACA using human hepatocytes and LC-QTOF-MS. *Journal of Analytical Toxicology*.
86. Timmerman, A., Balcaen, M., Coopman, V., Degreef, M., Pottie, E., & Stove, C. P. (2024). Activity-based detection of synthetic cannabinoid receptor agonists in plant materials. *Harm Reduction Journal*.
87. Xu, L., Yan, H., Tang, Y., Liu, Y., Xiang, P., & Hang, T. (2024). In vitro and in vivo metabolic study of three new psychoactive β -keto-arylcylohexylamines. *Journal of Analytical Toxicology*.
88. Trinklein, T. J., Thapa, M., Lanphere, L. A., Wilcoxon, K. M., Dorman, F. L., & Holland, L. A. (2021). Sequential injection analysis coupled to online benchtop proton NMR for synthetic cathinones in seized drug samples. *Talanta*.
89. Dobšíková, K., Javorská, Ž., Paškan, M., et al. (2023). Enantioseparation and comprehensive spectroscopic analysis of novel synthetic cathinones laterally substituted with a trifluoromethyl group. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*.
90. La Maida, N., Di Trana, A., Giorgetti, R., Tagliabracchi, A., Huestis, M. A., & Busardò, F. P. (2021). A review of synthetic cathinone-related fatalities from 2017 to 2020. *Therapeutic Drug Monitoring*.
91. Floresta, G., Granzotto, A., Patamia, V., et al. (2025). Xylazine as an emerging new psychoactive substance: Molecular interactions and toxicological implications. *Archiv der Pharmazie*.
92. Nalakath, J., Thacholil, R. P., Kadry, A., et al. (2025). LC-MS detection and characterization of in vitro metabolites of isotonitazene. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*.
93. Hardwick, E. K., & Davidson, J. T. (2025). Structural characterization of nitazene analogs using electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*.

94. Kozell, L. B., Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., et al. (2025). Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency and selectivity for mu opioid receptors. *Neuropharmacology*.
95. Yen, Y. T., Chen, Y. C., Lee, J. F., et al. (2022). Identification of a novel norketamine precursor from seized powders. *Forensic Science International*.
96. Williams, S. F., Stokes, R., Tang, P. L., & Blanco-Rodriguez, A. M. (2023). Detection and identification of hazardous narcotics and new psychoactive substances using FTIR. *Analytical Methods*.
97. Verbeek, J., & Brinkman, D. J. (2025). *A comprehensive narrative review of protonitazene: Pharmacological characteristics, detection techniques, and toxicology*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.
98. Walton, S., Papsun, D., Shoff, E., Ellefsen, K., & Krotulski, A. (2025). *New and emerging nitazene analogues appearing in medicolegal death investigations*. American Journal of Forensic Medicine and Pathology.
99. Nalakath, J., Thacholil, R. P., Kadry, A., et al. (2025). *LC-MS detection and characterization of in vitro metabolites of isotonitazene*. Rapid Communications in Mass Spectrometry.
100. Hardwick, E. K., & Davidson, J. T. (2025). *Structural characterization of nitazene analogs using electrospray ionization tandem mass spectrometry*. Drug Testing and Analysis.
101. Kozell, L. B., Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., et al. (2024). *Pharmacologic characterization of substituted nitazenes at μ , κ and δ opioid receptors suggests high potential for toxicity*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.
102. Kozell, L. B., Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., et al. (2025). *Pharmacology of newly identified nitazene variants reveals structural determinants of affinity, potency and selectivity for mu opioid receptors*. Neuropharmacology.
103. Popławska, M., Bednarek, E., Naumczuk, B., et al. (2021). *Identification and structure characterization of five synthetic opioids*. Forensic Toxicology.
104. Popławska, M., Bednarek, E., Naumczuk, B., et al. (2022). *Identification and structural characterization of three psychoactive substances, phenylpiperazines and a cocaine analogue, in collected samples*. Forensic Toxicology.
105. Lee, J. H., Park, O. R., Mandava, S., Park, J., Kim, E., & Kim, J. (2020). *Identification of a new M-ALPHA analog and MDMA in an illegal health product*. Forensic Science International.
106. Manier, S. K., Mumber, P., Zapp, J., Eckstein, N., & Meyer, M. R. (2024). *Characterization and metabolism of drug products containing the cocaine-like new psychoactive substances indatraline and troparil*. Metabolites.