Desafíos analíticos y avances recientes en el análisis toxicológico de cannabinoides sintéticos en el contexto forense: Una revisión sistemática.

Autor
Maria Jose Ramos Scarpetta

Trabajo de grado presentado para optar al título de:
Químico farmacéutico

Director
Yhors Alexander Ciro Monsalve

Grupo de Investigación en Química y Biotecnología – QUIBIO

Línea de Investigación: Desarrollos tecnológicos y biotecnológicos

Facultad de ciencias básicas
Programa de química farmacéutica
Universidad Santiago de Cali Santiago de Cali - Colombia
2026

IMPACTOS

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

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Sugerencia en optimización de procesos de análisis y disminución de costos al establecer técnicas más costo-efectivas presentando algunas como LC-MS/MS.	Laboratorios forenses enfocados en la toxicología en sistema de salud pública.
Responsabilidad social	Aporta al bienestar y salud de la comunidad al brindar información sobre el control y detección de nuevas sustancias psicoactivas (NSP)	Autoridades y comunidad en general, junto a la población con peligro de consumo.
Científico	Esta revisión sistemática de literatura actualizada dentro de los 5 años (2020-2025) para análisis toxicológicos de SC por medio de métodos analíticos.	Comunidad científica, como investigadores en ramas como la toxicología y farmacología en las disciplinas forenses.
Indicadores de Gestión	Revisión de análisis toxicológicos destacando el desempeño de diversas metodologías analíticas para el cribado de SC con los avances más representativos con la debida confiabilidad, exactitud y precisión.	Evaluadores o auditores de entidades regulatorias, laboratorios de análisis.
Tecnológico	Identificación de requerimientos técnicos pertinentes para la creación y actualización de bibliotecas analíticas empleadas en técnicas de espectrometría para la identificación de masas de nuevos cannabinoides sintéticos.	Laboratorios forenses que desarrollen o busquen implementar la información de estas NPS.
Técnico	Recopilación de técnicas analíticas avanzadas como la GC-MS, LC-MS/MS o RMN con sus respectivos límites de detección y parámetros analíticos.	Laboratorios enfocados en toxicología forense y analistas químicos.
Ambiental	Integración y fomentación del uso racional de solventes tóxicos y reactivos químicos, para así tener técnicas con menor producción de residuos químicos.	Laboratorios con búsqueda de implementar técnicas y cuidar el medio ambiente.
Social	Contribución en el conocimiento para el fortalecimiento del control del consumo de SC y tener una respuesta más efectiva ante posibles intoxicaciones por NSP emergentes.	Comunidad y sistema de salud pública.
Cultural	Apropiación social del conocimiento científico por el fomento de la divulgación académica, que acompañada de la investigación permite una actualización constante sobre los riesgos asociados a los cannabinoides sintéticos.	Estudiantes, comunidad universitaria.

*Incluir los productos obtenidos derivados de la investigación como: apropiación social del conocimiento, generación de nuevo conocimiento, entre otros.

DESAFÍOS ANALÍTICOS Y AVANCES RECIENTES EN EL ANÁLISIS TOXICOLÓGICO DE CANNABINOIDES SINTÉTICOS EN EL CONTEXTO FORENSE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Maria Jose Ramos Scarpetta[1] (maria.ramos08@usc.edu.co)

[1]Grupo de Investigación en Química y Biotecnología, Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

A nivel mundial se ha presentado un incremento en el consumo de unas nuevas sustancias psicoactivas (NSP), como son los cannabinoides sintéticos (SC), una familia de compuestos creados con la intención de generar efectos similares a los componentes presentes en la *Cannabis*, además de evitar las regulaciones existentes en este tipo de sustancias, por ello se ha observado un incremento de estas sustancias que han sido un problema de salud pública al ser causas de muchas muertes por su mayor toxicidad, dicho esto, este artículo de revisión tiene la intención de recopilar por medio del protocolo prisma, artículos que resalten avances en los análisis toxicológicos actuales en las ciencias forenses, encontrando así desde un enfoque analítico métodos y técnicas principalmente cromatográficas (LC y GC) acopladas a diferentes sistemas de detección; dentro de las que se destacan la LC-MS/MS, DART-MS y LC-QTOF-MS, buscando analizar su principales ventajas, sensibilidad, limitaciones frente al análisis de este tipo de sustancias psicoactivas.

Palabras clave: *Análisis; Cannabinoide; psicoactivas; sintéticos; toxicidad.*

ANALYTICAL CHALLENGES AND RECENT ADVANCES IN TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF SYNTHETIC CANNABINOIDS IN THE FORENSIC CONTEXT: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Worldwide there has been an increase in the use of new psychoactive substances (NSPs), such as synthetic cannabinoids (SC), a family of compounds created with the intention of generating effects similar to those found in cannabis. in addition to avoiding the existing regulations on this type of substances, an increase in these substances has been observed which have been a public health problem as they cause many deaths due to their increased toxicity, That said, this review article intends to compile by means of the prism protocol, articles highlighting advances in current toxicological analyses in forensic sciences, thus finding methods and techniques mainly chromatographic (LC and GC) from an analytical approach coupled to different detection systems; among which are the LC-MS/MS, DART-MS and LC-QTOF-MS, seeking to analyze their main advantages, sensitivity, limitations against the analysis of this type of psychoactive substances.

Keywords: *Analysis; Cannabinoid; psychoactive; synthetic; toxicity.*

HIGHLIGHTS

- Se encontraron estudios para la identificación de cannabinoides sintéticos modernos como DART-MS y LC-QTOF-MS
- También hallazgos de muchos metabolitos, llamados marcadores urinarios como ADB-4en-PINACA, entre otros.

- Además de hallazgos de metodologías implicadas en el control de los SC in situ, como centros penitenciarios y objetos incautados en control aeroportuario.

1. INTRODUCCIÓN

En todo el mundo se evidencia un aumento en el consumo de drogas, que conlleva al abuso de estas sustancias, por ello se da la creación de una variante de narcóticos, llamadas las nuevas sustancias psicoactivas (NSP). Estos son compuestos fabricados con la intención de imitar los efectos de las drogas tradicionales, pero cuentan con clasificaciones diferentes por su estructura química y efectos farmacológicos, por consiguiente pueden evitar las restricciones legales existentes (Ricci et al., 2025). Desde organizaciones como las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC) especifican que las NSP, como sustancias de abuso en sus diferentes preparaciones al ser comercializadas como "legales" no son completamente fiscalizadas, demostrando ser una amenaza para la salud y seguridad pública, ya que estas sustancias sintéticas en comparación con otras drogas como el cannabis o la cocaína han sido asociado a una mayor toxicidad aguda, además de ser poco seguras y conllevar hasta riesgos psiquiátrico (Mosca et al., 2025).

Entre las NSP destacan los cannabinoides sintéticos (SC), que representan el 31 % de este mercado y de las que se han identificado alrededor de 380 sustancias. Son conocidas como sintéticas dado que se diseñan para imitar estructuralmente los componentes psicoactivos provenientes de la *Cannabis,* siendo el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) el más representativo; en la mayoría de los casos sus estructuras se presenta un núcleo, un enlazador, un grupo secundario (Con cadenas carbonadas de entre 20 a 26 átomos aunque puede variar), además de una cola o cadena lateral donde se pueden encontrar de 4 a 9 enlaces saturados entre ellos, generando compuestos lipofílicos y no polares, pero que por la configuración de sus enlaces permiten cierta vaporización que permite ser fumados, facilitando su inhalación o insuflación (Pita et al., 2026). Estos derivados sintéticos tienen una mayor potencia al ser agonistas completos de los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide (González & Díez, 2024).

Con lo anterior, la organización mundial de la salud (OMS) ha informado que el consumo de cannabis impacta nocivamente a nivel del sistema cardiovascular, además se ha registrado que variaciones de estos cannabinoides sintéticos al ser más tóxicos generan hipertensión, taquicardia, alucinaciones, agitación y convulsiones, de ahí que la variabilidad de estos psicoactivos lleven a una incidencia mayor de muerte y fatalidad (Bukke et al., 2021).

En cuanto a su historia, los SC se sintetizan desde 1970 donde en un laboratorio farmacéutico se estudiaba el sistema endocannabinoide para el tratamiento del cáncer, pero todo esto desde un fin investigativo que buscaba comprender el impacto de estas sustancias a nivel fisiológico como mecanismo de regulación de muchas enfermedades, promoviendo el registro de 450 compuestos producidos en los últimos 20 años (Alves et al., 2020),

Ya el uso de los cannabinoides sintéticos en el mercado recreativo data alrededor del año 2000, donde se da un crecimiento exponencial en su compra, motivo que llevó a respectivas autoridades como la Administración de Control de Drogas (DEA) a aplicar leyes que planteaban una disminución del consumo, pero los resultados fueron contraproducentes al mostrar que cada vez se comercializaban nuevas moléculas que no eran detectables con pruebas estándares.

En países como Estados Unidos el tema de la legalización del *cannabis* en sus usos medicinales como recreativos han mostrado un aumento en la disponibilidad de productos derivados de este como chocolates, gomitas u otros caramelos atractivos principalmente a un público más joven (Bukke et al., 2021), aunque se han encontrado en otras formas como lo son mezclas de hierbas o productos en polvos que son roseados, pero de igual manera se presentan como píldoras o formulaciones liquidas en aerosol (Pita et al., 2026).

Para el año del 2008, en países como Alemania se detectó por primera vez un cannabinoide sintético bajo el nombre de JWH-018, el cual ha persistido, este junto a muchos otros han sido fiscalizados a nivel mundial (Tettey et al., 2021).

Cuando su ingesta es por la vaporización o directamente al ser fumadas, pueden llegar rápidamente de los pulmones al cerebro, así que su presencia en la sangre también se da en poco tiempo, resultando posible el análisis de los SC en muestras biológicas como cabello, orina, entre otros fluidos que permiten determinar las concentraciones de los metabolitos de los SC o ya sea su estructura no modificada para el reconocimiento de un dispendio lícito o ilícito por medio de ensayos toxicológicos, para ello es importante elegir las matrices adecuadas, ya que cada uno de estos bioespecímenes brindan información del tiempo o la extensión de cómo fue su consumo (Antunes et al., 2023). En consecuencia, la preparación de muestras es un paso importante, cuando se tiene una homogeneidad ya sea por extracciones en diversas fases (líquidas o sólidas) se tiende a generar una alta recuperación del analito de interés, aunque puede llegar a ser tediosa, surgiendo métodos modernos como la micro extracción que al utilizar menos solventes y muestra, es rápida y viable (Antunes et al., 2023).

Hoy en día para estos analitos, desde las directrices internacionales las investigaciones forenses emplean para la identificación métodos o técnicas que según su nivel según el Grupo Científico de Trabajo para el Análisis de Drogas Incautadas (SWGDRUG por sus siglas en inglés) permiten un reconocimiento estructural cuando son de categoría A como la espectroscopia, una categoría B para la caracterización química o física por medio de cromatografía, mientras que para obtener una información más general está la categoría C donde pruebas colorimétricas puede dar una idea orientativa (Melo et al., 2025). De ello surge que la UNODC para productos incautados desarrolle su manual de análisis donde la cromatografía de capa fina es importante para análisis cualitativos, mientras que técnicas más sofisticadas como las categoría A acopladas a otros sistemas como la espectroscopía infrarroja o espectrometría de masas pueden cuantificar muestras líquidas o sólida según la investigación (Tettey et al., 2021).

Esta revisión sistemática tiene como objetivo mostrar los principales avances que se tienen hasta este momento para llegar a analizar desde un punto toxicológico muestras con presencia de cannabinoides sintéticos en contextos forenses, además de identificar los principales desafíos en estos análisis desde un punto analítico y su viabilidad.

2. METODOLOGÍA

Para la construcción de esta revisión sistemática tipo monografía, se compiló, analizó y sintetizó la información científica existente sobre los análisis toxicológicos para cannabinoides sintéticos en materiales incautados y en algunas muestras biológicas, para responder la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los principales avances y desafíos que se tienen en la actualidad sobre las metodologías utilizadas para la identificación y cuantificación de los cannabinoides sintéticos en el contexto forense?

2.1. Búsqueda bibliográfica.

Se emplearon bases de datos bibliográficas como Sciencie Direct, Pubmed y mdpi, que son una fuente confiable dentro de la información científica, también se empleó como gestor bibliográfico Mendeley.

Para el proceso de investigación es necesario el uso de conectores u operadores Booleanos, estos nexos lógicos permiten combinar conjuntos para crear lo que sería la unión, intersección o exclusión. Estos tres operadores, son un criterio estratégico en la indagación al ser importantes para incluir o excluir la información, donde “AND” representa la intersección, tiene la capacidad de agrupar las referencias en las cuales se tienen términos enlazados, limitando la lista al aislar, especificando y recuperando cuando dos documentos contienen términos simultáneos o individuales; para “OR” este es de unión al reunir al menos uno de los términos búsqueda, genera una ampliación al asociar algún elemento de los dos conjuntos, ya para el “NOT” cumple la función de excluir información que se relacione con el término que se encuentre a la derecha de este conector (Díaz, 2009).

Con lo anterior, es posible estructurar las diversas combinaciones de búsqueda ajustadas para usarse en las bases de datos, teniendo en cuenta que estas son utilizadas en inglés como español, permitiendo la construcción de la Tabla 1 donde se encuentran los ejemplos de comandos asociados que permiten cubrir los temas en los que se enfoca esta monografía:

Tabla 1. Comandos de búsqueda para las bases de datos.

Comando de búsqueda	Idioma
Toxicological analysis AND synthetic cannabinoids in biological samples NOT saliva	Inglés
Analytical challenges AND toxicological analyzes of synthetic cannabinoids	Inglés
Analytical challenges AND synthetic cannabinoids	Inglés
Detection of synthetic cannabinoids AND urine NOT saliva	Inglés
Detection of synthetic cannabinoids AND blood	Inglés
Toxicological analysis of synthetic cannabinoids AND analytical methods	Inglés
toxicological analysis of synthetic cannabinoids AND chromatography OR spectroscopy	Inglés
Análisis toxicológico AND cannabinoides sintéticos en muestras biológicas NOT saliva	Español
Desafíos analíticos AND análisis toxicológicos de cannabinoides sintéticos	Español
Desafíos analíticos AND cannabinoides sintéticos	Español
Avances recientes AND cannabinoides sintéticos	Español
Detección de cannabinoides sintéticos AND orina NOT saliva	Español
Detección de cannabinoides sintéticos AND sangre	Español
Análisis toxicológico de cannabinoides sintéticos AND métodos analíticos	Español
Análisis toxicológico de cannabinoides sintéticos AND cromatografía OR espectroscopia	Español

Nota. *Elaboración propia*

2.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Con la intención de empezar a filtrar los artículos encontrados y así obtener relevancia, pertinencia, al mismo tiempo que la calidad metodológica en los estudios incluidos en esta revisión sistemática, toma importancia la selección y depuración de la información por medio de los criterios de inclusión y exclusión, que permiten fundamentar lo encontrado hacia lo que serían los avances en los análisis toxicológicos de cannabinoides sintéticos en diferentes muestras, además de los posibles desafíos y limitaciones que esto implica.

En cuanto a los criterios de inclusión, se considera que los artículos de investigación presenten que frente a:

- **Año de publicación:** Se buscaron que los artículos utilizados se encuentren entre el 2020 hasta el 2025, cumpliendo una antigüedad de hasta 5 años.
- **Idioma:** Se aceptaron artículos en inglés como en español.
- **Disponibilidad de texto completo o abierto al público:** Con la intención de que la información sea de libre acceso se buscaron artículos, los cuales en las bases de datos pueda encontrarse toda la información de los hallazgos por parte de los autores
- **Tipo de muestras biológicas e incautadas:** En este se tiene en cuenta que se hayan analizados muestras de orina y sangre en el caso de muestras biológicas, mientras que en las incautadas se centra en artículos que analicen mezclas de hierbas y líquidos de solución inhalables o algunos alimentos.
- **Enfoque analítico y técnico:** Donde los artículos contengan información sobre técnicas analíticas en los análisis toxicológicos de los compuestos.
- **Fuentes confiables:** Que sean extraídos de las bases de datos ya establecidas, al contar con información fiable y reconocimiento dentro de la academia.

Para los de exclusión se tiene que los artículos según el criterio:

- **Año de publicación:** Se descartaron documentación con mayor antigüedad de los 5 años, siendo artículos antes del 2020.

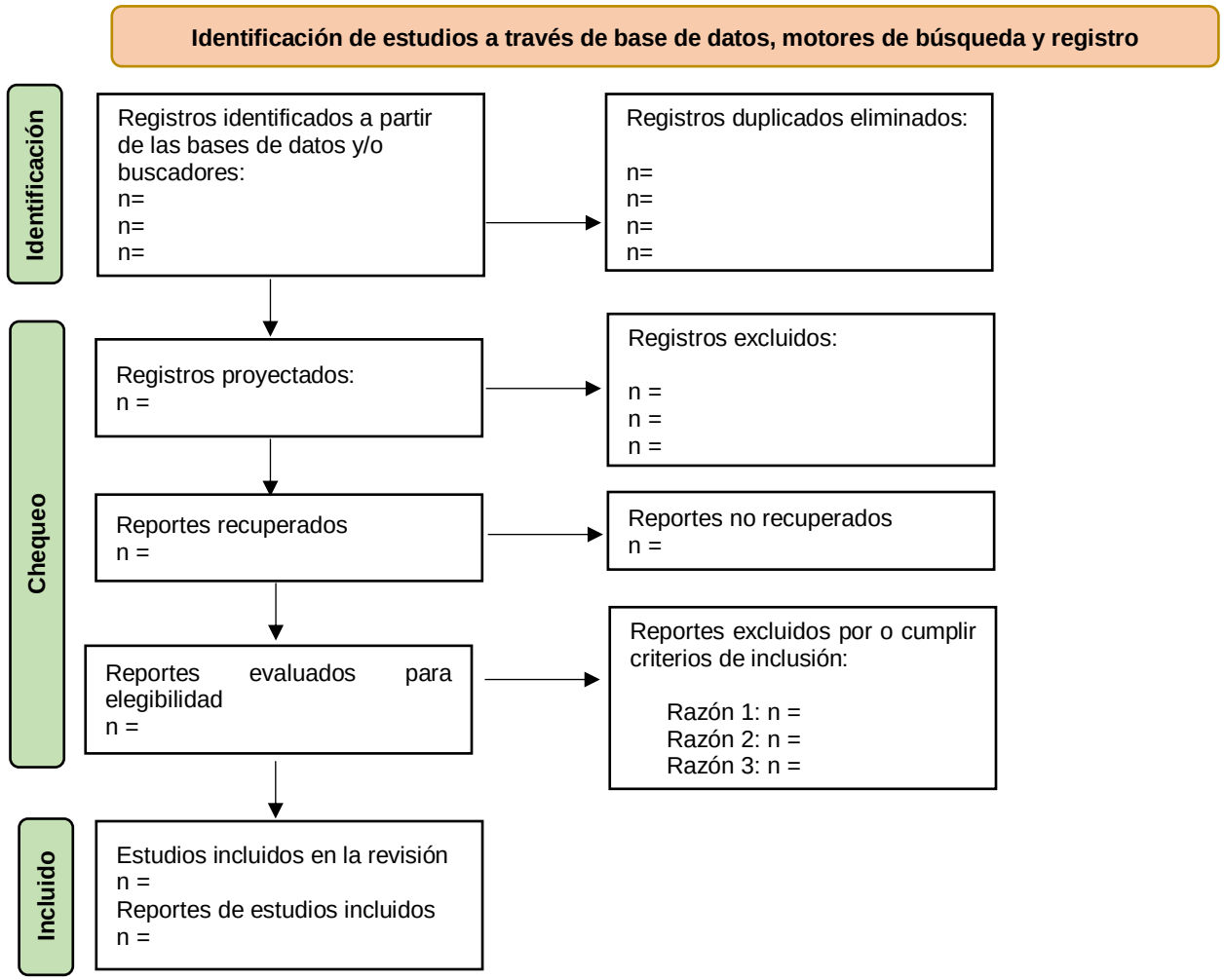
- **Idioma:** Artículos con escritos en lenguajes diferentes al inglés y español.
- **Tipo de muestra:** Son excluidos los artículos que tengan muestras biológicas como la saliva o el cabello, mientras que en las incautadas son otras como resinas, entre otras.
- **Enfoque distinto a los objetivos:** artículos los cuales no permitan el cumplimiento de los objetivos planteados y no hablen sobre los análisis toxicológicos.
- También se descarta información proveniente de otras monografías o texto tipo revisión.

2.3. Extracción de análisis de datos.

Para garantizar la transparencia y la rigurosidad metodológica en esta revisión sistemática, se siguieron las directrices del protocolo PRISMA; dicha guía es un instrumento que permite identificar, seleccionar y sintetizar la información presente en la literatura científica, por medio de elementos/ítems que hacen parte del proceso de revisión, logrando que el desarrollo de comprobación sea claro y reproducible (Page et al., 2021).

Con ello, es necesario estructurar un diagrama con la identificación donde se seleccionan los artículos científicos extraídos de las bases de datos con ayuda de los motores de búsqueda, para el chequeo se hace una proyección por los títulos de artículos y la inclusión son según los criterios de inclusión, al igual que los de exclusión previamente definidos, de ahí sale la Figura 1.

Figura 1
Diagrama de flujo PRISMA.



Nota. *Elaboración propia*

Finalmente, los artículos pasan a una matriz elaborada en Excel, donde se da una organización de la información extraída y compararla desde un punto estructurado con ciertas variables como:

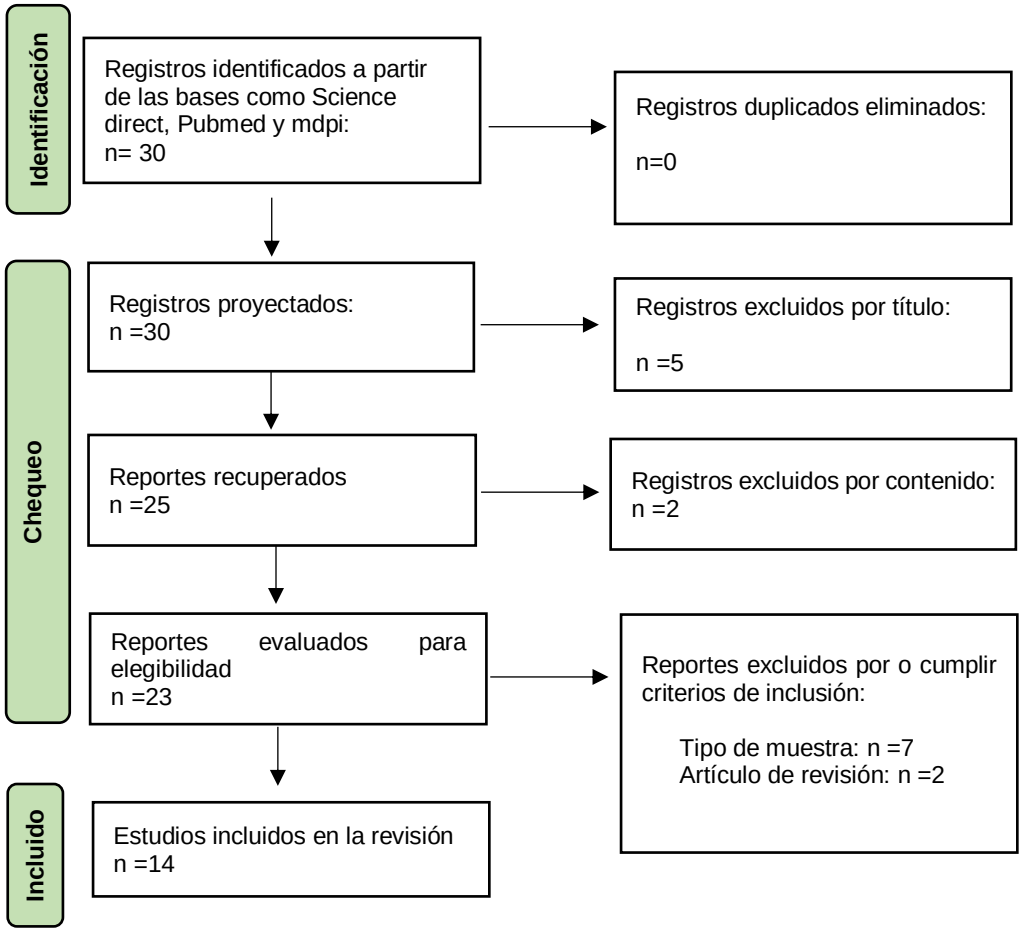
- Títulos, cita autor(es), año.
- Idioma
- Tipo de estudio
- Tipo de cannabinoide/s sintético
- Muestra
- Técnica analítica usada
- Parámetros analíticos
- Resultados

Dicha matriz dentro en esta revisión será estructurada de tal forma donde dentro del desarrollo se distribuirá la información de los artículos utilizados en varias tablas, siendo así la Tabla 2, 3 y 4 de elaboración propia.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Para la presente revisión sistemática se incluyeron un total de 14 artículos científicos, seleccionados mediante el modelo PRISMA adaptado en la Figura 2, en estos se abordaron según lo planteado en la metodología, obteniendo así:

Figura 2
Desarrollo de PRISMA para la elección de artículos.



Nota. *Elaboración propia*

Antes es importante presentar los artículos encontrados referentes a los cannabinoides sintéticos bajo diferentes matrices, donde en este caso se encuentran 14 investigaciones de las cuales se refieren desde materiales incautados como material vegetal, cigarrillos eléctricos u otros elementos, hasta hallazgos de los SC en muestras biológicas como sangre, entre otras, con ello se puede dar la construcción de la Tabla 2, que tiene en cuenta a los autores, sus títulos bajo el cual se presentan, junto con su identificador único (Doi), seguido del idioma y tipo de estudio realizado.

Tabla 2. Información general de los artículos empleados.

Autores	Titulo	Doi	Idioma	Tipo de estudio
Emmanouil D. Tsochatzis, Alberto Lopes, Margaret V. Holland, Fabiano Reniero, Giovanni Palmieri, Claude Guillou.	Identification and Analytical Characterization of a Novel Synthetic Cannabinoid-Type Substance in Herbal Material in Europe.	https://doi.org/10.3390/molecules26040793	Inglés	Investigación experimental
Mia Jane Abbott, Jodie Dunnett, John Wheeler, Alison Davidson.	The identification of synthetic cannabinoids in English prisons.	https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2023.111613	Inglés	Investigación experimental
Gyles E. Cozier, Rachael C. Andrews, Anca Frinculescu, Ranjeet Kumar, Benedict May, Tom Tooth, Peter Collins, Andrew Costello, Tom S. F. Haines, Tom P. Freeman, Ian S. Blagbrough, Jennifer Scott, Trevor Shine, Oliver B. Sutcliffe, Stephen M. Husbands, Jonathan Leach, Richard W. Bowman, Christopher R. Pudney.	Instant Detection of Synthetic Cannabinoids on Physical Matrices, Implemented on a Low-Cost, Ultraportable Device.	https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c01844	Inglés	Investigación experimental
Anaam Ameen, Kelly Brown, Lynn Dennany.	Can synthetic cannabinoids be reliably screened with electrochemistry? An assessment of the ability to screen for synthetic cannabinoids STS-135 and BB-22 within a single sample matrix.	https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116141	Inglés	Investigación experimental
Jenna Covey, Alex Maggitti, William Fatigante, Francois Espourteille, Holly Lombardo, Terry Bates.	Rapid quantitative screening of 15 synthetic cannabinoids in urine using direct analysis in real time tandem mass spectrometry: Screening method validation and cross-correlation study with liquid chromatography tandem mass spectrometry.	https://doi.org/10.1016/j.greeac.2025.100254	Inglés	Investigación experimental
Aslı Atasoy, Nebile Daglioglu, İsmail Ethem Gören, Alperay Girisbay, Rukiye Aslan, Serap Annette Akgur.	Determination of synthetic cannabinoids in randomly urine samples collected from probationers in Turkey.	https://doi.proxyusc.elogim.com/10.1016/j.forsciint.2021.110752	Inglés	Investigación experimental
Ching Yee Fong, Hooi Yan Moy.	Detection of ADB-4en-PINACA metabolite in the authentic urine samples.	https://doi.org/10.1016/j.etdah.2024.100146	Inglés	Investigación experimental

María Mata-Pesquera, David Fabregat-Safont, Juan V. Sancho a, María Ibáñez.	Exploiting the triple quadrupole mass analyzer for the open detection and tentative identification of synthetic cannabinoid receptor agonists based on common fragmentation pathways.	https://doi.org/10.1016/j.aca.2024.343226	Inglés	Investigación experimental
André Luis Fabris, Aline Franco Martins, Jose Luiz Costa, Mauricio Yonamine.	A new application of the switchable hydrophilicity solvent-based homogenous liquid–liquid microextraction to analyze synthetic cannabinoids in plasma by LC-MS/MS.	https://doi.proxyusc.elogim.com/10.1016/j.jpba.2023.115588	Inglés	Investigación experimental
Alex J Krotulski, Amanda L A Mohr, Barry K Logan.	Emerging Synthetic Cannabinoids: Development and Validation of a Novel Liquid Chromatography Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry Assay for Real-Time Detection.	https://doi.org/10.1093/jat/bkz084	Inglés	Investigación experimental
Szabolcs Dvorácskó, Tímea Körmöczi, Éva Sija, Balázs Bende, Roland Weiczner, Tibor Varga, István Ilisz, László Institóris, Éva M. Kereszty, Csaba Tömböly, Róbert Berkecz.	Focusing on the 5F-MDMB-PICA, 4F-MDMB-BICA synthetic cannabinoids and their primary metabolites in analytical and pharmacological aspects.	https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116548	Inglés	Investigación experimental
Hyeyoung Choi, Suncheun Kim, Hyejin Jang, Hyung Joo Kim, Sanggil Choe.	Identification of a novel Bromo indazole synthetic cannabinoid analogue in seized e-cigarette liquid: ADB-BRINACA.	https://doi.proxyusc.elogim.com/10.1016/j.forsciint.2022.111385	Inglés	Investigación experimental
Tímea Körmöczi, Éva Sija, László Institóris, Éva M Kereszty, István Ilisz, Róbert Berkecz.	Analytical Methodologies for the Characterization and Analysis of the Parent Compound and Phase I Metabolites of 4F-MDMB-BICA in Human Microsome, Urine and Blood Samples.	https://doi.org/10.1093/jat/bkab004	Inglés	Investigación experimental
Yan Shi, Mengxi Liu, Xiangjun Li, Niusheng Xu, Shuai Yuan, Zhiguo Yu, Ping Xiang, Hejian Wu.	Simultaneous screening of 239 synthetic cannabinoids and metabolites in blood and urine samples using liquid chromatography–high resolution mass spectrometry.	https://doi.proxyusc.elogim.com/10.1016/j.chroma.2021.462743	Inglés	Investigación experimental

Nota. *Elaboración propia*

Con respecto a los hallazgos sobre los análisis desde un punto analítico con respecto a los avances y posibles desafíos, se encuentra en la literatura científica tanto en muestras incautados como especímenes biológicos información, que se presenta un la Tabla 3 y 4, donde se tiene en cuenta métodos o técnicas usadas, cannabinoides sintéticos (SC) identificados, además de sus parámetros y resultados, teniendo que:

Muestras incautadas u otros:

Tabla 3. Matriz de artículos centrados en materiales incautados y otros elementos.

Cita autores, año.	Muestra	Tipo de SC	Técnica usada	Parámetros analíticos	Resultados
(Tsochatzis et al., 2021)	Mezclas herbales	2F-QMPSB y 2F-MPSBA.	RMN, HR-MS/MS y UHPLC-qTOF-MS.	• GC-MS – Detector de masas con trampa de iones (GC-IT-MS). – Cuadrupolo MSD 5975C. – Columna: DB5-MS. – Gas portador: Helio (1 ml/min). – Temperatura: 290-300 °C. – 27 min de ejecución. – *m*/*z* de 40 a 450 eV. • RMN – Criosonda: ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N y ^{19}F. – Disolvente: DMSO-d_6 y $CDCl_3$. – Frecuencia: 600,13 MHz. • UHPLC-q TOF-MS – Nitrógeno como secante y nebulizador. – *m*/*z* de 100 a 1600. – Energía: 5 y 60 eV. – Columna: BEH C18. – Fase móvil: agua y metanol, ambos con ácido fórmico al 0,1 %. • HR-MS/MS – extractos de $CDCl3_{se}$, junto a acetonitrilo 1:5 y 1:1, siendo infusión directa.	Cromatografía gaseosa (GC-MS) se identificaron dos picos uno correspondiente a 2F-QMPSB y su precursor llamado ácido 4-metil-3-(4,4-difluoro-1-piperidinilsulfonil) benzoico (2F-MPSBA), la resonancia nuclear (RMN) donde los espectros de RMN $^{de\ 1H}$ también demostraban la presencia de los dos picos y espectroscopia de masas tándem de alta resolución (HR-MS/MS) combinada con cromatografía UHPLC genero la separación de los componentes para tener luego su fragmentaciones, con lo cual se tienen que en su forma ácida se hallan los picos que caracterizan a 2F-QMPSB, además de también tener otros fragmentos asociados a sus rutas de síntesis.
(Abbott et al., 2023)	Correo: carta/tarjeta	MDMB-PICA, 5F-MDMB-PICA, MMB-4en-PICA, 4F-MDMB-BUTINACA y MDMB-4en-PINACA.	GC-MS, LC-MS y RMN.	• GC-MS – Columna: Supelco SLB-5 MS. – Gas portador: Helio (1,5 ml/min). – Temperatura: 300 °C x 10 min. – Energía ionización: 70 eV – *m*/*z* de 40-500 eV. • LC-MS: de tiempo de vuelo cuadrupolo-espectrometría de masas. – Columna: Agilent Zorbax Extend-C18. – Disolventes: formiato de amonio + 0,1 % de ácido fórmico.	las cartas o tarjetas eran abiertas, las sospechosas eran frotadas sobre una trampa de teflón para llevarlo a ser desorbidas, si el tiempo de vuelo se encontraba en los rangos definidos según el posible cannabinoide sintéticos, se disparaba una alarma y se incautaban, aunque también era importante cuando se prolongaba hasta 10 ms; para la investigación unas 47 muestras positivas se investigaron más haciendo uso de

				– *m*/*z* de 40-1000 eV. • RMN – Sonda liquida directa 5 mm. – Temperaturas: 45°, 90° y 135° DEPT.	GC-MS donde esta técnica en primera instancia permite determinar las posibles sustancias, mientras la cromatografía liquida acoplada a masas (LC-MS) al generar la separación se llegaba a datos más precisos para comparar la información sobre la masa exacta, en todos los casos se terminaba con RMN llegando a la elucidación estructural, con ello se reconocían 8 muestras positivas con SC como MDMB-PICA, 5F-MDMB-PICA, MMB-4en-PICA, 4F-MDMB-BUTINACA y MDMB-4en-PINACA.
(Cozier et al., 2023)	Papel, tela o material herbal	MDMB-4en PINACA, 5F-PB-22 y 5F-MDMB-PICA.	Huellas espectrales de fluorescencia (FSF), junto a TLC, RMN y LC-MS.	• Dispositivo espectrofotómetro Edinburgh Instruments FS5 en bandas entre 330-365 nm. • TLC – Muestra ya extraída con metanol y filtrada fue colocada en placa TLC, usando dos solventes como hexano/éter dietílico (2:1) y tolueno/éter dietílico (9:1). • LC-MS – Columna: InfinityLab Poroshell 120 EC-C18. – Fase móvil: 0,1% de ácido fórmico + acetonitrilo. – Caudal: 0,5 mL/min. – MS: 3500, 160 y 45 V a 250-300 °C. • RMN – RMN de ^{1}H y ^{1}C. – Disolventes: $CDCl_3$, DMSO- d_3 y CD_3OD. – Frecuencia: 500 MHz.	En matrices como papel, tela o material herbal que al ser irradiado con fuente ultravioleta desde 265 nm se genera una excitación, en ella se puede ajustar según la especificidad requerida, a pesar de que esta alternativa resulta una herramienta para ensayos preliminares, en cambio esta es una forma rápida y de bajo costo para su aplicación en campo, resulte necesarias otras técnicas para tener información estructural más precisa.
(Ameen et al., 2022)	SC adquiridos	STS-135 y BB-22.	Electroquímica.	Uso del perclorato de litio electrolito para una celda de tres electrodos con uno de carbono vítreo (GC) 3mm, con hilo de plata y contraelectrodo de platino. Trabajan por almohadillas de alúmina.	Con el objetivo de entender el comportamiento electroquímico de dos SC como STS-135 y BB-22, aunque se tiene una aplicación limitada debido a la poca información de esta técnica en muestras de la

				Solventes: perclorato de litio ($LiClO_4$) y acetonitrilo.	calle, se tiene que su límite de detección de 0,3 nM y 0,5 pM para los componentes puros, estos por su estructura proveniente del indol experimentan una oxidación electroquímica que al romper sus estructuras, estas muestran, que en combinación se tiene la formación de dos señales no tan altas, por la polimerización o dimerización del indol y derivados, llegando a la detección de mayor en concentraciones de STS-135, mientras que BB-22 es variable.
(Choi et al., 2022)	Cigarrillo electrónico	ADB-BRINACA.	GC-MS, FT-IR, HPLC-QTOF-MS/MS y RMN.	• GC-MS – Columna: HP-5MS. – Gas portador: Helio (1 ml/min). – Temperatura: 300 °C x 15 min. – Energía ionización: 70 eV – *m*/*z* de 40-550 eV • FT-IR – Espectro: 4000 hasta 400 cm^{-1}. – Resolución: 4 cm^{-1} • HPLC-QTOF-MS/MS – Columna: Kinetex F5 100 A. – Fase móvil: 0,1% de ácido fórmico en agua + ácido fórmico al 0,1 % en metanol. – Caudal: 0,3 mL/min, ejecución en 24 min. – TOFMS: 80 V y 40 V. • RMN – RMN de ^{1H} y ^{13C}. – Disolventes: CD_3OD – Frecuencia: 500,13 MHz para ^{1H} y 125,77 MHz para ^{13C}.	Del líquido del cigarrillo incautado al realizar GC-MS encontraron un pico desconocido que no concordaba con compuestos presentes en las bibliotecas, mientras que con el infrarrojo de ese compuesto aislado se tiene presencia de bandas de NH para aminas alifáticas, también las de CH coincidiendo con grupos presentes en ADB-BUTINACA, esto fue confirmado aún más con el HPLC-QTOF-MS/MS apareciendo el pico de este SC a los 8,08 min con una m/z de 352,0535 representando $C_{14}H_{14}BrN_3O_2$, ya desde una parte estructural la resonancia magnética nuclear (RMN) detectaron 17 protones ^{1H} y 14 para ^{13C} correlacionándolo así con amino carbonílicos, junto a una sustitución C-5 del bromo confirmando así que era *N* -(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)− 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida siendo ADB-BUTINACA, teniendo 2228 y 4203 mg/L.

Nota. *Elaboración propia*

Muestras Biológicas:

Tabla 4. Matriz de artículos centrados en muestras biológicas.

Cita autores, año.	Muestra	Tipo de SC	Técnica usada	Parámetros analíticos	Resultados
(Covey et al., 2025)	Orina	4-fluoro-MDMB-BUTICA, ADB-4en-PINACA, 5-fluoro MDMB-PICA, Metabolito m2 de MDMB-CHMICA, etc.	DART-MS acoplado a espectrómetro de masas triple cuádruplo (QqQ-MS) y LC-MS.	• DART-MS: espectrómetro de masas de triple cuadrupolo equipado con una fuente de ionización DART integrada. – EVOQ DART-TQ+ y MS e reacción múltiple automatizada (MRM). – Gas portador: Helio. – Gas secante: Nitrógeno x 15 min a 40 °C. – Temperatura: 200 °C, 250 °C, 300 °C, 350 °C o 450 °C. Pero su flujo para DART fue de 300 °C. – Voltajes: 25 V, 50 V, 75 V, 100 V. – Tamaño de gota: 1 µL, 2 µL, 3 µL, 4 µL, 5 µL. – *m/z* dependía del SC que estaban analizando. • LC-MS: cromatografía líquida de ultra alta resolución (UHPLC) – Columna: Accucore Phenyl-Hexyl HPLC. – Fase móvil: Agua/acetonitrilo y metanol/agua 50:50. Ambas contenían formiato de amonio 2 mM y ácido fórmico al 0,1 %. – agua+ formiato de amonio y acetonitrilo. – Caudal: 0,5 mL/min, luego 0,65 mL/min. – Tiempo de ejecución: 10,5 min.	El análisis directo en tiempo real acoplada a espectrometría de masas (DART-MS) en combinación con un espectrómetro de masas triple cuádruplo (QqQ-MS), para el análisis de 15 diferentes SC y sus metabolitos presentes en 23 muestras de orina previamente confirmadas por LC-MS, teniendo algunas como 4-fluoro-MDMB-BUTICA, ADB-4en-PINACA, 5-fluoro MDMB-PICA, Metabolito m2 de MDMB-CHMICA, en este estudio se llegaron a identificar 15 SC y metabolitos, mostrando así un rendimiento de 23 s, además de un R^2 mayor de 0,98, junto a una detección de ng siendo así 0,1 a 1 ng/mL, recuperaciones de 85 hasta 110%, teniendo buena precisión siendo alternativa a LC-MS/MS.
(Atasoy et al., 2021)	Orina	Unos 20 SC, especialmente 5F-NPB-22 y (S)-AB-FUBINACA.	LC-MS/MS.	• Extracción líquido-líquido. – SC, junto a HCL y CB). • LC-MS – Columna: pentafluorofenilpropilo (PFPP). – Fase móvil: agua+ formiato de amonio y acetonitrilo. – Caudal: 1 mL/min.	Sistemas como la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para analizar 500 muestras de orina al ser una muestra no invasiva, preparadas también por una extracción líquido-líquido, obteniendo en la mayoría de los analitos con una recuperación de 0,1, 1, 10 o 100 ng/mL en la orina que representa un 98,7%, que junto a un

					coeficiente de correlación de 0,997-0,999 y contar con una precisión de hasta 35,7% llega así a que de las 500 muestras, 108 contenían 20 SC y su metabolitos, siendo más frecuente 5F-NPB-22 (58%) y (S)-AB-FUBINACA (36%), comprendiendo que esta técnica es una herramienta en la cuantificación
(Fong & Moy, 2024)	Orina	ADB-4en-PINACA.	LC-Orbitrap/MS.	• LC-Orbitrap/MS – Columna: fase reversa Kinetex XB-C18. – Fase móvil: formiato de amonio 10 mM + ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %. – Caudal: 0,5 mL/min, a los 10,1 hasta 11,5 aumento a 0,8 mL/min.	En las muestras no encontraron el SC inalterado, pero si se detectaron 10 metabolitos como el dihidrodiol, hidroxilación , deshidrogenación , carboxilación e hidrólisis de amida, esto al ser comparado con los ensayos in vitro 8 de estos concuerdan, siendo que en los hepatocitos se hallaron 11, dichas diferencias pueden estar relacionadas a los efectos de ionización y de matriz perdiendo precisión, con ello es posible identificación de biomarcadores urinarios que reflejan el consumo de ADB-4en-PINACA.
(Mata-Pesquera et al., 2024)	Orina	MFUBINAC, 5F-MDMB-PICA, 5F-PB-22, ADB-FUBINAC, MDMB-4en-PINACA y ADB-4en-PINACA.	UHPLC-MS/MS.	• UHPLC-MS/MS: espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Xevo TQ-S. – Columna: Cortecs C18. – Fase móvil: agua y MeOH, ambas con ácido fórmico al 0,01 %. – Caudal: 0,3 mL/min. – Sistema electrospray de ionización positiva de 1,5 kV. – Nitrógeno como gas para desolvatación a 150 °C y 650 °C. – Energía de colisión: 25 eV. – *m/z* 230 a 430.	Según pues la vía de fragmentación depende de la estructura del SC, que de las 30 recolectadas, 25 concordaron con los resultados de GC-EI-MS, identificando en muchos casos algunos como MFUBINAC, 5F-MDMB-PICA, 5F-PB-22 y ADB-FUBINACA, mientras que en la orina las coincidencias fueron con MDMB-4en-PINACA y ADB-4en-PINACA, siendo sus fragmentos trasformados por hidrolisis enzimática o la O-desmetilación.
(Dvorácskó et al., 2023)	Orina	5F-MDMB-PICA, 5F-MDMB-PICA-COOH y 4F-MDMB.	UHPLC-MS/MS.	• UHPLC-MS/MS: espectrómetro de masas de triple cuadrupolo TSQ Fortis. – Columna: Kinetex C18. – Fase móvil: 0,1 % de ácido fosfórico en H_2O y 0,1 % de ácido fosfórico en ACN. – Caudal: 0,4 mL/min hasta 0,9 mL/min.	Encuentran que, si es posible su cuantificación, donde para 5F-MDMB-PICA y 5F-MDMB-PICA-COOH sus límites de detección y cuantificación son bajos, mientras los metabolitos 5F-MDMB-PICA-COOH y 4F-MDMB-BICA-COOH se encuentran en un rango mayor, además de tener que en

				– Sistema electrospray de ionización positiva, 350 °C para evaporación y 4,5 kV pulverización. – Resolución: 0,7 en cuadrupolos Q1 y Q3.	combinación de otras drogas de abuso la concentración de *N*-etilhexedrona llegando ser en orina entre 173–14,087 ng/mL en 13 casos, siendo análisis más dirigidos.
(Shi et al., 2022)	Orina y sangre	179 SC y 80 metabolitos, teniendo algunos como ADB-BUTINACA y MDMB-4en-PINACA.	LC-HRMS.	• LC-HRMS – Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18. – Fase móvil: ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en metanol. – Caudal: 0,4 mL/min. – MS resolución de 60 000 FWHM, pulverización 3500 V, 300 °C, energía de colisión de 20, 25, 35 o 40 eV. – *m/z* 100 a 1000.	Se tiene en cuenta para cada muestra al ser analizada que en sus espectros comparar el ion original, tiempo de retención, posibles isotopos, al igual que comparación de los fragmentos de las muestras con las bibliotecas. Los límites de detección están en concentraciones de 50 ng/mL para los 239 SC, mientras que concentraciones menores como 30 ng/mL siendo el 98,7% mientras que a 5 ng/mL ya se tenían 82,0%, ya el efecto de matriz afectaba a la recuperación donde se llagaba a un 50 % siendo que las muestras se extraen bien, además de que no interfieren significativamente; de los casos expuestos con esta técnica mostró positivo para ADB-BUTINACA (14,1%) y de MDMB-4en-PINACA (64,1%), su uso combinado representaba un 21,8%.
(Körmöczi et al., 2022)	Orina y sangre	4F-MDMB-BICA, además de sus metabólicos, 20 urinarios y 13 sanguíneos.	UHPLC–HRMS y UHPLC–HRMS-MS.	• UHPLC-HRMS – Columna: Accucore™ C30. – Fase móvil: Solución de ácido fórmico al 0,1 %, y acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % v/v. – Caudal: 0,4 mL/min y 0,7 mL/min. – Sistema electrospray de ionización positiva, 262,5 °C para evaporación y 3,5 kV pulverización. – *m/z* 150 a 600. – Energía de colisión: escalonada 20, 30 y 45 eV. Resolución: 70,000 en el orbitrap. • UHPLC-MS/MS: – Columna: Kinetex C18.	En la aplicabilidad de estas técnicas a nivel in vivo, en 5 muestras de orina se llegan a identificar 20 metabolitos entre ellos los que vienen del hidrolizado por éster + desfluoración oxidativa (M09), hidrólisis de éster + monohidroxilación (M13) y metabolito de ácido butanoico (M21), aunque el principal es el denominado “M29” dado por Hidrólisis de ésteres, aunque en una muestra de las 5 se obtuvo la identificación de 4F-MDMB-BICA, tiende a mostrar el consumo ilícito de SC por sus metabolitos; en las muestras de sangre no se reconoció un metabolito nuevo, pero se asociaron 13 de estos con SC, principalmente las de hidrólisis de

				– Fase móvil: Solución de ácido fórmico al 0,1 %, y acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % v/v. – Caudal: 0,4 mL/min hasta 0,9 mL/min. – Sistema electrospray de ionización positiva, 350 °C para evaporación y 4,5 kV pulverización. Resolución: 0,7 FWHM en cuadrupolos Q1 y Q3.	éster y la hidrólisis de éster + sustancias deshidrogenadas. En la sangre el rango de 4F-MDMB-BICA fue mayor. Teniendo 0,003 ng/mL de LOD en orina y 0,004 ng/mL, para LOQ, se obtuvieron 0,010 ng/mL en orina y 0,011 ng/mL en sangre para 4F-MDMB-BICA, recuperando 74 y 119% en orina y entre 74 y 129% en sangre y un R^2 mayor a 99%.
(Fabris et al., 2023)	Sangre	4-ciano MMB-BUTINACA, JWH-081, JWH-175, JWH-122, JWH-210 y APINACA, entre otros siendo más de 30 SC.	Extracción líquida-líquida basada en solventes de hidrofilicidad conmutable (SHS-HLLME) y LC-MS/MS.	• SHS-HLLME – Al precipitar proteínas se usa 500 µL de una mezcla de DPA-HCl junto a 500 µL de NaOH (10 M). – Centrifugar a 6000 rpm. • LC-MS: cromatografía líquida de ultra eficacia (UPLC). – Columna: Acquity UPLC BEH C18. – Fase móvil: formiato de amonio + ácido fórmico y metanol + ácido fórmico. – Caudal: 0,3 mL/min. – MS de ionización positivo, voltaje electrospray 2,5kV a 450 °C.	Al ser validado se tiene un LOQ de 0,1 ng/mL y LOD más bajo 0,01–0,08 ng/mL, de igual forma se necesitan volúmenes de plasma muy bajos (180 µL) para identificar 31 de estos compuestos, aunque puede ser tedioso por el tiempo de extracción; además de limitarse aún más a no encontrar otros estudios que respalden o permitan ampliar una metodología.
(Krotulski et al., 2020)	Sangre	5F-MDMB-PICA y 4F-MDMB-BICA, junto a sus metabolitos 5F-MDMB-PICA-COOH y 4F-MDMB-BICA-COOH	LC-QTOF-MS	• LC-QTOF-MS: cromatografía líquida más QTOF. – Columna: Phenomenex® Kinetex C18. – Fase móvil: fase reversa con formiato de amonio 10 Mm (pH 3) y metanol/acetonitrilo 50:50. – Caudal: 0,5 mL/min. – Electrospray ionización positivo, voltaje 4000 V a 600 °C TOF-MS de 100 a 550 Da. – Energía colisión 35 ± 15 eV para fragmentos de 50 a 550 Da.	llevaron a obtener que de 200 extractos de orina contenían 247 cannabinoides sintéticos, llegando a la identificación de 13 compuestos parenterales; pero también se hallaron metabolitos de ácido 5F-ADB 3,3-dimetilbutanoico y ácido MMB-FUBINACA 3-metilbutanoico, analitos reconocidos como marcadores urinarios.

Nota. *Elaboración propia*

Discusión:

Muestras incautadas u otros:

Con respecto a los materiales incautados, se tiene el estudio de diferentes matrices bajo contextos como serían centros carcelarios donde resulta importante, la implementación de estrategias instrumentales que cada vez toman más fuerza, teniendo el uso de técnicas como la cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), que junto a la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) y resonancia magnética nuclear (RMN) en muestras como cartas o tarjetas sospechosas; dichas metodologías demostraron en 47 muestras que llegan a ser útiles para la identificación estructural de muchos SC como MDMB-PICA, 5F-MDMB-PICA, MMB-4en-PICA, 4F-MDMB-BUTINACA y MDMB-4en-PINACA, demostrando una mayor veracidad en la identificación de este tipo de compuestos, desarrollando un ciclo de detección, confirmación, al igual que una retroalimentación para reconocer cannabinoides sintéticos en todo el mundo; pero el cribado en cárceles depende en la actualización y creación de bibliotecas para llegar a registrar el surgimiento de nuevas drogas y evitar la introducción de estos narcóticos en las prisiones (Abbott et al., 2023).

Siguiendo con alternativas que se contrapone o pueden llegar a complementar los métodos existentes para controlar el consumo de estas sustancias en el ámbito penitenciario, instrumentos como un dispositivo ultra portátil con la capacidad de detectar huellas espectrales de fluorescencia (FSF) cuando se da una irradiación de fuente ultravioleta de 265 nm que genera una excitación sobre matrices como papel, tela o material herbal provenientes del correo personal que tiende a ser un mecanismo muy común; ha demostrado ser una herramienta útil en su aplicabilidad a campo como un ensayo preliminar que aunque no puede compararse a técnicas como GC-MS ha demostrado sensibilidad y especificidad según lo requerido, permitiendo una idea de la presunta presencia de los cannabinoides sintéticos de una forma rápida y de bajo costo, aunque resultan necesarias otras técnicas para tener información estructural más precisa (Cozier et al., 2023).

Ya en otros, como mezclas herbales que son etiquetados como inciensos de hierbas, té de hierbas o Spice, cuando en realidad en estos se han encontrado SC, como uno denominado 2F-QMPSB, que con el uso de técnicas robustas y muy frecuentes, como la GC-MS sumamente emplea, que acompañada de técnica como RMN y espectroscopia de masas tándem de alta resolución (HR-MS/MS) combinada con cromatografía UHPLC por medio de la fragmentación de las estructuras se llega a la caracterización de 2F-QMPSB, demostrando así que en este tipo de análisis resulta necesario un conjunto procedimientos para llegar a sí a un confirmación analíticas de nuevas sustancias que surgen en mercados ilícitos, mostrando que la estructuración de laboratorios de control son fundamentales al ayudar a las autoridades aduaneras (Tsochatzis et al., 2021). Así mismo, aunque son hoy precisamente el estándar de oro, estos tienden a ser costos, al igual que complejos por cuestión de ser equipos especializados, haciendo que aplicación en campo se dificulte; la cuestión con los cannabinoides sintéticos es que así con la existencia de pruebas colorimétricas son incompatibles, por ello se consideran otras rutas como la electroquímica ofrece también rapidez, es económico y más portátiles, donde por la naturaleza de algunos como STS-135 y BB-22 encontrados comúnmente en muestras de la calle, se da una detección diferente, llevando así a que se realicen investigaciones a futuro para entender el comportamiento de otros cannabinoides sintéticos y también como se comportarían en pruebas para no solo se encuentren SC, sino también otras sustancias (Ameen et al., 2022).

Siguiendo con otras matrices, un producto que ha tomado mucha fuerza hoy en día son los cigarrillos eléctricos, su funcionamiento se basa en emplear líquidos, encontrando la presencia de nuevos cannabinoides sintéticos como ADB-BRINACA, su detección se convierte en un desafío, por ello se da también la creación de un sistema, que agrupa estrategias antes mencionadas como GC-MS, RMN, HPLC-QTOF-MS/MS y FIT-IR, con la capacidad de reconocer su estructura química y hasta llegar a la cuantificación de hasta 4203 mg/L de este SC, donde por la sensibilidad de dichas técnicas no resulta indispensable sustancias de referencia, pero si en estas NPS se resalta que además de poder tener su reconocimiento, es sumamente relevante que los estudios se centren en el comportamiento, la afinidad y la actividad biológica que puede tener ADB-BRINACA en receptores importantes como CB1 y CB2 (Choi et al., 2022).

Muestras Biológicas:

- **Orina:**

En cuanto a las matrices biológicas, con respecto a la orina para la individualización de estas drogas de abuso, la detección por pruebas como los inmunoensayos, aunque sean simples, han mostrado un índice alto de falsos positivos por similitudes estructurales entre los analitos que puedan presentarse, por ello buscan que el análisis directo en tiempo real acoplada a espectrometría de masas (DART-MS) en combinación con un espectrómetro de masas triple cuádruplo (QqQ-MS), para la evaluación de 15 diferentes SC y sus metabolitos presentes en 23 muestras de orina, cumpla con las expectativas del cribado, dado que al ser reproducible, cuantificable, con poca interferencia, mostrando así un rendimiento de 23 s es muy rápido, con buena precisión siendo alternativa a LC-MS/MS (Covey et al., 2025).

Al ser específicos, el consumo de estas drogas radica un problema de salud pública, que conlleva a consecuencias graves sobre la vida de las comunidades, en dicho caso países como Turquía hay un índice alto de dispendio de los SC, que en búsqueda de su control se establece también sistemas como la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) que sido un estándar dentro de las ciencias forenses, en este caso para analizar 500 muestras de orina al ser una no invasiva, obteniendo en la mayoría de analitos con una recuperación promedio en la orina de 98,7% permitiendo eficiencia en los analitos objetivos; con más frecuencia el 5F-NPB-22 (58%) y (S)-AB-FUBINACA (36%), comprendiendo que se presentan de forma significativa en las muestras biológicas y junto con esta técnica se tiene una herramienta en la cuantificación, disminuyendo los falsos positivos, pero aquí también resulta necesario una constante actualización en los métodos y bibliotecas para una constante evolución en la exploración de estos narcóticos que se crean día a día (Atasoy et al., 2021).

Siguiendo esta línea, para la exploración de las trasformaciones fisiológicas de ADB-4en-PINACA, que como cannabinoide sintético ha sido estudiado en la orina de 2 consumidores de narcóticos, que procedían de casos forenses, para ser analizadas por medio de la cromatografía orbitrap acoplada a masas (LC-Orbitrap/MS); en ellas no encontraron el SC inalterado, pero si se detectaron 10 intermediarios metabólicos, con respecto a dichos estudios se muestra que las concentraciones de este tipo de cannabinoide sintéticos llegan a estar condicionadas por el efecto de ionización y de matriz perdiendo precisión, no obstante es posible la identificación de biomarcadores urinarios que son propios de cada SC reflejan el consumo de ADB-4en-PINACA, dichos marcadores deberían ser incluidos contribuyendo así a una identificación más sencilla y precisa en procedimientos forenses (Fong & Moy, 2024).

Para aumentar la diversidad en las investigaciones para reconocer este tipo de sustancias, entendiendo que existen métodos estándar para identificar estructuralmente estos componentes en bienes confiscados y sustancias biológicas como la orina, la implementación de procedimientos como la cromatografía liquida de ultra alto rendimiento acoplado a MS/MS (UHPLC-MS/MS), en la orina las coincidencias fueron con MDMB-4en-PINACA y ADB-4en-PINACA siendo sus fragmentos; este equipo en laboratorios forenses permite la detención abierta no siendo necesario el uso de estándares y es aplicable a nuevas NPS emergentes, pero tiende a requerir otras técnicas como RMN lo cual puede aumentar su costo (Mata-Pesquera et al., 2024).

En cuestión de otros como 5F-MDMB-PICA, 5F-MDMB-PICA-COOH, 4F-MDMB-BICA-COOH y 4F-MDMB-BICA que han sido prevalentes en caso de poli consumo, al implementar UHPLC-MS/MS, es posible su cuantificación, donde para 5F-MDMB-PICA y 5F-MDMB-PICA-COOH sus límites de detección y cuantificación son bajos dando exactitud, precisión y bajo efecto de matriz, contrastando los metabolitos 5F-MDMB-PICA-COOH y 4F-MDMB-BICA-COOH se encuentran en un rango mayor por su rápida biotransformación, además de tener que en combinación de otras drogas de abuso la concentración de *N* -etilhexedrona llegando ser en orina entre 173–14,087 ng/mL en 13 casos, direccionando a análisis más dirigidos que llevan a mejores interpretaciones toxicológicas; de igual forma desde su perfil farmacológico estos SC tienden a tener mayor afinidad siendo hasta 121 veces más que el THC y JWH-018, ya sus metabolitos tienden a ser menos agresivos, de ahí que su reconocimiento es importante a nivel clínico y forense por el riesgo asociado a su consumo explicada por su potencia (Dvorácskó et al., 2023).

- **Sangre**

Por otro lado, en matrices como la sangre que ha representado un reto analítico por su complejidad biológica; para la exploración de neocannabinoides en el plasma aparecen metodologías de extracción líquida-líquida basada en

solventes de hidrofilicidad conmutable (SHS-HLLME), que al sacar provecho de las características químicas de estos especímenes, formando un conjunto con la LC-MS/MS la aplicabilidad de dicha metodología ayuda a reconocer muchos de estos NPS, por su validación al contar con un LOQ de 0,1 ng/mL y LOD más bajo 0,01–0,08 ng/mL es representativamente exacta, por consiguiente más precisa, a su vez haciendo uso de volúmenes de plasma muy bajos (180 µL) para identificar 31 de estos compuestos, asimismo demuestra ser una alternativa más ecológica al hacer uso de una menor cantidad de solventes; aunque una de sus mayores desventajas puede ser lo tedioso que resulta por el tiempo de extracción, además de requerir una evaporación de solventes, se limita un poco más al no encontrar otros que respalden o permitan ampliar una metodología, todavía siendo bastante nueva, cuenta con sensibilidad suficiente para la determinación de estos NPS, presentando su relevancia en casos de toxicidad aguda, de la misma forma en estudios farmacocinéticos llegando a entender la presencia de muchos cannabinoides sintéticos que se presenten sin modificación, hasta sus biotransformaciones que requieren contar con el adecuado tiempo de estudio (Fabris et al., 2023).

Siguiendo la línea del patrón, otros estudios, con un enfoque novedoso maneja la espectrometria de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo de alta resolución (QTOF-MS), al llevar a la ionización y fragmentación de componentes puede llegarse a la información de las masas exactas de los componetes de las muestras, requiriendo una cromatografía liquida para tener una separación; obteniendo que de 200 extractos se contenian 247 cannabinoides sinteticos, llegando a la identificación de 13 compuestos parenterales, pero también se hallaron metabolitos de ácido 5F-ADB 3,3-dimetilbutanoico y ácido MMB-FUBINACA 3-metilbutanoico, analitos reconocidos como marcadores urinarios, manifestando la eficacia de esta aplicación, este método muestra ventajas claras al identificar con un enfoque no dirigidos siendo oportunos en evaluaciones post mortem especifica y rápida de nuevos compuestos, por la implementación de recuersos efectivos, este tipo de técnicas se restrige por recursos limitado, aun así la mineria de datos en los flujos de trabajo pueden ser estrategias de procesamientos que den una identificación rápida de nuevos compuestos como los cannabinoides sinteticos y otras que hoy en día estan tomando mayor fuerza mostrando ser un desafio para el futuro (Krotulski et al., 2020).

- **Ambas matrices**

Cuando se relacionan estos especímenes biológicos tanto la sangre, como la orina, se registra la cromatografía liquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas de alta resolución cuadrupolo-Orbitrap (UHPLC-HRMS-MS) para el tamizaje de 4F-MDMB-BICA, sus metabolitos sanguíneos como urinarios, que son considerados un peligro, que en una comparación in vitro con unas in vivo, de este último de 5 muestras de orina identificaron tentativamente 20 metabolitos y el SC sin modificar en una sola muestra, en los dos ejemplares sanguíneos no mostraba alguna sustancia derivada nueva, en general este técnica da resultados confiables que sus limites de detección y cuantificación son muy pequeños (LOD: 003 ng/ orina y 0,004 ng/mL en sangre; LOQ: 0,010 ng/mL en orina y 0,011 ng/mL en sangre), con buena recuperación y con linealidad, demostrando ser aplicado con éxito en evidencias reales (Körmöczi et al., 2022).

Siguiendo con este patrón, se considera la implementación de otra estructura analíticas como la cromatografía liquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) enfocada en la separación 179 SC y 80 subproductos, que su análisis se basaba en la comparación por su ion original, fragmento de estos, tiempo de retención hasta isotopos, con tasas positivas de 67,8% para algunos como DB-BUTINACA y MDMB-4en-PINACA, indica que la droga raramente se detecta en orina, por consiguiente es más sencillo por medio de sus metabolitos señalar su consumo, otra forma que resulta eficiente es por el narcótico parenteral, llegando a entender que la comprobación de estas dos matrices pueden ampliar la información de este tipo de sustancias, siendo de utilidad en laboratorios forenses preciso en analizar los diferentes grupos que la componen a nivel estructural (Shi et al., 2022).

4. CONCLUSIONES

- Con todo lo anterior, es posible concluir con respecto a los análisis toxicológicos que hoy en día hay un amplio abanico de técnicas y metodologías analíticas, destacando los métodos base o conocidos como los estándares de oro dentro de los laboratorio forenses como la cromatografía liquida o gaseosa especialmente acoplada a sistemas como la espectrometría de masas que se emplean debido a su la confiabilidad, exactitud y precisión, donde su mayor desventaja son en muchas ocasiones los altos costos que representan, pero con esta revisión también se identifican y resaltan alternativas que no resultan tan

robustas, son rápidas y económicas como la fluorescencia espectral portátil (FSF) y la electroquímica para las investigaciones de campo que son un punto de partida para seguir con futuras investigaciones.

- En resumen, se encuentra que resulta necesario para la identificación de moléculas tan cambiantes y rápidamente mutables como los SC, exige la generación de una red de múltiples sistemas que se complementen, para aumente la sensibilidad y la respuesta, en los diferentes escenarios como serian casos clínicos o al decomisar elementos sospechosos en investigaciones forenses.
- En conclusión, es de suma importancia la formación y mantenimiento de bibliotecas analíticas que estén en una constante actualización tanto de los compuestos sin modificar, como sus posibles metabolitos para entender las rutas metabólicas, debido a él volumen de sustancias que surgen día a día, que representan un peligro para salud publica al ser diseñadas para evitar las restricciones legales existentes, siendo un desafío analítico para las disciplinas forenses y evitar falsos negativos o interpretaciones erróneas al indicar la presencia o el consumo.
- Finalmente, se encuentra que muchos de los métodos, aunque tienen un alto índice de confiabilidad, pueden estar limitados por sus mismos parámetros analíticos que al ser específicos y variables, afectan a los resultados cuando no se cuenta con los conocimientos necesarios, dado que en su mayoría son métodos sofisticados, robustos, que implican de cierta infraestructura, personal altamente capacitado y altos costos.

5. AGRADECIMIENTOS

Primeramente, quisiera agradecer a Dios por permitirme contar con la fortaleza y sabiduría para culminar esta etapa en mi vida, expresar también un profundo agradecimiento a mi tutor que, por su amplia experiencia, paciencia, al igual que su acompañamiento contribuyo en el camino de la construcción de esta revisión, por su guía constante y motivación se logró la culminación de este trabajo. Me gustaría agradecer a la Universidad Santiago de Cali al abrirme las puertas, brindándome la oportunidad de crecer a nivel profesional en el avance de mi carrera profesional. Gracias infinitas a toda mi familia, principalmente a mis padres, hermana y sobrina que, por su amor incondicional, junto a su apoyo y sacrificio constantes han sido luz en este viaje académico; todo sin olvidar agradecer el acompañamiento de mis amigos y compañeros con los cuales he compartido muchos momentos de mucha alegría y otros donde está era menor en este largo, además de retador camino.

6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

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

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott, M. J., Dunnett, J., Wheeler, J., & Davidson, A. (2023). The identification of synthetic cannabinoids in English prisons. *Forensic Science International*, *348*, 111613. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2023.111613

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*, *50*(5), 359–382. https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539

Ameen, A., Brown, K., & Dennany, L. (2022). Can synthetic cannabinoids be reliably screened with electrochemistry? An assessment of the ability to screen for synthetic cannabinoids STS-135 and BB-22 within a single sample matrix. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, *909*(February), 116141. https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116141

Antunes, M., Barroso, M., & Gallardo, E. (2023). Analysis of Cannabinoids in Biological Specimens: An Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(3), 1–36. https://doi.org/10.3390/ijerph20032312

Atasoy, A., Daglioglu, N., Gören, İ. E., Girisbay, A., Aslan, R., & Akgur, S. A. (2021). Determination of synthetic cannabinoids in randomly urine samples collected from probationers in Turkey. *Forensic Science*

International, *322*. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110752

Bukke, V. N., Archana, M., Villani, R., Serviddio, G., & Cassano, T. (2021). Pharmacological and toxicological effects of phytocannabinoids and recreational synthetic cannabinoids: Increasing risk of public health. *Pharmaceuticals*, *14*(10). https://doi.org/10.3390/ph14100965

Choi, H., Kim, S., Jang, H., Kim, H. J., & Choe, S. (2022). Identification of a novel bromoindazole synthetic cannabinoid analogue in seized e-cigarette liquid: ADB-BRINACA. *Forensic Science International*, *338*, 111385. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2022.111385

Covey, J., Maggitti, A., Fatigante, W., Espourteille, F., Lombardo, H., & Bates, T. (2025). Rapid quantitative screening of 15 synthetic cannabinoids in urine using direct analysis in real time tandem mass spectrometry : Screening method validation and cross-correlation study with liquid chromatography tandem mass spec. *Green Analytical Chemistry*, *13*(March), 100254. https://doi.org/10.1016/j.greeac.2025.100254

Cozier, G. E., Andrews, R. C., Frinculescu, A., Kumar, R., May, B., Tooth, T., Collins, P., Costello, A., Haines, T. S. F., Freeman, T. P., Blagbrough, I. S., Scott, J., Shine, T., Sutcliffe, O. B., Husbands, S. M., Leach, J., Bowman, R. W., & Pudney, C. R. (2023). Instant Detection of Synthetic Cannabinoids on Physical Matrices, Implemented on a Low-Cost, Ultraportable Device. *Analytical Chemistry*, *95*(37), 13829–13837. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c01844

Díaz, V. (2009). *Metodología de la investigación científica y bioestadística: para médicos, odontólogos y estudiantes de ciencias de la salud*.

Dvorácskó, S., Körmöczi, T., Sija, É., Bende, B., Weiczner, R., Varga, T., Ilisz, I., Institóris, L., Kereszty, É. M., Tömböly, C., & Berkecz, R. (2023). Focusing on the 5F-MDMB-PICA, 4F-MDMB-BICA synthetic cannabinoids and their primary metabolites in analytical and pharmacological aspects. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *470*(May). https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116548

Fabris, A. L., Martins, A. F., Costa, J. L., & Yonamine, M. (2023). A new application of the switchable hydrophilicity solvent-based homogenous liquid–liquid microextraction to analyze synthetic cannabinoids in plasma by LC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *234*(May). https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115588

Fong, C. Y., & Moy, H. Y. (2024). Detection of ADB-4en-PINACA metabolite in the authentic urine samples. *Emerging Trends in Drugs, Addictions, and Health*, *4*(March), 100146. https://doi.org/10.1016/j.etdah.2024.100146

González, G. I., & Díez, X. P. (2024). Synthetic cannabinoids: an integrative theoretical review. *Revista Espanola de Drogodependencias*, *49*(3), 106–123. https://doi.org/10.54108/10089

Körmöczi, T., Sija, É., Institóris, L., Kereszty, É. M., Ilisz, I., & Berkecz, R. (2022). Analytical Methodologies for the Characterization and Analysis of the Parent Compound and Phase i Metabolites of 4F-MDMB-BICA in Human Microsome, Urine and Blood Samples. *Journal of Analytical Toxicology*, *46*(2), 135–145. https://doi.org/10.1093/jat/bkab004

Krotulski, A. J., Mohr, A. L. A., & Logan, B. K. (2020). Emerging Synthetic Cannabinoids: Development and Validation of a Novel Liquid Chromatography Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry Assay for Real-Time Detection. *Journal of Analytical Toxicology*, *44*(3), 207–217. https://doi.org/10.1093/jat/bkz084

Mata-Pesquera, M., Fabregat-Safont, D., Sancho, J. V., & Ibáñez, M. (2024). Exploiting the triple quadrupole mass analyzer for the open detection and tentative identification of synthetic cannabinoid receptor agonists based on common fragmentation pathways. *Analytica Chimica Acta*, *1329*(July). https://doi.org/10.1016/j.aca.2024.343226

Melo, L. M. A., Aranha, L. M. S., Barroso, C. N. F., Arantes, L. C., Muñoz, R. A. A., & dos Santos, W. T. P. (2025). Portable analytical methods for detecting synthetic cannabinoid receptor agonists: a critical review. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, *191*(January). https://doi.org/10.1016/j.trac.2025.118311

Mosca, A., Mancusi, G., Chiappini, S., Miuli, A., Cavallotto, C., Corkery, J. M., Di Petta, G., Pasino, A., Santovito, M. C., Marrangone, C., Vicinelli, M. C., Pettorruso, M., Martinotti, G., & Schifano, F. (2025). Novel psychoactive substances (NPS) as a risk factor for psychosis: A systematic review of the literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *179*(April), 106431. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106431

Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., Mcdonald, S., … Mckenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ*, *372*. https://doi.org/10.1136/bmj.n160

Pita, F., Dinis-Oliveira, R. J., Silva, J. P., de Pinho, P. G., & Carvalho, F. (2026). Neurotoxic potential of synthetic

cannabinoids' pyrolysis products. *Toxicology*, *521*(November 2025). https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154374

Ricci, V., Chiappini, S., Martinotti, G., & Maina, G. (2025). Novel psychoactive substances and psychosis: A comprehensive systematic review of epidemiology, clinical features, neurobiology, and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *178*(April), 106384. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106384

Shi, Y., Liu, M., Li, X., Xu, N., Yuan, S., Yu, Z., Xiang, P., & Wu, H. (2022). Simultaneous screening of 239 synthetic cannabinoids and metabolites in blood and urine samples using liquid chromatography–high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, *1663*, 462743. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462743

Tettey, J. N. A., Crean, C., Rodrigues, J., Angeline Yap, T. W., Lee Wendy Lim, J., Shirley Lee, H. Z., & Ching Ong, M. (2021). United Nations Office on Drugs and Crime: 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.2020.11.003

Tsochatzis, E. D., Lopes, J. A., Holland, M. V., Reniero, F., Palmieri, G., & Guillou, C. (2021). Identification and analytical characterization of a novel synthetic cannabinoid-type substance in herbal material in Europe. *Molecules*, *26*(4). https://doi.org/10.3390/molecules26040793