



UNODC

Oficina de las Naciones Unidas
contra la Droga y el Delito



Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las catinonas sintéticas en los materiales incautados

MANUAL PARA USO DE LOS LABORATORIOS NACIONALES
DE ANÁLISIS DE DROGAS

Fotografía:

Archivo de imágenes de la UNODC; UNODC/Ioulia Kondratovitch; Alessandro Scotti.

Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos
OFICINA DE LAS NACIONES UNIDAS CONTRA LA DROGA Y EL DELITO
Viena

Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las catinonas sintéticas en los materiales incautados

MANUAL PARA USO DE LOS LABORATORIOS NACIONALES
DE ANÁLISIS DE DROGAS



Naciones Unidas
Nueva York, 2016

Nota

Las condiciones operacionales y experimentales se basan en los materiales de referencia originales, incluidos los métodos no publicados, validados y usados en determinados laboratorios nacionales, con arreglo a la lista de referencias proporcionada. En muchos casos, podrán obtenerse resultados comparables en otras condiciones y utilizando productos comerciales distintos de los mencionados, pero toda modificación deberá validarse antes de su uso habitual en el laboratorio.

ST/NAR/49

Original: inglés

© Naciones Unidas, septiembre de 2015. Reservados todos los derechos en todo el mundo.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican juicio alguno por parte de la Secretaría sobre la condición jurídica de ningún país, territorio, ciudad o zona, o de sus autoridades, o sobre el trazado de sus fronteras o límites. La mención de nombres de empresas y productos comerciales no implica su aprobación por parte de las Naciones Unidas.

El presente manual se publica sin revisión editorial.

Producción editorial: Sección de Servicios en Inglés, Publicaciones y Biblioteca, Oficina de las Naciones Unidas en Viena.

Agradecimientos

La Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos de la UNODC, presidida por el Dr. Justice Tettey, desea expresar su reconocimiento y gratitud a la Prof.^a Niamh Nic Daeid, del Centro de Anatomía e Identificación Humana de la Universidad de Dundee, por la preparación del primer proyecto del presente manual.

La Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos desea también dar las gracias a la Dra. Laurence Dujourdy, del Instituto Nacional de Policía Forense de Lyon (Francia); y a la Sra. Katharine Konaris, del Laboratorio General Estatal de Nicosia (Chipre) por su examen especializado y su valiosa contribución.

La preparación del presente manual fue coordinada por la Dra. Iphigenia Naidis, funcionaria de la Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos. Se agradecen también las contribuciones del Dr. Conor Crean y la Sra. Susan Ifeagwu, funcionarios de la UNODC.

Índice

	<i>Página</i>
1. Introducción	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Finalidad y uso del manual	2
2. Aspectos generales	5
2.1 Aparición de las catinonas sintéticas	5
2.2 Descripción de los compuestos puros	6
2.3 Mercados de Internet.....	11
2.4 Uso y abuso.....	11
2.5 Farmacología y toxicología.....	12
3. Fabricación ilícita de catinonas sintéticas	13
3.1 Síntesis de derivados de la catinona.....	13
4. Análisis cualitativo y cuantitativo de los materiales incautados que contienen catinonas sintéticas.....	15
4.1 Introducción.....	15
4.2 Muestreo.....	15
4.3 Extracción y preparación de la muestra.....	15
4.4 Ensayos presuntivos de color	16
4.5 Pruebas microcristalinas	17
4.6 Cromatografía en capa delgada (CCD)	19
4.7 Cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM)..	22
4.8 Cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (CLAR)	25
4.9 Cromatografía en fase líquida-espectrometría de masas en tandem (CL-EM/EM)	26
4.10 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (EITF)	29
4.11 Espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN)	32
Referencias bibliográficas	35

1. Introducción

1.1 Antecedentes

La aparición de nuevas sustancias psicoactivas (NSP), que se presentan como supuestas alternativas “legales” a las sustancias sujetas a fiscalización internacional, se puso de relieve en la publicación de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) sobre el desafío que plantean las nuevas sustancias psicoactivas (*The Challenge of New Psychoactive Substances*) [1]. Las NSP también se conocen comúnmente como “drogas de diseño”, “euforizantes legales”, “hierbas euforizantes” y “sales de baño”, y desde su aparición han estado cada vez más presentes en los análisis forenses de drogas en los últimos años. Esto ha dado lugar a problemas jurídicos y analíticos, para los cuales se precisan métodos delicados, fiables y que puedan reproducirse a fin de detectar e identificar estas sustancias. Sin embargo, la falta de patrones de referencia asequibles, de metodologías analíticas apropiadas y de publicaciones científicas sobre la materia han hecho que sea todavía más difícil.

Las catinonas sintéticas son un subgrupo de NSP que, desde el punto de vista de su estructura, se puede considerar derivado de la catinona, el principal principio activo en la planta de *khat*. Las catinonas sintéticas son *beta*-ceto-fenetilaminas y la metcatinona, por ejemplo, se conoce también como *beta*-ceto-anfetamina y tiene unos efectos estimulantes similares a los de la anfetamina. Varias catinonas sintéticas están sometidas a fiscalización internacional. Entre ellas figuran la catinona, la metcatinona, la catina y la pirovalerona, todas las cuales se sometieron a fiscalización internacional antes de 2000. Sin embargo, en los años siguientes, aparecieron en los mercados de drogas varias catinonas sintéticas no sujetas a fiscalización, de las cuales la primera en comunicarse al Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) fue la metilona en 2005. La mefedrona, de la que se informó por primera vez en 2007, se convertiría en la catinona más utilizada en los años siguientes (aunque se había sintetizado por primera vez en 1928 [2]). En el cuadro 1 se muestra otra serie de catinonas de estructuras diversas que han aparecido desde entonces.

Muchos Estados Miembros han promulgado legislación nacional en respuesta a la aparición de catinonas sintéticas y otros grupos de NSP. Tras las decisiones relativas a la clasificación adoptadas durante el 58º período de sesiones de la Comisión de

Estupeficientes en 2015, la mefedrona, la metilona y la metilendioxipirovalerona (MPDV) se sometieron a fiscalización internacional y se clasificaron en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 (la catinona y la metcatinona figuran en la Lista I; la catina, en la Lista III; y la pirovalerona, en la Lista IV del Convenio de 1971).

1.2 Finalidad y uso del manual

El presente manual forma parte de una serie de publicaciones similares que tratan de la identificación y el análisis de diversas clases de drogas sometidas a fiscalización internacional. Estos manuales son el resultado de un programa llevado a cabo por la UNODC desde el comienzo del decenio de 1980 con el fin de armonizar y establecer los métodos recomendados de análisis para uso de los laboratorios nacionales de análisis de drogas.

El manual se preparó teniendo en cuenta la resolución 55/1 de la Comisión de Estupeficientes, de 2012, titulada “Promoción de la cooperación internacional para enfrentar los problemas planteados por las nuevas sustancias psicoactivas”, en que se alienta a la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito y a otras organizaciones internacionales pertinentes a que, previa petición, presten asistencia técnica a los Estados Miembros, respaldando su capacidad en la esfera forense y toxicológica, para responder a los problemas que plantean las nuevas sustancias psicoactivas.

De conformidad con el objetivo general de la serie, en este manual se presentan técnicas que pueden ayudar a los analistas de drogas a escoger los métodos apropiados para la muestra objeto de examen y proporcionar datos adecuados para el fin que se persigue, dejando también un margen para la adaptación al grado de sofisticación de los diferentes laboratorios y a los distintos requisitos legales. La mayoría de los métodos incluidos en este manual se han presentado en las publicaciones de la ciencia forense revisadas por homólogos. **Todo nuevo método que se vaya a utilizar en un laboratorio deberá validarse o verificarse antes de que comience a utilizarse de modo habitual.**

Existen también varios enfoques más complejos, pero estos pueden no ser necesarios en las aplicaciones operacionales de rutina. Por consiguiente, los métodos que aquí se describen deben entenderse como una orientación, y las ligeras modificaciones que se efectúen para ajustarlos a las circunstancias locales no deberán menoscabar la validez de los resultados. La elección de la metodología y el enfoque del análisis, así como la decisión de si se requieren o no métodos adicionales, competen al analista y pueden depender también de la disponibilidad de instrumentación adecuada y del grado de validez legal aceptable como prueba en la jurisdicción en que el analista realice su labor.

Se subraya asimismo la importancia capital de que los analistas de drogas dispongan de materiales de referencia y documentación sobre las drogas que son objeto de uso indebido y las técnicas analíticas que se emplean para su identificación. Además, el analista debe mantenerse siempre al corriente de las tendencias en el análisis de drogas, consultando asiduamente las publicaciones actualizadas sobre ciencia forense y analítica.

La Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos de la UNODC agradecerá toda observación que se le haga llegar en relación con el contenido y la utilidad del presente manual. Los comentarios y sugerencias pueden dirigirse a:

Laboratory and Scientific Section
United Nations Office on Drugs and Crime
Vienna International Centre
P.O. Box 500
1400 Vienna
Austria

Fax: (+43-1) 26060-5967
Correo electrónico: Lab@unodc.org

Todos los manuales, así como las directrices y otras publicaciones científico-técnicas, pueden solicitarse a la dirección de contacto arriba indicada.

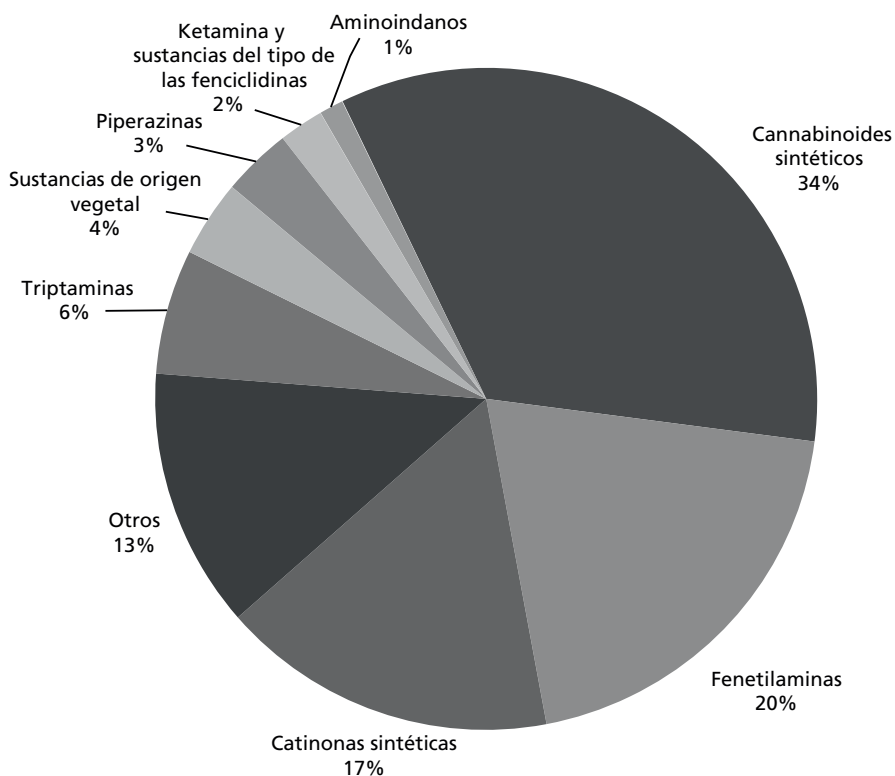
2. Aspectos generales

2.1 Aparición de las catinonas sintéticas

La aparición de catinonas sintéticas en todo el mundo como grupo de nuevas sustancias psicoactivas se puso de relieve por primera vez en la publicación de la UNODC titulada *The Challenge of New Psychoactive Substances* [1], según la cual, hasta julio de 2012, 70 Estados Miembros y territorios habían informado a la UNODC de 251 sustancias. El mercado de NSP está en evolución y tiene una naturaleza dinámica y muestra de ello es que, a julio de 2015, el número de países que habían informado de la aparición de NSP había aumentado a 95 y el número de sustancias superaba las 500 [3]. En cuanto a número de informes enviados a la UNODC en el período comprendido entre 2008 y 2015, la mayoría de NSP eran cannabinoides sintéticos (34%), seguidos de fenetilaminas (20%) y catinonas sintéticas (17%), según se indica en el gráfico 1. Por lo que respecta a las catinonas sintéticas, a julio de 2015 se habían comunicado 97.

El creciente número de catinonas sintéticas de las cuales se ha informado a la UNODC en los últimos años refleja la naturaleza dinámica del mercado de NSP. Hasta cierto punto, esta evolución puede corresponderse con un intento por parte de los fabricantes de eludir la legislación vigente. Después de que la efedrona se sometiera a fiscalización en varios países, se han comercializado como alternativas otras catinonas sintéticas como la MDPV y, más recientemente, la *alfa*-PVP [4, 5].

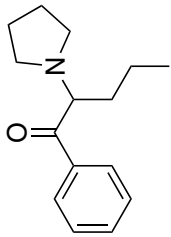
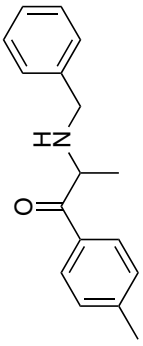
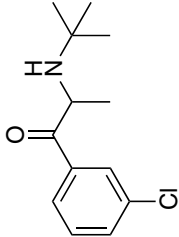
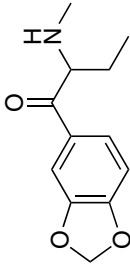
Gráfico I. Volumen de los distintos grupos de NSP, basado en las distintas sustancias de las cuales se informó a la UNODC en el período 2008-2015 [3]



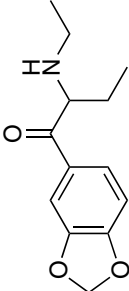
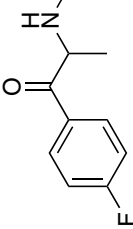
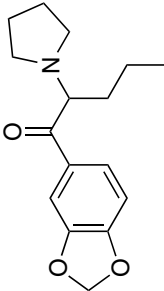
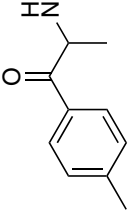
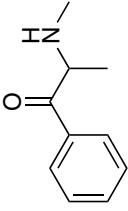
2.2 Descripción de los compuestos puros

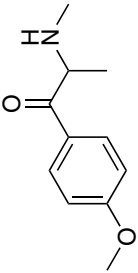
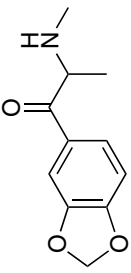
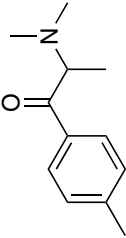
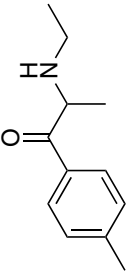
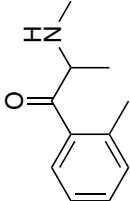
Las catinonas sintéticas se presentan normalmente como polvos blancos o con tonos grisáceos o amarillentos, aunque se pueden encontrar de varios colores. La mefedrona, por ejemplo, suele aparecer en forma de cristales o polvo blancos o amarillos, con un olor característico parecido al del pescado, la vainilla o la lejía. Si bien la mefedrona se presenta sobre todo en polvo, se sabe que también se encuentra en cápsulas o comprimidos de distinto diseño [6]. En el cuadro 1 se recopilan algunas de las catinonas sintéticas más frecuentes.

Cuadro 1. Catinonas sintéticas frecuentes

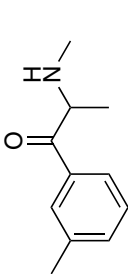
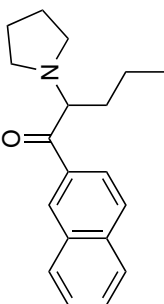
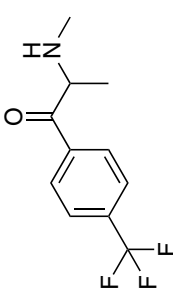
Denominación común/ Abreviatura	Denominación química	Estructura	Número CAS (según corresponda)
alfa-PVP	1-fenil-2-(1-pirrolidinil) pentan-1-ona		14530-33-7
Benzedrona, 4-MBC	4-metil-N-benzilcatinona		36861-47-9
Bupropión	3-cloro-N-tert-butilcatinona		34911-55-2
Butilona, beta-ceto-MBDB	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2(metilamino)-1-butanona		802575-11-7

Cuadro 1. Catinonas sintéticas frecuentes (cont.)

Denominación común/ Abreviatura	Denominación química	Estructura	Número CAS (según corresponda)
Eutilona, beta-ceto-EBDB	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)-1-butanona		—
Flefedrona, 4-FMC	4-fluorometcatinona		447-40-5
Metilendioxipirovalerona, MDPV	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona		687603-66-3
Mefedrona, 4-MMC	4-metilmecatinona		1189805-46-6
Metcatinona	2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ona		5650-44-2

Denominación común/ Abreviatura	Denominación química	Estructura	Número CAS (según corresponda)
Metedrona, beta-ceto-PMMA	Para-metoximetcatinona		530-54-1
Metilona, beta-ceto-MDMA	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(metilamino)-1-propa- nona		186028-79-5
N-metilmedrona	4-metil-N,N-dimetilcatinona		—
4-MEC	4-metil-N-etilcatinona		1225617-18-4
2-MMC	2-metilmetcatinona		—

Cuadro 1. Catinonas sintéticas frecuentes (cont.)

Denominación común/ Abreviatura	Denominación química	Estructura	Número CAS (según corresponda)
3-MMC	3-metilmetcatinona		—
Nafirona	1-(2-naftalenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona		850352-53-3
4-TFMMC	4-trifluorometilmetcatinona		—

2.3 Mercados de Internet

Según el EMCDDA [7], la mayoría de las catinonas sintéticas que se encuentran en el mercado europeo de drogas consumidas ilícitamente se sintetizan fuera de Europa. El principal país de origen es China, seguido de la India. Desde 2006, aproximadamente, se ha producido un giro en el mercado de drogas consumidas ilícitamente: de traficantes dedicados a la venta callejera o tiendas donde se venden accesorios para el consumo de drogas se ha pasado a un mercado virtual en Internet más extendido y de más fácil acceso. Esto ha alterado notablemente el modelo comercial con respecto a la distribución, las ventas y la comercialización de NSP.

Internet no solo proporciona información sobre las catinonas y otras NSP, sino que también sirve de mercado de drogas globalizado donde estas se venden y distribuyen [8]. Ofrece una amplia variedad de medios donde anunciar los materiales, como sitios web de redes sociales, tiendas en línea donde se venden accesorios para el consumo de drogas, foros de debate, blogs, etc. La estrategia publicitaria es agresiva y, como parte de ella, se nombran esas sustancias con apelativos que resulta fácil recordar como “miau miau”, “top cat”, “burbujas” y “ola de marfil”. Con frecuencia, los minoristas en línea facilitan descripciones ambiguas de sus productos, que se venden comúnmente como productos químicos de investigación, ambientadores, abono para plantas o sales de baño con una “advertencia” o “descargo de responsabilidad” en que se indica que no son aptos para el consumo humano o que se han de utilizar únicamente con fines de investigación [9]. El uso recreativo de la mefedrona, una catinona sintética descrita como el euforizante legal más consumido [10], muestra que Internet desempeña un papel fundamental. De los datos obtenidos mediante Google Trends [11] se desprende que las búsquedas a nivel mundial del término “legal highs” comenzaron en 2006. Según una “instantánea” del EMCDDA, en enero de 2014, 650 tiendas en línea ofrecían compuestos que contenían euforizantes legales; mientras que en enero de 2011 había 314 y, en enero de 2010, 170 [9, 12, 13]. En los últimos años, la llamada “red profunda” también ha desempeñado un papel cada vez más importante en los mercados en línea anónimos donde se adquieren drogas y NSP que se consumen ilícitamente.

2.4 Uso y abuso

Las catinonas sintéticas se suelen inhalar (esnifar) o consumir por vía oral. En los últimos años, también se ha informado de la inyección de catinonas sintéticas. Las dosis de inhalación varían normalmente entre 20 y 80 mg, aunque pueden ser de apenas 5 mg o alcanzar 125 mg en algunos casos, en que los efectos más agudos sobrevienen en menos de 30 minutos. Según se ha comunicado, los efectos de la mefedrona (cuya dosis, si se consume por inhalación, ha de ser elevada) duran hasta 2 o 3 horas y los más intensos se sienten entre 45 minutos y 2 horas después de la ingesta [6]. A menudo, los consumidores de NSP podrían percibir las como seguras y encontrarlas más atractivas que las drogas que se consumen tradicionalmente. Sin

embargo, la toxicidad y las repercusiones que tienen estos productos en la salud se desconocen en gran medida [8]. Además, las descripciones de componentes que figuran en el envase de estos productos suelen ser imprecisas y engañosas. Con frecuencia se ha observado que paquetes idénticos contienen distintas sustancias psicoactivas, lo cual hace más impredecibles sus efectos. Varios estudios han demostrado que estos productos podrían contener sustancias sometidas a fiscalización internacional y que los componentes psicoactivos que contienen no son constantes a lo largo del tiempo [14-16].

2.5 Farmacología y toxicología

Algunas catinonas sintéticas presentan una estructura similar a la de estimulantes de tipo anfetamínico como la anfetamina, la metanfetamina y la MDMA y, según se informa, tienen propiedades estimulantes parecidas para el sistema nervioso central [17-20]. Pueden repercutir notablemente en los niveles y la acción de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y la noripenefrina [17, 21-23]. Muchos derivados de la catinona tienen un único centro quiral y existen, por lo tanto, en dos formas enantioméricas con potencias distintas. Según se ha comunicado, los enantiómeros S de la catinona y la metcatinona son más potentes, por ejemplo, que los enantiómeros R [6].

Las catinonas sintéticas producen una serie de efectos en el comportamiento y pueden afectar a la actividad motriz, la regulación térmica, la capacidad cognitiva y la memoria [17]. Los efectos adversos a corto plazo que se han comunicado tras el consumo de mefedrona son varios y pueden ser pérdida de apetito, visión borrosa, ansiedad, depresión posconsumo, confusión, alucinaciones y trastornos psicóticos y maníacos breves [24-26]. Del mismo modo, en los informes clínicos se ha observado que el consumo de MDPV puede dar lugar a ansiedad, paranoia, pérdida de memoria y agresiones [17]. La intoxicación por catinonas sintéticas también podría traducirse en reacciones adversas serias, como fallos y daños hepáticos y renales graves, presión arterial alta y temblores [27, 28]. Varios consumidores de catinonas sintéticas también han indicado que han desarrollado tolerancia, dependencia o síntomas de abstinencia como consecuencia de un uso prolongado [6].

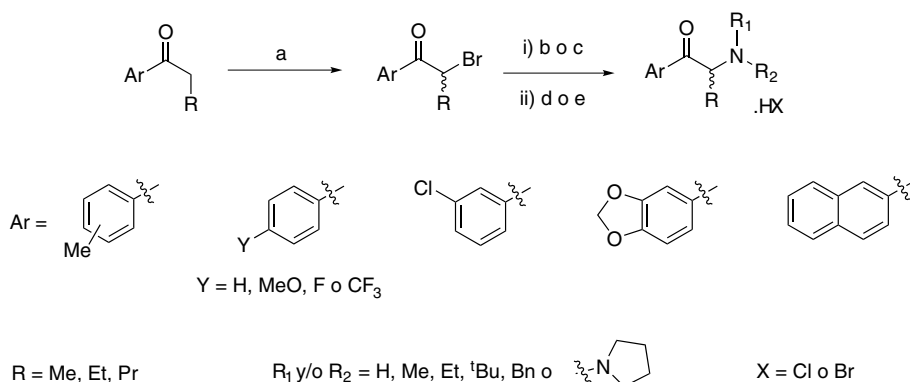
Con respecto al metabolismo de las catinonas sintéticas, se ha estudiado ampliamente la mefedrona y se han caracterizado varios metabolitos [25, 26, 29]. Los principales metabolitos de Fase I han demostrado ser producto de reacciones de oxidación simple, reductivas y de Ndesalquilación [25]. Los metabolitos de Fase I de la mefedrona pasan luego por el amplio proceso metabólico de Fase II para formar glucuronidas de manera previa a la excreción [29].

3. Fabricación ilícita de catinonas sintéticas

3.1 Síntesis de derivados de la catinona

La síntesis química de las catinonas es simple y suele seguir un proceso estructurado en dos fases. La síntesis inicial es la de una *alfa*-bromocetona (a partir del prerrequisito de la arilcetona), seguida de una sustitución nucleófila con una amina apropiada para formar la base libre correspondiente de la catinona. Dada la inestabilidad de la base libre, las catinonas quedan convenientemente aisladas, como sus correspondientes sales de clorhidrato y bromhidrato [30]. La primera síntesis de mefedrona de la que se tiene constancia es la de Sáenz de Buruaga y Sánchez en 1929 [31], en la cual la 1-tolilpropano-1-ona pasó por un proceso de *alfa* brominación y luego reaccionó con la metilamina para producir 4-metilmecatinona racémica. Este método podría adaptarse para la síntesis de diversas catinonas, entre ellas la 2-MMC, la 3-MMC, la metcatinona, la metedrona, la metilona, la flefedrona, N-metilmefedrona, la eutilona, la butilona, la 4-MEC, la 4-TFMMC y el bupropión.

Gráfico II. Esquema de reacción para la preparación de derivados de la catinona



Estas vías de síntesis se pueden utilizar en la fabricación clandestina. Sin embargo, si se dispone de 4-metilefedrina, también se puede aplicar un proceso de oxidación para producir 4-metilmecatinona. Se cree que este método es estereoselectivo si el reactivo es un único enantiómero. No obstante, dada la complejidad de producir los enantiómeros puros de la 4-metilefedrina, es poco probable que esta vía sea de uso habitual en los laboratorios clandestinos [19].

4. Análisis cualitativo y cuantitativo de los materiales incautados que contienen catinonas sintéticas

4.1 Introducción

Por lo general, cuando se intenta determinar qué droga o NSP sometida a fiscalización está presente en un material sospechoso, el enfoque analítico debe implicar la determinación de al menos dos parámetros no correlacionados, uno de los cuales debe proporcionar información sobre la estructura química del analito, por ejemplo, rayos infrarrojos, espectrometría de masas (EM) o métodos acoplados tales como la cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM). La selección de esos parámetros en cada caso particular debe basarse en la droga de que se trate y los recursos disponibles. Las exigencias judiciales también podrían determinar los requisitos analíticos.

4.2 Muestreo

La principal razón por la que se aplica un procedimiento de muestreo es para obtener un análisis químico exacto y útil. Debido a que la mayoría de los métodos cualitativos y cuantitativos utilizados en los laboratorios forenses para el análisis de drogas requieren cantidades de material muy pequeñas, es de vital importancia que esas pequeñas cantidades sean representativas de la masa de la que se hayan extraído. El muestreo debe realizarse con arreglo a los principios de la química analítica establecidos, por ejemplo, en las farmacopeas nacionales o por organizaciones internacionales o regionales. Los aspectos generales del muestreo cualitativo de drogas con toma de muestras de varias unidades pueden consultarse en el manual titulado Directrices sobre muestreo representativo de drogas (http://repository.un.org/bitstream/handle/111176/89859/ST_NAR_38-ES.pdf?sequence=7&isAllowed=y) [32].

4.3 Extracción y preparación de la muestra

Según su morfología, las muestras deben prepararse de la siguiente manera:

Polvos: Prepárese una solución en metanol con una concentración de aproximadamente 1 mg/mL.

Comprimidos: Muélase un número representativo de comprimidos (conforme al procedimiento de muestreo) hasta convertirlos en un polvo fino y prepárese una solución según las indicaciones relativas a los polvos.

Cápsulas: Retírense los contenidos de una muestra representativa de cápsulas (conforme al procedimiento de muestreo) y prepárese una solución según las indicaciones relativas a los polvos.

Jeringuillas o material de laboratorio: Lávense con una cantidad mínima de metanol.

4.4 Ensayos presuntivos de color

Los ensayos presuntivos son pruebas inespecíficas que se pueden utilizar para determinar a qué clase de compuestos pertenece una sustancia. Sin embargo, no sirven para determinar el tipo de compuesto específico dentro de esa clase. Por lo tanto, las pruebas preliminares siempre han de ir acompañadas de pruebas de confirmación. El resultado de los ensayos presuntivos es positivo si, al añadir reactivos a la sustancia objeto de interés, se observa simplemente algún cambio de color.

Al realizar ensayos presuntivos es preciso realizar un control negativo para asegurar que cualquier cambio de color que se observe se deba a la reacción entre la sustancia y los reactivos, y no solo a los reactivos. Asimismo, este control permite asegurar que el equipo que se está utilizando esté completamente limpio, sin que quepa la posibilidad de contaminación. También se debe realizar un control positivo de un patrón de referencia o una muestra conocida del compuesto que, según se cree, está presente en la muestra para dar una indicación del cambio de color que se ha de producir.

Uno de los ensayos presuntivos más aptos para las catinonas sintéticas es el ensayo de Zimmermann, que en la mayoría de los casos proporciona una respuesta clara e inequívoca tanto en relación con las sales de clorhidrato como las de bromhidrato.

Reactivos del ensayo de Zimmermann

En un pocillo de la placa de reacción introdúzcase una pequeña cantidad de la muestra objeto de análisis y váyanse añadiendo los reactivos sucesivamente. Utilícense controles positivos y negativos. Tómese nota de cualquier cambio de color u otro efecto perceptible que ocurra inmediatamente después de haber añadido los siguientes reactivos, y fórmulense observaciones de nuevo después de cinco

minutos.

- Añádanse 2 gotas de 1,3-nitrobenceno en metanol al 1% masa/volumen, y luego
- añádanse 2 gotas de hidróxido de potasio en agua al 15% masa/volumen.

En el cuadro 2 figuran los resultados observados en distintas catinonas al realizar el ensayo de Zimmermann.

Cuadro 2. Resultados obtenidos comúnmente respecto de distintas catinonas al realizar el ensayo de Zimmermann

Compuesto	Cambio de color inmediato	Color después de 5 minutos
Benzedrona (4-MBC)	No cambia el color	Rosa pálido
Bupropión	No cambia el color	No cambia el color
Butilona	(Después de ~10 seg.) Rosa muy pálido	Morado oscuro
Eutilona	No cambia el color	Ligeramente morado
Flefedrona	Morado claro	Morado oscuro
MDPV	Amarillo	Amarillo
Mefedrona	Morado claro	Granate/morado
Metcatinona	Morado oscuro	Morado oscuro
Metedrona	(Después de unos pocos segundos) Morado oscuro	Morado oscuro
Metilona	(Después de ~10 seg.) Morado claro	Morado oscuro
N-metilmefedrona	(Después de ~20 seg.) Morado claro	Morado claro
4-MEC	(Después de ~10 seg.) Morado claro	Morado con tonos de morado oscuro
2-MMC	Morado oscuro	Morado oscuro
3-MMC	Morado	Morado oscuro
Nafirona	Amarillo	Amarillo más oscuro
4-TFMMC	Morado oscuro	Morado oscuro

4.5 Pruebas microcristalinas

Las pruebas microcristalinas son pruebas rápidas, sencillas de realizar y sumamente sensibles que sirven para identificar sustancias. Estas pruebas entrañan la formación de cristales a raíz de la reacción del compuesto en estudio con un reactivo. Los cristales resultantes se analizan luego mediante un microscopio de luz polarizada y se comparan con el material de referencia. A menudo, las fotografías de cristales

conocidos o los patrones de referencia o muestras de drogas conocidas se tratan de manera similar y se comparan.

Se ha informado del uso de cloruro de mercurio en algunos procedimientos [33] y se observó que la mefedrona formaba características ruedas de paletas y ramificaciones (gráfico III).

Reactivo

El reactivo es una solución acuosa de cloruro de mercurio con una concentración de 10 g/L.

Prepárense los patrones de drogas como disoluciones acuosas con concentraciones de 10 g/L.

Método

Mézclese una parte alícuota (10 μ L) de la solución sometida a examen (1 g/L) con 10 μ L del reactivo sobre una lámina de vidrio. Con una pipeta de plástico, promuévanse la nucleación y formación de cristales.

Gráfico III. Cristal con formas de rueda de paletas y ramificaciones observado durante una prueba microcristalina para detectar la presencia de mefedrona [34]



4.6 Cromatografía en capa delgada (CCD)

La cromatografía en capa delgada (CCD) es una técnica de uso común para la separación e identificación de drogas ilícitas. Es barata, rápida, sensible, flexible en la selección de las fases estacionaria y móvil, y aplicable a una gran variedad de sustancias, en forma de base y de sal, desde los materiales más polares hasta los apolares. Se puede calcular un factor de retención (R_f) correspondiente a cada compuesto de una muestra a fin de proporcionar una discriminación provisional dentro de una clase de drogas.

$$\text{Valor del } R_f = \frac{\text{Distancia desde el origen hasta la mancha de muestra}}{\text{Distancia desde el origen hasta el frente de disolvente}}$$

La CCD se utiliza con frecuencia para analizar drogas que se consumen ilícitamente, puesto que es barata, fácil de usar, proporciona cierto grado de especificidad y es capaz de detectar drogas simultáneamente. Sin embargo, tal y como ocurre con los ensayos presuntivos, la CCD no se considera una prueba de confirmación y solo se utiliza como método de detección. En 1990, Lehmann y otros [35] propusieron un método para identificar catinona en el khat, que fue corroborado por Lee en 1995 [36].

Placas de la CCD (fases estacionarias)

Revestimiento: Capa de gel de sílice G de 0,25 mm de grosor con un indicador inerte que produce fluorescencia en respuesta a la luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda (gel de sílice GF₂₅₄).

Tamaños típicos de las placas: 20 x 20 cm, 20 x 10 cm, 10 x 5 cm (utilícese esta última con el lado de 10 cm inmerso verticalmente en la cubeta de CCD).

Sistemas eluyentes

Prepárese el siguiente sistema eluyente con la mayor exactitud posible, utilizando pipetas, dosificadores y tubos graduados (de medición). Déjese el sistema eluyente en la cubeta de CCD durante tiempo suficiente para que se alcance la saturación en fase vapor antes del análisis.

Acetato de etilo, metanol y (25%) amoníaco (85:10:5 v/v/v).

Preparación de las soluciones estándar

Prepárense las soluciones estándar con una concentración de entre 1 mg/mL y 5 mg/mL en metanol (o según las normas del laboratorio) y almacénense en un lugar fresco y oscuro.

Soluciones de la muestra

Polvos: Prepárese una solución en metanol con una concentración de aproximadamente 1 mg/mL.

Comprimidos: Muélase un número representativo de comprimidos (conforme al procedimiento de muestreo) hasta convertirlos en un polvo fino y prepárese una solución según las indicaciones relativas a los polvos.

Cápsulas: Retírense los contenidos de una muestra representativa de cápsulas (conforme al procedimiento de muestreo) y prepárese una solución según las indicaciones relativas a los polvos.

Siembra de la muestra y desarrollo

Aplíquense las muestras, junto con los controles negativos y positivos pertinentes, como manchas separadas. Aplíquense en la cromatoplaca partes alícuotas de aproximadamente 1 μ L y 5 μ L de la solución de muestra, 2 μ L de la solución o las soluciones estándar y 2 μ L de disolvente (a modo de control negativo). Las siembras deben efectuarse con cuidado para evitar dañar la superficie de la placa.

Notas analíticas

- El punto de partida de la siembra, es decir, la "línea de siembra", debe encontrarse al menos a 2 cm del borde inferior de la placa.
- El espaciamiento entre las aplicaciones de la muestra (los toques) debe ser de al menos 1 cm, y las manchas no deben encontrarse a menos de 1,5 cm de los bordes laterales de la placa.
- Para evitar las manchas difusas durante el desarrollo, el tamaño de las manchas de muestra debe ser lo más pequeño posible (2 mm); ello se logra aplicando las soluciones en partes alícuotas y no en una sola descarga.
- Déjense secar las manchas e introdúzcase la placa en una cubeta saturada con el eluyente (la saturación de la fase vapor se logra revistiendo las paredes de la cubeta con almohadillas o papel de filtro impregnados con el eluyente).
- Extráigase la placa de la cubeta de desarrollo lo antes posible una vez que el eluyente haya alcanzado la línea de desarrollo (a 10 cm de la línea de partida) marcada de antemano; de lo contrario, aparecerán manchas difusas.

Visualización/detección

Séquense las placas antes de la visualización. El eluyente puede dejarse evaporar a temperatura ambiente o con ayuda de un dispensador de aire caliente. La placa ha de verse bajo una luz ultravioleta (254 nm). Antes de pulverizar con el reactivo de

ninhidrina (2%), obsérvense las manchas. A continuación colóquese la placa en un horno a 80 °C hasta que todas las manchas se hayan desarrollado (~40 min). Una vez retiradas del horno, márchense las manchas con un lápiz y calcúlese luego el valor R_f de cada una de ellas.

Cuando los compuestos de catinonas sustituidas se someten a CCD, se observan manchas de distintos colores y formas. El color de las manchas que produce cada compuesto varía (negro/azul/morado) cuando estas se pulverizan con reactivo de ninhidrina (2%) y se ven bajo una luz ultravioleta (cuadro 3).

Cuadro 3. Resultados de la CCD en distintos compuestos de catinonas (pulverizado el reactivo de ninhidrina 2%; UV = 254 nm)

<i>Droga</i>	<i>Color de la mancha bajo una luz ultravioleta de longitud de onda (λ) corta</i>	<i>Valor R_f</i>
Benzedrona (4-MBC)	Línea negra	0,83
Bupropión	Línea negra	0,60
Butilona	Mancha azul claro	0,20
Eutilona	Mancha azul claro	0,32
Flefedrona	Mancha negra	0,15
MDPV	Mancha azul claro	0,39
Mefedrona	Mancha negra	0,17
Metcatinona	Mancha negra	0,17
Metedrona	Mancha negra	0,14
Metilona	Mancha tenue	0,16
N-metilmefedrona	Mancha negra	0,33
4-MEC	Mancha negra	0,21
2-MMC	Mancha negra	0,18
3-MMC	Mancha negra	0,20
Nafirona	Mancha morada/azul brillante	0,44
4-TFMMC	Línea tenue	0,27

Notas analíticas

- Los valores R_f no siempre se pueden reproducir, debido a pequeños cambios en la composición y activación de la placa, los sistemas eluyentes, la saturación de la cubeta o la distancia de desarrollo. Por lo tanto, los valores R_f que se proporcionan son indicaciones del comportamiento cromatográfico de las sustancias enumeradas.

- Es esencial que en la misma placa se analicen simultáneamente patrones de referencia.
- Para los fines de la identificación deben tomarse siempre en consideración tanto el valor R_f como el color de las manchas una vez que se hayan pulverizado con los reactivos de visualización apropiados.

4.7 Cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM)

La cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM) es una de las técnicas acopladas de uso más común para la identificación de muestras de drogas de relevancia forense y puede utilizarse como prueba de confirmación en el caso de las catinonas. Permite dos medios independientes de análisis: datos de separación cromatográfica y de fragmentación de masas. Hay un amplio abanico de instrumentos disponibles y el análisis debe realizarse con columnas capilares analíticas.

Preparación de la solución estándar interna

Puede utilizarse eicosano (o algún n-alcano similar) como patrón interno y prepararse como una solución en metanol con una concentración de 1 mg/mL.

Preparación de la solución estándar

Pésese con exactitud el material de referencia o patrón de la droga objeto de análisis, y prepárese una concentración de 1 mg/mL en metanol que contenga el patrón interno.

Preparación de la solución de la muestra

Pésese con exactitud una muestra representativa de la droga objeto de análisis y, con ella en forma de polvo, prepárese una concentración de 1 mg/mL en metanol que contenga el patrón interno.

En las publicaciones especializadas figuran varios métodos de CG-EM para analizar compuestos de catinonas. Los laboratorios forenses podrían adoptarlos o realizar las investigaciones pertinentes a fin de elaborar un método propio. Independientemente de cuál se utilice, es fundamental que el método se valide adecuadamente. En la presente guía se expone un método general de detección.

Condiciones de funcionamiento de la CG-EM

Condiciones del horno de la CG:	Fíjese a 90 °C durante 1 minuto, aumentándose a un ritmo de 8 °C/min hasta alcanzar 300 °C, y luego manténgase isotérmica a 300 °C durante 10 minutos	
Columna:	Columna de 5% fenilo y 95% metil silicona (HP-5MS); de 30 m de longitud; 0,25 mm de diámetro interno y película de 0,25 µm de grosor	
Parámetros de inyección:	Inyéctese una parte alícuota de la muestra de 2 µL con una razón de separación de 75:1	
	Temperatura del inyector:	225 °C
Gas portador:	Helio, caudal:	1,0 mL/min
Detector:	Modo de ionización:	Impacto electrónico (IE), 70 eV
	Parámetros de análisis:	Corriente iónica total en modo de barrido completo de 50 a 550 uma
	Temperatura de la interfaz de la CG:	300 °C
	Temperatura de la fuente de la EM:	230 °C
	Temperatura del cuadrupolo de la EM:	150 °C

Al utilizar CG-EM, la identificación se efectúa comparando el tiempo de retención y el espectro de masas del analito con el de un patrón de referencia. Todos los compuestos identificados mediante CG-EM de los cuales informe el analista han de compararse con un espectro de masas corriente del patrón de referencia adecuado, preferiblemente obtenido con el mismo instrumento, utilizado en las mismas condiciones. Las bibliotecas comerciales o los espectros generados por los usuarios se han de usar a título de referencia únicamente. En el cuadro 4 se proporcionan datos de referencia de una detección realizada mediante CG-EM en que se utilizó metanol como disolvente de la extracción. Se puede preparar la muestra sin necesidad de proceder a la derivatización utilizando el método mencionado [12].

Cuadro 4. Masa molecular, tiempos de retención de la CG y principales iones de la CG-EM en determinadas catinonas sintéticas [12]

Compuesto	Masa molecular	T _r aproximado de la CG (min)	Principales iones de la CG-EM (m/z)
4-TFMMC	229,7	7,40	58,1; 95,0; 145,0; 173,0
Flefedrona	181,2	7,60	58,1; 75,0; 95,0; 123,0
Metcatinona	163,2	7,80	58,1; 77,1; 91,0; 105,0
2-MMC	177,2	8,70	58,1; 77,1; 91,1; 119,0
3-MMC	177,2	9,40	58,1; 77,0; 91,1; 119,1
4-MMC (mefedrona)	177,2	9,70	58,1; 77,0; 91,1; 119,1
N-metilmefedrona	193,2	10,30	56,1; 72,1; 91,1; 119,0
4-MEC	191,3	10,50	56,0; 72,1; 91,0; 119,0
Bupropión	239,7	11,90	57,1; 75,0; 100,1; 139,0
PMMC (metedrona)	193,2	12,30	58,1; 77,0; 92,0; 135,0
Metilona	207,2	13,50	58,1; 91,0; 121,0; 149,0
Butilona	221,2	14,30	57,1; 72,1; 121,0; 149,0
Eutilona	235,2	14,90	58,1; 86,1; 121,0; 149,0
Benzedrona	253,3	18,20	65,0; 91,0; 119,0; 134,0
MDPV	275,3	18,80	65,1; 96,1; 126,1; 149,0
Nafirona	281,4	20,80	55,1; 96,1; 126,1; 155,0

4.8 Cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (CLAR)

La cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (CLAR) es otra técnica importante de separación que se utiliza en el análisis forense de drogas. La cromatografía de fase inversa es la de uso más común para la detección de drogas en materiales incautados, y la columna más universal y versátil es una columna de sílice de octadecilo ligado (C18). Al seleccionar la columna deben tenerse en cuenta la longitud de esta, su diámetro, el tamaño de las partículas, el tamaño de los poros y la carga de carbono. Como hay una amplia variedad de fases estacionarias y móviles que el analista puede utilizar, todos los métodos tienen que haber sido validados o verificados debidamente antes de utilizarse de manera habitual. El método que figura a continuación se utilizó para la identificación de mefedrona y metilona en presencia de varios adulterantes comunes y se aplicó asimismo para la cuantificación de mefedrona [30].

Preparación de las soluciones estándar

Para preparar las soluciones estándares de calibración se añadieron 2,0 mg de mefedrona a un matraz volumétrico de 100 mL y se disolvieron en fase móvil para que la solución tuviera una concentración de 20 µg/mL. Esta solución se diluyó luego de tal modo que los patrones de calibración tuvieran una concentración de entre 0,5 µg/mL y 10 µg/mL y cada uno de ellos contuviera nicotinamida (2,5 µg/mL) como patrón interno.

Preparación de las soluciones de la muestra

Las soluciones se prepararon con una concentración de aproximadamente 10 µg/mL de mefedrona y metilona.

Columna:	HiChrom ACE 3 C-18; 150 x 4,6 mm (diámetro interno); 3 mm (tamaño de partículas) Isoterma de 22 °C
Fase móvil:	28:72 (v/v) metanol: 10 mM formiato de amonio (ajustado a un pH de 3,5 con ácido fórmico)
Caudal:	0,8 mL/min
Detección:	Haz de fotodiodos-detector UV (258 nm para las catinonas)
Volumen de inyección:	10 µL
Patrón interno:	Nicotinamida; 2,5 µg/mL

Resultados de la mefedrona

Rango lineal: 0,5 a 10 µg/mL

Repetibilidad: DER < 3%

Coeficiente de correlación: 0,993

Cuadro 5. Tiempos de retención de la CLAR correspondientes a la mefedrona y la metilona, en presencia de ocho adulterantes comunes [30]

Compuesto	Tiempo de retención (t_R) en minutos ($t_0 = 2,2 \text{ min}$)
Nicotinamida (IS)	2,67
Paracetamol	3,7
Cafeína	4,9
Metilona	6,4
Lidocaína	9,0
Mefedrona	9,8
Ketamina	11,1
Diamorfina	15,6
Cocaína	17,1
Benzocaína	34,4

4.9 Cromatografía en fase líquida-espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM)

La cromatografía en fase líquida-espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM) es una poderosa técnica de confirmación que combina las características de separación de la CLAR convencionales con la capacidad de detección de un espectrómetro de masas en tándem, lo que se traduce en una selectividad considerablemente mayor. Sus bajos límites de detección permiten el análisis de trazas y de especímenes biológicos tales como sangre o pelos. Gracias a su alta sensibilidad y selectividad, la CL-EM/EM es adecuada para el análisis tanto cualitativo como cuantitativo de las catinonas sintéticas presentes en materiales incautados y especímenes biológicos.

En las publicaciones científicas figuran varios métodos para el análisis de catinonas sintéticas mediante CL-EM. A continuación se muestra un ejemplo de un método de detección con fines de separación e identificación de siete catinonas [37].

*Condiciones de funcionamiento de la CL-EM/EM**CL:*

Columna:	Agilent Zorbax Eclipse XDB C-18, (75 mm x 4,6 mm de diámetro interno; 3,5 µm)		
Fase móvil:	A) 95% agua; 5% acetonitrilo; 0,1% ácido fórmico B) 95% acetonitrilo; 5% agua; 0,1% ácido fórmico		
Gradiente:	Condiciones iniciales;	90% A:10% B	
	0 a 2 min;	Isocrático 90% A:10% B	
	2 a 7 min;	Lineal 90% A:10% B - 60% A:40% B	
	7 a 9 min;	Isocrático 60% A:40% B	
Caudal:	0,6 mL/min		
Temperatura de la columna:	Temperatura ambiente		
Volumen de inyección:	5 µL		

EM/EM:

Instrumento:	Agilent 6410A de triple cuadrupolo
Modo de detección:	Monitoreo de Reacciones Múltiples (MRM)
Modo de ionización:	Ionización por electrospray positiva (ESI ⁺)
Voltaje capilar:	2,5 kV
Temperatura del gas secante:	325 °C a 5 L/min
Presión del nebulizador:	60 psi

En el siguiente cuadro se recogen las energías de colisión optimizadas y los voltajes del fragmentador correspondientes a determinadas cationonas.

Cuadro 6. Parámetros de MRM optimizados correspondientes a determinadas catinonas sintéticas

Analito	Ión precursor [M+H] ⁺	Iones producto [M+H] ⁺		Voltaje del fragmentador (V)	Energía de colisión (V)	
		transición I	transición II		transición I	transición II
Mefedrona	178	160	144	90	10	36
Butilona	222	174	204	100	16	9
MDPV	276	126	135	125	27	27
Flefedrona	182	164	149	100	11	22
Metilona	208	160	132	90	16	30
Metedrona	194	176	161	90	8	18
4-metiletcatinona	192	174	144	100	11	32

4.10 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (EITF)

La espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (EITF) permite confirmar la identidad de una sustancia. Es posible identificar una catinona sintética de forma inequívoca a partir de su espectro exclusivo. En el caso de las sustancias en polvo que se consideran razonablemente puras, el espectro infrarrojo del polvo puede determinarse a partir de un disco de KBr.

Notas analíticas

- El método del disco de KBr consiste en moler una muestra seca hasta convertirla en un polvo muy fino y luego mezclar unos 2 mg de la muestra en polvo homogénea con 200 mg de KBr cuidadosamente secado y triturado. Después de pulverizarla, la mezcla se comprime hasta transformarla en un disco fino y transparente.
- El KBr debe ser de "calidad infrarroja" y debe secarse a 105 °C durante 1 hora como mínimo. Puede almacenarse en un desecador que contenga un deshidratante potente (gel de sílice) o dejarse en el horno y retirarse cuando se necesite.

Cuadro 7. Datos del espectro infrarrojo (IR) (cm⁻¹) correspondientes a determinadas catinonas sintéticas¹

2-FMC	3-FMC	4-FMC	2-MMC	3-MMC	4-MMC	Metilona	Butilona	MDPV	Metcatinona
3382	2947	2459	3443,5	3434,6	3416,6	3466,3	3455,9	3442,9	1691
2686	2685	1686	2895,6	2937,0	2916,8	2916,7	2936,2	3092,0	1496
2467	2439	1594	2741,9	2799,7	2739,6	2798,5	2791,2	2967,3	1245
1686	1698	1513	2450,8	2738,0	2450,7	2743,6	2717,4	2915,3	705
1607	1589	1471	2361,2	2445,5	2417,7	2457,1	2500,6	2800,4	
1476	1478	1410	1696,4	1686,4	1684,2	2359,4	2421,1	2614,4	
1459	1433	1363	1600,3	1603,7	1605,0	1679,6	1666,7	1685,9	
1450	1382	1301	1572,4	1585,0	1568,8	1602,7	1624,6	1611,0	
1397	1364	1238	1488,9	1464,1	1456,7	1502,7	1604,2	1507,2	
1337	1230	1208	1459,2	1421,7	1412,1	1451,1	1507,9	1491,0	
1292	1259	1166	1430,3	1381,0	1384,2	1422,5	1494,3	1469,3	
1277	1218	1113	1417,0	1348,6	1347,4	1382,9	1456,9	1436,8	
1194	1189	1029	1380,4	1297,3	1295,4	1348,9	1425,0	1413,2	
1210	1167	1006	1335,0	1260,0	1247,7	1299,2	1415,9	1375,9	
1099	1096	980	1299,7	1180,2	1214,6	1260,3	1364,6	1355,1	
1029	1043	902	1246,1	1154,5	1200,9	1195,9	1347,2	1286,9	
1042	1016	847	1200,4	1102,5	1189,3	1120,8	1332,1	1277,0	
1001	993	819	1095,4	1041,3	1125,9	1090,0	1264,7	1256,8	
977	896	765	973,4	1003,7	1095,7	1037,9	1120,4	1223,2	

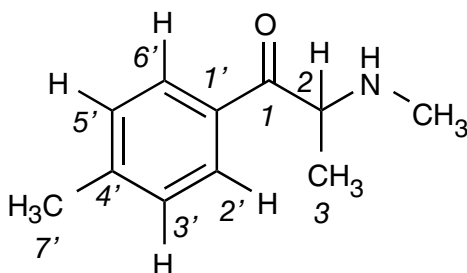
¹ Los datos de infrarrojos correspondientes a los isómeros de la fluorometcatinona se generaron mediante un cristal de reflectancia total atenuada ATR-3 [38]. Los datos correspondientes a la 2-MMC, la 3-MMC, la 4-MMC, la metilona, la butilona, la MDPV y la metcatinona se obtuvieron con discos KBr [13, 39, 40].

899	830	748	752,4	982,9	1050,0	1006,7	1102,5	1104,6
828	796	684		894,6	1029,5	990,8	1038,7	1035,0
785	757			804,5	1007,8	927,6	962,0	1004,8
767	723			753,7	976,4	887,4	934,8	930,0
758	674			720,2	889,4	879,4	877,6	918,4
740					853,9	836,7	840,0	868,3
					844,2	819,2	828,1	833,0
					827,5	807,2	806,2	808,0
					802,2	767,3	743,9	568,2
					756,5	740,7		
					733,0	715,3		
					687,4			
					600,0			
					477,7			

4.11 Espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN)

La espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) es una poderosa técnica analítica que sirve para elucidar la estructura molecular y determinar la pureza (en condiciones analíticas correctas). La asignación completa de grupos funcionales de una molécula se puede obtener mediante experimentos de RMN con espectros unidimensionales de protón (^1H) y carbono (^{13}C) y una combinación de experimentos de correlación bidimensional, entre ellos NOESY (espectroscopia de efecto nuclear Overhauser) y HMQC (correlación heteronuclear múltiple cuántica). En el cuadro 8 se muestra la asignación estructural de la mefedrona.

Gráfico IV. Estructura de la mefedrona con sus correspondientes posiciones moleculares



Cuadro 8. Asignación estructural de la mefedrona, con espectros realizados en metanol deuterado, espectro de ^1H (500MHz), espectro de ^{13}C (125MHz) [41]

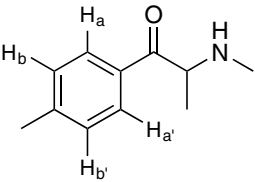

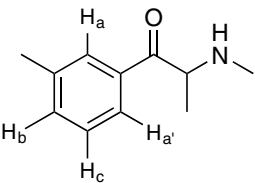
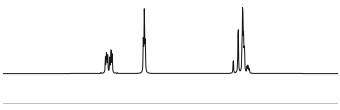
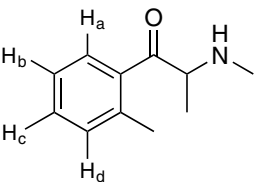
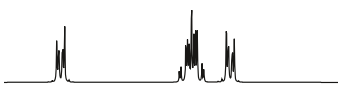
Posición	Señal de ^1H (ppm)	Multiplicidad de la señal	Constante de acoplamiento (J, Hz)	Señal de ^{13}C (ppm)
1	–	–	–	196,6
2	5,09	cuarteto	7,2	60,5
3	1,57	doblete	7,2	16,3
1'	–	–	–	131,7
2'/6'	7,62	doblete	8,5	130,1
3'/5'	7,42	doblete	8,5	131,0
4'	–	–	–	147,6
7'	2,45	singlete	–	21,8
N-CH ₃	2,77	singlete	–	31,7

Cabe observar que, en RMN, los valores absolutos de los desplazamientos químicos, la resolución de la multiplicidad de la señal y las constantes de acoplamiento pueden variar en función de diversos factores, como el disolvente, la temperatura y la fuerza del campo magnético del instrumento. En las publicaciones también figuran espectros de RMN correspondientes a la mefedrona en otros disolventes [30, 42].

RMN para la discriminación de isómeros posicionales

Es posible utilizar la espectroscopia por RMN para ayudar a discriminar los isómeros posicionales. La 4-metilmetcatinona (4-MMC), por ejemplo, es una molécula aromática sustituida 1,4-*para* con una distribución simétrica de protones en el anillo aromático. Como tal, las señales por RMN de ^1H de los protones aromáticos muestran un patrón de división propio de un sistema AA'/BB'. La 2-metilmetcatinona (2-MMC) (sistema sustituido 1,2-*orto*) y la 3-metilmetcatinona (3-MMC) (sistema sustituido 1,3-*meta*) carecen de la distribución simétrica de protones aromáticos de la 4-MMC y, por lo tanto, generan patrones de división más complejos, como se muestra en el cuadro 9.

Cuadro 9. Patrones de división previstos en RMN de la mefedrona y sus isómeros posicionales

Sustancia	Estructura	Patrón de división previsto de los protones aromáticos ²
4-metilmetcatinona		
3-metilmetcatinona		
2-metilmetcatinona		

²Patrones de división aproximados calculados mediante el programa informático ChemBioDraw Ultra™.

Así, la 4-MMC se puede discriminar fácilmente de sus isómeros posicionales. Sin embargo, puede resultar difícil discriminar entre 2-MMC y 3-MMC de manera concluyente sin realizar otros experimentos complementarios. Se puede utilizar un análisis similar para discriminar las catinonas sustituidas respecto de sus isómeros posicionales orto/meta.

Referencias bibliográficas

1. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), *The Challenge of New Psychoactive Substances*. Programa Mundial de Vigilancia de las Drogas Sintéticas: Análisis, Informes y Tendencias (SMART), 2013.
2. Hyde, J.F., Browning, E. y Adams, R., “Synthetic homologs of d,l-ephedrine”. *Journal of the American Chemical Society*, 1928. 50(8): págs. 2287 a 2292.
3. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), datos del sistema de alerta temprana sobre nuevas sustancias psicoactivas de la UNODC, 2015.
4. Khreit, O.I., Irving, C., Schmidt, E., Parkinson, J.A., Nic Daeid, N. y Sutcliffe, O.B., “Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of the components found in the evolved ‘legal high’ NRG-2”. *J Pharm Biomed Anal*, 2012. 61: págs. 122 a 135.
5. Biliński, P., Hołownia, P., Kapka-Skrzypczak, L. y Wojtyła, A., “Designer Drug (DD) abuse in Poland; a review of the psychoactive and toxic properties of substances found from seizures of illegal drug products and the legal consequences thereof. Part 1--cannabinoids and cathinones”. *Ann Agric Environ Med*, 2012. 19(4): págs. 857 a 870.
6. Schifano, F., Albanese, A., Fergus, S., Stair, J.L., Deluca, P., Corazza, O., Davey, Z., Corkery, J., Siemann, H., Scherbaum, N., Farré, M., Torrens, M., Demetrovics, Z., Ghodse, A.H., Psychonaut Web Mapping y ReDNet Research Groups, “Mephedrone (4-methylmethcathinone; ‘meow meow’): chemical, pharmacological and clinical issues”. *Psychopharmacology* (Berl), 2011. 214(3): págs. 593 a 602.
7. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Informe anual 2012: el problema de la drogodependencia en Europa*, 2012.
8. Winstock, A. y Wilkins, C., “‘Euforizantes legales’ El desafío de nuevas sustancias psicoactivas”. Serie reforma legislativa en materia de drogas del Transnational Institute, 2011.
9. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Briefing paper: online sales of new psychoactive substances / “legal highs”: summary of results from the 2011 multilingual snapshots*, 2011.

10. Vardakou, I., Pistos, C. y Spiliopoulou, C., “Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone”. *Toxicol Lett*, 2011. 201(3): págs. 191 a 195.
11. Google Trends, [citado en abril de 2013]. Disponible en: <http://www.google.co.uk/trends/>.
12. Nic Daeid, N., Savage, K.A., Ramsay, D., Holland, C. y Sutcliffe, O.B., “Development of gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and other rapid screening methods for the analysis of 16 'legal high' cathinone derivatives”. *Sci Justice*, 2014. 54(1): págs. 22 a 31.
13. Moffat, A., Jackson, J., Moss, M. y Widdop, B., *Clarke's isolation and identification of drugs*. The Pharmaceutical Press, Londres, 1986. 2: págs. 608 y 609.
14. Brandt, S.D., Freeman, S., Sumnall, H.R., Measham, F. y Cole, J., “Analysis of NRG 'legal highs' in the UK: identification and formation of novel cathinones”. *Drug Test Anal*, 2011. 3(9): págs. 569 a 575.
15. Ramsey, J., Dargan, P.I., Smyllie, M., Davies, S., Button, J., Holt, D.W. y Wood, D.M., “Buying 'legal' recreational drugs does not mean that you are not breaking the law”. *QJM*, 2010. 103(10): págs. 777 a 783.
16. Davies, S., Wood, D.M., Smith, G., Button, J., Ramsey, J., Archer, R., Holt, D.W. y Dargan, P.I., “Purchasing 'legal highs' on the Internet--is there consistency in what you get?”. *QJM*, 2010. 103(7): págs. 489 a 493.
17. Gregg, R.A. y Rawls, S.M., “Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature”. *Life Sci*, 2014. 97(1): págs. 27 a 30.
18. Organización Mundial de la Salud (OMS), Comité de Expertos en Farmacodependencia, *Thirtysixth report. Serie de Informes Técnicos* de la Organización Mundial de la Salud, 2015(991): págs. 1 a 50 y contracubierta.
19. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Euro-pol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone)*. 2010: Lisboa.
20. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *EMCDDA-Euro-pol Joint Report on a new psychoactive substance: MDPV (3, 4-methylenedioxypyrovalerone)*. 2014: Lisboa.
21. Martínez-Clemente, J., Escubedo, E., Pubill, D. y Camarasa, J., “Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats”. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012. 22(3): págs. 231 a 236.
22. Winstock, A., Mitcheson, L., Ramsey, J., Davies, S., Puchnarewicz, M. y Marsden, J., “Mephedrone: use, subjective effects and health risks”. *Addiction*, 2011. 106(11): págs. 1991 a 1996.

23. German, C.L., Fleckenstein, A.E. y Hanson, G.R., "Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon". *Life Sci*, 2014. 97(1): págs. 2 a 8.
24. Consejo Asesor sobre el Uso Indebido de Drogas, *Consideration of the Novel Psychoactive Substances ('Legal Highs')*, 2011 [citado en abril de 2013]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119139/acmdnps2011.pdf.
25. Meyer, M.R., Wilhelm, J., Peters, F.T. y Maurer, H.H., "Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry". *Anal Bioanal Chem*, 2010. 397(3): págs. 1225 a 1233.
26. Pedersen, A.J., Reitzel, L.A., Johansen, S.S. y Linnet, K., "In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases". *Drug Test Anal*, 2013. 5(6): págs. 430 a 438.
27. Valente, M.J., Guedes de Pinho, P., de Lourdes Bastos, M., Carvalho, F. y Carvalho, M., "Khat and synthetic cathinones: a review". *Arch Toxicol*, 2014. 88(1): págs. 15 a 45.
28. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Informe anual 2011: el problema de la drogodependencia en Europa*. 2011: Lisboa.
29. Khreit, O.I., Grant, M.H., Zhang, T., Henderson, C., Watson, D.G. y Sutcliffe, O.B., "Elucidation of the Phase I and Phase II metabolic pathways of (\pm)-4'-methylmethcathinone (4-MMC) and (\pm) 4'-(trifluoromethyl)methcathinone (4-TFMMC) in rat liver hepatocytes using LC-MS and LCMS²". *J Pharm Biomed Anal*, 2013. 72: págs. 177 a 185.
30. Santali, E.Y., Cadogan, A.K., Daeid, N.N., Savage, K.A. y Sutcliffe, O.B., "Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of (\pm)-4'-methylmethcathinone (mephedrone): a new 'legal high'". *J Pharm Biomed Anal*, 2011. 56(2): págs. 246 a 255.
31. Sáenz de Buruaga y Sánchez, J., "Sur un homologue de l'ephedrine". 1929: *Bulletin de la Société Chimique de France*, págs. 284 a 286.
32. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) y Red Europea de Institutos Forenses (ENFSI), *Directrices sobre muestreo representativo de drogas*. Publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.09.XI.15, 2009.
33. Elie, L., Baron, M., Croxton, R. y Elie, M., "Microcrystalline identification of selected designer drugs". *Forensic Science International*, 2012. 214(1-3): págs. 182 a 188.

34. Imagen recibida y utilizada con la amable autorización del Dr. Mark Baron de la Facultad de Ciencias de la Vida de la Universidad de Lincoln (Reino Unido).
35. Lehmann, T., Geissshüsler, S. y Brenneisen, R., "Rapid TLC identification test for khat (*Catha edulis*)". *Forensic Science International*, 1990. 45(1): págs. 47 a 51.
36. Lee, M.M., "The identification of cathinone in khat (*Catha edulis*): a time study". *Journal of Forensic Sciences*, 1995. 40: págs. 116 a 121.
37. Jankovics, P., Váradi, A., Tölgyesi, L., Lohner, S., Németh-Palotás, J. y Kőszegi-Szalai, H., "Identification and characterization of the new designer drug 4'-methylethcathinone (4-MEC) and elaboration of a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) screening method for seven different methcathinone analogs". *Forensic Science International*, 2011. 210(13): págs. 213 a 220.
38. Archer, R.P., "Fluoromethcathinone, a new substance of abuse". *Forensic Science International*, 2009. 185(1): págs. 10 a 20.
39. Power, J.D., McGlynn, P., Clarke, K., McDermott, S.D., Kavanagh, P. y O'Brien, J., "The analysis of substituted cathinones. Part 1: chemical analysis of 2-, 3- and 4-methylmethcathinone". *Forensic Science International*, 2011. 212(1-3): págs. 6 a 12.
40. Kavanagh, P., O'Brien, J., Fox, J., O'Donnell, C., Christie, R., Power, J.D. y McDermott, S.D., "The analysis of substituted cathinones. Part 3. Synthesis and characterisation of 2, 3-methylenedioxy substituted cathinones". *Forensic Science International*, 2012. 216(1): págs. 19 a 28.
41. Gibbons, S. y Zloh, M., "An analysis of the 'legal high' mephedrone". *Bioorg Med Chem Lett*, 2010. 20(14): págs. 4135 a 4139.
42. Camilleri, A., Johnston, M.R., Brennan, M., Davis, S. y Caldicott, D.G., "Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, alpha-phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone". *Forensic Science International*, 2010. 197(1-3): págs. 59 a 66.



UNODC

Oficina de las Naciones Unidas
contra la Droga y el Delito

Vienna International Centre, P.O. Box 500, 1400 Vienna, Austria
Tel.: (+43-1) 26060-0, Fax: (+43-1) 26060-5866, www.unodc.org