

Catinonas sintéticas: una revisión del panorama actual y las estrategias de detección analítica

Lugo-Vargas AF^{1*}, Chaves-Silva DC¹, Quevedo-Buitrago WG¹, Martínez-Suárez JF²

¹Grupo de Investigación en Sustancias Psicoactivas, Programa de Maestría en Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

²Grupo de Investigación en Productos Naturales Amazónicos, Programa de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de la Amazonia, Calle 17 Diagonal 17 con Carrera 3F, Florencia, Caquetá, Colombia

Resumen: Las catinonas sintéticas forman parte de las denominadas “Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP)” y representan un gran problema debido al aumento progresivo de su popularidad en el mercado de las drogas de abuso, representando un reto para el campo de la toxicología. La detección analítica de estas sustancias presenta grandes inconvenientes, principalmente por la gran variedad estructural y la complejidad de la matriz de análisis, estos factores deben ser abarcados, por lo que se requieren avances en la detección analítica de estas sustancias, que respondan a la situación actual. En el presente informe se hace una revisión que permite recopilar información acerca de la química y la toxicología de las catinonas sintéticas, el estado actual en términos de regulación y consumo en el panorama nacional (Colombia) e internacional, las tendencias actuales en la detección analítica de estas sustancias y los avances recientes en la detección electroquímica.

Palabras clave: Narcóticos; Análisis Químico; Drogas de calle; electroquímica; drogas de diseño.

Abstract: *Synthetic cathinones: a review of the current landscape and analytical detection strategies.* Synthetic cathinones are part of the so-called “New Psychoactive Substances (NPS)” and represent a major problem due to the progressive increase in their popularity in the market for drugs of abuse, representing a challenge for the field of toxicology. The analytical detection of these substances presents major drawbacks, mainly due to the great structural variety and complexity of the analysis matrix, these factors must be covered, which is why advances in the analytical detection of these substances are required, which respond to the current situation. In this report, a review is made that allows information on the chemistry and toxicology of synthetic cathinones, the current status in terms of regulation and consumption in the national (Colombia) and international scene, current trends in analytical detection of these substances and recent advances in electrochemical detection.

Keywords: Narcotics; Chemical Analysis; Street drugs; electrochemistry; designer drugs.

Introducción

Las catinonas sintéticas son derivados obtenidos mediante síntesis química que le deben su nombre a la molécula de origen natural “catinona”. La catinona es el principal alcaloide encontrado en las hojas de *Khat* (*Catha edulis*), una planta perenne autóctona de Etiopía, que también se cultiva en el este de África y en el sur-oeste de la Península Arábiga, sitios donde se mastican sus hojas por tradición socio-cultural y religiosa, o se preparan en forma de té para obtener de ellas el efecto estimulante (João *et al.*, 2014; Cruz *et al.*, 2015; Feng *et al.*, 2017). La planta de *Khat* fue identificada por primera vez entre 1761 y 1763 por el botánico sueco Peter Forskal, sin embargo, no fue hasta 1930 cuando se identificó la primera molécula con el potencial estimulante de la planta: la (+)-norpseudoefedrina (Catina), a la cual se consideraba el principal componente activo de la planta hasta que en 1975 se aisló la catinona, un beta-ceto análogo de la anfetamina, en el laboratorio de estupefacientes de las Naciones Unidas. Dicha molécula mostró ser de 7 a 10 veces más potente que la catina, pero mostró ser susceptible a la degradación, generando una pérdida de sus efectos tiempo después de cortada la planta, por lo que su consumo debía provenir de hojas frescas (Coppola & Mondola, 2012; João *et al.*,

2014).

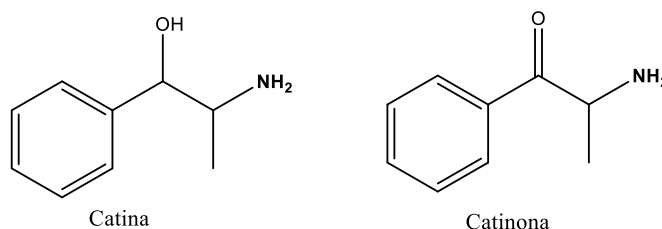


Figura 1: Principales moléculas activas de las hojas de *Khat* (*Catha edulis*).

El surgimiento de las primeras catinonas sintéticas no se dio con el propósito de un consumo con fines recreativos, sin embargo, estas moléculas terminaron empleándose con estos fines principalmente porque su uso era muy discreto, lo cual, en un inicio, permitió que pasaran desapercibidas ante las autoridades. Diferentes catinonas sintéticas fueron probadas para su uso en tratamientos médicos, para citar algunos ejemplos, la metcatinona fue probada como agente analéptico y como estimulante locomotor (Felice *et al.*, 2014), la metcatinona fue la primera catinona sintética conocida junto a la mefedrona (4-metilmetcatinona), las cuales fueron sintetizadas por primera vez en 1928 y 1929 respectivamente (Coppola & Mondola, 2012; Felice *et al.*, 2014; João *et al.*, 2014; Espert *et al.*, 2015). Las catinonas sintéticas tienen una estrecha similitud con los derivados anfetamínicos en cuanto a la estructura química y los efectos generados sobre el sistema nervioso central (SNC) (Felice *et al.*, 2014), dicha similitud llevó a que se buscara una aplicación como antidepresivos y fármacos anoréxicos a la metcatinona, bupropion (*m*-cloro-*N*-*tert*-butilcatinona), dietilpropion (*N*, *N*-dietilcatinona) y dimetilpropion (*N*, *N*-dimetilcatinona), sin embargo, de las moléculas estudiadas, se observó que la metcatinona mostró un alto potencial adictivo, aún mayor que el de la cocaína y la catinona, que fue atribuido a la *N*-monometilación, fenómeno que también fue descrito para la anfetamina, que al monometilarse y pasar a ser metanfetamina se potenciaban los efectos generados sobre el SNC (Felice *et al.*, 2014; João *et al.*, 2014).

Tras el descubrimiento de diversos análogos sintéticos de la catinona, no se extendió el conocimiento de su uso recreativo hasta la entrada en vigor de las políticas planteadas en la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes, y la posterior fiscalización de los estimulantes de tipo anfetamínico en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Las sustancias denominadas anfetaminas fueron prohibidas e incluidas, la gran mayoría, en la lista 1, es decir, sustancias de mayor riesgo sin aplicación médica comprobada, lo que llevó a que se emplearan alternativas “legales” en el mercado de drogas para sustituir las sustancias que estaban bajo fiscalización (Espert *et al.*, 2015). De acuerdo con lo anterior, se dio lugar a la diversificación estructural de las sustancias fiscalizadas, pues la clasificación establecida en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 establecía una lista de sustancias sometidas a fiscalización, sin embargo, no contemplaba los análogos estructurales. Como respuesta a esta problemática se amplió la prohibición de las drogas a sus análogos en la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas realizada de 1988, fecha para la que ya se había acuñado el concepto de “Droga de diseño”, planteándose como medida de control que toda droga de diseño se incluyera en la lista de sustancias fiscalizadas de acuerdo a su analogismo estructural con las drogas ya incluidas en esta lista (Espert *et al.*, 2015).

*e-mail: alugov@unal.edu.co

Como resultado de las medidas adoptadas en la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas (1988), las catinonas sintéticas ganaron popularidad en el mercado de las drogas de abuso ante la prohibición en muchos países de derivados amfetamínicos como la 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA), y se empezaron a presentar como alternativas legales, alcanzando su mayor popularidad en la primera década del 2000 (Coppola & Mondola, 2012; João *et al.*, 2014; Valento & Lebin, 2017; Graddy *et al.*, 2018), empleándose estrategias de comercialización para evadir el control de la justicia como la síntesis de sustancias con poca analogía con las sustancias prohibidas en la lista 1, vendiéndose con etiquetas con mensajes como “no apta para el consumo humano”, “sales de baño”, “mezclas herbales”, “sustancias de investigación”, entre otras, y valiéndose de tiendas virtuales para una comercialización más discreta (Coppola & Mondola, 2012; Cruz *et al.*, 2015; Espert *et al.*, 2015).

Las catinonas más consumidas en la segunda mitad de la primera década del siglo XXI fueron la 4-Metilmetcatinona (Mefedrona), la 3,4-Metilendioxi metcatinona (Metilona) y la 3,4-Metilendioxi pirovalerona (MDPV) (João *et al.*, 2014; Espert *et al.*, 2015). En 2009 las catinonas eran las drogas más populares en Reino Unido, año para el cual ya representaban un problema en Estados Unidos, donde estas tres sustancias lograban evadir el control de la justicia debido a que la ley contra drogas que estaba en vigencia para finales de la primera década del 2000 solo penalizaba la fabricación y posesión para uso humano (Prosser & Nelson, 2012), razón por la cual la Administración para el Control de Drogas (DEA, por sus siglas en inglés) intervino prohibiendo totalmente el 7 de septiembre de 2011 estas tres moléculas temporalmente, mientras se evaluaba la posibilidad de una prohibición permanente (Prosser & Nelson, 2012; Riley *et al.*, 2020), acción que llevó a que en 2012 estas catinonas sintéticas fueran incluidas en la lista 1 de sustancias prohibidas en Estados Unidos, de acuerdo con la clasificación establecida en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, y se incluyeran en la lista de drogas sintéticas de abuso (Espert *et al.*, 2015).

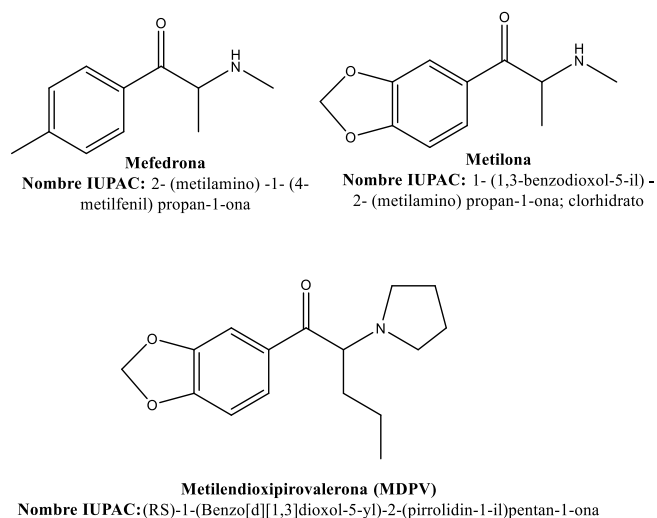


Figura 2: Estructura química de las catinonas sintéticas más consumidas en la primera década del siglo XXI.

El mismo fenómeno de diversificación estructural que se presentó luego de la fiscalización de otros grupos de sustancias psicoactivas no fue ajeno al grupo de las catinonas sintéticas, ante este panorama, se diversificó la cantidad de análogos estructurales que surgieron como alternativas para evadir a las autoridades. Se pueden citar algunos ejemplos como la bufedrona, metedrona, fiefedrona, 3-fluorometcatinona, butilona y etilona, que emergieron en el mercado de las drogas de diseño tras la prohibición de la mefedrona (João *et al.*, 2014).

En Colombia, por medio de la ley 13 de 1974 se aprueba la Convención

Única sobre Estupefacientes de 1961 y su protocolo de modificaciones de 1972. Mediante la ley 43 de 1980 se aprueba el Convenio sobre sustancias Sicotrópicas de 1971 y se autoriza al gobierno para adherirse a este, y mediante la ley 67 de 1993, se aprueba la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988. Por otra parte, mediante la ley 30 de 1986, se adopta el estatuto nacional de Estupefacientes, el cual se reglamenta mediante el decreto 3788 de 1986.

Como una herramienta para el seguimiento de la dinámica de las drogas, se crea el Sistema de Alertas Tempranas (SAT) del Observatorio de Drogas de Colombia (ODC) mediante la Resolución No. 001 de 2016 del Consejo Nacional de Estupefacientes. El Sistema de Alertas Tempranas ha informado desde su creación la aparición de nuevas sustancias en el mercado de las drogas de abuso, reportándose así, desde el observatorio de drogas de Colombia, por primera vez en 2013, la presencia de Metilona y Etilona en el país (ODC, 2017b).

Las nuevas alternativas emergentes en el mercado de las drogas de abuso implican a su vez la aparición de nuevos retos para la toxicología clínica y analítica (Tyrkko *et al.*, 2016), que deben responder a la dinámica judicial al momento de ejercer control sobre la fabricación, transporte, comercialización y consumo de estas sustancias. Es esta sincronía entre el aparato judicial y el mecanismo técnico-científico la que se ve afectada tras la aparición de nuevas sustancias psicoactivas.

La química analítica aplicada a la detección de sustancias psicoactivas ha servido de herramienta para el desarrollo de diferentes áreas del conocimiento como la toxicología y su aplicación a las ciencias forenses, siendo una herramienta de gran importancia al momento de impartir justicia, sin embargo, en las últimas décadas se ha evidenciado un aumento desproporcionado en el número de sustancias psicoactivas y en las estrategias con las cuales se ofertan en el mercado ilícito. Las técnicas voltamperométricas se presentan como una alternativa interesante para la detección de catinonas sintéticas, estas técnicas incluyen entre sus ventajas una alta sensibilidad, selectividad hacia especies electroactivas, un amplio rango lineal, instrumentación portátil y de bajo costo, capacidad de especiación y una amplia gama de electrodos que permiten ensayos de entornos inusuales. Además, las técnicas voltamperométricas pueden alcanzar límites de detección del rango nanomolar (Wang, 2006), comparables a los obtenidos con los procedimientos cromatográficos (Oiyee *et al.*, 2009; Oiyee *et al.*, 2017), con volúmenes de muestras muy pequeños (5-20 μ L) (Wang, 2006), lo cual es un factor muy importante en ambientes complejos, como por ejemplo, en su aplicación a escenarios forenses donde el elemento material probatorio se puede encontrar en cantidades limitadas.

El presente artículo tiene como finalidad reportar una revisión sistemática de la información reciente disponible correspondiente a aspectos químicos y toxicológicos de las catinonas sintéticas, el panorama actual de estas y las tendencias actuales en cuanto a su estudio analítico, dedicando una sección a la revisión del estudio electroquímico de estas sustancias.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos de: Springer Link, SciELO, Medline y Scopus. Las ecuaciones de búsqueda empleadas fueron: “synthetic cathinones”, “Metabolism AND synthetic cathinones”, “Forensic electrochemistry AND synthetic cathinones”, “Electrochemistry AND abuse drugs”, “chromatography AND synthetic cathinones”. Se obtuvieron 150 referencias tras una revisión inicial, de las cuales se seleccionaron 62 para la elaboración de la presente revisión, posterior a un proceso de selección de referencias recientes, relacionadas con el enfoque de la revisión y tras eliminar documentos repetidos.

Resultados

Estructura química

Las catinonas sintéticas pertenecen al grupo los derivados de la

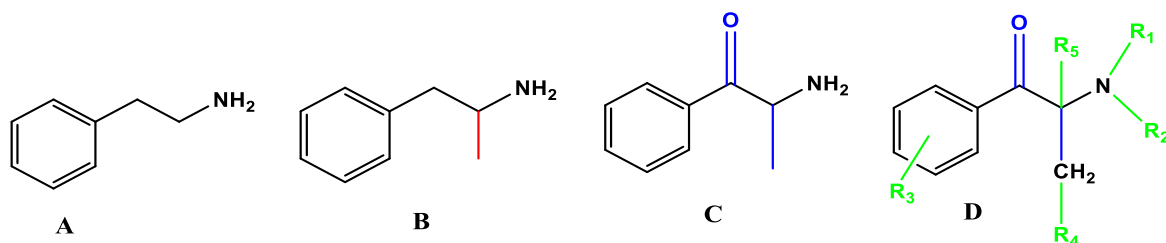


Figura 3: Diferencias estructurales entre **A:** fenetilamina, **B:** Anfetamina, **C:** Catinona y **D:** Catinona sintética.

fenetilamina, al igual que la anfetamina y sus derivados, siendo la estructura de fenetilamina el grupo farmacóforo, con semejanza estructural con los neurotransmisores dopamina y norepinefrina (Espert *et al.*, 2015; Feng *et al.*, 2017). Las catinonas sintéticas son β -ceto análogos de la anfetamina, es decir, con un grupo carbonilo unido al carbono β de la cadena amino-alquílica que a su vez está unida a un anillo de fenilo (Coppola & Mondola, 2012; Prosser & Nelson, 2012; Banks *et al.*, 2014), por lo que se les suele denominar β -*k*-anfetaminas (Prosser & Nelson, 2012). Al igual que el resto de moléculas de tipo fenetilamina, las catinonas pueden aparecer en dos formas estereoisoméricas, usualmente en forma de mezcla racémica, por lo que entre los estereoisómeros pueden haber diferencias en cuanto a efectos generados sobre el organismo, por otro lado, se cree que la coexistencia de dos formas estructurales se puede dar también a través de la tautomería ceto-enol (Coppola & Mondola, 2012).

Al poseer el mismo grupo farmacóforo que otras sustancias de tipo fenetilamina, como los derivados de tipo anfetamínico, se cree que sus mecanismos y efectos farmacológicos son similares (Banks *et al.*, 2014; Espert *et al.*, 2015), sin embargo, el grupo carbonilo ubicado en la posición β a la cadena amino-alquílica aumenta su polaridad y, por ende, reduce su permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que disminuye la intensidad de los efectos generados (Coppola & Mondola, 2012; Prosser & Nelson, 2012). No obstante, la lipofilicidad de las catinonas puede aumentar a merced del tipo y el grado de sustitución, así pues, la adición de grupos aceptores de electrones como el fluor (como en la felfedrona y la 3-fluorometcatinona, por ejemplo), o el aumento de la longitud de la cadena carbonada sobre el grupo amino terminal o sobre el carbono α al grupo amino aumentan la lipofilicidad y podrían otorgarle a la molécula resistencia ante la degradación enzimática (Banks *et al.*, 2014).

Toxicología de las catinonas sintéticas

La información disponible acerca de aspectos toxicológicos relacionados con las catinonas sintéticas es limitada, esto se debe al reciente interés sobre estas sustancias, a la gran variabilidad estructural que se oferta en el mercado de las drogas y a que usualmente se comercializa mezclada con otras sustancias como anfetaminas y cafeína, lo cual dificulta tener un objetivo claro de estudio (Ferreira *et al.*, 2019).

Entre los efectos buscados por los consumidores se encuentran la euforia, empatía, aumento de la energía, aumento de las capacidades sociales y de trabajo, aumento de la libido sexual, entre otras (Coppola & Mondola, 2012; Treméau-Cayel *et al.*, 2018). Entre los efectos adversos más comunes se reportan taquicardia, hipertensión, hipertermia, infarto de miocardio y muerte (Banks *et al.*, 2014).

Toxicocinética

Absorción

El modo de consumo de las catinonas sintéticas es muy variado, las formas más comunes son inhaladas, fumadas e inyectadas (Banks *et al.*, 2014).

La velocidad y la intensidad con la que se presentan los efectos psicoactivos dependen de la capacidad de las catinonas sintéticas para permearse las membranas biológicas, y esta a su vez varía a merced de la

estructura química de la molécula, por ejemplo, las catinonas que poseen un anillo de pirrolidina en su estructura tienen una mayor capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica debido a la baja polaridad de este (Coppola & Mondola, 2012; Prosser & Nelson, 2012). En relación con lo anterior, las catinonas sintéticas de tipo pirovalerona presentan una absorción rápida por vía oral e intravenosa en ratas, reportándose que solo un 29% de la dosis administrada vía oral no es absorbida y se mantiene en el estómago 30 minutos después de la administración oral (Prosser & Nelson, 2012).

En síntesis, se puede decir que cuanto mayor sea el patrón de sustitución de la molécula con grupos que le otorguen lipofilicidad, menor será el tiempo en que se observen los efectos psicoactivos. En el caso de las catinonas sintéticas de tipo pirovalerona, como característica principal se debe tener en cuenta el efecto generado por el anillo de pirrolidina unido a la amina terminal sobre la lipofilicidad de estas sustancias, ya que este grupo no solo le otorga protección ante la acción enzimática sobre la amina terminal, sino que hace que la molécula sea altamente lipofílica, penetre con gran facilidad la barrera hematoencefálica y tenga un alto volumen de distribución, con vidas medias tisulares y plasmáticas más largas (Simmler *et al.*, 2013; Rickli *et al.*, 2015; Nóbrega & Dinis-Oliveira, 2018). La velocidad de absorción depende, además, de la vía por la que se introduzca la sustancia al organismo, la absorción por vía nasal e intravenosa es mucho más rápida que la absorción por vía oral (Dargan *et al.*, 2011).

Los estudios toxicocinéticos de las catinonas sintéticas en humanos son muy limitados, pese a esto, se han reportado importantes avances en el modelo animal, siendo la mefedrona una de las moléculas del grupo de las catinonas sintéticas más estudiada, así pues, de acuerdo a experimentos con mefedrona en ratas, los efectos aparecen en pocos minutos por vía nasal e intravenosa, siendo un poco más lenta la aparición de los efectos por vía oral (15 a 45 minutos), en esta última vía la velocidad de absorción se ve disminuida por la presencia de alimentos en el estómago. En consecuencia, la duración de los efectos será afectada por la velocidad de absorción, reportándose que la duración del efecto de la mefedrona por vía nasal y oral fue de 2 a 3 horas y para la vía intravenosa fue de 15 a 30 minutos (Dargan *et al.*, 2011). Por otra parte, Martínez-Clemente *et al.* reportan un estudio de la toxicocinética de la mefedrona en ratas Sprague-Dawley macho donde demostraron que tras la administración de 10 mg/kg vía intravenosa y 30 a 60 mg/kg vía oral las concentraciones máximas de mefedrona en el organismo se alcanzaron entre las 0.5 y 1 h, siendo los niveles indetectables a las 9 h, también se estimó que la relación de niveles cerebrales/niveles plasmáticos libres es de 1.85 ± 0.08 , lo que indica que la mefedrona puede cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica (Martínez-Clemente *et al.*, 2013; Ellefsen *et al.*, 2016).

Papaseit *et al.* reportaron un estudio concerniente a la farmacología de la mefedrona comparada con la de la MDMA en humanos, mediante la aplicación de un ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo en el que se suministró a 12 voluntarios varones 200 mg de mefedrona, 100 mg de MDMA y placebo para cuantificar posteriormente, por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS), la concentración plasmática de las sustancias estudiadas. Se reportó una concentración máxima plasmática de mefedrona 1.25 h después de la administración, y para la MDMA dicha

concentración se alcanzó 2 h después de la administración; en cuanto a la vida media plasmática se reportaron grandes diferencias, para la mefedrona la vida media plasmática fue de 2.15 h, mientras que para la MDMA fue de 7.89 h, lo cual se debe principalmente a las grandes diferencias de lipofiliencia generada por la presencia del grupo carboxilo en la estructura de la mefedrona y por la susceptibilidad a la acción enzimática que en comparación con la MDMA es mucho mayor, lo anteriormente descrito puede explicar el patrón de consumo compulsivo de la mefedrona (Papaseit *et al.*, 2016).

Distribución

La distribución de las catinonas sintéticas en el organismo ha sido poco estudiado, el modelo animal, sin embargo, ha permitido obtener algunos valores que pueden servir de indicativo. En ratones se ha encontrado que tras la administración de pirovalerona las concentraciones más altas de la sustancia se encuentran en bilis, hígado y riñones, siendo la concentración en cerebro de solo 1% de la dosis administrada (Prosser & Nelson, 2012).

Recientemente Vignali *et al.* reportaron los resultados obtenidos del análisis de α -pirrolidinohexiofenina (α -PHP) en sangre, orina, contenido gástrico, tejidos principales y cabello de una persona fallecida, a partir de muestras biológicas recogidas durante la autopsia en las cuales se cuantificó la concentración de α -PHP por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC/MS-MS). Las concentraciones más altas de la molécula cuantificada se encontraron en pulmón y bazo (71,1 y 83.8 ng/ml respectivamente), las concentraciones en bilis y orina (1.2 y 5.6 ng/ml respectivamente) fueron inferiores a las cantidades encontradas en la sangre recolectada de la cavidad torácica (15.3 ng/ml), las concentraciones en hígado, riñón, cerebro y corazón fueron de 3.5, 7.9, 4.7 y 23.6 ng/ml respectivamente (Vignali *et al.*, 2019). Si bien los resultados del estudio dan una idea de la distribución de las catinonas en el organismo, se debe tener en cuenta que las concentraciones y los lugares donde se encuentra la molécula se pueden ver afectados por la redistribución *post mortem*.

Para la metilona se reporta, en experimentos con ratas, un alto volumen de distribución: 538 ml/kg para la vía intravenosa y 433 ml/kg para la vía oral, con una biodisponibilidad del 78-89% y aproximadamente un 13% de unión a proteínas (López-Arnau *et al.*, 2012). Por otra parte, para la mefedrona se estima que la biodisponibilidad total es de aproximadamente 10%, con un porcentaje unido a proteínas plasmáticas del $21.59 \pm 3.67\%$, en estudios hechos sobre ratas Sprague-Dawley macho (Martínez-Clemente *et al.*, 2013; Ellefsen *et al.*, 2016).

Biotransformación

Las principales reacciones que se dan lugar en la fase 1 del metabolismo de las catinonas sintéticas son la *N*-desmetilación, la reducción del grupo ceto a hidroxilo y la oxidación de los grupos alquilo del anillo bencénico (Meyer & Maurer, 2010; Coppola & Mondola, 2012). Pese a que el metabolismo enzimático de las catinonas sintéticas en el organismo puede variar a merced de polimorfismos genéticos, estructura química de las moléculas, entre otros, se ha reportado ampliamente que las catinonas sintéticas se metabolizan principalmente por la isoforma CYP2D6 del citocromo P450, con contribuciones menores de las isoformas CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6 y CYP3A4 (Pedersen *et al.*, 2013; Silva & Martínez, 2016; Tyrkko *et al.*, 2016; Manier *et al.*, 2018; Calinski *et al.*, 2019; Olesti *et al.*, 2019).

En moléculas que contienen un grupo metilendioxi como la metilona, la etilona y la butilona la principal reacción de fase 1 es la desmetilación del anillo metilendioxi, después de esto se da lugar a una *o*-metilación mediada por la enzima *o*-metiltransferasa de donde resultan dos posibles metabolitos: 4-hidroxi-3-metoxi o 3-hidroxi-4-metoxi. En la fase 2 del metabolismo estos metabolitos se conjugan con ácido glucurónico y sulfatos, siendo así excretados en la orina junto con moléculas no metabolizadas (Meyer & Maurer, 2010; Meyer *et al.*, 2010; Coppola & Mondola, 2012; Prosser & Nelson, 2012). Por otro

lado, en moléculas que no tienen un grupo metilendioxi, como la mefedrona, la reacción más importante del metabolismo de fase 1 es la *N*-desmetilación que conduce a la formación una amina primaria, seguida de la reducción del carbonilo del grupo ceto a hidroxilo (formación de alcoholes), por último, el grupo toliilo se oxida al alcohol correspondiente. La fase 2 consiste en conjugaciones con ácido glucurónico y sulfatos (Meyer & Maurer, 2010; Meyer *et al.*, 2010; Coppola & Mondola, 2012; Prosser & Nelson, 2012).

Para la metilendioxi-pirovalerona (MDPV) que contiene un grupo pirrolidín en su estructura se propone que, como resultado del metabolismo de fase 1, los principales metabolitos son catecolpirovalerona y metilcatecolpirovalerona (Strano-Rossi *et al.*, 2010; Coppola & Mondola, 2012; Prosser & Nelson, 2012), que se generan por la apertura del anillo metilendioxi, con una posterior desmetilación que conduce a la formación del catecol, seguida de una metilación generada por la enzima catecol *O*-metiltransferasa (COMT) (Strano-Rossi *et al.*, 2010; Prosser & Nelson, 2012), conociéndose mediante ensayos *in-vitro* con microsomas hepáticos humanos y fracciones celulares que el 80% de la molécula de MDPV no se metabolizaba, el 10% se metabolizaba a metilcatecolpirovalerona y el 7% a catecolpirovalerona, dato que, según los autores, pueden verse afectados por la alta concentración de MDPV empleada para el experimento, además se determinó que las isoformas de citocromo P-450 involucradas en el metabolismo *in-vitro* de MDPV fueron CYP2C19, 2D6 y 1A2 (Strano-Rossi *et al.*, 2010; Coppola & Mondola, 2012; Prosser & Nelson, 2012). En cuanto al metabolismo de fase 2, este consiste en conjugaciones con ácido glucurónico y sulfato que según lo reportado por Strano-Rossi *et al.* (2010) se dan en proporción de 40% y 50% respectivamente.

Eliminación

La vida media de eliminación para la metilona luego de la administración vía intravenosa a ratas es de 0.95 h, y 0.55 h por vía oral (López-Arnau *et al.*, 2012). De igual manera, se reportó que la vida media de eliminación de la mefedrona por vía intravenosa es de 0.37 h y por vía oral de 0.55 h (Martínez-Clemente *et al.*, 2013).

Namera *et al.* estimaron la vida media de eliminación de α -pirrolidinopentiofenona (α -PVP) y α -pirrolidinobutiofenona (α -PBP) a partir del monitoreo de la concentración en orina de estas dos sustancias en un individuo después de la administración intravenosa, proponiéndose una vida media de eliminación estimada de 22 h para α -PVP y 11 h para α -PBP, e informándose que el pH de la orina puede alterar las vidas medias de eliminación, ya que a pH ácido la tasa de eliminación puede aumentar (Namera *et al.*, 2013).

En términos de porcentajes, luego de la administración de pirovalerona por vía oral en ratones se reporta una eliminación del 70% en la orina, sin embargo, para la administración por vía intravenosa fue de un 90% como metabolitos y un 6-8% como compuesto inalterado (Prosser & Nelson, 2012). El porcentaje de compuesto inalterado eliminado es mucho mayor que el reportado para la catinona, molécula naturalmente encontrada en la planta *Catha edulis*, que fue del 2%, con una vida media de eliminación de aproximadamente 5.2 h (Coppola & Mondola, 2012).

Toxicodinamia

Debido a la similitud estructural que existe entre las catinonas sintéticas y los derivados de la anfetamina se puede predecir que sus mecanismos toxicodinámicos son similares, por lo que se sabe que las catinonas centran sus efectos en el sistema nervioso mediante la alteración de los sistemas monoaminérgicos centrales y periféricos, como mecanismo primario (Espert *et al.*, 2015).

Se han definido dos posibles mecanismos (German *et al.*, 2014), totalmente contrarios entre ellos, pero que, sin embargo, conllevan al aumento de la concentración de catecolaminas en la hendidura sináptica:

El primer mecanismo consiste en el bloqueo de la recaptación de los transportadores de dopamina (DAT) y serotonina (SERT), los cuales tienen la función de regular los niveles de neurotransmisores en la hendidura sináptica, fenómeno que genera que la concentración de neurotransmisores aumente tras su liberación natural, pero que no puedan reingresar al espacio presináptico (Felice *et al.*, 2014; German *et al.*, 2014; Espert *et al.*, 2015).

El segundo mecanismo consiste en la elevación de la liberación presináptica de neurotransmisores, específicamente en la vesícula presináptica, generada por la entrada de otros neurotransmisores relacionados con los sistemas colinérgicos o glutamatérgicos (Felice *et al.*, 2014; German *et al.*, 2014; Espert *et al.*, 2015).

El mecanismo de acción de las catinonas puede depender la estructura molecular, por ejemplo, moléculas como la metilona y mefedrona pueden aumentar la liberación de dopamina desde el espacio presináptico a la hendidura sináptica, por una despolarización interna de las células en reposo (Felice *et al.*, 2014).

Por su parte, la metilendioxi-pirovalerona (MDPV) es un inhibidor de la recaptación de neurotransmisores (Felice *et al.*, 2014), que se une a los transportadores de neurotransmisores como los transportadores de dopamina (DAT) y serotonina (SERT), los cuales regulan la cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica, alterando el alcance y la duración de la señalización entre neuronas (Espert *et al.*, 2015). En el caso de las anfetaminas, el efecto de inhibición de los transportadores puede generar una pérdida en la función del transportador, fenómeno que se asocia a los efectos agudos, y conlleva a deficiencias a largo plazo en los sistemas de la dopamina (DA) y serotonina (5-HT) tras la exposición a niveles tóxicos (Espert *et al.*, 2015).

Las catinonas sintéticas pueden afectar algunos sistemas de órganos autónomos mediante la alteración de las monoaminas periféricas, como la norepinefrina (NE), las cuales son importantes reguladores de la función del sistema nervioso autónomo, lo que puede llevar a alteraciones en órganos del sistema periférico tales como los sistemas cardiovascular y digestivo (Espert *et al.*, 2015).

En el mercado actual de nuevas sustancias psicoactivas se suelen comercializar las catinonas sintéticas como mezcla de catinonas, lo que abre la posibilidad de que el consumidor experimente mecanismos de elevación de la liberación de neurotransmisores y mecanismos de inhibición de la recaptación de estos al mismo tiempo (Felice *et al.*, 2014). Por otro lado, se pueden presentar mezclas de catinonas con otras sustancias como anfetaminas o cocaína, lo cual puede amplificar la toxicidad por efecto del sinergismo y aumentar la probabilidad de un desenlace fatal (Espert *et al.*, 2015).

Catinonas sintéticas: panorama actual

Las catinonas sintéticas son parte de las denominadas “nuevas sustancias psicoactivas”, término que no hace referencia a sustancias de reciente síntesis sino a sustancias que a pesar de ser ya documentada su síntesis se conocen como nuevas sustancias por su reciente aparición en el mercado de las sustancias psicoactivas y por no estar en un principio fiscalizadas (Silva & Martínez, 2016).

Según el Reporte Mundial de Drogas, emitido por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), en la mayoría de los años registrados, las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) estimulantes han sido el grupo más grande de sustancias identificado e informado por los Estados miembros, con un aumento durante el periodo 2009-2017 de cuatro veces, pasando de 48 sustancias identificadas en 2009 a 206 en 2015, valor que se ha mantenido estable hasta la actualidad (UNODC, 2019). Las NSP estimulantes más ampliamente incautadas entre 2014 y 2017 fueron las catinonas sintéticas, las incautaciones de estas aumentaron en un 4% (a 2,8 toneladas) en 2017 con respecto al año anterior, lo cual generó que las cantidades de NSP estimulantes incautadas aumentaran ligeramente (5%) en el mismo periodo (UNODC, 2019).

En el 2012 la incautación de mefedrona alcanzó un pico de 4,2 toneladas a nivel mundial, centrándose la mayor parte de las incautaciones en Reino Unido (UNODC, 2019). En el periodo 2014-2017 la mefedrona fue la sustancia con mayor cantidad de incautaciones en Rusia, siendo de 0,7 toneladas en 2014, 3,1 toneladas en 2015 y 2 toneladas en 2016 (UNODC, 2019). También se informó que durante el periodo 2013-2017 se dio la mayor cantidad de incautaciones de mefedrona en Reino Unido, además de India, Polonia, China, entre otros, que suman un total de 20 países que reportaron el decomiso de mefedrona en este periodo (UNODC, 2019). Contrariamente a lo esperado, luego de que se fortaleciera el control de este tipo de drogas en 2015, se observó un aumento en las incautaciones de mefedrona, especialmente en Europa, probablemente debido a que esta sustancia ha establecido su propio mercado y este mercado puede evolucionar en respuesta a las políticas de control. Tras el aumento del control internacional, algunas catinonas sintéticas como la MDPV alcanzaron en 2017 sus niveles más bajos de incautaciones, luego de que su punto más alto de incautaciones fuera en 2013 (UNODC, 2019).

Los cambios en las políticas antidroga y el evidente aumento en el control de estas ha conllevado a que diferentes catinonas sintéticas como mefedrona, 3-metilmetcatinona (3-MMC), 4-metiletcatinona, pentedrona y derivados de tipo pirovalerona como como MDPV y α -PVP pasaran de ser nuevas sustancias psicoactivas no fiscalizadas para estar en la lista de sustancias prohibidas (UNODC, 2019). El mercado de las drogas de abuso es dinámico, y la variabilidad estructural, debida a los múltiples patrones de sustitución de las moléculas, permiten la rápida búsqueda de nuevas alternativas a las sustancias prohibidas, por ejemplo, en Eslovenia, después de la prohibición de la mefedrona, los usuarios de esta sustancia psicoactiva buscaron los mismos efectos en otras catinonas sintéticas como 3-MMC, metilona, 4-metiletcatinona y pentedrona, además de reportarse el uso simultáneo de 3-MMC con opioides como medida de sustitución de la cocaína (UNODC, 2019).

En Colombia se reportaron en el periodo 2006-2017 la aparición de 28 nuevas sustancias psicoactivas, de las cuales 7 corresponden a catinonas sintéticas. Se observó que el 2016 fue el año con el aumento más significativo en el número de catinonas sintéticas reportadas (ODC, 2017b). La aparición de catinonas sintéticas en el escenario Colombiano se inició en el 2013, cuando se conoció la iniciativa de ingresar la metilona y otras catinonas sintéticas al país haciéndolas pasar como “destapacañerías” para evadir el control de la justicia (ODC, 2017a).

En el periodo 2013-2014 se reportó el hallazgo de etilona y α -PVP en el territorio nacional, y para el año 2016 se detectó la presencia de butilona, dibutilona, dimetilona y n-etilpentilona (ODC, 2017b). Esta gran variabilidad de sustancias reportadas emergen con el objetivo de evadir el control ejercido por la legislación colombiana, lo que las hace alternativas tentadoras para sustituir a las anfetaminas controladas como la MDMA debido a su similitud en cuanto a efectos generados (ODC, 2017b, 2017a).

La dinámica en el mercado de las nuevas sustancias psicoactivas en Colombia contrasta con el panorama mundial, sabiéndose que algunos reportes como el de la N-etilpentilona en Colombia fueron de los primeros a nivel mundial (ODC, 2017b).

Detección analítica de catinonas sintéticas

Se realizó una búsqueda de los reportes científicos recientes relacionados con la aplicación de técnicas analíticas a la detección de catinonas sintéticas. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 25 artículos científicos, de los cuales se incluyeron 12 en la presente revisión, ver **Tabla 1**.

Como se observa en la tabla 1, a pesar de que las catinonas sintéticas son relativamente nuevas en el mercado de las sustancias psicoactivas, se han reportado diferentes estudios a nivel mundial en los últimos años, el constante reporte de artículos científicos donde se aplican técnicas cromatográficas permite que el estado actual del estudio de estas sustancias en cuanto a su determinación analítica esté actualizado

Tabla 1. Técnicas analíticas más empleadas para el análisis de catinonas sintéticas.

Técnicas	Matriz	País	Cita
GC/CI-MS y LC-DAD	Material incautado en forma de polvo cristalino	China	(Cheng and Wong 2019)
LC-MS/MS	Material incautado en forma de polvo cristalino	España	(Fabregat-Safont <i>et al.</i> , 2019)
LC-MS/MS	Cabello/ <i>post mortem</i>	Italia	(Freni <i>et al.</i> , 2019)
GC-MS	Orina	Italia	(Gerace <i>et al.</i> , 2019)
HPLC-MS/MS	Orina	España-Italia	(Sánchez-González <i>et al.</i> , 2019)
GC-MS y GC-MS/MS	Patrones de referencia	Estados Unidos	(Levitas <i>et al.</i> , 2018)
LC-QTOF-MS	Aguas residuales	Bélgica-Suiza	(Kinyua <i>et al.</i> , 2018)
GC-MS, FTIR, HRMS Y RMN	Material incautado en forma de polvo blanco	España	(Fabregat-Safont <i>et al.</i> , 2018)
GC-MS	Orina	Reino Unido	(Alsenedi and Morrison 2018)
GC/NCI-MS	Orina y plasma	Emiratos Árabes Unidos	(Alremeithi <i>et al.</i> , 2018)
UHPLC-QTOF-MS, GC-MS y RMN	Material incautado	China	(Liu <i>et al.</i> , 2017)
LC-HRMS	Aguas residuales	España	(Fontanals and Borrull 2017)

GC/CI-MS: Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas con ionización química; **LC-DAD:** Cromatografía de líquidos con detector de arreglo de diodos; **LC-MS/MS:** Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem; **GC-MS:** Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas; **HPLC-MS/MS:** Cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría de masas en tándem; **GC-MS/MS:** Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem; **LC-QTOF-MS:** cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas cuadrupolo con tiempo de vuelo; **FTIR:** Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier; **HRMS:** Espectrometría de masas de alta resolución; **RMN:** Resonancia magnética nuclear; **GC/NCI-MS:** cromatografía de gases con ionización química negativa acoplada a espectrometría de masas; **UHPLC-QTOF-MS:** cromatografía líquida de ultra alta eficacia acoplada a espectrometría de masas cuadrupolo con tiempo de vuelo; **LC-HRMS:** Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas de alta resolución.

(Carlsson *et al.*, 2018). Es de destacar que, pese a que las matrices más exploradas son el material incautado, principalmente en forma de polvo cristalino, y las matrices biológicas, se puede evidenciar también un crecimiento en el interés por estudiar matrices ambientales.

Las investigaciones recientes abordan un nuevo enfoque, el cual consiste en el mejoramiento de condiciones analíticas para optimizar el desempeño de las técnicas aplicadas, esto surge tras ser evidente la complejidad que exige el análisis de catinonas sintéticas, principalmente por la interferencia de otras sustancias, ya sean

análogos estructurales o agentes de corte.

Entre las estrategias reportadas para el mejoramiento de las señales cromatográficas se destaca el reporte de Levitas *et al.* en el cual se mejora la señal espectral aplicando un método de ionización electrónica a bajas temperaturas y se evidencia la mejora de resultados obtenidos con un sistema GC-MS/MS frente a un sistema GC-MS (Levitas *et al.*, 2018).

Por otra parte, debido a que el análisis de catinonas sintéticas se ve afectado por la presencia de adulterantes que agregan complejidad a la matriz de análisis, se evidencia el interés por separar los componentes de la muestra mediante una separación previa al análisis (Carnes *et al.*, 2017; Fontanals & Borrull, 2017; Alsenedi & Morrison, 2018; Sánchez-González *et al.*, 2019), lo que permite la obtención de resultados sin la interferencia de los componentes que acompañan al analito en la matriz de análisis.

Detección electroquímica de catinonas sintéticas

La detección y cuantificación de drogas de abuso por métodos electroquímicos se ha centrado en tres matrices analíticas principalmente: muestras de calle o muestras incautadas comúnmente en forma de polvo cristalino, soluciones libres o impregnadas en papel secante, comprimidos, materiales fumables, entre otros; fluidos biológicos y en menor proporción en muestras ambientales como aguas residuales (Florea *et al.*, 2018).

Las drogas ilícitas más estudiadas por métodos electroquímicos han sido la cocaína (Oiyee *et al.*, 2009; Balbino *et al.*, 2012; De Jong *et al.*, 2016; Balbino *et al.*, 2016), la marihuana (Balbino *et al.*, 2012; Balbino *et al.*, 2016), la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) (Merli *et al.*, 2014) y de forma creciente se ha aumentado el interés por estudiar las nuevas sustancias psicoactivas, también llamadas “drogas de diseño” como las sustancias del grupo de las anfetaminas (Švorc *et al.*, 2014; Tadini *et al.*, 2014; Cumba *et al.*, 2016), sustancia del grupo de las piperazinas (Waddell *et al.*, 2017) y derivados de la feniletilamina como los NBOMes (Andrade *et al.*, 2016; Oiyee *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2017). En la mayor parte de estos estudios se ha reportado que los métodos voltamperométricos generan resultados comparables (Oiyee *et al.*, 2009, 2017) o mejores a los obtenidos por métodos cromatográficos (Cumba *et al.*, 2016).

La rápida y progresiva aparición de catinonas sintéticas en diferentes matrices hace necesario para las autoridades contar con herramientas de campo versátiles y confiables que permitan detectar este voluminoso grupo de sustancias (Smith *et al.*, 2014; Zuway *et al.*, 2015; Elbardisy *et al.*, 2019). Los métodos electroquímicos se muestran como una alternativa para suplir esta necesidad, observándose un reciente interés, evidenciado en el crecimiento de los reportes de detección de estas sustancias mediante la aplicación de métodos electroanalíticos.

Tabla 2. Reportes científicos referentes a análisis electroquímico de catinonas sintéticas.

Sustancias	Matriz	Tipos de electrodo	País	Cita
Metcatinona y catinona	Suero	Serigrafados	China	(Zang <i>et al.</i> , 2013)
Metcatinona, mefedrona y 4-metilecatinona	Sales de hidrócloruro o hidrobromuro sintetizadas en laboratorio	Diamante dopado con boro, carbono vítreo y serigrafado de carbono	Reino Unido	(Smith <i>et al.</i> , 2013)
Mefedrona y 4-metilecatinona	Muestras callejeras de NRG-2 (nombre popular de la 4-metilecatinona) en forma de polvo cristalino blanco	Serigrafados de carbono	Reino Unido	(Smith <i>et al.</i> , 2014)
Mefedrona y 4-metilecatinona	Muestras callejeras de NRG-2 (nombre popular de la 4-metilecatinona) en forma de polvo cristalino blanco	Fabricado con moneda británica de 1 penique	Reino Unido	(Tan <i>et al.</i> , 2015)
Mefedrona y 4-metilecatinona	Muestras callejeras de NRG-2 (nombre popular de la 4-metilecatinona)	Serigrafados de grafito	Reino Unido	(Zuway <i>et al.</i> , 2015)
Etilona	Muestras de calle en forma de píldoras	Diamante dopado con boro	Brasil	(Scheel <i>et al.</i> , 2018)
Mefedrona	Orina y plasma	Impresos molecularmente, basados en la tecnología sol-gel y polipuramina	Irán	(Razavipناه <i>et al.</i> , 2018)
Mefedrona: Nor-mefedrona y dihidromefedrona.	Orina	Serigrafados de grafito	Reino Unido – Egipto	(Elbardisy <i>et al.</i> , 2019)

A pesar de que las catinonas sintéticas son un grupo de sustancias con gran variabilidad estructural y su popularidad en el mercado de las nuevas sustancias de abuso es reciente, se han reportado diferentes estudios para su determinación y cuantificación en diferentes matrices, sin embargo, los estudios basados en técnicas electroquímicas son limitados.

Zang *et al.* desarrollaron un conjunto de sensores serigrafados basados en una película impresa molecularmente mediante electropolimerización con catinona, metcatinona como moldes y pirrol como monómero, mejorado con grafeno-NH₂ como material de soporte para la detección simultánea de metcatinona y catinona en muestras de suero, la superficie de los electrodos fueron caracterizados mediante voltamperometría cíclica y se probó usando voltamperometría de pulso diferencial, demostrando que el método proporcionaba una detección rápida, sensible y rentable, destacando el efecto del uso de grafeno-NH₂ en términos de mejoramiento de la conductividad del electrodo y cinética de adsorción rápida, obteniendo límites de detección de 3.3 y 8.9 pg mL⁻¹ para metcatinona y catinona, respectivamente (Zang *et al.*, 2013).

Por otra parte, Smith *et al.* demostraron la detección de tres catinonas sintéticas: (±)-Metcatinona, (±)-Mefedrona y 4-MEC, en este estudio se probaron tres diferentes electrodos: de diamante dopado con boro (DDB), carbono vítreo y serigrafado de grafito, concluyendo que el electrodo con mejor comportamiento durante el estudio fue el serigrafado de grafito, la detección fue dependiente del pH de la matriz analítica y se vio limitada por este factor, disminuyendo la selectividad entre las diferentes catinonas sintéticas estudiadas, y entre estas y los adulterantes cafeína y benzocaína (Smith *et al.*, 2014).

Posteriormente, en un segundo estudio Smith *et al.* aplicaron electrodos de grafito serigrafado para la detección electroquímica de 4-MMC Y 4-MEC por voltamperometría cíclica en la que se obtuvieron límites de detección de 11.80 µg mL⁻¹ para 4-MMC y 11.60 µg mL⁻¹ para 4-MEC sin observarse mejora tras la modificación de la superficie con una película de mercurio y bismuto (Smith *et al.*, 2014b).

En 2015 Zuway *et al.* desarrollaron y validaron la detección amperométrica de 4-MMC Y 4-MEC empleando cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un detector amperométrico (HPLC-AD) y comparando los resultados con los obtenidos por cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectroscopía UV (HPLC-UV). A pesar de que los límites de detección obtenidos por el método HPLC-AD no fueron superiores a los obtenidos por HPLC-UV, se eliminó la interferencia entre las señales amperométricas de 4-MMC y 4-MEC comunes en los métodos voltamperométricos sin un proceso de separación cromatográfico previo (Zuway *et al.*, 2015). En el mismo año, Tan *et al.* reportan por primera vez el desarrollo de un método basado en un sensor electroquímico construido con una moneda de un penique británico para la detección de mefedrona (4-MMC) y 4-MEC, el método fue validado para su aplicación en una matriz analítica en forma de polvo cristalino obtenida de muestras de NRG-2 (nombre popular de la 4-metilecatinona) obtenidas en el mercado callejero, adicionalmente fue comparado con un método basado en cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) demostrándose que el método es aplicable para la finalidad con la que fue validado (Tan *et al.*, 2015).

Scheel *et al.* desarrollaron un método voltamperométrico para la determinación de etilona en muestras incautadas mediante voltamperometría de pulso cíclico, diferencial y de onda cuadrada usando un electrodo de diamante dopado con boro (DDB), observaron que la señal voltamperométrica de los adulterantes de las muestras no interferían en la señal de la etilona a excepción de la señal de la cafeína, efecto que fue corregido mediante previa extracción en fase sólida con una columna de octadecil sílice, obteniendo así un método electroanalítico sensible, simple y con diferencias estadísticas no significativas en comparación con los métodos cromatográficos (Scheel *et al.*, 2018).

Razavipanah *et al.* desarrollaron un sensor electroquímico basado en

un polímero sol-gel impreso molecularmente y modificado para la identificación y cuantificación indirecta de mefedrona en solución a partir del cambio en la respuesta de la sonda [Fe (CN)]^{-3/4}. La caracterización electroquímica se hizo mediante voltamperometría cíclica y las mediciones electroquímicas se realizaron por voltamperometría de onda cuadrada. Bajo condiciones experimentales optimizadas se alcanzó un límite de detección de 0.8 nM (142 pg mL⁻¹) (Razavipanah *et al.*, 2018).

Recientemente Elbardisy *et al.* desarrollaron un protocolo para la detección electroquímica de mefedrona (4-MMC) y dos metabolitos de mefedrona: Nor-mefedrona y dihidromefedrona, mediante voltamperometría cíclica y de pulso diferencial, empleando electrodos de grafito serigrafados y tomando orina humana como matriz de análisis. Como resultado, reportan una herramienta novedosa y portátil, que puede ser aplicada en campo y que permite la identificación y cuantificación de metabolitos de mefedrona en orina, además de ser rápida y barata (Elbardisy *et al.*, 2019).

El enfoque en análisis electroquímico de catinonas sintéticas apunta hacia el diseño de sistemas miniaturizados que permitan un análisis rápido y de campo.

Conclusiones

El control del consumo, transporte, venta y fabricación de sustancias psicoactivas a nivel mundial genera que el mercado de las drogas de abuso sea más dinámico, lo cual repercute en el aumento de la oferta de nuevas sustancias psicoactivas que emergen con el fin de evadir el control judicial. El aumento en el número de sustancias que se ofertan en el mercado de drogas de abuso a nivel mundial genera grandes retos desde los diferentes puntos en los que se puede estudiar la situación: social, legal, científico, entre otros. Desde la perspectiva técnico-científica de la toxicología no cabe duda de que, según la revisión de la información actual, existen grandes vacíos que alimentan la complejidad del abordaje toxicológico de la situación, principalmente desde el punto de vista de la toxicología clínica y analítica.

Es ostensible en la evidencia científica reportada hasta el momento que la detección analítica de las catinonas sintéticas debe responder e ir a la velocidad con la que demuda el mercado de estas sustancias, respondiendo a su vez a las necesidades del aparato legal y la capacidad de respuesta desde el abordaje de la toxicología clínica, por tanto, es evidente que se requieren nuevos métodos de detección analítica que permitan obtener resultados rápidos y que amplíen su ambiente de trabajo a la detección en campo.

Las técnicas electroquímicas tienen gran potencial para responder a la problemática actual en el campo de la detección de sustancias psicoactivas y en específico a la problemática de las catinonas sintéticas, tema en el que se enfoca la presente revisión, pese a ello, existen pocos reportes relacionados con la aplicación de técnicas electroanalíticas para la detección y cuantificación de catinonas sintéticas, a pesar de que en los últimos años ha ido creciendo el interés por este enfoque.

Bibliografía

1. Alremeithi R, Meetani MA, Alaidaros AA, Lanjawi A, Alsumaiti K. Simultaneous Quantitative Determination of Synthetic Cathinone Enantiomers in Urine and Plasma Using GC-NCI-MS. *J. Anal. Methods Chem.* 2018; 1–11.
2. Alsenedi KA, Morrison C. Determination of amphetamine-type stimulants (ATSs) and synthetic cathinones in urine using solid phase micro-extraction fibre tips and gas chromatography-mass spectrometry. *Anal. Methods.* 2018; 10(12), 1431–1440.
3. Andrade BA, Mamo SK, Gonzalez-Rodriguez J. Rapid screening method for new psychoactive substances of forensic interest: Electrochemistry and analytical determination of phenethylamines derivatives (NBOMe) via cyclic and differential pulse voltammetry. *Anal. Chem.* 2017; 89(3), 1445–1452.

4. Balbino M A, Oiyé ÉN, Ribeiro FM, Júnior WC, Eleotério IC, Ipólito AJ, de Oliveira, MF. Use of screen-printed electrodes for quantification of cocaine and Δ^9 -THC: adaptations to portable systems for forensic purposes. *J. Solid State Electrochem.* 2016; 20(9), 2435–2443.
5. Balbino MA, De Menezes MT, Eleotério IC, Saczk AA, Okumura LL, Tristão HM, De Oliveira MF. Voltammetric determination of Δ^9 -THC in glassy carbon electrode: An important contribution to forensic electroanalysis. *Forensic Sci Int.* 2012; 221(1–3), 29–32.
6. Banks ML, Worst TJ, Rusyniak DE, Sprague JE. Synthetic cathinones (“Bath Salts”). *J. Emerg. Medicine.* 2014; 46(5), 632–642.
7. Calinski DM, Kisor DF, Sprague JE. A review of the influence of functional group modifications to the core scaffold of synthetic cathinones on drug pharmacokinetics. *Psychopharmacology (Berl).* 2019; 236(3), 881–890.
8. Carlsson A, Sandgren V, Svensson S, Konradsson P, Dunne S, Josefsson M, Dahlén J. Prediction of designer drugs: Synthesis and spectroscopic analysis of synthetic cathinone analogs that may appear on the Swedish drug market. *Drug Test. Anal.* 2018; 10(7), 1076–1098.
9. Carnes S, O’Brien S, Szewczak A, Tremeau-Cayel L, Rowe WF, McCord B, Lurie IS. Comparison of ultra high performance supercritical fluid chromatography, ultra high performance liquid chromatography, and gas chromatography for the separation of synthetic cathinones. *J. Sep Sci.* 2017; 40(17), 3545–3556.
10. Cheng WC, Wong WC. Forensic drug analysis of chloro-N,N-dimethylcathinone (CDC) and chloroethcathinone (CEC): Identification of 4-CDC and 4-CEC in drug seizures and differentiation from their ring-substituted positional isomers. *Forensic Sci. Int.* 2019; 298, 268–277.
11. Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “bath salts” or “plant food”. *Toxicol Lett.* 2012; 211(2), 144–149.
12. Cruz SL, Rivera MT. Las nuevas drogas: origen, mecanismos de acción y efectos. Una revisión de la literatura. *RIIAD.* 2015; 52(55), 68–76.
13. Cumba LR, Smith JP, Zuway KY, Sutcliffe OB, Do Carmo DR, Banks CE. Forensic electrochemistry: Simultaneous voltammetric detection of MDMA and its fatal counterpart “dr Death” (PMA). *Anal. Methods.* 2016; 8(1), 142–152.
14. Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test. Anal.* 2011; 3(7–8), 454–463.
15. De Felice LJ, Glennon RA, Negus SS. Synthetic cathinones: Chemical phylogeny, physiology, and neuropharmacology. *Life Sci.* 2014; 97(1), 20–26.
16. De Jong M, Slegers N, Kim J, Van Durme F, Samyn N, Wang J, De Wael K. Electrochemical fingerprint of street samples for fast on-site screening of cocaine in seized drug powders. *Chem. Sci.* 2016; 7(3), 2364–2370.
17. Elbardisy HM, García-Miranda A, Foster CW, Sutcliffe OB, Brownson AC, Belal TS, Talaat W, Daabezes HG, Banks CE. Forensic Electrochemistry: The Electroanalytical Sensing of Mephedrone Metabolites. *ACS Omega.* 2019; 4(1), 1947–1954.
18. Ellefsen KN, Concheiro M, Huestis MA. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. *Drug Metab. Rev.* 2016; 48(2), 237–265.
19. Espert R, Pérez J, Gadea M, Oltra-Cucarella J, Aliño M. Drogas emergentes: catinonas sintéticas (“sales de baño”). *Rev. Esp. Drogr.* 2015; 40(2), 56–71.
20. Fabregat-Safont D, Carbón X, Gil C, Ventura M, Sancho JV, Hernández F, Ibáñez M. Reporting the novel synthetic cathinone 5-PPDI through its analytical characterization by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance. *Forensic Toxicol.* 2018; 36(2), 447–457.
21. Fabregat-Safont D, Sancho JV, Hernández F, Ibáñez M. Rapid tentative identification of synthetic cathinones in seized products taking advantage of the full capabilities of triple quadrupole analyzer. *Forensic Toxicol.* 2019; 37(1), 34–44.
22. Feng LY, Battulga A, Han E, Chung H, Li JH. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *J. Food Drug Anal.* 2017; 25, 461–471.
23. Ferreira C, Vaz AR, Florindo PR, Lopes Á, Brites D, Quintas A. Development of a high throughput methodology to screen cathinones’ toxicological impact. *Forensic Sci. Int.* 2019; 298, 1–9.
24. Florea A, De Jong M, De Wael K. Electrochemical strategies for the detection of forensic drugs. *Curr Opin. Electrochem.* 2018; 6(11), 34–40.
25. Fontanals N, Marcé RM, Borrull F. Solid-phase extraction followed by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry to determine synthetic cathinones in different types of environmental water samples. *J. Chromatogr. A.* 2017; 1524, 66–73.
26. Freni F, Bianco S, Vignali C, Groppi A, Moretti M, Osculati AMM, Morini L. A multi-analyte LC–MS/MS method for screening and quantification of 16 synthetic cathinones in hair: Application to postmortem cases. *Forensic Sci. Int.* 2019; 298, 115–120.
27. Gerace E, Caneparo D, Borio F, Salomone A, Vincenti M. Determination of several synthetic cathinones and an amphetamine-like compound in urine by gas chromatography with mass spectrometry. Method validation and application to real cases. *J. Sep. Sci.* 2019; 42(8), 1577–1584.
28. German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. *Life Sci.* 2014; 97(1), 2–8.
29. Graddy R, Buresh ME, Rastegar DA. New and Emerging Illicit Psychoactive Substances. *Med. Clin. North Am.* 2018; 102(4), 697–714.
30. Kinyua J, Negreira N, McCall AK, Boogaerts T, Ort C, Covaci A, van Nuijs A. Investigating in-sewer transformation products formed from synthetic cathinones and phenethylamines using liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Sci. Total Environ.* 2018; 634, 331–340.
31. Levitas MP, Andrews E, Lurie I, Marginean I. Discrimination of synthetic cathinones by GC–MS and GC–MS/MS using cold electron ionization. *Forensic Sci. Int.* 2018; 288, 107–114.
32. Liu C, Jia W, Li T, Hua Z, Qian Z. Identification and analytical characterization of nine synthetic cathinone derivatives N-ethylhexedrone, 4-Cl-pentedrone, 4-Cl- α -EAPP, propylone, N-ethylnorpentylone, 6-MeO-bk-MDMA, α -PiHP, 4-Cl- α -PHP, and 4-F- α -PHP. *Drug Test. Anal.* 2017; 9(8), 1162–1171.
33. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167, 407–420.
34. Manier SK, Richter LHJ, Schäper J, Maurer HH, Meyer MR. Different in vitro and in vivo tools for elucidating the human metabolism of alpha-cathinone-derived drugs of abuse. *Drug Test.*

- Anal. 2018; 10(7), 1119-1130.
35. *Martínez Clemente J, López-Arnau R, Carbó M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E.* Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 229(2), 295–306.
 36. *Merli D, Zamboni D, Protti S, Pesavento M, Profumo A.* Electrochemistry and analytical determination of lysergic acid diethylamide (LSD) via adsorptive stripping voltammetry. *Talanta*. 2014; 130, 456–461.
 37. *Meyer MR, Maurer HH.* Metabolism of Designer Drugs of Abuse: An Updated Review. *Curr. Drug Metab*. 2010; 11(5), 468–482.
 38. *Meyer MR, Wilhelm J, Peters FT, Maurer HH.* 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), 1225–1233.
 39. *Namera A, Konuma K, Kawamura M, Saito T, Nakamoto A, Yahata M, Ohta S, Miyazaki S, Shiraishi H, Nagao M.* Time-course profile of urinary excretion of intravenously administered α -pyrrolidinovalerophenone and α -pyrrolidinobutiofenone in a human. *Forensic Toxicol*. 2013; 32(1), 68–74.
 40. *Nóbrega L, Dinis-Oliveira RJ.* The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug Metab. Rev*. 2018; 50(2), 125–139.
 41. *ODC.* Sistema de alertas tempranas: Aparición de nuevas sustancias psicoactivas en Colombia, Enero de 2017. Bogotá D.C., Colombia, 2017.
 42. *ODC.* Sistema de alertas tempranas: Aparición de nuevas sustancias psicoactivas en Colombia, Septiembre de 2017. Bogotá D.C., Colombia, 2017b.
 43. *Oiye ÉN, Figueiredo NB, Andrade JF, Tristão HM, Oliveira MF.* Voltammetric determination of cocaine in confiscated samples using a cobalt hexacyanoferrate film-modified electrode. *Forensic Sci. Int*. 2009; 192(1–3), 94–97.
 44. *Oiye ÉN, Katayama JM, Ribeiro MF, De Oliveira MF.* Electrochemical analysis of 25H-NBOMe by Square Wave Voltammetry. *Forensic Chem*. 2017; 5, 86–90.
 45. *Olesti E, Farré M, Carbó ML, Papaseit E, Perez-Mañá C, Torrens M, Yubero-Lahoz S, Pujadas M, Pozo OJ, De la Torre R.* Dose-Response Pharmacological Study of Mephedrone and Its Metabolites: Pharmacokinetics, Serotonergic Effects, and Impact of CYP2D6 Genetic Variation. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2019; 106(3), 596-604.
 46. *Papaseit E, Pérez-Mañá C, Mateus JA, Pujadas M, Fonseca F, Torrens M, Olesti E, De la Torre R, Farre M.* Human pharmacology of mephedrone in comparison with MDMA. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(11), 2704–2713.
 47. *Pedersen AJ, Petersen TH, Linnet K.* In vitro metabolism and pharmacokinetic studies on methylone. *Drug Metab. Dispos*. 2013; 41(6), 1247–1255.
 48. *Prosser JM, Nelson LS.* The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *J. Med. Toxicol*. 2012; 8(1), 33–42.
 49. *Razavipanah I, Alipour E, Deiminat B, Rounaghi GH.* A novel electrochemical imprinted sensor for ultrasensitive detection of the new psychoactive substance “Mephedrone”. *Biosens. Bioelectron*. 2018; 119, 163–169.
 50. *Rickli A, Hoener MC, Liechti ME.* Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: Parahalo-genated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(3), 365–376.
 51. *Riley AL, Nelson KH, To P, López-Arnau R, Xu P, Wang D, Wang Y, Shen H, Kuhn DM, Angoa-Perez M, Anneken JH; Muskiewicz A, Hall FS.* Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., “Bath salts”). *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2020; 110, 150-173.
 52. *Sánchez-González J, Odoardi S, Bermejo AM, Bermejo-Barrera P, Romolo FS, Moreda-Piñeiro A, Strano-Rossi S.* HPLC-MS/MS combined with membrane-protected molecularly imprinted polymer micro-solid-phase extraction for synthetic cathinones monitoring in urine. *Drug Test. Anal*. 2019; 11(1), 33–44.
 53. *Scheel GL, De Oliveira FM, De Oliveira LLG, Medeiros RA, Nascentes CC, Teixeira CR.* Feasibility study of ethylone determination in seized samples using boron-doped diamond electrode associated with solid phase extraction. *Sens. Actuators B Chem*. 2018; 259, 1113–1122.
 54. *Silva EA, Martínez JA.* Antecedentes del estudio metabólico de MDPV y metilona. Propuesta de un modelo de biotransformación a través de hongos del género *Cunninghamella*. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*. 2016; 45(3), 484–502.
 55. *Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME.* Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br. J. Pharmacol*. 2013; 168(2), 458–470.
 56. *Smith JP, Metters JP, Irving C, Sutcliffe OB, Banks CE.* Forensic electrochemistry: the electroanalytical sensing of synthetic cathinone-derivatives and their accompanying adulterants in “legal high” products. *Analyst*. 2014; 139(2), 389–400.
 57. *Smith JP, Metters JP, Khreit OIG, Sutcliffe OB, Banks CE.* Forensic electrochemistry applied to the sensing of new psychoactive substances: Electroanalytical sensing of synthetic cathinones and analytical validation in the quantification of seized street samples. *Anal. Chem*. 2014 b; 86(19), 9985–9992.
 58. *Souza GA, Arantes LC, Guedes TJ, De Oliveira AC, Marinho PA, Muñoz RAA, Dos Santos WTP.* Voltammetric signatures of 2,5-dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl) phenethylamines on boron-doped diamond electrodes: Detection in blotting paper samples. *Electrochem. Commun*. 2017; 82, 121–124.
 59. *Strano-Rossi S, Cadwallader AB, De la Torre X, Botré F.* Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxypropylvalerone (MPDV) by gas chromatography / mass spectrometry and liquid chromatography / quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom*. 2010; 24(18), 2706–2714.
 60. *Švorc L, Vojs M, Michniak P, Marton M, Rievaj M, Bustin D.* Electrochemical behavior of methamphetamine and its voltammetric determination in biological samples using self-assembled boron-doped diamond electrode. *J. Electroanal. Chem*. 2014; 717–718, 34–40.
 61. *Tadini MC, Balbino MA, Eleoterio IC, De Oliveira LS, Dias LG, Demets GJ, De Oliveira MF.* Developing electrodes chemically modified with cucurbit[6]uril to detect 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) by voltammetry. *Electrochim. Acta*. 2014; 121, 188–193.
 62. *Tan F, Smith JP, Sutcliffe OB, Banks CE.* Regal electrochemistry: sensing of the synthetic cathinone class of new psychoactive substances. *Anal. Methods*. 2015; 7, 6470–6474.
 63. *Tremeau-Cayel L, Carnes S, Schanfield MS, Lurie IS.* A comparison of single quadrupole mass detection and diode array ultraviolet detection interfaced to ultra-high performance supercritical

- chromatography for the quantitative analysis of synthetic cathinones. *J. Chromatogr. B.* 2018; 1091, 96–100.
64. Tyrkko E, Andersson M, Kronstrand R. The toxicology of new psychoactive substances: Synthetic cathinones and phenylethylamines. *Ther. Drug Monit.* 2016; 38(2), 190–216.
65. UNODC. World Drug Report 2019. Stimulants. Viena, Austria, 2019.
66. Valente MJ, Guedes de Pinho P, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch. Toxicol.* 2014; 88, 15–45.
67. Valento M, Lebin J. Emerging Drugs of Abuse: Synthetic Cannabinoids, Phenylethylamines (2C Drugs), and Synthetic Cathinones. *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* 2017; 18(3), 203–211.
68. Vignali C, Moretti M, Groppi A, Osculati AMM, Tajana L, Morini L. Distribution of the synthetic cathinone α -pyrrolidinohexiophenone in biological specimens. *J. Anal. Toxicol.* 2019; 43(1), 1–6.
69. Waddell SA, Fernandez C, Inverarity CC, Prabhu R. Extending the capability of forensic electrochemistry to the novel psychoactive substance benzylpiperazine. *Sens. Bio-Sens. Res.* 2017; 13, 28–39.
70. Wang, J. *Analytical electrochemistry*. 3rd. ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2006.
71. Zang D, Yan M, Ge S, Ge L, Yu J. A disposable simultaneous electrochemical sensor array based on a molecularly imprinted film at a NH₂-graphene modified screen-printed electrode for determination of psychotropic drugs. *Analyst.* 2013; 138(9), 2704–2711.
72. Zuway KY, Smith JP, Foster CW, Kapur N, Banks CE, Sutcliffe OB. Detection and quantification of new psychoactive substances (NPSs) within the evolved “legal high” product, NRG-2, using high performance liquid chromatography-amperometric detection (HPLC-AD). *Analyst.* 2015; 140(18), 6283–6294.