

APLICACIONES DE LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN EL ANÁLISIS DE NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS (NPS)

APPLICATIONS OF MASS SPECTROMETRY IN THE ANALYSIS OF NOVEL PSYCHOACTIVE SUBSTANCES (NPS).

Ochoa Ballesteros A.
Graduada en Ciencias Químicas.
Universitat de València.
Valencia.
España.

Correspondencia: obal@alumni.uv.es

Resumen: El fenómeno de las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) representa uno de los desafíos más complejos y dinámicos para la salud pública y la toxicología forense en la actualidad. Estas sustancias, diseñadas específicamente para imitar los efectos de las drogas tradicionales y eludir los controles legales mediante constantes modificaciones en su estructura molecular, aparecen en el mercado a un ritmo frenético. Esta realidad ha dejado en evidencia las limitaciones de los métodos de cribado convencionales, como los inmunoensayos, que a menudo son incapaces de detectar estas nuevas moléculas, generando una brecha de vigilancia que dificulta la respuesta médica y judicial ante intoxicaciones y delitos. En este contexto, este trabajo analiza el papel determinante de la espectrometría de masas (MS) como la tecnología de referencia para la identificación de estas sustancias. A través de este estudio, se examina cómo técnicas consolidadas como la GC-MS y la LC-MS/MS permiten una identificación inequívoca de las NPS en diversas matrices, aunque el verdadero cambio de paradigma reside en la alta resolución (HRMS). Esta herramienta no solo permite descubrir compuestos totalmente desconocidos mediante la medición de la masa exacta, sino que facilita el análisis retrospectivo de datos para identificar hoy drogas que circularon en el pasado. En conclusión, la espectrometría de masas se consolida como el pilar fundamental para una vigilancia toxicológica proactiva y eficaz en un mercado ilícito en constante mutación.

Palabras clave: nuevas sustancias psicoactivas, espectrometría de masas, alta resolución, toxicología forense, aguas residuales, análisis retrospectivo.

Abstract: The phenomenon of New Psychoactive Substances (NPS) represents one of the most complex and dynamic challenges for public health and forensic toxicology today. These substances, specifically designed to mimic the effects of traditional drugs and evade legal controls through constant modifications in their molecular structure, appear on the market at a frantic pace. This reality has highlighted the limitations of conventional screening methods, such as immunoassays, which are often unable to detect these new molecules, creating a surveillance gap that hinders the medical and judicial response to intoxications and crimes. In this context, this work analyzes the decisive role of mass spectrometry (MS) as the reference technology for the identification of these substances. Through this study, we examine how established techniques such as GC-MS and LC-MS/MS allow for the unequivocal identification of NPS in various matrices, although the true paradigm shift lies in high-resolution mass spectrometry (HRMS). This tool not only allows for the discovery of completely unknown compounds through the measurement of exact mass but also facilitates retrospective data analysis to identify today drugs that circulated in the past. In conclusion, mass spectrometry is consolidated as the fundamental pillar for proactive and effective toxicological surveillance in a constantly mutating illicit market.

Keywords: new psychoactive substances, mass spectrometry, high resolution, forensic toxicology, retrospective analysis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y emergencia de las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPC)

El fenómeno de las sustancias psicoactivas ha evolucionado rápidamente en el contexto sociocultural de las nuevas tecnologías. La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) define las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) como: *“Toda sustancia de abuso en forma pura o de preparado no incluida en la Convención única sobre Estupefacientes de 1961 ni en la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, pero cuya acción puede suponer una amenaza para la salud pública”* [1-2]. En España, la Comisión de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD), utiliza habitualmente el término *“drogas emergentes”* para referirse a sustancias que aparecen en un momento determinado y suponen una novedad en su síntesis, uso o disponibilidad [1-2].

Es fundamental precisar que el término “*nuevas*” no implica necesariamente que se trate de moléculas inventadas recientemente. De hecho, muchas de estas sustancias fueron sintetizadas originalmente en laboratorios farmacéuticos o universidades durante las décadas de 1970 y 1980 con fines de investigación y han sido “*redescubiertas*” por químicos en laboratorios clandestinos para su explotación comercial ilícita [4-5]. El concepto de novedad alude a su aparición reciente en el mercado recreativo, operando a menudo en un “*mercado gris*” donde las sustancias se comercializan legalmente hasta que son detectadas y fiscalizadas por las autoridades [6-7-8].

La escala del problema es masiva: para el año 2003, la UNODC había identificado más de 1100 sustancias psicoactivas nuevas, con un ritmo de aparición de aproximadamente una sustancia nueva por semana a nivel global [10]. Este mercado se caracteriza por una fluidez extrema, donde cientos de sustancias entran y salen de circulación anualmente, adaptándose constantemente a las medidas de control legislativo [9].

1.2. Problema para la salud pública y la toxicología forense

Las NPS representan una evolución inquietante del mercado de drogas ilícitas, fundamentada en el constante y acelerado “*juego del gato y el ratón*” entre los laboratorios clandestinos y las agencias de control. Cada vez que una sustancia es fiscalizada, los químicos clandestinos modifican mínimamente su estructura molecular (por ejemplo, mediante halogenación o la introducción de grupos alquilo) para crear una “*nueva*” variante que, legalmente, no figura en las listas de sustancias prohibidas pero que mantiene o incluso potencia los efectos farmacológicos de la droga original [8,12].

Esta dinámica genera una absoluta incertidumbre sobre la composición, pureza y dosificación de los productos consumidos, lo que se traduce en un riesgo toxicológico extremo [12]. Muchas NPS, como los cannabinoides sintéticos o los derivados del fentanilo, presentan una potencia que puede ser de decenas a cientos de veces superior a la de las drogas naturales equivalentes, lo que ha provocado un aumento alarmante de intoxicaciones agudas, episodios de psicosis, convulsiones y muertes por sobredosis [8,12].

Además, la accesibilidad es un factor crítico. Estas sustancias se distribuyen con gran facilidad a través de Internet y Smart shops, a menudo etiquetadas de forma engañosa como “*sales de baño*”, “*inciensos herbales*”, “*fertilizantes para plantas*” o “*productos químicos de investigación*” con la advertencia de “*no apto para el consumo humano*” para eludir las regulaciones sanitarias y de medicamentos [5,11].

1.3. Desafíos y dificultad de su identificación analítica

Desde el punto de vista analítico y forense, la identificación de las NPS supone un desafío de primer orden que pone al límite las capacidades de los laboratorios convencionales. El principal obstáculo radica en que los métodos tradicionales de cribado inicial, como los inmunoensayos utilizados habitualmente en los servicios de urgencias hospitalarias, a menudo fallan al detectar estas sustancias [1,8,12]. Esto se debe a que dichos test están diseñados para detectar clases específicas de drogas clásicas (cocaína, cannabis, opiáceos) y carecen de la reactividad cruzada necesaria o la especificidad para identificar las nuevas variantes moleculares, generando una falsa sensación de seguridad, ante resultados negativos en pacientes con cuadros clínicos de intoxicación evidente [1,2,4,5]. Algunas limitaciones son las siguientes:

1. Falta de patrones de referencia: La velocidad de aparición de nuevas moléculas supera la capacidad de las empresas química para producir y distribuir patrones de referencia certificados, indispensables para los métodos de confirmación tradicionales [3,8,9]

2. **Isómeros estructurales:** Es muy común la existencia de isómeros posicionales (moléculas con la misma masa, pero distinta disposición de átomos) que tienen estatus legales y potencias farmacológicas muy diferentes, pero que son extremadamente difíciles de distinguir mediante técnicas analíticas básicas [8,10].

3. **Bajas concentraciones:** Debido a su alta potencia, las NPS suelen consumirse en dosis mínimas, lo que resulta en concentraciones extremadamente bajas de la sustancia madre y sus metabolitos en matrices biológicas (sangre, orina) y ambientales (aguas residuales), requiriendo instrumentos con límites de detección y cuantificación muy sensibles [2,3,8].

Además de las limitaciones técnicas mencionadas, el desarrollo de nuevos anticuerpos específicos es un proceso extremadamente lento y costoso que resulta incapaz de seguir el ritmo de un mercado ilícito que introduce aproximadamente una nueva sustancia cada semana. Esta brecha cronológica se ve agravada por la extrema potencia farmacológica de familias como los opioides sintéticos (nitazenos y derivados del fentanilo) o los cannabinoides sintéticos (SCRAs), los cuales requieren límites de detección en el rango de los nanogramos o picogramos por mililitro, niveles que suelen ser invisibles para la sensibilidad de las inmunoanálisis habituales [3,8].

Un factor crítico adicional en el ámbito clínico es el desconocimiento de las rutas metabólicas. En muchas ocasiones, la sustancia madre desaparece rápidamente de la sangre u orina debido a un metabolismo intenso, y al no disponer de biomarcadores específicos validados ni de patrones de referencia para sus metabolitos, los test de cribado producen un falso negativo que puede derivar en un manejo médico erróneo del paciente intoxicado. Asimismo, la presencia de múltiples grupos funcionales (aldehídos, cetonas o hidroxilos) en las estructuras de las NPS facilita la creación de variantes moleculares diseñadas intencionadamente para eludir los sitios de reconocimiento de los test rápidos, lo que obliga a los laboratorios a depender de un análisis confirmatorio que, en entornos hospitalarios, suele demorarse entre 24 y 48 horas [3,5,8].

Ante esta situación, la espectrometría de masas se ha consolidado como la tecnología “*Gold Standard*” e indispensable para el análisis forense moderno, permitiendo no solo la confirmación de sustancias conocidas, sino también, mediante técnicas de alta resolución, la identificación de compuestos completamente nuevos y la elucidación de sus rutas metabólicas [4,5,8].

1.4 Marco legal y Vigilancia: El SEAT y el EWS

El control normativo de las sustancias psicoactivas a nivel global se sustenta en tres tratados fundamentales de las Naciones Unidas: la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes (enmendada por el Protocolo de 1972), el Convenio sobre sustancias Psicotrópicas de 1988 [8,13]. Estos tratados tienen el doble objetivo de garantizar la disponibilidad de sustancias para fines médicos y científicos, mientras previenen su producción, tráfico y abuso ilícito [13]. Sin embargo, la rápida emergencia de las NPS ha puesto a prueba estos sistemas tradicionales, ya que los marcos legales a menudo reaccionan a posteriori a la proliferación de nuevas moléculas en el mercado [5,6].

Para abordar este desfase temporal, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) lanzó en junio de 2013 el Early Warning Advisory (EWA) a nivel global. El EWA funciona como un repositorio de información técnica que monitoriza y reporta tendencias emergentes de NPS para fundamentar respuestas políticas basadas en la evidencia científica. Este sistema se nutre de una red de cientos de laboratorios en más de 100 países que participan en ejercicios colaborativos, compartiendo metodologías analíticas, espectros de masas, y datos de identificación [14].

En el ámbito regional europeo, el mecanismo de respuesta es el Sistema de Alerta (EWS), coordinado por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) y Europol. Establecido inicialmente en 1997, este sistema obliga a los Estados miembros de la Unión Europea a intercambiar información rápida sobre la detección de

nuevas drogas, permitiendo la realización de informes de evaluación de riesgos para decidir su posible fiscalización [3]. En el año 2022, el EWS monitoriza más de 880 NPS, detectando aproximadamente una sustancia nueva por semana en el mercado europeo [8].

En España, el nodo nacional encargado de esta vigilancia es el Sistema Español de Alerta Temprana (SEAT), que opera bajo el paraguas del Plan Nacional sobre Drogas [1]. El SEAT ha detectado en años recientes múltiples NPS no conocidas previamente, algunas de las cuales han sido reportadas por primera vez en toda Europa desde territorio español [1,8]. Su función es crítica para la salud pública, ya que permite emitir alertas tempranas a los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) sobre los síntomas clínicos asociados a nuevas sustancias y los tratamientos más adecuados [10].

Desde el punto de vista del derecho penal español, el Código Penal en sus artículos 368 y 379 regula el tráfico de drogas y la conducción bajo la influencia de sustancias psicotrópicas, respectivamente. Nos obstante, la efectividad de la sanción penal depende de la inclusión de la sustancia en las listas de control del Ministerio de Sanidad [5]. Para agilizar estos procesos, el Acuerdo Marco de 2012 y su posterior actualización en la Guía Práctica de Actualización establecen protocolos estrictos para la aprehensión, análisis químico y cadena de custodia de los alijos incautados, garantizando la seguridad jurídica durante todo el proceso desde el decomiso hasta la destrucción de la droga [15].

La integración de la espectrometría de masas en estos sistemas de vigilancia es lo que permite que la SEAT y el EWS funcionen con precisión, al proporcionar la “*huella dactilar*” molecular necesaria para identificar compuestos que aún no figuran en ninguna base de datos comercial [10,16]. Esta tecnología se erige como el pilar fundamental para que la legislación pueda seguir el ritmo de un mercado en constante mutación estructural [9,10].

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

El objetivo principal de este trabajo es analizar, mediante una revisión bibliográfica detallada, la aplicación y el papel fundamental de la espectrometría de masas en sus diferentes modalidades como la herramienta de elección para la detección, identificación y caracterización de las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) en el ámbito forense y toxicológico.

2.2. Objetivos Específicos

Para alcanzar el objetivo general, se proponen las siguientes metas específicas:

a. Categorizar las principales familias de NPS presentes en el mercado ilícito actual (cannabinoides, catinonas, opioides sintético, etc.) y describir la dinámica de su evolución estructural para evadir los controles legales.

b. Comparar las ventajas y limitaciones de las técnicas cromatográficas convencionales acopladas a la espectrometría de masas, específicamente la cromatografía de gases (GC-MS) y la cromatografía líquida (LC-MS/MS), en el análisis de sustancias incautadas y muestras biológicas.

c. Explicar el cambio de paradigma que supone la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) frente a los métodos dirigidos tradicionales, detallando estrategias como el suspect screening, el análisis no dirigido (untargeted) y el análisis retrospectivo.

d. Evaluar la utilidad de la espectrometría de masas en áreas avanzadas de la toxicología, como la elucidación de metabolitos para identificar biomarcadores de consumo y la epidemiología basada en aguas residuales (WBE) para el monitoreo poblacional.

3. NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

3.1. Definición y terminología

Las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) son un grupo extremadamente diverso de compuestos que han transformado el panorama mundial de las drogas. La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) las define como “*sustancias de uso indebido*”, ya sea en forma pura o en preparación, que no están controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes o el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, pero que pueden representar una amenaza para la salud pública.

Es vital subrayar que el término “*nuevas*” no implica necesariamente una creación química reciente, sino que se refiere a sustancias que se han vuelto disponibles recientemente en el mercado recreativo. De hecho, muchas NPS fueron sintetizadas originalmente hace décadas por la industria farmacéutica o la academia y posteriormente redescubiertas por laboratorios clandestinos [1,12].

En el mercado, estas sustancias reciben nombres comerciales y coloquiales muy variados para atraer a los consumidores y eludir los controles. Se conocen frecuentemente como “*drogas de diseño*”, “*legal highs*” (subidones legales), “*herbal highs*”, “*productos químicos de investigación*” o “*sales de baño*” [12]. A menudo se comercializan de forma engañosa bajo etiquetas de “*no apto para el consumo humano*”, lo que permite su venta en establecimientos físicos (Smart shops) o a través de Internet, operando en un vacío legal hasta que son identificadas y prohibidas [3,5,6,12].

3.2. Clasificación de las NPS

Dada su gran diversidad química, las NPS se clasifican habitualmente en grandes familias basadas en su estructura química o en sus efectos psicotrópicos [12]. Las categorías que concentran la mayor preocupación a nivel global son:

a. Cannabinoides sintéticos (SCRAs): Son agonistas de los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Se venden a menudo como mezclas de hierbas (ej: “*Spice o K2*”) sobre las que se han pulverizado los compuestos químicos [12,17]. Poseen una potencia mucho mayor que el THC natural, lo que puede provocar efectos graves como psicosis, convulsiones e insuficiencia renal [3,5,10].

b. Catinonas sintéticas: Son análogos sintéticos de la catinona natural (presente en la planta de khat) y actúan como potentes estimulantes del sistema nervioso central. Se conocen popularmente como “*sales de baño*” e incluyen compuestos como la mefedrona, la metilona y la MDPV [7,8,10,12].

c. Fenetilaminas: Este grupo incluye alucinógenos potentes, como la serie NBOMe (conocida como “*Bomba*” o “*Smiles*”) y compuestos de la serie 2C (como el 2C-B). Son agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y pueden causar distorsiones graves de la percepción y taquicardia [3,6,7].

d. Opioides sintéticos: Incluyen análogos del fentanilo y los emergentes “*nitazenos*”. Son la familia más letal debido a su extrema potencia depresora, donde incluso dosis de microgramos pueden provocar una parada respiratoria mortal [4,12].

e. Benzodiacepinas de diseño: Como el etizolam o el flubromazolam. No están aprobadas para uso médico y presentan un alto riesgo de sedación profunda y sobredosis, especialmente cuando se combinan con otras sustancias [8,12].

f. Otras categorías: Incluyen triptaminas, piperazinas (ej: Mcpp), aminoindanos y sustancias tipo ketamina (anestésicos disociativos) [12,18].

3.3. Evolución del mercado y el juego del gato y el ratón

El mercado de las NPS es extremadamente dinámico y se caracteriza por una evolución constante. Según los informes de la UNODC, en 2012 se habían identificado 251 sustancias, cifra que aumentó drásticamente a más de 1100 sustancias identificadas hasta 2013. Este crecimiento se basa en una estrategia deliberada: cada vez que las autoridades fiscalizan una sustancia, los químicos en laboratorios clandestinos (principalmente ubicados en Asia) realizan una mínima

modificación en la estructura moléculas (como añadir un átomo de cloro o un grupo metilo) para crear un nuevo derivado que legalmente no esté controlado [12].

Esta dinámica genera una incertidumbre absoluta sobre la pureza y dosificación de los productos que llegan a la calle. La accesibilidad a través de la “*Deep Web*” y mercados digitales ha globalizado el problema, permitiendo que estas potentes drogas se distribuyan rápidamente por todo el mundo antes de que los sistemas de vigilancia puedan reaccionar [12].

4. FUNDAMENTOS DE LA ESPECTROSCOPÍA DE MASAS

4.1. Principio de funcionamiento

La espectrometría de masas (MS) es quizás la herramienta analítica de mayor aplicación en la ciencia moderna, capaz de proporcionar información crítica sobre la composición elemental de las muestras y la estructura de moléculas orgánicas y biológicas [19]. El propósito fundamental de esta técnica es convertir los componentes de una muestra en iones gaseosos, los cuales son posteriormente caracterizados por su relación masa/carga (m/z) y su abundancia relativa [19,20]. Un espectrómetro de masas opera siguiendo una secuencia de etapas estrictas: la atomización (en ciertos casos), la conversión de las moléculas en especies iónicas, la separación de estos iones en función de su m/z mediante campos eléctricos o magnéticos y, finalmente, el recuento de los mismo en un detector adecuado para genera un espectro. Al ser una técnica que mide una propiedad fundamente de la materia como es la composición molecular, permite una identificación mucho más segura que las técnicas cromatográficas simples. [5,20].

Para comprender mejor la arquitectura de estos sistemas, es fundamental visualizar la disposición de sus componentes. Un sistema de cromatografía de gases acoplado a masas (GC-MS) sigue un flujo lineal desde la introducción de la muestra hasta el procesamiento de los datos [20].

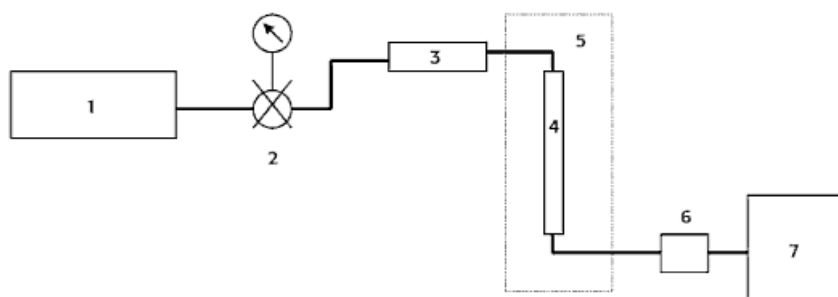


Figura 1. Esquema básico de un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas. 1) Gas portado, 2) Regulación de flujo, 3) Inyector, 4) Columna cromatográfica (fase estacionaria) dentro del 5) Horno, 6) Detector y 7) Sistema informático [20]. Pulido Vargas, (2015), p 26.

Los principales elementos que se encuentran en este esquema son:

- 1) La fase móvil o eluyente (líquido, gas o fluido supercrítico) que tiene como misión transportar a los componentes de la muestra a través de la fase estacionaria.
- 2) El sistema de regulación y medida del flujo o presión de la fase móvil.
- 3) El inyector o sistema de introducción de la muestra en la corriente de la fase móvil. El proceso de introducción de la muestra en el cromatógrafo comúnmente se denomina inyección.
- 4) La columna cromatográfica, tubo estrecho generalmente de metal o sílice fundida, con diámetro interno y longitud variables, en cuyo interior se encuentra la fase estacionaria. Es, por tanto, en su interior donde los componentes de la muestra se separan. La columna puede unirse directamente al inyector y al detector (como en cromatografía de

gases, GC) o bien estar conectada a estas otras partes del equipo mediante tubos conectores (como en cromatografía de líquidos de alta eficacia, HPLC).

5) Un sistema de termostatación que permite mantener la temperatura de la columna constante.

6) El detector, que es la parte del instrumento que mide de manera continua una propiedad física o química del fluido que sale de la columna (eluato) y la transforma en una señal eléctrica.

7) Un sistema de amplificación y tratamiento de la señal eléctrica generada por el detector, de manera que se obtenga una señal que pueda ser entendida por el analista (por ejemplo, la aparición del cromatograma en la pantalla del ordenador) [20].

4.2. Técnicas de ionización

La ionización es el proceso mediante el cual se transfiere energía a las moléculas de la muestra para convertirlas en partículas cargadas. En el análisis de NPS, se distinguen principalmente dos enfoques:

a. Ionización por Impacto Electrónico (EI): Es la técnica estándar en GC-MS y se considera una “*ionización dura*”. Utiliza un haz de electrones energéticos (normalmente a 70 eV) que golpean las moléculas neutras, provocando su ionización y una fragmentación extensa y reproducible. Esta fragmentación genera un patrón de “*huella dactilar*” que es único para cada compuesto y permite su comparación con bases de datos internacionales [8,19].

b. Ionización Química (CI): Se basa en reacciones ión-molécula entre la muestra y un gas reactivo (como el metano) a presiones más elevadas, produciendo espectros más simples que facilitan la identificación del ión molecular. El gas reactivo entra a la cámara de ionización aumentando la presión en la cámara de ionización a ~ 70 Pa (0,50 torr), se puede asegurar que la muestra sufrirá cientos de colisiones antes de escapar. El bombardeo de electrones de metano o cualquier otro gas a tal presión en una cámara de ionización cerrada produce una abundancia de iones “*reactivos*” como CH_5^+ . Estos reaccionarán con las moléculas de la muestra adicionada a través de reacciones ión-molécula; algunas son “*suaves*” produciendo iones estables que representan las moléculas de la muestra sin disociar [12]. Con la ionización química diferentes tipos de moléculas pueden ser ionizadas selectivamente con iones positivos o negativos específicos [19].

El proceso de ionización por impacto electrónico (EI) es el motor que permite la fragmentación molecular. En la fuente de ionización, la molécula es bombardeada por electrones que arrancan un electrón de la capa externa, generando el ion molecular, M^+ provee la más importante información en el espectro de masas. Para algunos tipos de compuesto el ión molecular no es lo suficientemente estable para ser encontrado con apreciable abundancia en el espectro de IE. Para estos casos la espectrometría de masas proporciona la técnica de ionización química [19].

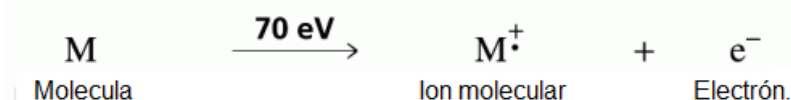


Figura 2. Reacción global para producir el ion molecular (M) con un haz de 70 eV para generar el radical catión $[\text{M}^+]$ y un electrón [19]. Pulido Vargas, (2015), p 36.

4.3. Analizadores de masas

El analizador es el componente central que separa los iones según su m/z . La elección del analizador determina la resolución y la estrategia de detección (dirigida o no dirigida) [10].

1. Cuadrupolo y Triple Cuadrupolo (QqQ): Consiste en cuatro varas metálicas paralelas donde se aplican voltajes variables [19]. El triple cuadrupolo es el estándar para análisis dirigido y cuantificación mediante el modo SRM

(Selected Reaction Monitoring), donde se selecciona un ion precursor específico y sus fragmentos característicos con altísima sensibilidad [8,10].

2. Trampa de Iones: Utiliza electrodos hiperbólicos para confinar los iones en un espacio reducido mediante campos de radiofrecuencia [20]. Permite realizar experimentos de masas de tandem (MSn) almacenando fragmentos para colisiones sucesivas [8,20]

3. Analizadores de Alta Resolución (HRMS – TOF y Orbitrap): El Tiempo de Vuelo (TOF) mide el tiempo que tarda un ion en recorrer un tubo de vuelo, mientras que el Orbitrap utiliza la frecuencia de oscilación de los iones alrededor de un electrodo central. Estos equipos permiten medir la masa exacta con una precisión de cuatro a cinco decimales, permitiendo deducir la fórmula elemental de compuestos desconocidos sin necesidad de patrones de referencia [9,20].

Dentro de los analizadores de masas, la trampa de iones es especialmente relevante por su capacidad de realizar experimentos de fragmentación sucesiva (MSn) en un espacio reducido [20].

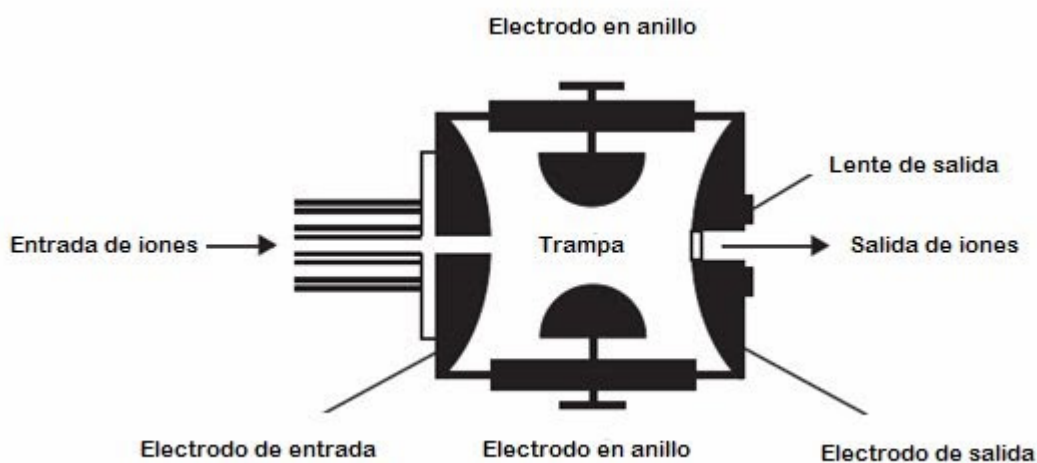


Figura 3. Esquema de los electrodos de un analizador de trampa de iones. Se detallan el electrodo de entrada, el electrodo en anillo central y el electrodo de salida, donde se confinan los iones mediante campos de radiofrecuencia [20]. Pulido Vargas, (2015), p 36.

5. APLICACIONES DE LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN NPS.

La espectrometría de masas (MS) se ha consolidado como la herramienta de elección en los laboratorios de toxicología forense y clínica debido a su capacidad única para identificar sustancia de forma inequívoca mediante su “huella dactilar” molecular. Su aplicación en el fenómeno de las NPS es crítica, ya que permite desde el análisis de polvos y comprimidos incautados hasta la detección de trazas ínfimas en fluidos biológicos y muestras ambientales [3,4,10].

5.1. Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS)

La técnica de GC-MS sigue siendo considerada el “Gold Standard” para la confirmación de drogas en materiales incautados. Su principal fortaleza radica en la utilización de la Ionización por Impacto Electrónico (EI) a una energía estándar de 70 eV, lo que genera espectros de fragmentación altamente reproducibles [6,8,18]. Esta reproducibilidad permite que los laboratorios comparen los resultados con bibliotecas espectrales comerciales (como la NIST) o bases de datos compartidas a través de Sistemas de Alerta Temprana, logrando identificaciones positivas incluso sin disponer de un patrón de referencia físico en el momento del análisis [3,6,7].

Sin embargo, la GC-MS presenta limitaciones para sustancias polares, termolábiles o de alto peso molecular, las cuales requieren procesos de derivatización para aumentar su volatilidad y estabilidad térmica. A pesar de ello, es una

técnica imbatible para distinguir isómeros de posición (como las variantes de la clorometcatinona), cuya distinción es vital ya que una molécula puede estar fiscalizada mientras que su isómero estructural aún no lo está [6,8,18].

En la figura 4 se observa el pico cromatográfico definido y su espectro de fragmentación de una muestra de 4-clorometcatinona característico, que permitió su identificación y reporte al Sistema de Alerta Temprana con comparación con el patrón de 4-clorometcatinona.

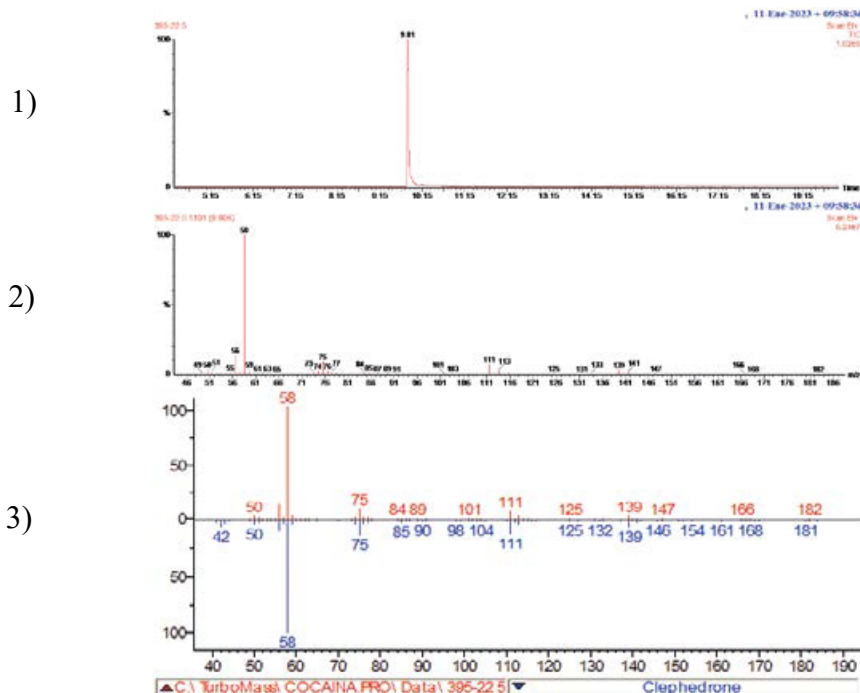


Figura 4. Análisis confirmatorio de NPS mediante GC-MS. 1) Cromatograma de la Muestra incautada, 2) Espectro de masas Muestra incautada. 3) Comparación de espectros de masas de la muestra y patrón de 4-clorometcatinona [6]. Pochettino, A. Sorello, M.V.(2025) pag 137.

5.2. Cromatografía Líquida acoplada a MS en Tándem (LC-MS/MS)

La LC-MS/MS es la técnica predominante para el análisis de NPS en matrices biológicas (sangre, orina, humor vítreo). A diferencia de la GC, la cromatografía líquida permite el análisis de compuestos polares sin derivatización previa [10,21]. El uso de analizadores de triple cuadrupolo (QqQ) operando en modo SRM (Selected Reaction Monitoring) proporciona una sensibilidad y selectividad excepcionales, permitiendo detectar concentraciones en el rango de los nanogramos por mililitro (ng/mL) [9,10].

El principal reto de la LC-MS/MS es que se basa en un análisis dirigido (targeted). El instrumento solo detecta las sustancias que han sido programadas previamente en el método de adquisición. Ante la velocidad de aparición de nuevas NPS, esto puede derivar en falsos negativos si no se actualizan constantemente los paneles de búsqueda [9,10].

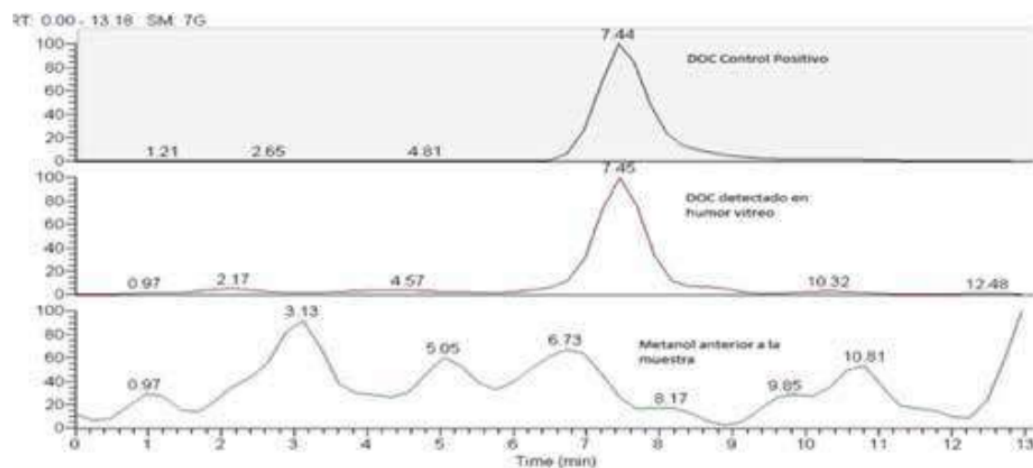


Figura 5. Detección de 2,5-dimetoxi-4-cloroanfetamina (DOC) en un caso post mortem utilizando LC-ESI-MS/MS, ejemplificando la utilidad de la técnica en matrices complejas [11]. Diana Jazmín Mariño-Gaviria, (2017) pág 11.

5.3. Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS)

La incorporación de analizadores de alta resolución, como el TOF (Time-of-Flight) y el Orbitrap, ha supuesto un cambio de paradigma analítico. Estos equipos miden la masa exacta de los iones con una precisión de cuatro a cinco decimales, lo que permite deducir la fórmula elemental de compuestos completamente desconocidos sin necesidad de un estándar previo [4,8,10].

La HRMS permite dos estrategias fundamentales frente a las NPS:

1. **Suspect Screening:** Comparación de la masa exacta medida con bases de datos teóricas [4,10].
2. **Análisis retrospectivo:** Permite volver a analizar digitalmente archivos de datos antiguos para buscar una droga que acaba de ser identificada en el mercado meses después de la toma de la muestra [4,10].

5.4. Aplicaciones Especializadas: Metabolismo y Aguas Residuales

a. Estudios de Metabolismo: Dado que muchas NPS desaparecen rápidamente de la sangre debido a su intenso metabolismo, la espectrometría de masas (especialmente HRMS) se utiliza para identificar biomarcadores de consumo mediante incubaciones con microsomas hepáticos humanos. Esto permite confirmar la ingesta de la droga analizando sus metabolitos en orina [10,22].

b. Epidemiología de Aguas Residuales (WBE): Esta aplicación innovadora utiliza la HRMS para detectar residuos de drogas en plantas de tratamiento de aguas residuales. Permite monitorear el consumo de una comunidad entera de forma anónima y en tiempo real, identificando picos de consumo de sustancias como la 3-MMC o el fentanilo en periodos festivos [4].

El gráfico ilustra cómo estimulantes tradicionales como la cocaína conviven con NPS emergentes como las catinonas sintéticas en matrices ambientales [4].

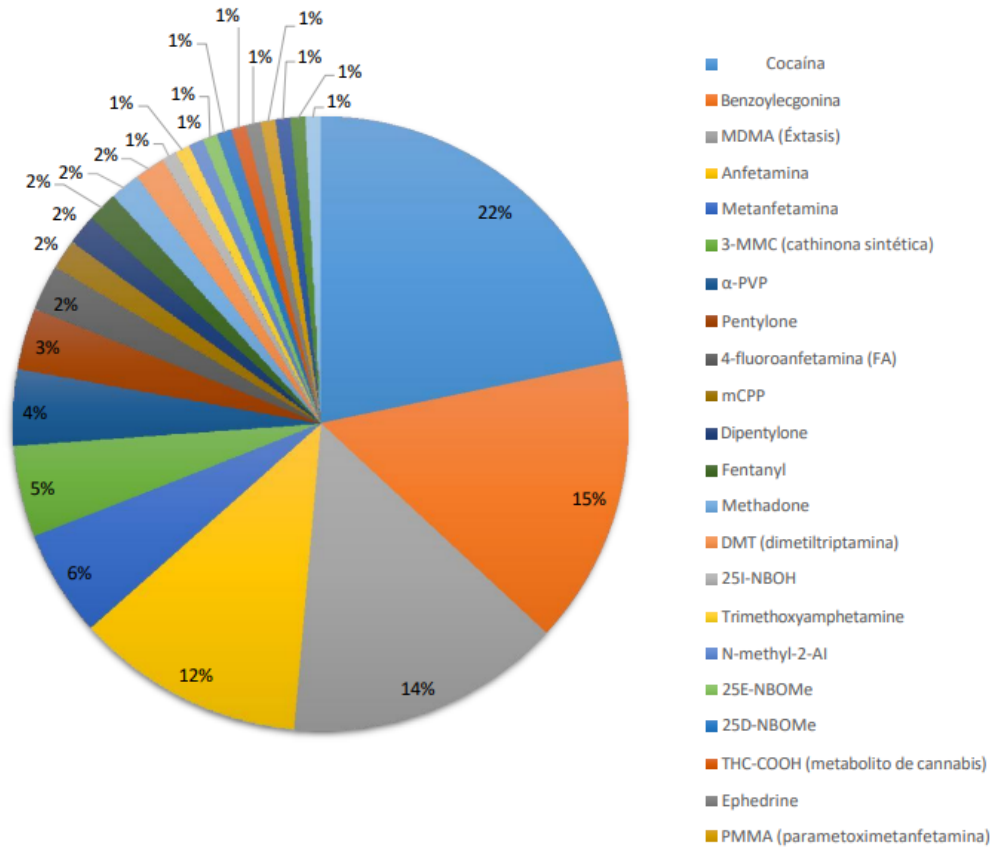


Figura 6. Prevalencia de NPS detectadas en aguas residuales [4]. Ospina Yepes (2025) pág 18.

5.5. Resumen Comparativo de las Técnicas MS

Para la elección de la estrategia analítica adecuada, los laboratorios consideran la versatilidad y facilidad operacional de cada plataforma, como se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1: Comparativa de la capacidad analítica, versatilidad y adecuación operacional de los analizadores de masas más utilizados para el control de NPS [10]. Adaptado de Mata-Pesquera, M., Ibáñez, M., Fabregat (2025), pág 3.

Criterio de Aplicación	MS/MS	HRMS
Características analíticas principales	Alta sensibilidad en análisis dirigido	Adquisición de espectro completo
Disponibilidad en laboratorios analíticos	Óptimo	Adecuado
Facilidad de uso	Adecuado	Adecuado
Facilidad para analizar los datos	Óptimo	Adecuado
Identificación de sustancias conocidas	Óptimo	Óptimo
Identificación de sustancias desconocidas	Adecuado	Óptimo
Cuantificación de sustancias conocidas	Óptimo	Adecuado
Análisis retrospectivo	No adecuado	Óptimo
Elucidación de metabolitos	Adecuado	Óptimo
Estudios de farmacocinética	Óptimo	Óptimo
Estudios de metabolómica dirigida	Óptimo	Adecuado
Estudios de metabolómica no dirigida	Adecuado	Óptimo

5.6. Estrategias de detección específicas por familias de NPS

La detección de las NPS no es uniforme; depende estrechamente de la estructura química de la familia y de su potencia farmacológica, lo que obliga a los laboratorios a adaptar sus protocolos de búsqueda [4,8].

a. Catinonas Sintéticas (Estimulantes): Al ser análogos de las anfetaminas, su detección suele centrarse en la búsqueda de iones fragmento característicos en el espectrómetro de masas. Por ejemplo, muchas catinonas como la mefedrona o la 4-CMC comparten un pico base en m/z 58. Las técnicas de barrido de iones precursores en equipos tipo QTRAP permiten identificar familias enteras buscando fragmentos específicos: el fragmento m/z 135 para detectar el grupo metilendioxi (común en la metilona) o el fragmento m/z 70 para aquellas que contienen un anillo de pirrolidina, como la alfa-PVP [6,21].

b. Cannabinoides Sintéticos (SCRAs): Esta familia es la más difícil de detectar mediante métodos dirigidos porque su estructura cambia radicalmente cada semana para eludir la ley. La estrategia de elección es el suspect screening mediante HRMS, que consiste en comparar la masa exacta medida con bases de datos teóricas de fórmulas moleculares [2,4]. En GC-MS, la fragmentación de los naftoilindoles suelen seguir patrones predecibles, como la escisión del grupo alquilamino del núcleo indol, lo que facilita su clasificación incluso si la molécula es nueva [7,10].

c. Opioides Sintéticos (Fentanilos y Nitazenos): El reto aquí no es solo la estructura, sino la extrema potencia. Al consumirse en dosis de microgramos, su concentración en sangre u orina es tan baja (rango de pg/mL) que se requieren analizadores de triple cuadrupolo (QqQ) de altísima sensibilidad configurados en modo SRM [8]. La detección rutinaria por inmunoensayo en hospitales suele dar falsos negativos en estos casos, lo que hace que la MS sea la única vía para confirmar sobredosis [9,11].

d. Fenetilaminas y NBOMes (Alucinógenos): Estas sustancias suelen presentarse en soportes como cartones impregnados o “sellos”. Se detectan eficazmente mediante LC-ESI-MS/MS, aprovechando que la ionización suave permite observar el aducto $[M+H]^+$ y sus fragmentos por pérdida de la amina primaria. En casos de muerte súbita, se ha demostrado que estas sustancias pueden concentrarse en el humor vítreo, siendo esta una matriz clave para su detección post-mortem cuando no aparecen en sangre [7,11].

6. PERSPECTIVAS FUTURAS Y RETOS

6.1. Evolución del mercado y el desafío de la detección *in-field*.

El principal reto que enfrenta la toxicología forense es la incesante capacidad de los laboratorios clandestinos para introducir nuevas moléculas, a menudo a un ritmo de una nueva sustancia por semana a nivel global. Esta dinámica genera una brecha temporal crítica entre la aparición de la droga y el desarrollo de métodos validados. Por ello, una línea futura prioritaria es la descentralización del análisis, llevando la detección desde los laboratorios centrales hasta el lugar de los hechos o centros penitenciarios. Se requiere el desarrollo de métodos más rápidos y portátiles, como el uso de sensores electroquímicos o la espectroscopía Raman mejorada por superficie (SERS), que permite detectar cannabinoides sintéticos en matrices complejas como papel o material vegetal de forma no destructiva y por personal no especializado [2,4,9].

6.2. Estandarización, bases de datos compartidas y reducción de la brecha global

Un obstáculo recurrente es la falta de patrones de referencia certificados para sustancias que acaban de emerger. La tendencia actual se orienta hacia la creación de bases de datos espectrales abiertas y colaborativas que integren perfiles de fragmentación de alta resolución compartidos internacionalmente. Asimismo, es imperativo establecer protocolos analíticos estandarizados respaldados por guías internacionales que faciliten la comparación de datos entre regiones. Esto

debe ir acompañado del fomento de redes de colaboración regional que permitan a países en desarrollo el acceso compartido a tecnologías de alto coste, como el Orbitrap o el QTOF, reduciendo así la desigualdad en la capacidad de vigilancia global [4,8,9,16].

6.3. Inteligencia Artificial (IA) y Machine Learning en el análisis de datos

El volumen abrumador de datos generado por la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) requiere herramientas de procesamiento que superen la capacidad manual humana. La incorporación de algoritmos de aprendizaje automático (Machine Learning) permitirá optimizar la interpretación de resultados y la detección de nuevos análogos estructurales. Sistemas emergentes como DarkNPS ya están siendo diseñados para elucidar automáticamente estructuras exactas de sustancias no identificadas basándose exclusivamente en sus datos de MS. El uso de Big Data facilitará además la identificación de patrones de consumo y correlaciones criminales complejas mediante modelos predictivos [4,8,10].

6.4. Análisis retrospectivo y espectrometría enantioselectiva

La capacidad de realizar análisis retrospectivos mediante HRMS es revolucionaria, pues permite re-analizar digitalmente archivos de datos antiguos para buscar una sustancia que acaba de ser identificada meses después de la toma de la muestra. Otra frontera crítica es la implementación de la espectrometría enantioselectiva. Dado que muchas NPS existen como enantiómeros con potencias y toxicidades totalmente distintas, distinguir entre estos isómeros “espejo” es vital para determinar con precisión el origen, el metabolismo y la peligrosidad real de la sustancia. Estos enfoques se verán potenciados por una visión multimodal que combine la MS con técnicas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o la espectroscopía infrarroja para una caracterización estructural completa [3,4,6].

6.5. Perfilación fenotípica e impacto ecotoxicológico

Las capacidades de la espectrometría de masas se están expandiendo hacia la obtención de información que antes era exclusiva del ADN. Se prevé que la MS permita determinar de forma casi certera rasgos del consumidor como el sexo, la edad y la raza a través de la detección de olores volátiles. En el ámbito del metabolismo, es fundamental integrar la perspectiva de sexo, ya que se han observado diferencias significativas en cómo las enzimas hepáticas de hombres y mujeres procesan las NPS, lo que genera biomarcadores diferenciados. Finalmente, ante el auge de la epidemiología basada en aguas residuales, surge la necesidad de investigar el impacto ecotoxicológico de los metabolitos de las NPS en los ecosistemas acuáticos, un aspecto crítico para la salud ambiental global aún poco explorado [4,8,16].

7. CONCLUSIONES

El fenómeno de las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) constituye un desafío global y dinámico que ha puesto en evidencia las limitaciones de los sistemas de control tradicionales, con una tasa de aparición de aproximadamente una sustancia nueva por semana. La revisión bibliográfica realizada permite concluir que la espectrometría de masas (MS) es la tecnología indispensable y el pilar fundamental para la detección, identificación y control de estas sustancias en la sociedad moderna.

Como puntos concluyentes de este trabajo, se destacan:

1. Superioridad frente a métodos convencionales: Los métodos de cribado inicial por inmunoensayo, comunes en entornos clínicos, resultan insuficientes ante la diversidad química de las NPS, lo que genera una falsa sensación de seguridad. La espectrometría de masas, gracias a su elevada sensibilidad y especificidad, se consolida como el “*Gold Standard*” para garantizar resultados confirmatorios fiables tanto en el ámbito forense como en el clínico.

2. Versatilidad de las técnicas cromatográficas: La GC-MS se mantiene como una herramienta de referencia imbatible para el análisis de sustancias incautadas y la distinción de isómeros de posición debido a la reproducibilidad de sus librerías de fragmentación. Por su parte, la LC-MS/MS ha demostrado ser la técnica de elección para matrices

biológicas complejas, permitiendo la detección de analitos termolábiles y polares en concentraciones de trazas (ng/mL) sin necesidad de derivatización.

3. Cambio de paradigma con la Alta Resolución (HRMS): La implementación de sistemas Orbitrap y TOF ha revolucionado la vigilancia toxicológica. Al medir la masa exacta, estas técnicas facilitan el cribado de sustancias desconocidas sin necesidad de patrones físicos previos y permiten el análisis retrospectivo de datos, una capacidad crítica para reevaluar muestras antiguas ante la aparición de nuevas drogas en el mercado.

4. Impacto en la Salud Pública y el Medio Ambiente: La aplicación de la MS en la epidemiología basada en aguas residuales (WBE) y en la identificación de biomarcadores metabólicos permite monitorizar picos de consumo poblacional y confirmar intoxicaciones de forma precisa. Esto proporciona una evidencia científica vital para que los Sistemas de Alerta Temprana (SEAT y EWS) emitan alertas sanitarias y agilicen la fiscalización de sustancias letales como los opioides sintéticos.

5. Futuro basado en datos e integración tecnológica: La disciplina se dirige hacia una gestión inteligente de la información, donde la Inteligencia Artificial y el Machine Learning optimizarán el procesamiento de grandes volúmenes de datos generados por la HRMS. El desarrollo de métodos portátiles y la colaboración internacional para crear bibliotecas espectrales compartidas serán los factores clave para cerrar la brecha temporal entre la aparición de una NPS y su detección efectiva.

En conclusión, la espectrometría de masas no es solo una herramienta analítica, sino un recurso estratégico indispensable en la lucha contra el tráfico de drogas y en la protección de la salud pública global.

8. BIBLIOGRAFIA

- Burillo-Putze, G., & Galicia, M. (2024). Nuevas sustancias psicoactivas y servicios de urgencias: un reto constante. *Emergencias*, 36, 163-164.
- Vaccaro, G., et al. (2022). NPS detection in prison: A systematic literature review of use, drug form, and analytical approaches. *Drug Testing and Analysis*.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2013). *The challenge of new psychoactive substances: Global SMART Programme*. United Nations.
- Ospina Yepes, D. S. (2025). *Detección de drogas sintéticas en aguas residuales mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS): Una revisión sistemática* [Trabajo de grado, Universidad Santiago de Cali].
- Agüi, A. (2026). *Técnicas de investigación de alijos de drogas*. Asignatura 7, Unidad 4. Máster en Ciencias Forenses, Universidad de Valencia.
- Pochetino, A. Á., & Sorello, M. V. (2025). La identificación de nuevas sustancias psicoactivas mediante cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas: un aporte al Sistema de Alerta Temprana Argentino. *Minerva. Saber, arte y técnica*, 9(2), 128-147.
- Ferrari, L. A. (2016). Nuevas drogas de diseño psicoactivas (NPS): estado actual del conocimiento. *Ciencia e Investigación*, 66(2), 41-58.
- Che, P. (2024). *Innovative analytical strategies to identify new psychoactive substances and their metabolites* [Tesis doctoral, Vrije Universiteit Amsterdam]. VU Research Portal.
- Concheiro, M. (2018). *Detección de las Nuevas Sustancias Psicoactivas mediante el espectrómetro de masas de alta resolución Orbitrap MS* [Seminario técnico].
- Mata-Pesquera, M., Ibáñez, M., Fabregat-Safont, D., & Sancho, J. V. (2025). Espectrometría de masas: una herramienta clave frente al fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas. *Actualidad Analítica (SEQA)*, 92, 32-39. (6 diciembre).
- Varios Autores. (s.f.). Identificación de 2,5-dimetoxi-4-cloroanfetamina (DOC) en humor vítreo mediante LC-ESI-MS/MS: reporte de un caso post-mortem. *Revista Memorias Forenses*, 4(1).
- Grande-Barea, C., et al. (2024). Nuevas sustancias psicoactivas detectadas en el Archipiélago Canario: impacto en los servicios de urgencias. *Emergencias*, 36, 218-226.
- Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). (2024). *Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2023*. Naciones Unidas.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (s.f.). *What is the Early Warning Advisory (EWA)?* United Nations.
- Consejo General del Poder Judicial, et al. (2018). *II Guía práctica de actuación sobre la aprehensión, análisis, custodia y destrucción de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas*. Comisión de Seguimiento del Acuerdo Marco.
- Rangel C., M. C. (s.f.). *Virtopsia y espectrometría de masa como auxiliar en la medicina forense*.
- Matey Cabañas, J. M. (2024). *Prospectives in the forensic investigation of NPS: transition from targeted to non-targeted analysis by mass spectrometry* [Tesis doctoral, Universidad de Alcalá]. Dialnet.

18. Nuñez Bravo, M. A. (2022). *Identificación de 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS)* [Reporte de investigación, Universidad Autónoma Metropolitana].
19. Bueno García, G. O., & Salazar Grisales, J. D. (2012). *Espectrometría de masas (GC-MS) en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses* [Trabajo de grado, Universidad Tecnológica de Pereira].
20. Pulido Vargas, J. H. (2015). *Determinación simultánea de 11-nor-9-carboxy-delta-9-THC y Benzoilecgonina en orina por GC-MS como biomarcadores de exposición* [Tesis de maestría, Universidad Nacional de Colombia].
21. Hsu, W.-H., et al. (2024). Rapid screening of new psychoactive substances using pDART-QqQ-MS. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 35(6), 1370–1376.
22. Sociedad Española de Cromatografía y Técnicas Afines – SECyTA.
23. Castillo Moro, M. (2024). Capacitación integral en ciencias forenses: estrategias pedagógicas y tecnológicas para la preservación y análisis de pruebas. *El Criminalista Digital. Papeles de Criminología*, 12, 19-32.