

# Detección e identificación de cannabinoides sintéticos en muestras sólidas y biológicas

Martínez-Galdámez ME.<sup>1</sup>, Llorente Ballesteros MT.<sup>2</sup>, Urquía Grande ML.<sup>3</sup>, López Colón JL.<sup>4</sup>

*Sanid. mil. 2019; 75 (1): 14-18, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Introducción:** Los cannabinoides sintéticos (CBS) son sustancias que imitan los efectos del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Los CBS no dan positivo en los tests de cribado de drogas habituales, dado que no son detectables por las técnicas de identificación. La cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS) es la técnica de referencia para el análisis de los CBS. Presentamos un método de detección y cuantificación de metabolitos de CBS en orina mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (HPLC-HRMS). **Objetivos:** Identificación de CBS en muestras sólidas mediante GC-MS y optimización e implementación de un método para la detección de CBS en orina por HPLC-HRMS. **Material y métodos:** Análisis de 8 muestras sólidas de compuestos herbales y de 30 muestras de orina de consumidores sospechosos de CBS remitidas al ITOXDEF para su identificación y confirmación. **Resultados:** Se han identificado 8 CBS en los 8 compuestos herbales mediante GC-MS y dos CBS (UR-144 y JWH-018) en las muestras de orina. **Conclusiones:** En el Instituto de Toxicología de Defensa se ha puesto en marcha un método analítico para la detección de cannabinoides sintéticos en orina, empleando como técnica analítica instrumental un equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Se considera que el método analítico ha sido desarrollado satisfactoriamente, dado que los datos obtenidos en los estudios realizados demuestran que el método es apto para su uso previsto. En el futuro se podrán analizar también los CBS en líquidos biológicos como son pelo y saliva, con las ventajas siguientes: disminuye tiempo de análisis, es más sensible y más exacto, y es menos invasivo.

**PALABRAS CLAVE:** Cannabinoides sintéticos. Spice.

## Detection and Identification of Synthetic Cannabinoids in Solid and Biological Samples

**SUMMARY: Introduction** Synthetic cannabinoids (SC) are substances that mimic the effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). SCs do not cause a positive drug test for marijuana or other illegal drugs, since they are not detectable in standard drug tests. Gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) is one of the most commonly used techniques for analysis of synthetic cannabinoids. We present a method for the detection and quantitation of several urinary synthetic cannabinoids metabolites by high-performance liquid chromatography coupled with high resolution mass spectrometry (HPLC-HRMS). **Objectives:** Identification of SC in suspicious solid samples by GC-MS, and optimization and implementation of an analytical method for the detection of SC in urine, using HPLC tandem with HRMS. **Material and methods:** Analysis of solid samples: A total of eight samples received were analyzed for identification and confirmation. Urine analysis: We analyzed a total of 30 urine samples with possible suspicion of having used synthetic cannabis. **Results:** In the present project, synthetic cannabinoids were identified 8 in 8 herbal incense products by employing GC-MS and 2 were determined in 30 urine samples by HPLC. **Conclusions:** Like all other drugs of abuse, the confirmation analysis is based on GC-MS. We have optimized and implemented an analytical method for the detection of SCs in urine, using a HPLC tandem with HRMS as an analytical technique. The analytical method is believed to have been satisfactorily developed which is proved by the data gathered from the studies carried out proving thus its adequacy to the previewed use. Further research might include the analysis of the CBS in biological liquids (hair, saliva) which presents added advantages such as the reduction of the procedure time, its less invasive character and greater precision.

**KEYWORDS:** Synthetic cannabinoids. Spice.

## INTRODUCCIÓN

Los cannabinoides son compuestos que actúan sobre los receptores cannabinoides. Incluyen los fitocannabinoides, deri-

vados naturales obtenidos de plantas, los cannabinoides sintéticos y los endocannabinoides derivados endógenamente<sup>1</sup>. Los cannabinoides sintéticos son sustancias que simulan los efectos del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el responsable en gran medida de los efectos psicotrópicos del cannabis<sup>1</sup>.

Los cannabinoides sintéticos (CBS) se sintetizaron con fines terapéuticos y de investigación; sin embargo, a pesar de los esfuerzos legales para limitar su disponibilidad, los CBS se han convertido en una droga de abuso cada vez más común que se vende bajo varias denominaciones populares, como *K2* y *Spice*.

Los CBS pertenecen a las denominadas nuevas sustancias psicoactivas (NSP)<sup>2,3</sup>. A nivel internacional los CBS son las NSP más consumidas<sup>3,4</sup>. Los informes de abuso y toxicidad están creciendo constantemente a medida que aumenta el número de

<sup>1</sup> Cap. Farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid. España.

<sup>2</sup> Tcol. Farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid. España.

<sup>3</sup> Farmacéutico civil. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid. España.

<sup>4</sup> Cor. Farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid. España

**Dirección para correspondencia:** Instituto de Toxicología de Defensa. Hospital Central de la Defensa. Edificio de Mínimos, planta 7ª. Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid. España.

Recibido: 19 de septiembre de 2018

Aceptado: 30 de noviembre de 2018

doi: 10.4321/S1887-85712019000100003

# DetECCIÓN e IDENTIFICACIÓN de cannabinoides sintéticos en muestras sólidas y biológicas

CBS producidos<sup>4</sup>. Las crecientes modificaciones químicas en los últimos diez años para evitar la clasificación como agentes ilegales han dado lugar a más de 150 productos registrados como CBS hasta la fecha, de los cuales a día de hoy solamente cinco están fiscalizados en España: MDMB-CHMICA, 5-F-APINA-NACA O 5F-AKB-48, XLR-11 (Jul-2018)<sup>5</sup>, JWH-018 Y AM-2201 (May-2016)<sup>6</sup>.

El costo más bajo en comparación con la marihuana y otras NSP, su vacío legal mientras no se ilegalizan, su percepción de inocuidad, la fácil disponibilidad a través de Internet y la falta de detección e identificación en los análisis sistemáticos de drogas, son factores que propician el creciente consumo abusivo de estas sustancias<sup>7</sup>.

En el ámbito de las Fuerzas Armadas (FAS) el análisis toxicológico de los CBS presenta evidentes problemas: no se detectan en el análisis presuntivo estándar; su apariencia es aparentemente inocua; existen problemas legales para el registro de taquillas; y es fácil su adquisición, tanto en territorio nacional como en zona de operaciones.

Como para el resto de drogas de abuso, la identificación y confirmación de los CBS en muestras sólidas y en líquidos biológicos se realiza en un Laboratorio Central de Referencia que, en las FAS, es el Instituto de Toxicología de la Defensa (ITOXDEF). El procedimiento de detección puede venir de varios supuestos, como: del comportamiento sospechoso del sujeto, de una analítica sospechosa inicialmente negativa, de una localización de sustancia sospechosa y del envío al ITOXDEF del material incautado

En el ITOXDEF se han identificado CBS en muestras sólidas y en líquidos biológicos (orina). Presentamos los resultados obtenidos a partir de muestras recibidas para su identificación y confirmación.

## OBJETIVOS

Como objetivos nos hemos planteado los siguientes:

Identificación de cannabinoides sintéticos en muestras sólidas sospechosas mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS).

Desarrollo de un método analítico para la detección de cannabinoides sintéticos en orina, empleando como técnica analítica instrumental un equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Análisis de muestras sólidas

Se ha analizado un total de ocho muestras recibidas para su identificación y confirmación. Las muestras mantenían el formato de presentación ya conocido y comentado de tipo *Spice*.

Tras numerar y disponer de las muestras en los pocillos se añadió una punta de espátula de la mezcla y 1.5 ml de Metanol. Una vez disueltos (sonicación), los viales correspondientes se trasladaron para ser analizados con cromatógrafo de gases/ es-

pectrómetro de masas con inyector automático SATURN 2200 VARIAN con columna capilar de 30m X 0.25 mm de fase apolar de tipo 5.

En la librería del software, se determinó por probabilidad de similitud la estructura química según la masa molecular obtenida y el tiempo de retención (TR) de cada compuesto. También hay programas en internet ("FORENDEX") donde se compara la fórmula química con el nombre "popular" y sus efectos.

### Análisis de orinas

El problema inicial con que nos encontramos fue la limitación para poder analizar los metabolitos de dichas sustancias en fluidos biológicos por no disponer de todos los patrones deuterados de los mismos, y no encontrarse todos los metabolitos existentes disponibles en las librerías o bibliotecas propias del software de los equipos analíticos.

Hemos analizado un total de 30 orinas con posible sospecha de haber consumido cannabinoides sintéticos.

Los equipos utilizados han sido:

Equipo de HPLC marca Thermo Scientific Dionex modelo Ultimate 3000 La Columna cromatográfica marca Thermo Scientific Accucore Phenyl Hexyl 100 x 2.1 mm, 2.6 µm (100 x 2,1mm) Los eluyentes A: Ammonium formate 2mM, 0.1 % HCOOH y B: Ammonium formate 2mM, MeOH/ACN 50/50, 0.1 % HCOOH, 1 % H<sub>2</sub>O.

Espectrómetro de masas de alta resolución marca Thermo Scientific y modelo Q Exactive.

El modo de trabajo es un ensayo de dato dependiente (FS-ddE). El modo de trabajo FS-ddE consiste en la utilización combinada de los modos de trabajo de Full scan (FS) y de masas/masas (PRM). Permite obtener toda la información de FS de los compuestos seleccionados y además la confirmación de los mismos mediante un espectro de masas-masas (PRM) que se puede cualificar mediante biblioteca o librería del software.

Los patrones utilizados son de la marca Cerilliant.

## RESULTADOS

### Análisis de muestras sólidas de Spice

A continuación se exponen los resultados de los análisis de ocho muestras recibidas como sospechosas y analizadas en el ITOXDEF (Figura 1).

Los resultados obtenidos a partir de las muestras fueron los siguientes:

Muestra1: 5F-AKB48 (STS-135 O 5F-APICA) (5 %) y 5F-PB22 (12 %)

Muestra 2: 5F-APICA (10 %)

Muestra 3: 5F-APICA (15 %)

Muestra 4: MDMB-CHMICA (7 %)

Muestra 5: AM-2201 (envase con logo "MAGIC")

Muestra 6: THJ-018 Y THJ-2201

Muestra 7: THC Y 5F-APICA

Muestra 8: JWH-210

## Análisis toxicológico en orina de consumidores de Spice

Del total de 30 orinas de sujetos con posible sospecha de haber consumido CBS se detectaron 2 metabolitos:

- UR-144 5-pentanoic acid en una de las orinas
- 4-hidroxi-pentil-JWH-018 en la otra orina (Figura 2).

El límite de detección se fijó en 20 ng/ml de cada compuesto en orina.

## DISCUSIÓN

Los CBS son las NSP más consumidas entre jóvenes y adolescentes. Los informes de abuso y toxicidad están creciendo constantemente, a medida que aumenta el número de cannabinoides sintéticos desarrollados<sup>4</sup>.

A nivel mundial, los datos del World Drug Report 2017 (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) registran 739 NSP entre 2009 y 2016 (sólo en 2015 se registraron más de 500 NSP)<sup>3</sup>. Los CBS representan el 33 % del total de las NSP<sup>4</sup>. Entre 2008 y 2016, más de 240 diferentes cannabinoides sintéticos fueron reportados a UNODC por 65 estados miembros, con cifras anuales que muestran aumentos significativos en las sustancias informadas hasta 2014, mientras que las cifras de 2015 mostraron una ligero disminución a partir del 2014<sup>3</sup>.

A nivel europeo, los cannabinoides sintéticos siguen representando el mayor grupo de sustancias nuevas vigiladas por el EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, y su naturaleza química es cada vez más variada: desde 2008 se han detectado 179, de ellos 10 notificados en 2017<sup>4</sup>. Los cannabinoides sintéticos fueron las nuevas sustancias psicoactivas aprehendidas con mayor frecuencia también en 2016, con poco más de 32000. Los cinco cannabinoides sintéticos más incautados en 2016 fueron MDMB-CHMICA, AB-CHMINACA, UR-144, 5F-AKB48 y AMB-FUBINACA<sup>8</sup>.

A nivel nacional, la última encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES 2015/2016) para población entre 15 y 64 años arroja los siguientes datos: la prevalencia del consumo de *Spice* entre adultos de entre 15 y 64 años y durante los últimos doce meses es del 0,1 %, dato que contrasta con la prevalencia de alcohol (77,6 %) y cannabis natural (9,5 %). Si se trata de la prevalencia de consumo de *Spice* alguna vez en la vida el dato que se obtiene es de 0,8 % sobre un total del 3,5 % de consumo de NSP en la misma población<sup>8</sup>.

La última encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES 2016/2017) para edades entre 14 y 18 años, grupo más representativo para investigar la prevalencia del consumo de cannabinoides sintéticos, arroja los siguientes resultados: la prevalencia del consumo de *Spice* entre jóvenes de entre 14 y 18 años y durante los últimos 12 meses es de un 0,7 %, dato que contrasta con la alta prevalencia del alcohol (75,6 %) y del cannabis natural (26,3 %) durante el mismo periodo<sup>8</sup>. Si nos referimos a la prevalencia del consumo de *Spice* alguna vez en la vida, el porcentaje sube al 0,9 % para el mismo grupo de edad, sobre una prevalencia global del 4,5 % para todas las NSP<sup>8</sup>.

En España a nivel institucional y en el ámbito de las FAS, los CBS pertenecen a las NSP que deben ser objeto de la prevención y control de drogas de abuso según la Estrategia Nacional

sobre Adicciones 2017-2024<sup>9</sup> y el Plan General de Prevención de Drogas de las FAS<sup>10</sup>, respectivamente. En el caso de las FAS, el Instituto de Toxicología de la Defensa (ITOXDEF) es el laboratorio de referencia para la confirmación de drogas de abuso.

Químicamente, los cannabinoides sintéticos y los cannabinoides tradicionales como el THC son muy diferentes. Mientras que el THC es un agonista parcial en el receptor CB<sub>1</sub>, los cannabinoides sintéticos son agonistas completos<sup>11</sup>. Exhiben una afinidad marcadamente mayor por los receptores CB. Como tal, los efectos de los cannabinoides sintéticos pueden ser mucho más potentes que el THC, lo que aumenta los efectos observados fisiológica y toxicológicamente<sup>11</sup>.

De los CBS identificados en las muestras sólidas analizadas destacan 5F-APICA (5-fluoro-APICA), también denominado STS-135 y, sobre todo, MDMB-CHMICA. Éste último está clasificado como un potente agonista completo del receptor CB<sub>1</sub> y también se ha demostrado que puede ser agonista del receptor CB<sub>2</sub>. Su consumo es muy peligroso y se relaciona con numerosos casos de intoxicaciones agudas y de muertes<sup>11,12</sup>. Aunque no se dispone de información específica sobre los posibles efectos del MDMB-CHMICA en el entorno social directo o en la sociedad en su conjunto, varios informes han indicado la posibilidad de que su consumo provoque actos de violencia y agresión. Además, la detección del MDMB-CHMICA en casos de sospecha de conducción bajo los efectos de determinadas sustancias apunta a la posibilidad de un riesgo mayor para la seguridad pública<sup>11,12</sup>. El MDMB-CHMICA está disponible en el mercado de drogas de la Unión Europea desde 2014<sup>12</sup>.

En cuanto al JWH-210 aislado en sólo una muestra, conviene tener en cuenta que los efectos adversos agudos del JWH-210 incluyen típicamente depresión del sistema nervioso central o crisis cerebrales, pero también signos de toxicidad simpaticomimética<sup>12</sup>. Se han informado náuseas en el 80 % de los casos y, por lo general, muestran un inicio repentino poco después de la inhalación, lo que sugiere un efecto nervioso central posiblemente mediado por los receptores CB<sub>1</sub><sup>11,13</sup>. Los efectos cardiovasculares se informan en hasta el 80 % de los pacientes y pueden incluir no solo alteraciones en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, sino también cambios en el electrocardiograma (ECG)<sup>13,14</sup>. JWH-210 como representante de un potente agonista del receptor CB<sub>1</sub> confirma los informes previos sobre los efectos adversos de los CBS, pero muestra un patrón cuantitativo distinto de los síntomas, en comparación con otros CBS<sup>11</sup>.

Más interés tienen los CBS identificados en orina. El CBS UR-144 identificado en este trabajo ha sido incautado a nivel mundial desde 2012. UR-144 es un fármaco sintetizado inicialmente por *Abbott Laboratories*, que actúa como un agonista completo selectivo del receptor cannabinoide periférico CB<sub>1</sub>, pero con una afinidad mucho menor por el receptor CB<sub>2</sub> psicoactivo<sup>14,15</sup>. Ha ganado popularidad como una alternativa “legal” al cannabis clásico en países donde no se controló. A pesar de la amplia distribución de esta sustancia, los datos sobre sus efectos sobre el humano son escasos. Los efectos observados más comunes incluyen dificultad para hablar, pupilas dilatadas, reacción pupilar anormal y lenta, comportamiento alegre, mala coordinación y marcha inestable<sup>11,14,15</sup>. Menos frecuentemente observados fueron: verbosidad, pupi-

las mióticas, pérdida de conciencia, palidez o enrojecimiento facial, lipotimia, euforia, agitación, alucinaciones, ausencia de comunicación, temblor de manos, convulsiones, somnolencia, movimientos retardados, enrojecimiento conjuntival y taquicardia<sup>11,14,15</sup>.

Por su parte, JWH-018 o AM-678 es un analgésico químico de la familia de naftoilindol que actúa como agonista completo en los receptores cannabinoides CB1 y CB2, con cierta selectividad para CB2<sup>16</sup>. JWH-018 es un agonista sintético CB1 y CB2 comercializado ilegalmente como productos llamados *Spice* o “mezcla de hierbas” por sus efectos psicoactivos que son mucho más altos que los producidos por el cannabis<sup>16</sup>. JWH-018 es un aminoalquilindol utilizado como ingrediente activo de productos que se venden como cannabis sustitutos<sup>15</sup>. Cuando se fuma, JWH-018 produce efectos cannabimiméticos en dosis inferiores a las dosis de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) necesarias para producir efectos de fuerza similar (mayor potencia)<sup>11,16</sup>. Muchos de los riesgos relacionados con el consumo de cannabis también están presentes en el caso de JWH-018, entre ellos complicaciones en pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares y desencadenantes de la psicosis aguda<sup>11,16</sup>. El potencial de abuso y el potencial de dependencia parecen ser similares al cannabis. Una de las principales diferencias entre el cannabis y este CBS es la mayor toxicidad aguda de JWH-018. Debido a su acción agonística completa en el receptor CB1, los efectos secundarios de dosis más altas puede poner en peligro la vida. Esto se ve agravado por el hecho de que la dosificación es muy difícil debido a los cambios en el contenido de ingredientes activos en diferentes productos, diferentes lotes del mismo producto e incluso dentro de un paquete. En cuanto a la toxicidad crónica, los riesgos son muy difíciles de estimar sobre la base de los datos disponibles. Sin embargo, hay preocupaciones sobre posibles efectos cancerígenos<sup>10,16</sup>.

Debido al gran número de nuevos CBS emergentes, es muy probable encontrar en el laboratorio toxicológico una sustancia desconocida en un producto a base de hierbas y que se sospeche que se trate de un nuevo CBS<sup>17</sup>. Sin embargo, la identificación de esta desconocida sustancia resultaría difícil sin estándares de referencia disponibles comercialmente, espectros de referencia, así como literatura e investigación relevante.<sup>17</sup>

Cualquier esfuerzo legal se complica por la falta de técnicas analíticas estandarizadas que pueden detectar CBS en productos herbales. El problema va más allá de la falta de métodos estandarizados. Los nuevos CBS no regulados de mayor toxicidad se integran y mezclan en productos de incienso a base de popurrí de hierbas.

Los estudios toxicológicos concentran importantes esfuerzos en la creación de nuevos métodos para la identificación y cuantificación de estos nuevos CBS usando una variedad de procedimientos analíticos en busca de técnicas más rápidas y confiables, (GC-MS, HPLC, DART-MS, TOF-MS, principalmente)<sup>18</sup>.

El análisis de identificación o confirmación de cannabinoides sintéticos a partir de muestras sólidas precisa de una librería permanentemente actualizada que incorpore a los nuevos CBS legalmente controlados. Como el resto de drogas de abuso, el análisis de confirmación se basa en la cromatografía de gases con espectrometría de masas.

## CONCLUSIÓN

En el Instituto de Toxicología de Defensa se ha puesto en marcha un método analítico para la detección de cannabinoides sintéticos en orina, empleando como técnica analítica instrumental un equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Se considera que el método analítico ha sido desarrollado satisfactoriamente, dado que los datos obtenidos en los estudios realizados demuestran que el método es apto para su uso previsto.

En el futuro se podrán analizar también los CBS en líquidos biológicos como son pelo y saliva, con las ventajas siguientes: disminuye tiempo de análisis, es más sensible y más exacto, y es menos invasivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Synthetic cannabinoids in herbal products, Vienna, 2011: 5.
2. Tracy DK, Wood DM, Baumeister D. Novel psychoactive substances: identifying and managing acute and chronic harmful use. *BMJ* 2017;356:i6814.
3. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), World Drug Report 2017. Market analysis of synthetic drugs Amphetamine-type stimulants, new psychoactive substances. Vienna, 2017. ISBN: 978-92-1-148291-1.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Report on the risk assessment of methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl)-1H-indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate (MDMB-CHMICA) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Risk Assessments No. 19. ISSN 1725-4493. Luxemburg, 2014.
5. BOE núm.120 de 18 de mayo de 2016, Sec.I. Pág. 32819.
6. BOE núm. 175 de 20 de julio de 2018, Sec. I. Pág. 73005.
7. Observatorio europeo de las drogas y toxicomanías. Informe Europeo sobre drogas. Tendencias y Novedades 2018.
8. Observatorio español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Informe 2017. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. NIPO: 680-16-001-3.
9. Estrategia Nacional sobre Adicciones 2017-2026. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2018.
10. II Plan General de Prevención de Drogas en las Fuerzas Armadas. Ministerio de Defensa. Dirección General de Personal. División del Servicio de Apoyo al Personal. 2010.
11. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54(1):1-13.
12. EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate (MDMB-CHMICA). EMCDDA-Europol joint publication. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016. ISSN 1977-7868.
13. Hermanns-Clausen M, Kithinji J, Spehl M, Angerer V, Franz F, Eyer F, Auwärter V. Adverse effects after the use of JWH-210 - a case series from the EU Spice II plus project. *Drug Test Anal.* 2016 Oct;8(10):1030-1038.
14. World Health Organization (WHO). UR-144: Critical-Review Report. Agenda item 4.8. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth Meeting. Geneva, 16-20 June 2014.
15. Adamowicz P, Gieron J, Gil D, Lechowicz W, Skulska A, Tokarczyk B. The effects of synthetic cannabinoid UR-144 on the human body-A review of 39 cases. *Forensic Sci Int.* 2017; 273:18-21.
16. World Health Organization (WHO). JWH-018; Critical Review Report. Agenda item 4.5. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth Meeting. Geneva, 16-20 June 2014.
17. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials. Manual for use by National Drug Analysis Laboratories. United Nations. New York, 2013.
18. Alvarez Heredia, Karol F., Chemical Identification of Synthetic Cannabinoids in Herbal Incense Products (2017). CUNY Academic Works.



Figura 1. Muestras supuestamente de Spice recibidas en el ITOXDEF para su análisis de confirmación.

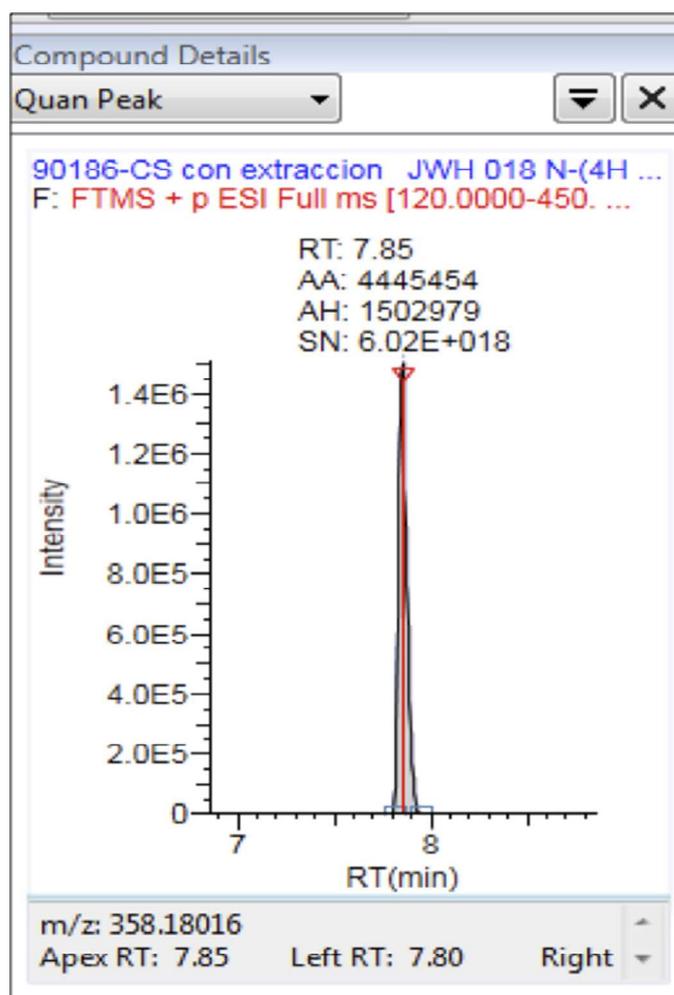


Figura 2. Cromatograma de la muestra positiva al metabolito 4-hidroxi pentil -JWH-018.