



Universitat Autònoma de Barcelona


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología
Programa de Doctorado en Farmacología

Director de Tesis
Magi Farré Albaladejo

A photograph of a festival at sunset. In the foreground, a large crowd of people is silhouetted against the bright orange and yellow sky. In the center, a large, intricate wooden sculpture of a creature with a sunburst-like headpiece is visible. To the left, a tall, dark wooden structure, possibly a tree or a tower, stands prominently. The overall atmosphere is warm and festive.

**Patrones de consumo
de nuevas drogas de síntesis.
Farmacología de la 2C-B.**

Tesis Doctoral 2016.
Débora González Muñoz-Caballero



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, TERAPÉUTICA Y TOXICOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

Patrones de consumo de nuevas drogas de síntesis.

Farmacología de la 2C-B.

Memoria presentada por la licenciada en Psicología Débora González Muñoz-Caballero para optar al título de doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona en el programa de doctorado de Farmacología, bajo la dirección del doctor Magí Farré Albadalejo, profesor de farmacología del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la UAB, y jefe de servicio en el Departamento de Farmacología Clínica en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Débora González Muñoz-Caballero

Magí Farré Albaladejo

Firma:

Firma:

Magí Farré Albaladejo, Catedràtic de Farmacologia del Departament de Farmacologia, de
Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

Que la memòria presentada per Debora González Muñoz -Caballero amb títol "Patrones de consumo de nuevas drogas de síntesis. Farmacología de la 2C-B", ha estat realitzada sota la seva direcció. La memòria reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signo el present certificat a Barcelona, a 21 Juny 2016.

Signat:

Prof. Magí Farré Albaladejo

...A Ben y Alba, con amor y agradecimiento.

Agradecimientos

Recuerdo el primer día que comenzó este proceso. Subía, decidida, a la segunda planta del IMIM, hasta que se abrieron las puertas del ascensor y quedé paralizada ante aquel amanecer marino que puede contemplarse cada mañana desde los inmensos ventanales del edificio. Mi corazón comenzó a bombear electricidad ante esta expresión simbólica de la naturaleza, entonces, supe que me adentraba en un espacio-tiempo liminar, que me ofrecía una gran oportunidad para crecer profesionalmente, y como persona.

Lo que en aquel entonces no podía imaginar, es que cuando terminara el proceso, estaría viviendo con mi compañero de vida y nuestra preciosa hija en un lugar que huele a pino y tierra mojada. Tampoco presentí, que personas tan bellas enriquecerían mi camino. Y por supuesto, ese día no podía concebir que terminaría cumpliendo un sueño profesional que aún no había sido soñado.

Al echar la vista atrás, me encuentro un mosaico de episodios entrelazados en la niebla de la memoria. Por todas aquellas personas que lo conforman, siento un profundo agradecimiento que paso a expresar.

Magí Farré, gracias por tu confianza al concederme este proyecto, por lo que me has enseñado, por tu protección en los momentos delicados, por dejarme hacer y abrirme la puerta a nuevas aspiraciones.

Ben, gracias por tu apoyo, tu paciencia y tu inestimable ayuda en el estudio y en todo momento. Compartir la vida contigo es un regalo que me hace crecer desde el amor y el placer.

Alba, mi pequeña, gracias por acompañarme en este proceso, desde el vientre y el pecho, con tu ternura y amor sobrenatural. Eres mi maestra.

Madre, padre, gracias por vuestro sustento incondicional. Sois las raíces que me aseguran en la tormenta y facilitan mi proyección vertical.

Marc, gracias por participar en aquella entrevista de expertos. Fue el primer paso de un camino compartido que me satisface profundamente.

A todos aquellos voluntarios que habéis participado en los estudios, gracias por vuestra confianza y motivación para experimentar. Especialmente a Marta, Jordi, Vanesa, Nuria, Pep,

Eloi, Joan Manel, Ricard, Irene, Oscar, Nair, Edu, Primo, Joaco, Sabela, Gracia, Vero, Helen, Natacha y Pep Cunyat, con quienes, además, disfruto de una enriquecedora amistad. Chic@s, por muchas más!

Samanta, Esther, Clara y Roci, compañeras de feina. Ha sido un placer conoceros y presenciar vuestra evolución personal. Sois unas cracks!

A los coautores de los artículos, Fernando, Marta y especialmente a Mireia, por tu trabajo y complicidad.

A mi sombra, porque tomar conciencia de tu presencia me hace mejor persona.

A Sasha Shulgin, por tu esfuerzo, virtud y dedicación en el diseño de nuevos estados de conciencia.

Al Boom Festival, por proporcionarnos rituales tecno-arcaicos y espacios de transición.

Agradecida al Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques-IMIM, Barcelona.

Resumen

Introducción: En los últimos años, hemos asistido a una expansión de las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS). Sin embargo, el conocimiento científico existente a cerca de este fenómeno continúa siendo escaso.

Objetivos: El objetivo general de esta tesis es estudiar los patrones de consumo de NPS en una amplia muestra de usuarios y evaluar los efectos farmacológicos agudos de la 2C-B.

Método: Con el fin de estudiar los patrones de consumo de NPS, se diseñó un cuestionario para identificar las sustancias consumidas por una muestra de 230 usuarios, así como las estrategias para reducir los riesgos del consumo. Con el fin de estudiar la farmacología de la 2C-B, se diseñó un estudio experimental de medidas repetidas en el que se evaluaron los efectos cardiovasculares y subjetivos, en condición basal y tras la administración de 20 mg de 2C-B, en una muestra de 20 usuarios. Para ello, se recogieron medidas de presión arterial y frecuencia cardíaca, y se cumplimentaron los cuestionarios Addiction Research Center Inventory (ARCI), Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA), Hallucinogenic Rating Scale (HRS) y varias Escalas Analógicas Visuales (EAV). Además, se utilizó una batería de pruebas neuropsicológicas que incluía el Facial Emotion Recognition Task (FERT), el International Affective Picture System (IAPS), el cuestionario Profile Of Mood States (POMS) y una tarea de discurso libre, que fue evaluada por un comité de expertos .

Resultados: La NPS más extendida entre los usuarios fue la 2C-B. Se identificó un perfil de consumidor específico, conocido como e-psiconauta, por ser miembro de un foro o comunidad virtual especializado en drogas. Los e-psiconautas emplean más estrategias de reducción de riesgos que otros usuarios de NPS, tales como adquirir información contrastable en una gran diversidad de fuentes, consumir exclusivamente research chemicals (RCs), comprarlos a través de la red, analizarlos y dosificarlos con precisión.

El estudio farmacológico de la 2C-B mostró un ligero aumento de los efectos cardiovasculares y unos efectos subjetivos característicos de los entactógenos y alucinógenos, que se desvanecen a las 6 horas. Además, durante los efectos agudos, se produjo un aumento en la reactividad emocional ante estímulos negativos, una disminución en el reconocimiento de expresiones alegres, un descenso de la cólera y un aumento de la emocionalidad en el discurso libre. No obstante, se encontraron diferencias inter-género, observándose una reducción de la fatiga en los hombres y un aumento de la emocionalidad en el discurso de las mujeres.

Conclusiones: Los resultados de estos estudios ponen de manifiesto la amplia prevalencia del consumo de 2C-B entre los usuarios de NPS y profundiza en un nuevo perfil de consumidor exclusivo de RCs, que se caracteriza por el amplio rango de estrategias de reducción de riesgos empleadas en la gestión del consumo. Además, aporta datos suficientes para clasificar la 2C-B como una sustancia entactógena con características alucinógenas.

Abreviaturas

DA: Dopamina

DAT: Transportador de la dopamina

EMCDDA: Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction).

EWS: Sistema de alerta temprana (Early Warning System)

NAc: Nucleo Acumbes

NPS: Nueva Sustancia Psicoactiva (New Psychoactive Substance o Novel Psychoactive Substance)

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial Sistólica

RCs: Compuestos químicos para la investigación (Research Chemicals)

SERT:Transportador de serotonina

U.E: Union Europea

Drogas; Nombre sistemático (IUPAC Inglés)

2C-B: "Nexus", 2-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine

2C-B-FLY: 2-(4-bromo-2,3,6,7-tetrahydrofuro[2,3-f][1]benzofuran-8-yl)ethanamine

2C-C: 1-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethane 1-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-2-ethanamine

2C-E: 2-(4-Ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amine

2C-F: 4-fluoro-2,5-dimethoxyphenethylamine: 2-(4-Fluoro-2,5-dimethoxyphenyl)-1-aminoethane

2C-I: 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amine

2C-P: 2-(2,5-Dimethoxy-4-propylphenyl)ethanamine

2C-T-7: 2-[2,5-Dimethoxy-4-(propylsulfanyl)phenyl]ethan-1-amine

4-FMC: Fledfedrona;(RS)-1-(4-fluorophenyl)-2-methylaminopropan-1-one

4-MEC: "Mefedrona", 4-Metilmecatino; (RS)-2-ethylamino-1-(4-methylphenyl)propan-1-one

5-APB: 5-(2-aminopropyl)benzofuran: 1-(1-benzofuran-5-yl)propan-2-amine

5F-AKB48: "5F-APINACA"; N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide

5F-PB-22: "5F-QUPIIC"; Quinolin-8-yl 1-pentyfluoro-1H-indole-3-yl-carboxylate

5F-UR-144: "5-fluoro-UR-144"; (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone

5-IT: "5-API", "PAL-571": 1-(1H-Indol-5-yl)propan-2-amine

5-MAPB: (1-(benzofuran-5-yl)-N-methylpropan-2-amine);

5-MEO-DALT: N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-(prop-2-en-1-yl)prop-2-en-1-amine

6-APB: (6-(2-aminopropyl)benzofuran; 1-(1-Benzofuran-6-yl)propan-2-amine

6-MAPB: (1-(benzofuran-6-yl)-N-methylpropan-2-amine)

25B-NBOH: "2C-B-NBOH", "NBOH-2C-B"; 2-({[2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]amino}methyl)phenol

25B-NBOMe: "NBOMe-2C-B", "Cimbi-36", "Nova", "BOM 2-CB"; 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine

25C-NBOMe: "NBOMe-2C-C", "2C-C-NBOMe", "Cimbi-82"; 2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine

25E-NBOMe: "2C-E-NBOMe", "NBOMe-2C-E"; 2-(4-ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine

25I-NBOMe: "2C-I-NBOMe", "Cimbi-5", "25I", "N-bomb"; 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine

25N-NBOMe: "2C-N-NBOMe", "NBOMe-2C-N"; 2-(2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine

AH-7921: 3,4-dichloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl]benzamide

AKB48: "APINACA"; N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide) N-(1-adamantyl)-1-pentylindazole-3-carboxamide

AM-694: (1-(5-fluoropentyl)-3-(2-iodobenzoyl)indole); 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(2-iodophenyl)methanone

AM-1220: (R)-(1-((1-methylpiperidin-2-yl)methyl)-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone

AM-2233: 1-[(N-methylpiperidin-2-yl)methyl]-3-(2-iodobenzoyl)indole

AM-2201: 1-[(5-Fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(naphthalen-1-yl)methanone

AMT: 2-(1H-indol-3-yl)-1-metil-etilamina

bk-MBDB: "Butilona", β -keto-N-metilbenzodioxolilbutanamina; 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)butan-1-one

BZP: Benzilpiperazina; 1-benzilpiperazine

Camfetamina: (N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine); N-methyl-3-phenylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

DOB: Dimetoxibromoanfetamina; 1-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine

Etaqualona: "Aolan", "Athinazone", "Ethinazone"; 3-(2-ethylphenyl)-2-methyl-quinazolin-4-one

Etilfenidato: (RS)-ethyl 2-phenyl-2-piperidin-2-ylacetate

Etizolam: "Etilaam", "Etizola", "Sedekopan", "Etizest", "Pasaden", "Depas"; 4-(2-chlorophenyl)-2-ethyl-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine

Flubromazepam: 7-Bromo-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one

JWH-018: AM-678; Naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone

JWH-073: Naphthalen-1-yl-(1-butylindol-3-yl)methanone

LSD- Dietilamida del ácido lisérgico; (6aR,9R)-N,N-diethyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo-[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide

MAM-2201: "4'-metill-AM-2201", "5-fluoro-JWH-122"; (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(4-methyl-1-naphthalenyl)-methanone

MBDB: 1,3-Benzodioxolyl-N-methylbutanamine (N-methyl-1,3-benzodioxolylbutanamine)

MDAI: (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane); 6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[f] [1,3]benzodioxol-6-amine

MDMA: "Extasis", 3,4-Metlenedioxlmetanfetamina; (RS)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine

MDPV: metilendioxipirovalerona; 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one

Mebroqualone: "MBQ"; 3-(2-bromophenyl)-2-methylquinazolin-4(3H)-one

NBOMe-Mescalina: "mescalina-NBOMe"; N-(2-Methoxybenzyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethan-1-amine

PB-22: "QUPIC"; 1-pentyl-1H-indole-3-carboxylic acid 8-quinolinyl ester

PCP: "Polvo de angel"; 1-(1-fenilciclohexil)piperidina

Pyrazolam: 8-Bromo-1-methyl-6-(pyridin-2-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine

PMMA: para-Metoxi-N-metilanfetamina; Poly(methyl 2-methylpropenoate)

STS-135: "5F-APICA"; (N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxamide

TCB-2: [(7R)-3-Bromo-2,5-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methanamine

THC: tetrahidrocannabinol; (-)-(6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol

TFMPP: 3-Trifluorometilfenilpiperazina; 1-[3-(trifluorometil)fenil]piperazina

UR-144: "TMCP-018", "KM-X1", "MN-001", "YX-17"; (1-pentylindol-3-yl)-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone

Metabolitos

2H5M-BPEA: 4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenetilamina

2C-B-ALC: 4-bromo-2,5-dimethoxyphenylethyl alcohol

2C-B-CBA: 4-bromo-2,5-dimethoxyphenylacetic acid

2-OH: 2-O-Desmethyl-2C-B

2-OH-2C-B: 4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenetilamina

2-OH-2C-B-ALC: 4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenetil alcohol

2-OH-2C-B-CBA: 4-Bromo-2-Hidroxi-5-Metoxifenetilacetic Acid

2OHNAC: 2-O-Desmethyl-N-acetyl-2C-B

2-OH-NAc-2C-B: N-Acetyl-4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenetilamina

5-OH: 5-O-Desmethyl-2C-B

5-OH-2C-B-ALC: 4-bromo-2-methoxy-5-hydroxyphenylethyl alcohol

5-OH-2C-B-CBA: 4-bromo-2-methoxy-5-hydroxyphenylacetic acid

5OHNAC: 5-O-Desmethyl-N-acetyl-2C-B

5-OH-NAc-2C-B: N-Acetyl-4-bromo-2-methoxy-5-hydroxyphenethylamine

B-2-HMPAA: 4-bromo-2-hydroxy-5-methoxyphenylacetic acid

B-2-HMPE: 2-(4-bromo-2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-ethanol

B-5-HMPEA: 4-bromo-5-hydroxy-2-methoxyphenethylamine

BDMBA: 4-bromo-2,5-dimethoxybenzoic acid

BDMPA: 4-bromo-2,5-dimethoxyphenaceturic acid

BDMPAA: 4-bromo-2,5-dimethoxyphenylacetic acid

BDMP: 4-bromo-2,5-dimethoxy-phenol

BDMPE: 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-ethanol

CAR: Acido carboxílico

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.1 NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS	3
1.1 Definición del término	3
1.2 Clasificación de las NPS	4
1.3 Epidemiología	5
1.3.A Prevalencia de consumo de NPS en Europa.....	5
1.3.A.1 Prevalencia de consumo de NPS en España.....	6
1.3.B Fuentes de adquisición de NPS en Europa.....	8
1.3.C Fuentes de información de NPS en Europa.....	8
1.4 La creación de diversos productos a partir de las NPS	10
1.4.A Research chemicals.....	10
1.4.B Spices.....	11
1.4.C Party pills y Legal Highs.....	11
1.4.D El diseño de nuevos productos para distintos perfiles de consumidor.....	12
1.5 El consumidor de RCs o el e-psiconauta	12
1.6 El mercado de NPS en la Red Profunda	14
2. LA 2C-B COMO SUSTANCIA PROTOTIPO	18
2.1 Epidemiología de la 2C-B	18
2.2 Química de la 2C-B	20
2.3 Mecanismo de acción	21
2.4 Efectos farmacológicos	22
2.4.A <i>En animales</i>	22
2.4.B <i>En humanos</i>	23
2.5 Farmacocinética y metabolismo	25
2.5.A <i>En animales</i>	25
2.5.B <i>En humanos</i>	27
2.6 Potencial de abuso y dependencia	28
2.7 Reacciones adversas e intoxicación	29
2.8 Posibles aplicaciones terapéuticas	33

HIPÓTESIS	35
OBJETIVOS	39
MÉTODO Y RESULTADOS	43
Publicaciones originales	45
<i>Consumption of new psychoactive substances in a Spanish sample of research chemical users.</i> Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 2013; 28(4): 332-340.....	47
<i>Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotions.</i> Biomedical Research International 2015; 2015:643878.....	59
DISCUSIÓN	71
LIMITACIONES	85
CONCLUSIONES	89
REFERENCIAS	95

INTRODUCCIÓN

1. NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

1.1 Definición del término

El término Nueva Sustancia Psicoactiva, en inglés New Psychoactive Substances o Novel Psychoactive Substances (NPS), abarca cientos de sustancias psicoactivas que han aparecido recientemente en un mercado dinámico, regido por la introducción continua de nuevos productos de consumo y medidas de control. Por lo general, estas sustancias se manufacturan en países como India o China y se exportan a Europa, donde se empaquetan y se venden a través de Internet o en tiendas especializadas (EMCDDA, 2013).

Con el fin de evitar los controles internacionales, suelen etiquetarse de forma equívoca, indicando que se tratan de “compuestos químicos para la investigación”, en inglés “research chemicals”(RCs), “sales de baño” o “inciensos” y, agregando como cláusula de exención de responsabilidad, que no están destinadas al consumo humano. Recientemente, se ha detectado otra nueva forma de comercialización de NPS como suplemento alimenticio (EMCDDA, 2014).

El riesgo principal del uso de NPS se debe a la escasa información científica disponible, ya que raramente han sido ensayadas en humanos o animales, desconociéndose los efectos a largo plazo, el potencial de dependencia, los riesgos toxicológicos y las posibles contraindicaciones con otras sustancias (Soussan y Kjellgren, 2014).

La definición más común de NPS es la empleada por la Organización de Naciones Unidas (ONU) y el Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA), que limita el término a aquellas sustancias de abuso, ya sea en forma pura o preparado, que no están controladas por la Convención Única de Estupefacientes de 1961, ni por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública comparable a la de sustancias incluidas en tales convenios (UNODC, 2013; EMCDDA, 2011).

Sin embargo, esta definición no está exenta de ambigüedades. Es necesario aclarar que el término ‘nuevas’ no tiene porqué implicar que se traten de nuevas invenciones, ya que varias NPS fueron sintetizadas por primera vez hace más de 40 años. El término hace referencia a sustancias que han aparecido recientemente en el mercado y no han sido incorporadas en las convenciones anteriormente mencionadas (UNODC, 2013). Además, frecuentemente se emplean otros términos con connotaciones similares, tales como «Nueva Sustancia Psicotrópica», «Nuevos Estupefacientes», «Nuevas Drogas Psicotrópicas», «Sustancias Emergentes», «Drogas

de Diseño», «Sales de Baño» o «Euforizantes legales». Así mismo, se adaptan anglicismos como «Legal High» (euforizante legal), «Research Chemical» (producto químico de investigación), «Club Drug» (droga empleada en clubs), «Pharming Parties», (productos farmacéuticos utilizados en fiestas o encuentros), «Spices» (especias) o «Party Pills» (pastillas para fiestas) (Corazza y cols., 2013; PNSD, 2010; Deluca y cols., 2012). Por último, la mayor parte de estos términos abarcan diferentes categorías de sustancias en cuanto a su estructura química (tanto cannabinoides sintéticos, como feniletilaminas y triptaminas, entre otros), a sus efectos farmacológicos (tanto estimulantes, como sedantes, empatógenos, entactógenos o alucinógenos) y a su estatus legal (por ejemplo: la 2C-B está clasificada dentro de la Lista II del Convenio de Sustancias Psicotrópicas y la mayor parte de las NPS aún no han sido reguladas).

1.2 Clasificación de las NPS.

Durante el año 2003, la Unión Europea (UE) lanzó un sistema de alerta temprana para detectar NPS a través del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), conocido como Early Warning System (EWS). Este organismo, conformado por las agencias de salud de los estados miembros de la Unión Europea, ha notificado la presencia de más de 560 NPS hasta el año 2015. El 70% de ellas, fueron detectadas en los últimos 5 años (EMCDDA, 2016).

En el año 2013, el EMCDDA introdujo 6 nuevas categorías farmacológicas para clasificar las NPS, sumando un total de 13 categorías distintas: feniletilaminas, triptaminas, piperazinas, catinonas, cannabinoides sintéticos, opioides, arilciclohexilaminas, aminoindanos, arilalkilaminas, benzodiazepinas, piperidinas, piperrolidinas y plantas o extractos de plantas. Sin embargo, en el año 2014, se detectaron 13 nuevos compuestos que no encajan fácilmente en ninguno de los grupos expuestos anteriormente, 4 de los cuales, se emplean como sustancias activas en medicamentos (EMCCDA, 2015)

En el último informe del año 2015 se han detectado por primera vez 98 NPS, siendo los cannabinoides sintéticos y las catinonas, las categorías de las NPS más abundantes (EMCDDA, 2016).

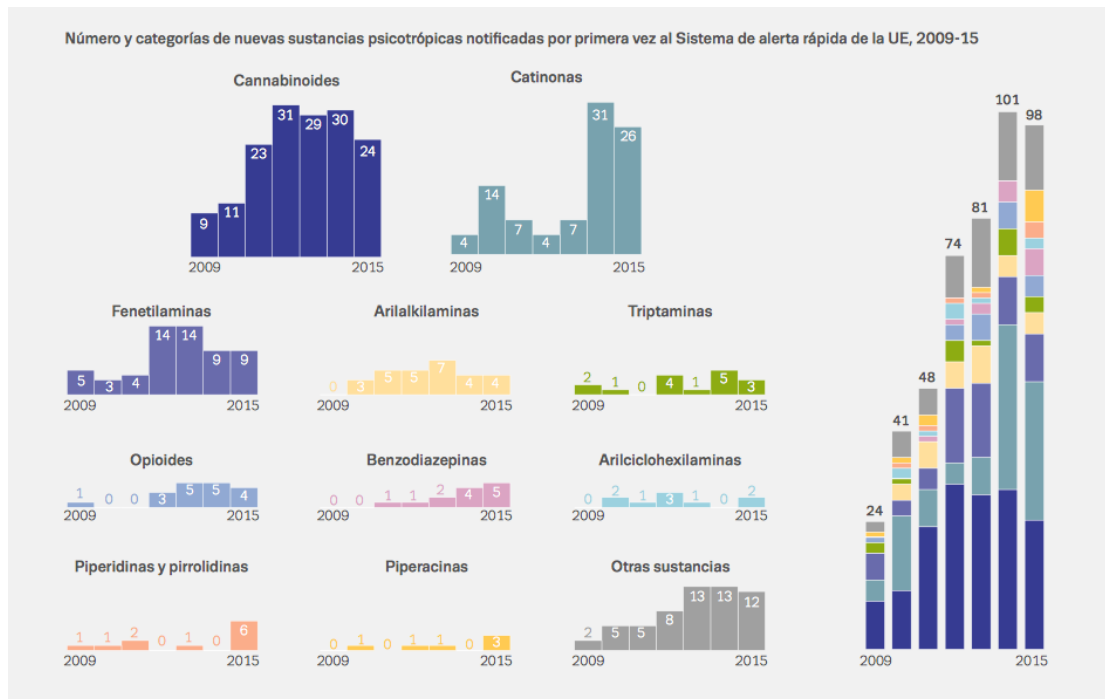


Fig1. Número y categorías de NPS reportadas por el EWS desde el año 2009-15. Fuente: EMCDDA (2016).

Los datos de incautaciones notificados por el EWS, también ponen de manifiesto la expansión de estas sustancias en el mercado. Sólo en el año 2014, se llevaron a cabo 50.000 incautaciones de NPS, con un peso aproximado de 4 toneladas, de las cuales, el 80% fueron cannabinoides sintéticos y catinonas, conformando el 60% total del peso. Las incautaciones de benzodiazepinas no controladas y analgésicos narcóticos, que pueden venderse como sustitutos de la heroína, también fueron relevantes (EMCDDA, 2016).

1.3 Epidemiología

1.3.A Prevalencia de consumo de NPS en Europa

La encuesta telefónica sobre jóvenes y drogas, realizada por el Flash Eurobarómetro (Eurobarometer, 2014; 2011), es la única fuente de datos actual sobre prevalencia de consumo de NPS en la UE. En las dos últimas encuestas, realizadas en los años 2014 y 2011, se añadieron varias preguntas sobre el consumo de “sustancias que imitan los efectos de drogas legales”, aportando datos poblacionales en 13.128 jóvenes, de 15 a 24 años, residentes en los 28 estados miembros de la UE. Sin embargo, estos resultados han de interpretarse con precaución por cuestiones metodológicas, ya que la divergencia de preguntas empleadas en los distintos países limitan la comparabilidad de los resultados.

Los resultados del año 2014, ponen de manifiesto la escasa prevalencia de consumo de NPS en Europa, donde tan sólo un 8% de la población declaró haber probado alguna NPS en la vida y un 3% en el último año (Eurobarometer, 2014). No obstante, estos datos también reflejan un aumento del consumo de NPS en un 3% de la población europea desde la encuesta realizada en el año 2011 (Eurobarometer, 2011). Los países donde se detectó un mayor incremento de consumo entre estos años fue: España (con un aumento de 8 puntos), así como Francia y Eslovaquia (con un aumento de 7 puntos). Sin embargo, los resultados de Chipre mostraron un descenso de 2 puntos en el porcentaje de consumo poblacional (Eurobarometer, 2014).

El siguiente gráfico (Fig. 2), muestra el mayor índice de consumo de NPS en Irlanda (9%) y España (8%). Por otra parte, tanto en Chipre como en Malta, no se notificó consumo alguno.

Q3. New substances that imitate the effects of illicit drugs such as cannabis, ecstasy, cocaine, etc. may now sometimes available. They are sometimes called [INSERT "local name" such as, "legal highs", "research chemicals"] and come in different form, for example herbal mixtures, powder, crystal or tablets. Have you ever used such substances?

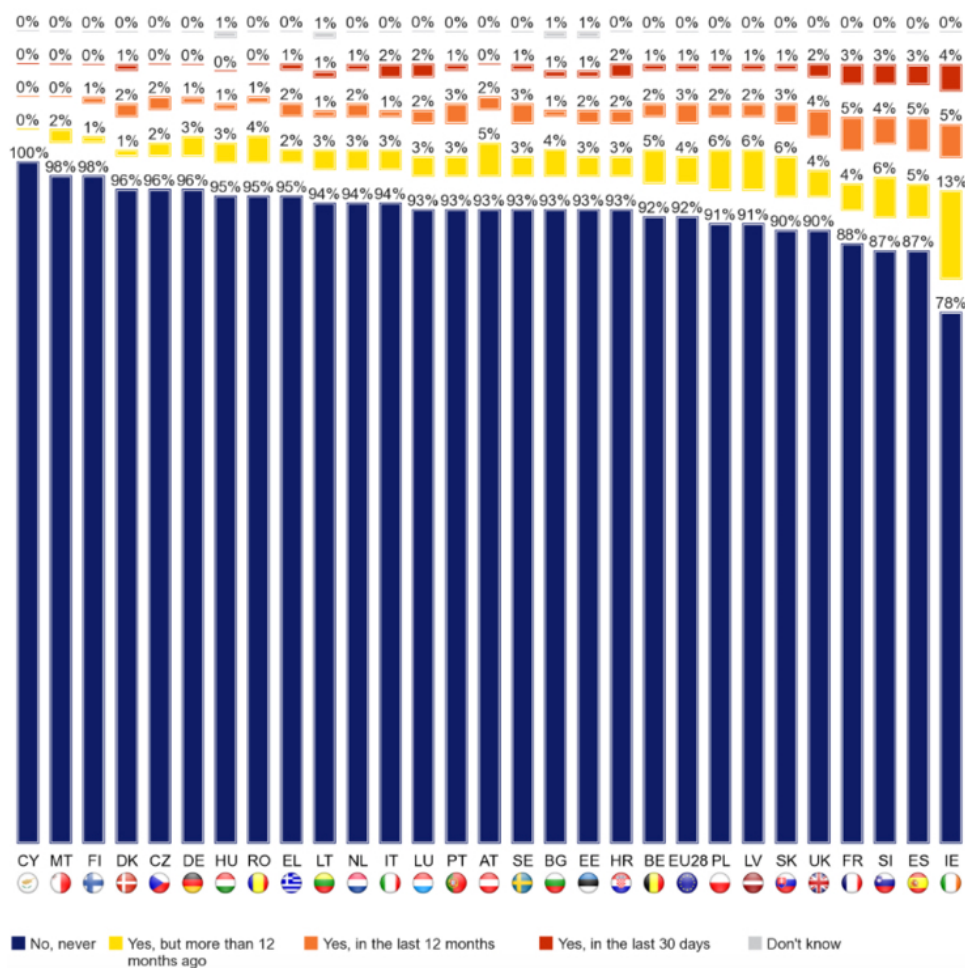


Fig. 2. Consumo de NPS en función de los Estados Miembros de la UE. (Eurobarometer, 2014)

1.3.A.1 Prevalencia de consumo de NPS en España

Los resultados de la encuesta nacional domiciliaria EDADES (2013) muestran que, 3 de cada 4 ciudadanos, de entre 15 y 64 años, no ha escuchado hablar nunca sobre el fenómeno de las NPS. En relación a la prevalencia de consumo, tan sólo el 3% (4,6% hombres y 1,3% mujeres) han probado alguna NPS en la vida, descendiendo a un 0,7% en el último año y un 0,3% en el último mes. Destaca el consumo en hombres, de 15 a 34 años, donde se detecta una prevalencia de consumo en la vida del 7,2%.

Sin embargo, las precauciones que han de tomarse en cuenta a la hora de interpretar los datos del Flash Eurobarómetro se hacen evidentes al observar los datos que aporta España. La definición del término Nuevas Sustancias Psicoactivas, empleada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, así como por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, hace referencia a aquellas sustancias que imitan el efecto de drogas ilegales y se pueden presentar en forma de hierbas, pastillas, polvos o inciensos. Aún así, esta encuesta presenta como NPS sustancias que son ilegales, identificándolas a través del argot empleado por los usuarios (como el “Nexus”, en lugar de 2C-B); sustancias identificadas por su nombre común (como la mefedrona); categorías farmacológicas que abarcan varias sustancias (como las piperazinas); categorías de productos que engloban diversos compuestos (como las Spices, Research Chemicals o Legal Highs); y otras sustancias que no se consideran NPS en la UE (como las setas mágicas, la ketamina o la metanfetamina).

A pesar de ello, cuando se pregunta específicamente por sustancias detectadas por el sistema de alerta temprana (EWS), consideradas como NPS por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), el 0.1% de la población de 15 a 64 años afirma haber consumido alguna vez en la vida mefedrona y el 0.2% “Nexus” (2C-B), descendiendo a un 0.0% en el último año, así como en el último mes. El consumo de Spice refleja una prevalencia del 0.5% alguna vez en la vida y del 0.1% en el último año.

La encuesta escolar en jóvenes españoles ESTUDES (Estudes, 2016), sitúa en un 0.8% el consumo de Spice y en un 0.5% el de mefedrona, existiendo un 53.7% de jóvenes, entre 14 y 18 años, que nunca había escuchado hablar de las NPS.

Estos datos ponen de manifiesto que, a pesar de que España es el segundo país con mayor índice de consumo de NPS en Europa, la prevalencia de consumo es realmente baja cuando se analizan los datos concretos de las sustancias que se consideran NPS por las organizaciones internacionales.

1.3.B Fuentes de adquisición de NPS en Europa

Del 3% de la población europea que declaró haber consumido al menos una NPS en la encuesta del año 2014, el 68% manifestó haberla conseguido a través de un amigo, el 27% en el mercado negro y el 10% en una tienda especializada, como un head shop o smart shop. Sorprendentemente, tan sólo un 3% declaró haberla comprado a través de Internet (Eurobarometer, 2014).

Estos datos presentan diferencias en cuanto a la edad y el género, observándose una tendencia, entre las mujeres y jóvenes de 15 a 18 años, a obtener las NPS a través de amigos de confianza (76%), y de los adultos varones, de 19 a 24 años, de obtenerlas en el mercado negro (33%) o en tiendas especializadas (11-12%). La ocupación del tiempo libre también refleja diferencias sobre las fuentes de adquisición de NPS, observándose una tendencia a acudir al mercado negro en aquellos jóvenes que no estudian (33%) o estudian a tiempo parcial (22%), y de adquirirlas a través de un amigo de confianza en aquellos estudiantes a tiempo completo (76%).

1.3.C Fuentes de información sobre NPS en Europa

Las fuentes para obtener información sobre NPS más recurridas entre los jóvenes europeos son Internet (30%) y las campañas mediáticas (29%). Cerca de uno de cada 5 jóvenes recibe información a través de programas de prevención en colegios (22%), mientras que el 18% lo hace a través de amigos de confianza. Las fuentes de información menos citadas fueron los familiares (9%), la policía (6%) y las líneas telefónicas de información y ayuda (1%) (Eurobarometer, 2014).

Sin embargo, más de un cuarto de la población (29%) asegura no haber sido informado sobre las NPS en el último año, especialmente en Dinamarca (65%), Holanda (50%) y Estonia (46%). Por otro lado, Rumanía y Letonia son los países que más información han recibido, existiendo sólo un 8%, en ambos casos, que declara no haber recibido información sobre estas sustancias.

No obstante, como se ha mencionado anteriormente, la principal fuente de información es Internet, lo que supone que ha de darse una búsqueda de información proactiva por parte de los jóvenes. En 12 estados miembros de la UE, principalmente en Letonia (52%), Rumanía (48%), Polonia (47%) y Eslovaquia (42%), se observa la mayor tendencia a emplear este medio para adquirir información sobre NPS, siendo Dinamarca (11%) el país donde menos se recurre a la red para obtener información.

Las campañas mediáticas constituyen la fuente de información más mencionada en Letonia

(57%), Polonia (45%), Luxemburgo (42%), Reino Unido (40%), Irlanda (38%) y Portugal (37%).

Por otro lado, sólo el 14% de los encuestados de Chipre y Dinamarca mencionan las campañas mediáticas como fuente de información.

Los programas escolares facilitan información sobre NPS especialmente en Rumania (41%), Hungría y Luxemburgo (ambos un 36%), Irlanda (30%), así como Francia y Bélgica (ambos un 29%). Por el contrario, Holanda (7%) y Dinamarca (8%) fueron los países que menos información recibieron en el ámbito escolar.

Q6. Have you received information in any of these ways over the past year about the effects and risk of the use of new substances that imitate the effects of illicit drugs? Please choose three.

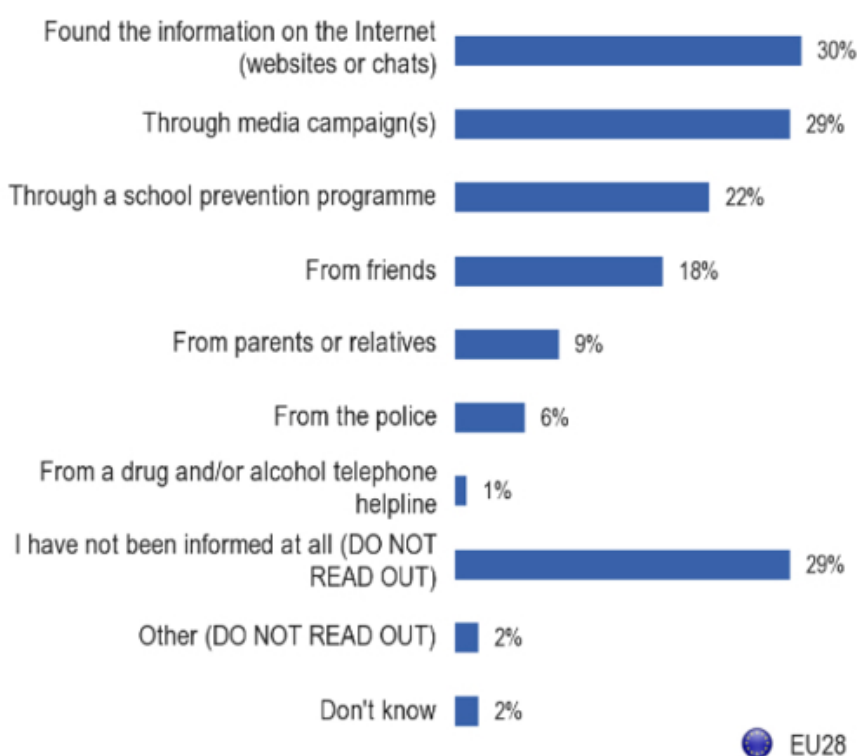


Fig.3. Fuentes de información principales empleadas por los jóvenes europeos. (Eurobarometer, 2014)

Al menos, un cuarto de los encuestados, en Irlanda (29%), Letonia (28%), Polonia (27%), Rumania y Eslovenia (ambos 26%), declararon haber obtenido información sobre efectos y riesgos a través de amigos de confianza. Por el contrario, sólo el 9% de los finlandeses y el 10% de los daneses declararon lo mismo.

Obtener información sobre NPS en el núcleo familiar parece ser más habitual en Rumanía (20%), Malta (17%) y Bélgica (16%). Lituania, por el contrario, se sitúa en el extremo contrario, donde tan sólo un 2% de los jóvenes recurre al núcleo familiar para obtener información sobre NPS.

Junto a Luxemburgo, Rumanía mencionó a la policía como una fuente de información sobre NPS

(ambos 15%). Por el contrario, en Dinamarca, ningún encuestado mencionó consultar dicha fuente (0%).

1.4 La creación de diversos productos a partir de las NPS

Tal y como se viene comentando en los apartados anteriores, el término “Nueva Sustancia Psicoactiva” (NPS) suele emplearse indiscriminadamente como sinónimo de otros muchos términos. Sin embargo, existen diferencias considerables que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar programas de prevención, ya que algunos de estos términos hacen referencia a productos de consumo diferentes, que son empleados por distintos perfiles de consumidor, implicando distintos niveles de riesgo asociados al consumo (González, 2013a).

A continuación, se detalla una explicación de algunos de los términos más empleados como sinónimos de NPS.

1.4.A Research chemicals (RCs)

Los “research chemicals” (RCs), son principios activos puros que se adquieren identificando el nombre químico de la molécula (Ej: MDPV, JWH-O18, 2C-B...). La utilidad con la que se comercializa puede variar entre “sustancias químicas destinadas a la investigación”, fertilizantes, inciensos o sales de baño, advirtiendo que no son aptas para el consumo humano con el fin de evitar los controles sanitarios pertinentes. Estos compuestos son sintetizados y distribuidos en pequeñas cantidades por laboratorios *amateur*, o a escala comercial por laboratorios clandestinos de grupos criminales organizados (EMCDDA, 2015). Los RCs gozaban de la fama de ser sustancias con un alto grado de pureza, sin embargo desde hace algunos años han ido apareciendo partidas con residuos contaminantes y adulteraciones (Gonzalez, 2013a).

Una de las principales vías indirectas de publicidad para la comercialización de RCs son los foros de Internet. Se ha observado como el hecho de que una determinada sustancia comience a hacerse popular en un foro hospedado en un país concreto se expande rápidamente, de foro en foro, aumentando la popularidad de la sustancia a nivel global (Deluca y cols., 2012). Paradójicamente, otra vía de publicidad masiva han sido las noticias en los grandes medios de comunicación de masas sobre fatalidades relacionadas con el consumo de algunos de estos compuestos. En Inglaterra, se observó como la difusión de noticias sensacionalistas en televisión sobre muertes relacionadas con el consumo de mefedrona correlacionaba con la multiplicación exponencial de búsquedas en Google sobre puntos de venta de mefedrona (ACMD, 2010).

1.4.B Spices

El término “Spice” (traducido como “especias” del inglés) se usa para describir una variedad de mezclas de hierbas que producen experiencias similares a las del cannabis y se venden como alternativa legal y “no peligrosa” de la marihuana. Detrás de su venta existe un marketing agresivo que los empaqueta en sobres de atractivos colores, empleando nombres comerciales como “K2”, “Fake weed”, “Skunk”, “Yucatan Fire” o “Moon Rocks” (NIDA, 2013). Diversos estudios ponen de manifiesto la dudosa fiabilidad de la composición de estos productos siendo frecuente la detección de sustancias no especificadas en los ingredientes (Seely y cols, 2012; Hillebrand y cols, 2010). Por lo general, suelen contener un sin fin de derivados de plantas secas y picadas, como el kratom (*Mitragyna speciosa*) o la pasiflora (*Passiflora incarnata*), impregnadas por distintos canabinoides sintéticos como el JWH-018, el JWH-073 o el HU-210, cuya afinidad por los receptores CB1 supera a la del THC (Brents y cols., 2012), pudiendo aumentar su potencia hasta 100 veces en comparación al THC (Ottani y Giuliani, 2001). También se ha encontrado la presencia de Vitamina E y el fármaco clenbuterol, que provoca efectos simpatomiméticos como el temblor, la taquicardia y la ansiedad, que suelen describir los pacientes intoxicados (Dresen y cols., 2011). Desde hace varios años, las mezclas “Spice” se compran fácilmente a través del Internet como inciensos, “no aptos para el consumo humano”, así como en tiendas especializadas, como “head shops” o “smart shops”.

1.4.C Party Pills y Legal Highs

Las Party Pills y Legal Highs, suelen tratarse de mezclas de varias sustancias cuya venta se realiza bajo nombres comerciales que aluden a su supuesto poder sexual, estimulante o psicodélico (Ej: Sextacy, Euforia, Hipnotic, etc.). Al igual que en el caso de los Spice, en los pocos casos en los que se especifican los ingredientes, análisis posteriores han confirmado la presencia de sustancias distintas. Además, se ha dado el caso de que, tras analizar dos muestras de un mismo producto, los resultados han mostrado distintas concentraciones de los principios activos e incluso composiciones dispares (Energycontrol, 2011). En los análisis realizados por Energy Control del año 2011, se identificó el MDPV y 4-FMC, ambos estimulantes del sistema nervioso central, bk-MBDB de efectos empatógenos, 4-MEC de efectos euforizantes y empatógenos o BZP mezclado con TFMPP. Además, estos productos conllevan sustancias como cafeína, lidocaína, procaína y otras aún desconocidas (Energycontrol, 2011). Otros estudios han detectado una elevada composición de PMMA en una de las muestras de “Doves Red”, una party pill relacionada con varias muertes en Europa (Vevelstad y cols., 2012) y otras partes del mundo (Lurie y cols., 2012). La diferencia esencial con los Spice, es que los Legal Highs o Party Pills, no se tratan de hierbas inhalables que imitan los efectos del cannabis, si no que suelen comercializarse en forma de polvos o comprimidos imitando lo que podrían ser

pastillas de MDMA para salir de fiesta.

1.4.D El diseño de nuevos productos para distintos perfiles de consumidor

Por tanto, aunque en la composición de estos productos puedan encontrarse NPS comunes, existen diferencias relevantes que determinarán el perfil del usuario al que va dirigido (González, 2013a). Los consumidores de RCs tratan de comprar un único principio activo, identificado por el nombre de la molécula, lo cual permite la búsqueda de información precisa sobre dicha sustancia y facilita el empleo de estrategias de reducción de riesgos.

Sin embargo, el consumidor de Spice y Party Pills no dispone de información sobre las sustancias que emplea, al no estar correctamente especificadas en las tablas de composición de los productos. La toxicidad de estas sustancias depende de la concentración y la composición de las mezclas, por lo que si se desconoce lo que se va a consumir, difícilmente se podrá dosificar prudentemente o evitar mezclas inoportunas con otro tipo de sustancias, incrementando así los riesgos asociados al consumo. Es probable que el consumidor de Party Pills o Spices, consuma estos productos seducido por el marketing de las marcas comerciales siendo el perfil de usuario de NPS más vulnerable.

1.5 El e-psionauta.

Recientemente, se ha identificado un nuevo perfil de consumidor en la literatura científica, conocido como el “e-psiconauta” (Davey y cols., 2012). El término “psiconauta”, es un neologismo de origen alemán “psychonauten” (Jünger, 1970), que hace referencia a aquella persona que navega por la mente, el alma, el universo interno o “psicocosmos”, a través del consumo de ciertas sustancias psicoactivas. Los psiconautas se definen así mismo como “investigadores psiquedélicos”, “nuevos chamanes”, “tecno-chamanes”, “filósofos” o “alquimistas”, ya que integran términos de estas áreas de conocimiento en la descripción de sus experiencias (Orsolini y cols., 2015). Sin embargo, aunque éste término ha sido empleado para denominar a cualquier persona que experimente intencionalmente estados modificados de conciencia inducidos por drogas, no todos los usuarios de drogas son psiconautas. Según Orsolini y cols., (2015) éste término hace referencia exclusivamente a aquellos que tienen una actitud de experimentar con nuevas drogas y nuevas formas de consumir drogas. El término “e-psiconauta” ha sido creado para designar a aquellos psiconautas que presentan un fuerte sentimiento de pertenencia a una o varias comunidades virtuales específicas sobre drogas (Davey y cols., 2012). Dada la apropiación de esta identidad virtual, es comprensible que para un e-psiconauta resulte especialmente emocionante consumir NPS por primera vez y compartir la

fenomenología de sus experiencias en comunidades virtuales, ya que estas sustancias les permiten acceder a regiones de la mente apenas transitadas por otras personas (Orsolini y cols., 2015).

Orsolini y cols, (2015) han descrito las características demográficas de una muestra de 255 e-psiconautas, presentando a un hombre (81-91%), blanco (80-85%), de entre 15 y 35 años (79-91%), de raza caucásica (80-83%), que posee un grado universitario (60-63%) y un nivel de empleo bueno o excelente (como ingenieros de softwer, estudiantes de doctorado y profesores). Entre el 15 y 21% había realizado un doctorado en químicas, matemáticas, psicología, filosofía, ingeniería o ciencias de la computación. Por lo que no es de extrañar que los e-psiconautas tengan un conocimiento técnico general de las sustancias, y farmacológico en particular, que supere con creces el conocimiento estándar o, incluso, el médico (Shifano y cols., 2006).

La motivación principal para consumir NPS por primera vez fue la curiosidad (51.3%), seguido de la iniciación al chamanismo (21%), la búsqueda de efectos terapéuticos (14.8%) y de estados extáticos (10.5%). Sus consumos posteriores buscaron la familiarización con la experiencia, así como la adquisición de conocimiento sobre el ser humano y el mundo que les rodea, siendo frecuente la alusión al potencial terapéutico y al desarrollo personal derivado de la experiencia (Orsolini y cols., 2015).

De los 255 miembros del foro, 204 participantes declararon un uso regular de otro tipo de sustancias como LSD, psilocibina, opiáceos y feniletilaminas psicodélicas, como la 2C-B, 2C-I y 2C-E (Orsolini y cols., 2015). Un estudio reciente que ha evaluado el consumo de NPS en una muestra de 183 miembros en 7 comunidades online (O'Brien y cols., 2015), cuantificó el consumo de más de 100 NPS entre las que se encontraban el 5F-AKB-48, AKB-48, STS-135, PB-22, 5FPB-22, 7-HO-mitraginina, MDAI, Etizolam, Pirazolam, Flubromazepam, Etaqualona, Mebroqualona 3, 4-Diclorometilfenidato, Metiopropamina, Camfetamina, Etilfenidato, AH-7921, IAP, AMT, 5-meo-DALT, 2C-B-FLY, 2C-F, 25N-NBOMe, 25E-NBOMe, 25C-NBOMe, 25B-NBOMe, 25I-NBOMe, 25B-NBOH, 25B-NBMD, TCB-2, NBOMe-Mescalina, AL-NBOMe 2M2B (2-metil-2-butanol), 4-me-4-MAR 6-APB, 6-MAPB 5-IT, 5-APB, 5-MAPB, AM-2201, MAM- 2201, AM-1220, AM-2233, AM-694, UR-144 y 5F-UR-144. Sin embargo, el consumo de este amplio abanico de NPS va de la mano de una búsqueda activa de estrategias de reducción de riesgos. Un estudio realizado por Barrat y cols., (2013), recogió datos de 837 usuarios que participaron en una discusión online sobre drogas. El 88% declaró haber participado en la discusión con el propósito de obtener información sobre reducción de daños, pudiéndose clasificar sus aportaciones en las siguientes categorías: (1) Probar una sustancias por primera vez; (2) Dosificación; (3) Contenido y pureza; (4) Combinaciones y mezclas; (5) Contextos de consumo; (6) Método de empleo; (7) Preparaciones y extracciones; (8) Búsqueda de drogas y accesibilidad. Otro estudio similar, ha

analizado más detalladamente los temas habituales tratados en los 3 foros de mayor membresía internacional: bluelight.org, drugs-forum.com y legalthighsforum.com (Soussan y Kjellgren, 2014). Los temas y categorías resultantes del análisis cualitativo fueron: (1) El descubrimiento de datos sobre las sustancias (estatus legal en los diferentes países, farmacología, toxicología, química, así como el origen y la historia de las NPS), (2) Dosis y administración (dosificación y redosificación, extracción de los preparados de forma más pura, combinaciones con otras sustancias, contextos de consumo, así como el *set* o estado personal en el momento de la administración); (3) Experiencias de efectos subjetivos (potencia y duración de las sustancias, pico de máximo efecto, tiempo de espera hasta sentir los primeros efectos, efectos a nivel emocional, cognitivo y somático, efectos secundarios y residuales, experiencias negativas y comparación con los efectos producidos por otras sustancias tradicionales); (4) Seguridad y soporte comunitario (prevención y minimización de daños, contraindicaciones y advertencias sobre la falta de identificación de principios activos en los diversos productos, vendedores de mala calidad o partidas de drogas en mal estado, consejos y soporte emocional a personas que han tendido experiencias difíciles o malas reacciones y consejos ante problemas a largo plazo o adicciones).

Como puede desprenderse de lo que se ha comentado hasta ahora, la comprensión del papel que juegan los foros virtuales y determinadas webs relacionadas con el consumo de sustancias, es de crucial importancia para comprender el perfil del e-psiconauta, así como el fenómeno de las NPS en general. Para el e-psiconauta, el mercado de drogas se ha desplazado de las calles en los barrios o ciudades, a la red. Además, Internet constituye la mayor fuente de información acerca de las NPS, los problemas de salud y estrategias de reducción de riesgos. Por último, dado que la identidad virtual permite el anonimato, los foros facilitan el intercambio de información personal entre iguales, fomentando la cohesión social y el soporte comunitario (Kjellgren y cols., 2013; Moró y Racz., 2013).

1.6 El mercado de las NPS en la red profunda.

A pesar de que Internet es considerada una tecnología democrática, los organismos internacionales han invertido grandes esfuerzos en regular y censurar el contenido expuesto en la red (Leaning, 2009), siendo la adquisición de drogas, uno de los contenidos más perseguidos (Jaehrling, 2010). Sin embargo, desde que se creó el Tor Project (Tor project, 2011), gran parte de los portales de venta de drogas han dejado de estar indexados a los buscadores tradicionales, pasando a realizarse de forma oculta a través de la “deep”, “dark”, “invisible” o “hidden” web.

El Tor project (acrónimo de “The Onion Router”) fue creado, en el año 2010, por el servicio militar de Estados Unidos, para acceder a Internet de forma anónima (Christin, 2013). Se trata de un software gratuito que garantiza el anonimato de la IP del usuario a través de un sistema de descentralización de información en nodos. Una vez instalado el software, el usuario puede acceder a una amplia variedad de mercados ilícitos sin que pueda rastrearse su identidad. En el año 2013, se registró un uso histórico de más de 5 millones de conexiones diarias (Tor Project, 2011).

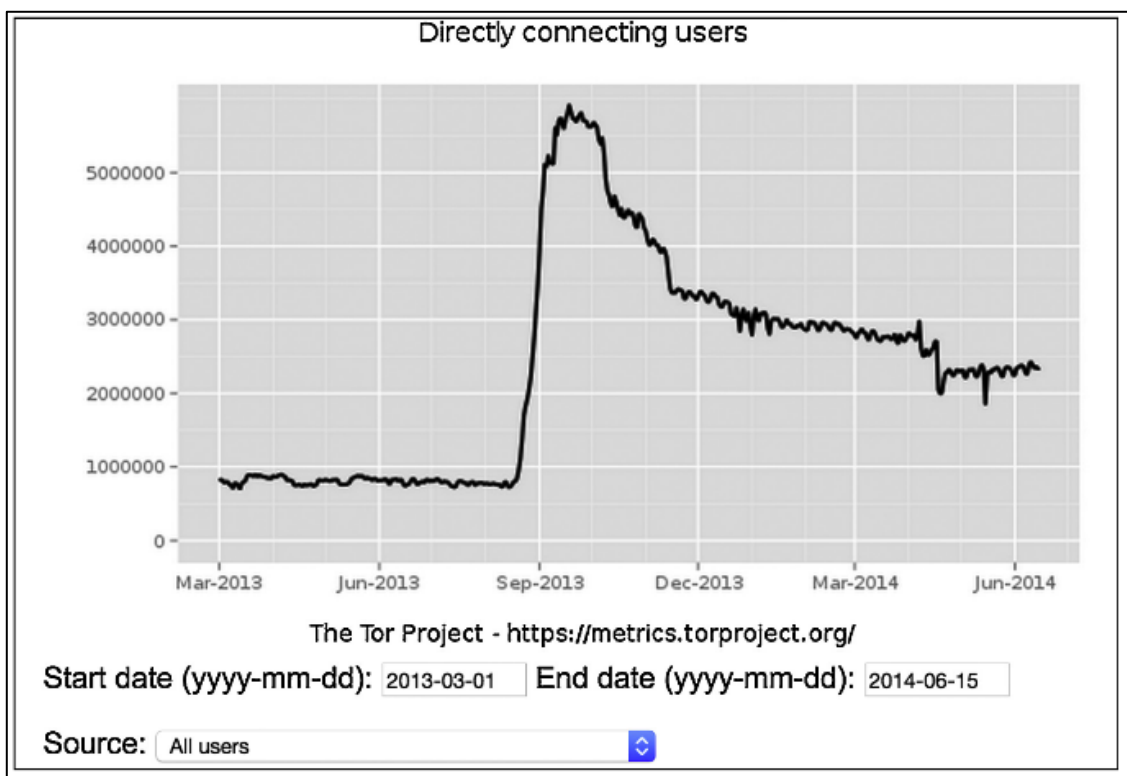


Fig.4. Número estimado de conexiones diarias a la Red Tor desde el 1 de Marzo del 2013 al 15 de Junio del 2014. (TorProject, 2011).

El mismo año que aparece Tor, sale al mercado una criptomoneda de código abierto, conocida como Bitcoin (Bitcoin, 2011). A pesar de que cualquier transacción de cambio de moneda se almacene pública y permanentemente en la red, la identidad del que realiza las transacciones en la compra-venta de productos puede permanecer anónima a no ser que sea desvelada intencionalmente. Esta característica hace que el bitcoin se convierta rápidamente en la moneda más empleada en la compra-venta de productos ilícitos.

Ante este panorama virtual, en Febrero del año 2011, nace Silk Road, un mercado online de compra-venta de drogas a través de bitcoins, que resulta únicamente accesible por medio del

Tor (Van Hout y cols., 2013a; 2013b; 2014; Barret y cols., 2013). Esta plataforma llegó a albergar a más de 900.000 usuarios, entre los que se encontraban miles de traficantes que distribuyeron cientos de kilos de drogas ilegales por un precio estimado de 1.2 billones de dólares en ventas y 80 millones en comisiones (Flitter, 2013). Silk Road ha sido descrita como “la tienda de drogas ilegales más descarada de la historia” (Shumer, 2011), funcionando de forma similar a lo que podría ser un Ebay de sustancias. Esta plataforma empleaba sofisticados mecanismos para la gestión del mercado, como la resolución de disputas entre profesionales, la participación de los miembros en foros de discusión y ratios de valoración tanto para el vendedor, como para el cliente, que mostraba públicamente la puntuación otorgada a la calidad de la transacción realizada por ambas partes, así como comentarios sobre la calidad, la gestión del envío y los pagos efectuados (Barrat y cols., 2012). Además, en Silk Road se animaba a que las transacciones se realizaran a través del sistema “Escrow”, por el cual el capital del cliente se almacenaba en la nube hasta recibir su valoración de la transacción y sólo en caso de ser positiva, se transfería dicho capital al vendedor (Christin, 2013).

Silk Road llegó a albergar 220 categorías de productos distintos, con un total de 24.400 productos diferentes, de los cuales la mayor parte eran drogas (Christin, 2013). Un estudio realizado en el marco de la Global Drug Survey (GDS) en el que se entrevistó a 9.470 usuarios de Silk Road, nativos de Estados Unidos, Reino Unido y Australia, muestra como el 14% de esta población era consumidor o vendedor de drogas (Barrat y cols., 2014). Las características demográficas de tres cuartas partes estos usuarios se correspondían con el hombre, blanco, heterosexual, empleado o estudiante, con estudios universitarios en la mitad de los casos (excepto en Estados Unidos, donde tan solo un 37% lo tenía). Las media de edad fluctuaba entre los 21 años en Estados Unidos [rango 25-41 años] y 32 años en Australia de [rango 25-41 años]. Las drogas más solicitadas fueron la MDMA (en polvo o en pastillas), seguido del cannabis, LSD y los derivados de la familia 2-C (2C-B, 2C-C, 2C-D, 2C-E, 2C-P o 2C-T-7). Las razones principales para utilizar Silk Road fueron que: (1) poseía un catálogo de drogas mucho más amplio del que ellos tenían acceso habitualmente; (2) ofrecía sustancias de mayor calidad; (3) resultaba más cómodo comprar drogas online; (4) ofrecía mayor seguridad al conocer los ratios de valoración de los vendedores. Por otro lado, las razones más frecuentes para no utilizar Silk Road fueron: (1) poseer un acceso adecuado a las sustancias en los entornos locales, (2) miedo a ser detenido en el domicilio al recibir el envío.

Van Hout y cols., (2013) entrevistaron a 20 usuarios de la Silk Road, de los cuales 3 eran mujeres. Todos los participantes poseían un amplio conocimiento científico y experimental sobre sustancias, se identificaban como psiconautas y declaraban un profundo sentido de pertenencia a la comunidad. Teniendo en cuenta el poco conocimiento existente sobre NPS, su consumo se limitaba a un uso exclusivo de RCs, sin mencionarse otros productos como spice o party pills.

Sus trayectorias de consumo de drogas oscilaban entre los 18 meses y 25 años, consumiendo de forma recreativa, mayoritariamente durante los fines de semana, las siguientes sustancias: cannabis, mefedrona, codeína, cocaína, óxido nitroso, MDMA, 2C-B, ketamina, heroína, LSD, anfetamina, NBOME, metilona, benzodiceppinas, metanfetamina, morfina, PCP, 2C-I y psilocibina. Las razones principales para utilizar Silk Road se basaron en: (1) el anonimato que permite la red; (2) la cohesión comunitaria entre sus miembros (3); la amplia gama de productos ofrecidos; (4) el sistema de transacción basado en el ratio de valoración de clientes y vendedores.

Finalmente, en Octubre de 2013, el FBI detiene a Ross Ulbricht, fundador de Silk Road, conocido como Dread Pirata Roberts, condenándolo a cadena perpetua y cerrando definitivamente esta plataforma de venta de drogas (BBC, 2015). Este hecho provocó que pocos meses después se multiplicaran las plataformas de venta de drogas en la deep web, naciendo Silk Road 2.0, Ágora, Evolution Marketplace o Pandora, junto a más de 25 plataformas nuevas que coexisten actualmente (Dnstats, 2015).

2. La 2C-B como sustancia prototipo

La 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina, o 2C-B, es una de las NPS más extendidas actualmente (King, 2013; DeLuca y cols., 2012). Se trata de una feniletamina alucinógena creada casualmente por Alexander Shulgin, en el año 1974, cuando exploraba la síntesis de una sustancia análoga, conocida como DOB (2,5-dimetiloxi-4-bromoanfetamina) (Erowid, 2000). Un año después, en 1975, se publicaba el primer artículo sobre sus efectos en 10 voluntarios sanos sugiriéndose su potencial terapéutico (Shulgin y Carter, 1975). Aunque comienza a venderse en Estados Unidos como sustituto del éxtasis tras la ilegalización de la MDMA (Bouso y cols., 2008), no gana popularidad en el mercado internacional hasta la publicación de "PHIKAL: a chemical love story" (Shulgin y Shulgin., 1991). Sin embargo, durante la década de los 90, se origina la primera exposición masiva de 2C-B al público general, cuando la compañía farmacéutica alemana Dritewelle comercializa pastillas de 5 mg como afrodisiaco bajo el nombre de "Erox". Posteriormente, se comercializó en smart shops de Holanda bajo el nombre de "Nexus", expandiéndose su uso bajo otros nombres como "Performax", "Toonies", "Bromo", "Spectrum" o "Venus" (Guiroud y cols., 1998). A partir de 1994, comienza un proceso de regulación de la sustancia en la Lista I de Estados Unidos (US Justice Department, 2001), Holanda (1997) y Japón (1998). Actualmente, está incluido en la lista II del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas, autorizándose su uso terapéutico y permitiéndose su uso en ensayos clínicos de farmacología humana y terapéuticos exploratorios (International Narcotics Control Board, 2003). En España también fue incluida en la Lista II del anexo I de psicótopos del Real Decreto 2829/1977, por el que se regulan las sustancias y productos psicotrópicos. (BOE de 6 de marzo de 2002).

2.1 Epidemiología de la 2C-B

A pesar de que los datos sobre prevalencia y patrones de consumo de 2C-B continúan siendo escasos, se trata de la NPS más extendida en la Unión Europea (King, 2013), considerándose como una de las NPS favoritas entre los usuarios (Van Hout y Bingham, 2014). Después de evaluar 203 webs online, el Psychonaut Web Map Project, encontró que la 2C-B fue el RC más buscado entre los años 2008 y 2010 (DeLuca y cols., 2012).

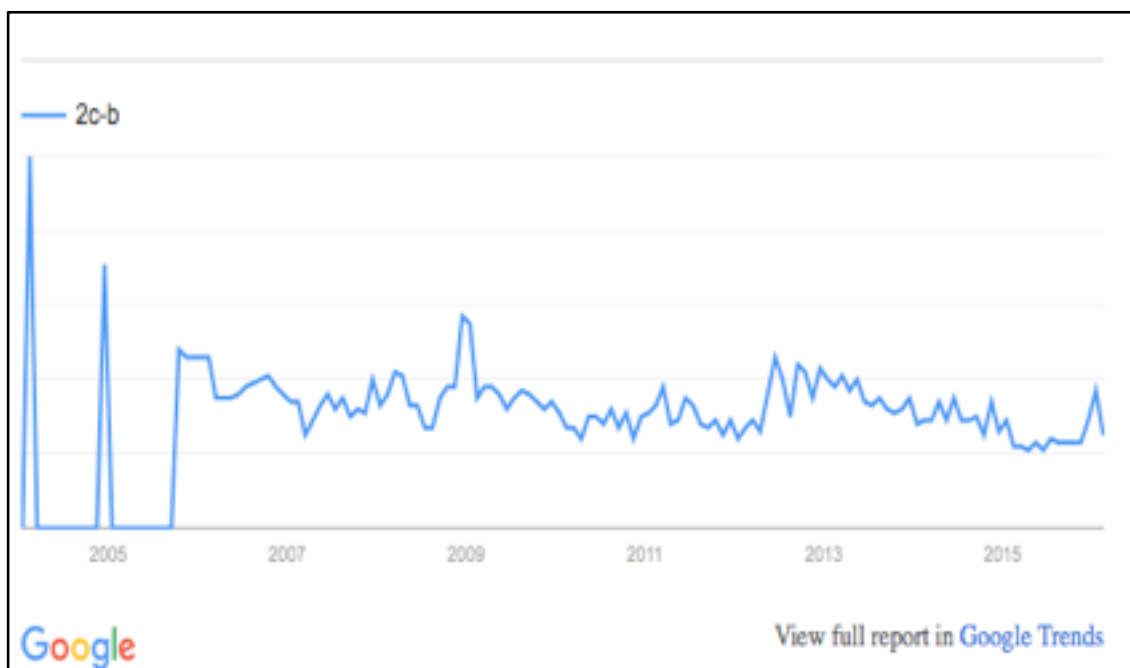


Fig 5. Interés a lo largo del tiempo sobre las búsquedas mundiales realizadas en Google de 2C-B entre los años 2005-15 (Google Trends, 2015)

Como hemos visto en el apartado 1.3, sobre epidemiología de las NPS, la encuesta EDADES mostró que un 0.2% de la población española, entre 25 y 34 años, había consumido “Nexus” alguna vez en la vida (EDADES, 2013). Sin embargo, la prevalencia de consumo de 2C-B aumenta en aquellos estudios que analizan la prevalencia de consumo en usuarios específicos. Así, en un estudio exploratorio sobre nuevas tendencias y patrones de consumo de “drogas recreativas”, en el que se evaluó una muestra de 1.151 sujetos policonsumidores de Reino Unido, se encontró que el 5% había tomado la 2C-B alguna vez en la vida (Winstock y cols., 2001). Un estudio posterior realizado por el mismo equipo de investigación, en 2.289 consumidores de mefedrona, mostró como el 17.6% también había consumido 2C-B, al menos 1 vez en la vida (Winstock y cols., 2011). Sanders y cols., (2008) evaluaron el riesgo de la ketamina inyectada en una muestra de 42 sujetos detectando un consumo de 2C-B en el 29% de la muestra, con una frecuencia de entre 1-6 veces en la vida. Burns y cols., (2014) detectaron un consumo de 2C-B en el 8% de una muestra de 654 usuarios de éxtasis. Recientemente, Barrat y cols., (2014) observaron como la 2C-B se encuentra dentro del Top 20 de drogas preferidas en una muestra de 1.036 miembros de la red Silk Road (Top 9 en Reino Unido; Top13 en Australia; Top 18 en Estados Unidos).

Varias organizaciones internacionales involucradas en el análisis de drogas han detectado la presencia de 2C-B en material biológico y en muestras de sustancias que no han sido vendidas

como 2C-B. Así, el Institut of Forensic Research de Polonia, ha encontrado 2C-B en varias muestras de material biológico, pese a que otras NPS, como el 3-MMC, se encontraron en mayor prevalencia (Adamowicz y cols., 2015). Sin embargo, el Drugs Information and Monitoring System (DIMS) y el Dutch Poisons Information Centre (DPIC), recibieron más muestras de 2C-B que de ninguna otra NPS, en el año 2013 (Hondebrink y cols., 2013). Un estudio reciente (Caudevilla y cols., 2012), presenta como el porcentaje de muestras de 2C-B analizadas en España por la organización Energycontrol se multiplica entre los años 2006 (2.61%) y 2009 (5.14%). En el 97% de los casos se detectó como único principio activo, sin embargo, la 2C-B también es una de las NPS más empleada como adulterantes en pastillas de MDMA (Togni y cols., 2015; Gine y cols., 2015), lo que conlleva a que muchos de los usuarios la consuman sin conocimiento.

2.2 Química de la 2C-B

Como se ha comentado anteriormente, la 5-dimetoxi-4-bromo-feniletilamina (2-CB) fue sintetizada por Shulgin y Carter, en el año 1975. Se trata de un derivado de la feniletilamina, cuya estructura química guarda relación con la anfetamina y la mescalina. Pertenece al tipo de moléculas conocidas como los 2-Cs, un acrónimo inventado por Shulgin que hace referencia a los dos átomos de carbono existentes entre el grupo amino y el anillo de benceno de la estructura química (Shulgin y Shugin, 1991). Esta familia de moléculas tienen en común 2 grupos metoxi en las posiciones 2 y 5 del anillo aromático, en contra posición a otras feniletilaminas como la MDMA, las catinonas, metanfetamina, dopamina, epinefrina, bupropión y un sinnfín de feniletilaminas que no comparten esta estructura (Dean y cols., 2013). Además, la familia 2C posee un sustituto lipofílico en la posición 4 del anillo aromático, que concretamente en la molécula de la 2-CB, es un átomo de bromo (Theobald y cols., 2007a). Se hipotetiza que esta sustitución halógena en la posición 4 del anillo aromático es la que concede una estructura similar al de otras sustancias alucinógenas (Monte y cols., 1996).

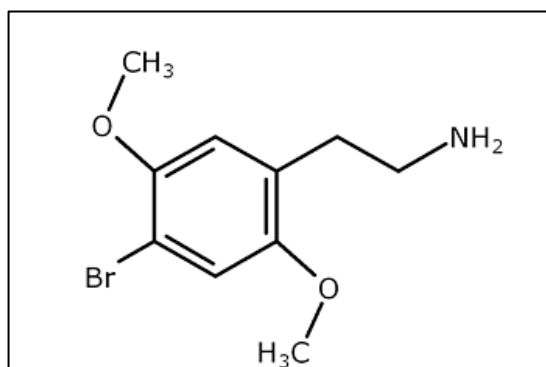


Fig 6. Estructura química de la molécula de la 5-dimetoxi-4-bromo-feniletilamina (2C-B) (Wikipedia, 2016)

2.3 Mecanismos de acción

El mecanismo de acción de la 2C-B parece residir en su capacidad de incrementar las concentraciones de dopamina y serotonina en las sinapsis, a través de la liberación de estos neurotransmisores y de la inhibición de su recaptación. Este mecanismo de acción es bastante común en casi todos los derivados de las anfetaminas, aunque los perfiles de liberación-inhibición son variables. Además de actuar como agonista indirecto de varios receptores, la 2C-B también presenta actividad directa sobre diferentes receptores, primordialmente los serotoninérgicos (Nugteren-van Lonkhuyzen y cols., 2015). A continuación se describen en detalle estos mecanismos de acción.

A pesar de resultar contraintuitivo, parece existir un relativo acuerdo sobre la limitada eficacia que muestra la 2C-B como agonista de los receptores 5-HT-2A (Moya y cols., 2007; Acuña-Castillo y cols., 2004), existiendo otras investigaciones que sugieren, incluso, que actúa como antagonista de estos receptores (Villalobos y cols., 2004; McLean y cols., 2006). Los receptores que cobran más relevancia en la modulación de los efectos de la 2C-B parecen ser los 5-HT-2C, en los que se observa una actividad significativa como agonista parcial (Villalobos y cols., 2004; Moya y cols., 2007), mostrando una afinidad de $EC_{50} < 0.5$ (Acuña-Castillo y cols., 2004), e incluso de $EC_{50} = 6.8$ (Moya y cols., 2007).

Además, la 2C-B muestra afinidad por los receptores 5-HT-1A, 5-HT-1B y 5-HT-1C (K_i 320, 25, 36 nM, respectivamente) (Glennon y cols., 1998) y como agonista parcial de los receptores alfa-1-adrenérgicos (Lobos y cols., 1992). El National Institute of Mental Health (NIMH-PDSP) publicó una investigación en que estudiaron múltiples psicodélicos. En este estudio, normalizaron los valores de afinidad y cuando se observó un valor normalizado superior a npK_i de 2, se consideró que el fármaco mostraba afinidad sugestiva de actividad. La 2C-B mostró valores por encima de npK_i 2 sobre los siguientes receptores: afinidad de 4.00 en los 5-HT-2B; de 3.71 para los 5-HT-1D; 3.12 para los Alfa-2C; 3.05 para los 5-HT-1E; 2.81 para los 5-HT-7; 2.64 para los Alfa-2A; 2.63 para los 5-HT-6; 2.31 para los Alfa-2B; 2.22 para los M3. Todos estos valores, al estar por encima de $npK_i = 2.0$, implican una elevada afinidad y por tanto, podrían producir efectos psicológicos perceptibles (Ray, 2010).

Montgomery y cols., (2007) observaron que la 2C-B presenta una afinidad frente al transportador de la serotonina (SERT) de 67.1 ± 1.2 y frente al transportador de la noradrenalina (NET) de $312.9 \pm 1.4 \mu M$, mientras que la MDMA y derivados se unen principalmente al SERT ($0.35 \mu M$), frente al transportador de la dopamina DAT ($1.14 \mu M$). En altas concentraciones, la 2C-B, se trata de un inhibidor no competitivo de la serotonina (5-HT) para el transportador SERT equiparable a

la MDMA (IC50 ~300), así como para el transportador de la noradrenalina (NET) (IC50~70). Además, se ha encontrado un aumento de los niveles de dopamina (DA) en el cerebro de ratas expuestas a altas concentraciones de 2C-B (Páleníček y cols., 2013), que podría explicarse por la liberación de dopamina que surge a través de la activación de los receptores 5-HT-2C (Gerwitz y Marek, 2000).

Como enigma por resolver, queda hallar el mecanismo de acción específico por el que la 2C-B induce los efectos alucinógenos ya que, como se ha comentado al principio de este apartado, no parece estar directamente vinculado a la actividad agonista de los receptores 5-HT-2A (Villalobos y cols., 2004), como ocurre con el resto de psicodélicos clásicos (Nichols, 2004). Ante este curioso dato, varios autores han presentado sus propias hipótesis. Theobald y cols., (2007a), proponen que el átomo de bromo en la posición 4 de la estructura química de la 2C-B podría estar relacionado con dicho efecto. Acuña-Castillo y cols., (2002) aconseja no descartar los receptores dopaminérgicos en la hipótesis. También se ha sugerido la modulación indirecta de los receptores glutamatérgicos NMDA (Gewirtz y Marek, 2000; Blank y cols., 1996; Arvanov y cols., 1999). Por último, Nelson y cols., (1999) mencionan la involucración de los receptores 5-HT-2B en el efecto alucinógeno. Aunque este receptor nunca se ha asociado a este efecto al no expresarse en áreas cerebrales relacionadas con la visión, se conoce que algunas feniletilaminas y derivados, tienen hasta 30-40 veces más afinidad por los receptores 5-HT-2B que por los 5-HT-2A.

2.4 Efectos farmacológicos

2.4.A En animales

Actualmente, sólo hay dos estudios que evalúan los efectos conductuales en animales. Palenicek y cols., (2013) administraron a una muestra de ratas Wistar, macho, las siguientes dosis de 2C-B: 2.5, 10, 25 y 50mg/kg. En este estudio observaron que, a partir de la dosis de 25 mg/Kg de 2C-B, aumenta los niveles de DA en el Nucleo Acumbes (NAc) mediante una acción bifásica. Durante la primera hora postadministración, pudo observarse una hipolocomoción de las ratas, permaneciendo quietas en el centro de la arena y relacionándose con un descenso de ansiedad. Sin embargo, a partir de la hora postadministración, la sustancia comienza a generar ligeros efectos hiperlocomotores, observándose una interrupción del disparo sensoriomotor y un descenso en la respuesta de sobresalto. La interrupción de la señal PPI (pre pulse inhibition), refleja una alteración en el procesamiento de la información, típica de los alucinógenos y estimulantes, induciendo un filtrado sensorial anormal a través de los neurotransmisores

serotoninérgicos y dopaminérgicos (Palenick y cols., 2008; 2010). Este patrón conductual es característico de otros psicodélicos como la mescalina (Palenicek y cols., 2006; Palenicek, 2008). Sin embargo, difiere de otras sustancias como la MDMA o la anfetamina, las cuales presentan una curva dosis-respuesta en forma de U invertida (Hegadore y cols., 1995; Palenicek y cols., 2005). En las medidas encefalográficas (EEG), se observa un descenso de las bandas de alta frecuencia, *beta* y *alpha*, 1 hora postadministración. No obstante, en la condición de dosis alta (50mg/kg), se produce un aumento de la banda de frecuencia *theta*, así como un aumento significativo de la conectividad funcional cerebral comparado con la dosis más baja (10mg/kg). Este tipo de cambios en la conectividad cerebral se relaciona con cambios en la capacidad cognitiva y el procesamiento de la representación espacial.

Bronson y cols., (1995) realizaron otro estudio conductual en el que se administró 2C-B a pollos, comparando sus efectos con los producidos por otras sustancias como la MDA y la BDB. La 2C-B produjo un aumento de la estimulación fomentando el reflejo de enderezamiento, la extensión de las alas y el temblor. Sin embargo, al contrario que las otras sustancias, la 2C-B no provocó vocalizaciones relacionadas con un posible malestar o angustia. Los efectos conductuales de la 2C-B, también fueron distintos de las otras dos sustancias, provocando una postura rígida, similar a la de un pingüino. Este tipo de efecto es característico de la mescalina (Vane, 1960), pero no aparece tras la administración de sustancias similares, como la LSD o la harmina, con las que se observan posturas como agachar la cabeza a ras de suelo y levantar la parte trasera del cuerpo, e incluso correr en esa posición (Spooner y cols., 1996).

2.4.B En humanos

A continuación, se describen los principales efectos farmacológicos inducidos por la 2C-B en humanos. Estos datos surgen mayoritariamente de estudios observacionales que evalúan los efectos subjetivos con carácter retrospectivo ya que, previamente a la publicación del estudio experimental que conforma esta tesis, no se han publicado trabajos experimentales sobre los efectos de la 2C-B a partir de su administración controlada.

La 2C-B se consume habitualmente en dosis de 10-30 mg por vía oral, aunque existen declaraciones de usuarios que citan haber consumido dosis de más de 100 mg (Erowid, 2009). Tras una dosis única de 8-10 mg, se produce euforia, psicoestimulación y alteraciones leves de la percepción (Shulgin y Carter, 1975). Los efectos agudos tardan en aparecer entre 20-90 minutos, prolongándose durante 6 horas. Posteriormente, aparecen leves efectos residuales que se mantienen durante 2-4 horas (Cole y cols., 2002). Dosis de entre 5-10 mg inducen efectos estimulantes similares a la anfetamina requiriéndose dosis de, entre 10 y 20 mg, para que se

produzcan alteraciones perceptivas (de Boer y cols., 1999a). Dosis más elevadas pueden causar alucinaciones más intensas y efectos simpatomiméticos como taquicardia, hipertensión e hipertermia (Velea y cols., 1999). En varios relatos fenomenológicos se ha descrito el potencial de la 2C-B para aumentar la energía sexual y la sensualidad (Erowid, 2009). Cuando se administra por vía intranasal, la cantidad necesaria para conseguir los mismos efectos que por vía oral es, aproximadamente, una tercera parte de la dosis (Caudevilla y cols., 2012).

En un estudio publicado por nuestro grupo de investigación, se evaluaron los efectos subjetivos de la 2C-B en una muestra de 35 consumidores (Caudevilla y cols., 2012). Los participantes indicaron que los efectos se inician a las 1.2 horas (D.E.= 0.5) postautoadministración, con un pico de efectos máximo a las 2.5 horas (D.E.= 1.1), prolongándose a lo largo de 6.2 horas (D.E.= 1.2). Los efectos más citados fueron los cambios en la percepción táctil, visual y auditiva, mencionándose con menor frecuencia las modificaciones en la percepción somática, cambios en el pensamiento y en la percepción del tiempo. El 74% de los participantes declararon haber experimentado efectos indeseables durante los efectos agudos, siendo los más comunes, la dificultad para enfocar la vista, temblores y sudor. El 43% declaró haber experimentado efectos residuales durante las 48 horas posteriores a la ingesta, tales como insomnio y “flashbacks”.

El cuestionario Hallucinogenic Ratings Scale (HRS) mostró las puntuaciones más altas en la escala de Percepción, la cual evalúa experiencias sensoriales características de los alucinógenos. Cuando se compararon estos resultados con los obtenidos para la *Salvia divinorum* y la ayahuasca, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las escalas, a excepción de en la de Volición, o capacidad para interactuar con el entorno, donde la 2C-B puntuó significativamente más bajo. Comparado con la MDMA, la 2C-B puntuó más alto en la escala de Percepción, y comparado con *d*-anfetamina, puntuó significativamente más alto en todas las escalas.

Los resultados obtenidos a partir del cuestionario de Valoración de Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA), muestran las puntuaciones más altas en la escala de Placer y Sociabilidad y la más baja en la escala de Síntomas Psicóticos. Cuando se compararon estos resultados con los obtenidos bajo los efectos de la ayahuasca y la *Salvia divinorum*, la 2C-B puntuó significativamente más alto únicamente en la escala de Placer y Sociabilidad. Al compararlo con la MDMA, se obtienen resultados más altos en la escala de Cambios en la Percepción y más bajo en la escala de Ansiedad Psicosomática. Con respecto a la *d*-anfetamina, puntuó más alto en las escalas de Placer y Sociabilidad, Cambios en la Percepción y Sedación.

2.5. Farmacocinética y metabolismo

2.5.A En animales

En la actualidad, existen datos científicos publicados sobre el metabolismo de la 2C-B en ratas (Kanamori y cols., 2002; Kanamori y cols., 2003; Theobald y cols., 2007; Rohanova y cols., 2008), ratones (Carmo y cols., 2004) y en hepatocitos de varias especies, incluidos los humanos (Kamorini y cols., 2005; Carmo y cols., 2005)

Kanamori y cols., (2002), administraron 10 mg/Kg de clorhidrato de 2C-B a una muestra de ratas con el fin de analizar su orina, 24 horas postadministración. Los resultados mostraron la presencia de BDMPE, B-2-HMPE, BDMPAAA, B-2-HMPE y B-5-HMPEA. A partir de estos resultados se dedujo que, al menos en estos animales, existían 2 vías metabólicas distintas: la primera, a través de una desaminación oxidativa de un aldehído, que resulta en etanol y ácido carboxílico; la segunda, a través de una desmetilación, produciendo 2-O-desmetII (2OH) y 5-O-desmetII (5OH).

Posteriormente, este mismo grupo de investigación realizó un estudio similar analizando, con cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC/MS), la orina y las heces de rata, 24 y 48 horas tras la administración de 10 mg/Kg de clorhidrato de 2C-B por vía oral (Kanamori y cols., 2003). El metabolito principal que se detectó en orina fue el 5-O-desmetII-N-acetil-2C-B (5OHNAC) conformando el 13.2% de la dosis administrada. También se detectó un 5.8% de 2-O-desmetII-N-acetil-2C-B (2OHNAC) y un 3.5% de 2-O-desmetII-2C-B (2OH). En las heces también se detectó principalmente 5OHNAC y 2OHNAC.

Theobald y cols., (2007) también emplearon el modelo animal para estudiar el metabolismo de diferentes moléculas de la familia 2Cs (2C-B, 2C-I, 2C-D, 2C-E, 2C-T-2 y 2C-T-7) en ratas, observando que la desaminación oxidativa de estas sustancias se realizaba principalmente a través de la MAO-A ($K_m 43.8 \pm 8.7$; $V_{max} 2.3 \pm 0.1$), interviniendo también la MAO-B ($K_m 63.8 \pm 7.7$; $V_{max} 1.37 \pm 0.1$) y el citocromo P450. Este dato aporta información relevante, ya que implica que la 2C-B es susceptible de interacciones con sustancias inhibitoras de la monoamino oxidase (IMAOs), pudiendo elevar las concentraciones de 2C-B en plasma y aumentar la probabilidad de efectos tóxicos. Parece que, en el caso de la 2C-B, el citocromo CYP2D6 no participa en la metabolización. Palenicek y cols., (2013), confirmaron estos resultados mostrando como, tras la administración de 2C-B, descendían los niveles de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) en ratones, lo cual refleja un efecto inhibitorio de la monoaminoxidasa (IMAO), y un aumento de la 3-metoxitiramina (3-MT), lo que indica que la catecol-metil-transferasa (COMT) no se ve afectada. Sin embargo, se observa un aumento del ácido homovanílico (HVA), que podría

ser explicado por la transformación de la 3-MT en HVA. No obstante, para que se produzca esta transformación es necesaria la intervención de la MAO, sugiriendo que los efectos selectivos de la 2C-B sobre un tipo específico de MAO (A o B) en el metabolismo de la DA podrían ser los responsables de este cambio.

Ese mismo año, el grupo de investigación de Theobald y cols., (2007a) examinó la presencia de metabolitos tóxicos en la orina de ratas tras la administración de 0.3 mg/Kg de 2C-B, lo que corresponde a una dosis aproximada de 20 mg de 2C-B en humanos. Utilizando el método STA (Systematic Toxicological Analysis), encontraron que el metabolito más abundante fue el deaminohidroxi O-desmetil, así como dos isómeros del metabolito O-desmetil.

Rohanova y cols., (2008) realizaron un estudio farmacocinético administrando una dosis de 50 mg/Kg de clorhidrato de 2C-B, por vía subcutánea, a una muestra de ratas. La 2C-B se detectó en los siguientes tejidos, ordenados de mayor a menor concentración: pulmón (C_{max} 27028 \pm 7777 ng/g) > cerebro (C_{max} 17102 \pm 4493 ng/g) > hígado C_{max} 7485 \pm 1534 ng/g) > suero (C_{max} .7485 \pm 1534 ng/g). La vida media de eliminación de la 2C-B fue de ($t_{1/2}$) 1.1h aprox., el volumen de distribución (V_d) 16L/Kg y el aclaramiento-depuración hepático (Cl) de 9.8L/h. Tras 6 horas postadministración, la 2C-B continuaba detectándose en todos los tejidos.

Después de la 2C-B, El metabolito que apareció de forma más abundante fue el 2H5M-BPEA, alcanzando su pico máximo 1 hora postadministración, principalmente en el hígado (C_{max} . 5085 \pm 638 ng/g) y el pulmón (C_{max} . 3761 \pm 1744 ng/g), y a las 2 horas postadministración en el cerebro (C_{max} . 2726 \pm 938 ng/g). Tanto la 2C-B, como el 2H5M-BPEA, mostraron una curva temporal paralela en el hígado. La curva cinética de la 2C-B presentó un flujo suficiente en el cerebro con un poco de retraso, debido a la lenta penetración de la 2C-B en la barrera hematoencefálica y a una retención significativa en los pulmones. La retención del metabolito 2H5M-BPEA por el tejido lipofílico cerebral y los pulmones fue menos eficiente.

En un estudio similar, dirigido por Carmo y cols., (2004), se estudió el perfil metabólico de la 2C-B en la orina de ratones hasta 24 horas tras la administración de una dosis de 20 y 40 mg/Kg de 2C-B. En los análisis, se detectó la presencia de 2C-B y los metabolitos BDMBA, BDMPE, BDMPAA, BDMBA, B-2-HMPEA, B-2-HMPE, B-2-HMPAA, BDMPA, β -OH-2C-B. Este estudio concluye que la 2C-B se metaboliza de forma distinta en ratas y ratones, ya que en ratas se desmetilan ambos grupos metoxi en la posición 2 y 5 del anillo aromático, mientras que en la orina de ratón sólo se encontró 2-O-desmetil-metabolito. Además, en la orina de rata se encontraron los metabolitos 2-DM y 5-DM, algo que no ocurría en ratones.

Dos años después, Kanamori y cols., (2005) realizaron otro estudio *in vitro* con hepatocitos aislados de ratas y compararon los resultados con los metabolitos detectados en la orina *in vivo*. En el cultivo de hepatocitos se encontró principalmente 2OH y ácido carboxílico (CAR), y en la orina 5OHNAC y 2OHNAC.

Posteriormente, Carmo y cols., (2005) publicaron otra investigación en la que estudiaron el metabolismo de la 2C-B tras encubar hepatocitos de seis especies animales (humanos, monos, perros, conejos, ratas y ratones). Los resultados mostraron la producción de una desaminación oxidativa, por la que la 2C-B se metabolizaba en BDMPE y BDMPAA. En este estudio, también se encontraron diferencias inter-especies en la metabolización del fármaco: por un lado surgió un nuevo metabolito, el BDMP, identificado exclusivamente tras la incubación de hepatocitos de ratón, y por otro lado se encontró B-2-HMPE en hepatocitos de humanos, monos y conejos, pero no en los de perro, rata y ratón.

2.5.B En humanos

Los estudios sobre farmacocinética en humanos son relativamente escasos. Recientemente, se ha publicado un estudio que identifica y cuantifica los metabolitos producidos por la ingesta de 2C-B en la orina de un usuario (Kanamori y cols., 2013). El metabolito más abundante fue la 2C-B-CBA, a concentraciones de 370 $\mu\text{g/mL}$, seguido de 2-OH-2C-B-CBA y 2C-B-ALC, en concentraciones de 64 y 223 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Estos metabolitos se generan a partir de la desaminación oxidativa por la monoaminoxidasa (MAO). Además, se detectó la presencia de 2-OH-2C-B-ALC, 5-OH-2C-B-ALC, 5-OH-2C-B-CBA, 2-OH-2C-B, 2-OH-NAc-2C-B y 5-OH-NAc-2C-B en menores cantidades. Es posible que el 2C-B-CBA y el 2C-B-ALC se sometan a una o-desmetilación catalizada por el citocromo P450, que resulte en la generación de 2-OH-2C-B-CBA, 5-OH-2C-B-CBA, 2-OH-2C-B-ALC y 5-OH-2C-B-ALC.

El metabolito 5-OH-NAc-2C-B fue el más abundante en la orina de ratas, encontrándose en concentraciones hasta 200 veces más bajas que la concentración de 2C-B-CBA en humanos. Este metabolito, junto al 2-OH-NAc-2C-B, se genera a partir de la o-desmetilación de la 2C-B, seguido de la n-acetilación catalizada por la n-acetil-transferasa. La concentración de 2C-B sin modificar fue de 5.6 $\mu\text{g/mL}$, un resultado extremadamente bajo cuando se compara con el resto de metabolitos.

De Boer y cols., (1999b) también determinaron las concentraciones de 2C-B y metabolitos en la orina de humanos tras su consumo, encontrándose la presencia de BDMPAA, BDMBA y B-2-HMPAA.

En el estudio de Carmo y cols., (2005), mencionado en el apartado anterior, en el que incubaron hepatocitos humanos entre otras especies animales, encontraron la presencia de BDMPAA y BDMBA, que ya habían sido detectados en estudios previos, y B-2 HMPAA, BDMPE, B-2- HMPE y BDMP, identificándose en este estudio por primera vez. De nuevo, a partir la metabolización de BDMPE y BDMPAA, los autores hipotetizaron sobre las dos posibles vías metabólicas que involucran a la monoaminooxidasa (MAO) y, además, al citocromo P450. Un dato relevante de este estudio es que se encontraron diferencias notables en la susceptibilidad a los efectos tóxicos en los 3 donantes humanos, siendo uno de ellos mucho más susceptible que los otros. Tras 2 horas de incubación con 1000μ de 2C-B, el ATP contenido en los hepatocitos de los donantes 1, 2 y 3 se redujo a 41%, 58% y 5% respectivamente.

2.6. Potencial de abuso y dependencia

Pese a poder encontrarse bastantes documentos que alertan sobre la creciente expansión de la 2C-B como sustancia recreativa (Hondebrink y cols., 2015; King, 2014; Van Hout y Bingham, 2013; Burns y cols., 2013; Caudevilla y cols., 2012), apenas existen datos específicos sobre patrones de consumo, abuso y dependencia. Sin embargo, son bastante frecuentes las referencias al potencial de abuso de la 2C-B en la bibliografía científica (Dean y cols., 2013; Rohanova y cols., 2008; de Boer y Bosman, 2004; Carmo y cols., 2004; de Boer y cols, 1999).

Actualmente, el único estudio que evalúa patrones de consumo de 2C-B es el realizado por nuestro equipo de investigación en una muestra de 38 usuarios, donde la media de consumos en la vida fue de 4.4 veces (D.E= 4.2), reduciéndose a 2.0 veces (D.E=2.0) durante el último año. El 74% habían consumido 2C-B de 1 a 4 veces, el 9% entre 5 y 8 veces, el 11% entre 9 y 12 veces y sólo un 6% más de 12 veces. De todos ellos, sólo 6% de los participantes declararon el deseo de consumir 2C-B en la próxima semana, el 32% en el próximo mes, y el 47% en el próximo año (Cuadevilla y cols., 2012).

Sin embargo, en Internet pueden encontrarse declaraciones de una posible tolerancia a la 2C-B, especialmente cuando se consumen altas dosis y se administra junto a otras sustancias, como la cocaína y la ketamina (Erowid, 2009). Por otro lado, parece existir un perfil genético de personas que tienen una baja sensibilidad a los efectos del 2C-B y necesitan consumir dosis por encima de los 30 mg para sentir algún efecto (Erowid, 1996; Bluelight, 2014).

Si se repasan los conceptos que definen el abuso, la dependencia, la tolerancia y la abstinencia a sustancias, y se aplican las evidencias mayoritariamente epidemiológicas que se tienen hasta

el momento, puede observarse que esta sustancia no cumple criterios para ninguna de estas definiciones. En algún caso, podría cumplir los criterios de abuso y tolerancia, pero no los de dependencia y abstinencia. A pesar de ello, la Organización Mundial de la Salud considera que la 2C-B podría tener una moderada capacidad de abuso, especialmente en policonsumidores, por lo que la ha sido clasificada dentro en la Lista II de sustancias prohibidas (Federal register, 2001).

2.7. Reacciones adversas e intoxicación

Existen muchos factores por los que la 2C-B podría causar reacciones adversas en los usuarios. La creciente expansión de la 2C-B a nivel internacional (Hondebrink y cols., 2015; King, 2014; Van Hout y Bingham, 2013a; Burns y cols., 2013; Caudevilla y cols., 2012) conlleva el hecho de que, cada vez más usuarios, estén consumiendo esta sustancia. Además, se han observado diferencias individuales notables con respecto a la sensibilidad de los efectos tóxicos de la 2C-B (Carmo y cols., 2005). El hecho de que se metabolice principalmente a través de la MAO-A, implica una posible interacción con otras sustancias inhibidoras de la MAO, como la MDMA o la anfetamina, elevando las concentraciones de 2C-B en plasma y aumentando la posibilidad de sufrir efectos tóxicos (Theobald y cols., 2007; Carmo y cols., 2005; Kamorini y cols., 2013). En nuestro estudio se recogió el consumo de combinaciones de 2C-B con MDMA, alcohol, cannabis, anfetamina, setas y ketamina, por lo que sabemos que este tipo de combinaciones se están empleando actualmente (Caudevilla y cols., 2012). Además, es una de las principales NPS utilizada como adulterante de otras drogas, habiéndose documentado la presencia de 2C-B mezclado con LSD y ketamina y existiendo un amplio mercado en el que la 2C-B se vende como MDMA (Giné y cols., 2014; Togni y cols., 2015). Esto implica que muchas personas puedan consumir 2C-B, pensando que es MDMA, y redosificarse con MDMA, aumentando los riesgos de sufrir un síndrome serotoninérgico, sin conocimiento de causa.

Sin embargo, los casos de intoxicación recogidos en la literatura científica son escasos, limitándose a los tres casos que se describen a continuación.

Ho y cols., (2013) presentaron en el Anual Meeting of the North American Congress of Clinical Toxicology, el caso de un muchacho de 19 años con un historial de depresión, ansiedad y policonsumo de sustancias, que fue rescatado por los Servicios de Urgencias de California, tras haber sido encontrado por su familia, 1 hora después de ingerir varias pastillas de 2C-B que había comprado por Internet. En ese momento presentaba confusión y alucinaciones, incontinencia urinaria, no respondía a las señales y presentaba un cuadro de convulsiones tónico-clónica generalizadas (TCG) de 1 minuto. Mientras se esperaba a los servicios médicos

de emergencia (EMS), desarrolló otra crisis convulsiva TCG. El servicio de urgencias le administró lorazepam. Presentaba una puntuación de 4 en la escala de coma de Glasgow (GCS= 4) (Apertura ocular 1; Respuesta verbal 2; Respuesta motora 1), la piel enrojecida y diaforética, mandíbula en tensión, rigidez en las extremidades y midriasis. Los signos vitales eran: T 36.4 C°, PA 175/75 mmHg, FC 120/lpm, Saturación de oxígeno 94% en 15L/min y una frecuencia respiratoria espontánea de 38 resp./min. Su oxigenación comenzó a disminuir y fue entubado para la protección de las vías respiratorias utilizándose propofol para la sedación. Se realizó una radiografía de tórax y una tomografía computarizada del cráneo. El ECG revelaba signos de taquicardia. El análisis toxicológico de orina fue negativos para todo tipo de drogas de abuso, incluyendo catinonas sintéticas y cannabinoides, confirmándose exclusivamente la presencia de 2C-B a 342 ng/mL. Los síntomas se resolvieron a las 24 horas dándosele de baja en el servicio.

Huang y cols., (2011) han recogido el caso de otro muchacho de 27 años, nacido en Taiwán y residente en Nueva Zelanda, que no poseía un historial previo de psicosis personal, ni familiar. Su trayectoria en el consumo de drogas se limitaba a un uso experimental de éxtasis y ketamina, sin haberle dejado ningún tipo de secuela psiquiátrica. Dos meses atrás, había sufrido altos niveles de estrés debido a la expiración de su permiso de residencia en Nueva Zelanda. Dos días después de ingerir la 2C-B, desarrolló un cuadro de alucinaciones auditivas e ilusiones paranoides, con manía persecutoria, irritabilidad, ansiedad y miedo. Veinticinco días después del consumo de 2C-B, fue admitido en la Unidad Psiquiátrica del Servicio de Emergencias, tras varios intentos de autolesión, golpeándose la cabeza contra la pared.

Durante el ingreso, presentaba un estado de conciencia normal, con buena orientación, pero con signos de ansiedad grave que le llevaban a relacionarse en actitud defensiva. Los resultados del examen físico, ECG, test de función tiroidea, análisis de sangre y tomografía computerizada del cerebro, no revelaron datos preocupantes. Los resultados del análisis de sustancias para las drogas habituales fueron negativos. En un principio, se le administró olanzapina 5mg/día, pero al producirle demasiada sedación se le cambió la pauta a risperidona 4mg /día. El cuadro de ansiedad remitió al quinto día de hospitalización, sin comorbilidad con otra sintomatología psiquiátrica, dándosele de baja en el hospital.

En este caso, no pudo confirmarse la presencia de 2C-B en el organismo por lo que puede realizarse una relación causa efecto entre el consumo de la sustancia y la aparición de los síntomas.

Por último, Ambrose y cols., (2010) describen el caso de una mujer de 43 años que acude a los Servicios de Urgencias de California presentando un estado de confusión y dolor de cabeza

pulsátil severo. La mujer declaró haber ingerido, 2 días antes, un líquido que contenía 2C-B, que había sido sintetizado por unos amigos de acuerdo a una receta encontrada en Internet. Otras personas habían consumido esta misma sustancia sin haber sufrido ningún problema de salud. Sin embargo, los análisis de orina tan sólo revelaron la presencia de cannabinoides. La paciente presentaba un historial clínico de obesidad, artritis poliarticular e hipotiroidismo. Durante la semana posterior a la ingesta de 2C-B comenzó a sentir una debilidad progresiva en la extremidad superior derecha, seguida posteriormente de la izquierda.

Tres semanas después, fue ingresada en el hospital, donde comenzó a desarrollar una cuadriparesia profunda con hiperreflexia. En ese momento, su función tiroidea era normal, pese a lo cual, fue tratada con levotiroxina 75 mg/día y prednisona 10mg/día, al no tomar ningún antiinflamatorio no esteroideos o suplemento herbal en ese momento. Tampoco había antecedentes de exposición a toxinas ambientales o laborales.

Se le diagnosticó un problema de obesidad sin encontrar hallazgos de una posible enfermedad sistémica. La exploración neurológica reveló un cuadro de bradifrenia, con tono muscular normal, pese a presentar una debilidad severa en el brazo derecho. Los reflejos en las extremidades superiores bilaterales y en la rótula resultaron correctos. Presentaba un clonus simétrico bilateral en los tobillos de 3 a 5 latidos y respuesta a la estimulación plantar del pie. Se exploraron los pares craneales, la sensibilidad, la coordinación y la marcha, presentando resultados normales en el momento de la admisión.

Durante varios días la confusión fue progresando a un estado no verbal de ansiedad severa, con manifestaciones de gritos, por lo que se le administró neurolépticos. La resonancia magnética inicial reveló lesiones difusas compatibles con una isquemia bilateral en las cuencas hidrográficas de las regiones circunscritas entre la arteria cerebral posterior y media. La angiografía de resonancia magnética sugería una irregularidad arterial difusa. Esto se confirmó a través de otra angiografía cerebral que mostró un estrechamiento vascular focal en vasos pequeños, medios y de gran calibre. En las imágenes de resonancia magnética, no se encontraron evidencias de inflamación a través del aumento de gadolinio y su fluido cerebro espinal era benigno (1 glóbulo blanco, 153 glóbulos rojos –punción traumática lumbar, sin xantocromía- 33 mg/dL de proteínas, 61mg/dL de glucosa). También, se realizó una biopsia del lóbulo frontal derecho. Los vasos corticales mostraron infiltraciones linfocíticas y otros cambios que sugerían una posible vasculitis. No había evidencia de anomalías congénitas vasculares o amiloidosis en los análisis patológicos. La evaluación serológica para etiologías autoinmunes o infecciosas fue negativo. Tampoco se presentaron signos de una posible vasculopatía concomitante periférica.

Tras diez días de hospitalización (aproximadamente 1 mes después de haber ingerido la 2C-B), la paciente había progresado a un estado de abulia, sin respuesta de parpadeo ante las señales

visuales, desorientación temporal y perseveración significativa. No tenía movimientos espontáneos en las extremidades inferiores y el movimiento de las extremidades superiores se limitaba al encogimiento de hombros. Pese a considerarse que un proceso antiinflamatorio era poco probable, se le administraron altas dosis de corticoesteroides, concretamente 1mg/día de metilprednisolona, durante 3 días. Tras esta pauta médica no se observó ninguna mejora clínica. La paciente estaba en riesgo continuo de sufrir un accidente vascular isquémico en el contexto de una estenosis vascular difusa y fue tratada con neosinefrina y dopamina para mantener un adecuado flujo cerebral (con una presión sanguínea > 160 mmHg). La repetición de la resonancia no reveló infartos subsiguientes y durante los siguientes 6 meses, sólo experimentó una mejora clínica mínima, recuperando la capacidad de articular frases breves y mover sus manos. Antes de este incidente nunca había tenido un problema neurológico.

Además de estos tres casos documentados en la bibliografía científica, se ha remitido un ingreso en el Departamento de Emergencias del Hospital Universitario de Basilea por intoxicación aguda de 2C-B, aunque tampoco se realizaron los análisis que confirmaran la presencia exclusiva de la droga (Liakonia y cols., 2015). También han sido descritos ataques de pánico y depresión, aunque se desconocen la recurrencia a largo plazo (Ghani, 2009).

Sin embargo, en Internet puede encontrarse un amplio abanico de reacciones adversas descritas por los propios usuarios. Una de las reacciones más mencionadas es el ataque de tos pulmonar profunda que se prolonga durante los efectos agudos de la 2C-B, apareciendo con dosis mínimas de 5 mg (Erowid, 2015; 2005;1998). Es posible que este tipo de reacción esté relacionada con la elevada concentración de 2C-B que quedan adheridas al tejido pulmonar (Rohanova y cols., 2008). Con el fin de evitarlo, se ha descrito el uso combinado de 2C-B con pseudoefedrina aliviando significativamente el ataque de tos (Erowid, 2015).

Otro tipo de reacciones adversas son los cambios extremos de temperatura, pasando del frío al calor rápidamente y llegando a producir fiebre de hasta 38 C° (Erowid, 2008). También se han descrito ataques convulsivos con amnesia retrógrada (Erowid, 2012), así como casos de agitación extrema inducida por delirios somáticos (Erowid, 2002). En el año 2009, los servicios de urgencias de Nottingham lanzaron una alarma pública tras la hospitalización de 10 jóvenes que habían consumido 2C-B en un club nocturno, sufriendo alucinaciones, ansiedad extrema y un aumento de la frecuencia cardíaca (Sherdley y Greenwell, 2009). Este tipo de reacciones conforman el diagnóstico de delirio de excitación, el cual se manifiesta con hipertensión, taquicardia, hipertermia y agitación (Dean y cols., 2013). En estos casos, los pacientes que presentan un estado de disforia pueden recuperarse en un ambiente de tranquilidad y calma

hasta que los síntomas de intoxicación hayan remitido (Taylor y cols., 1970). Sin embargo, la hiperactivación secundaria, debida a un desnivel de las concentraciones de dopamina, requiere una sedación rápida por medio de catecolaminas. Las benzodiazepinas, junto a los neurolépticos, son los medicamentos más empleados en el tratamiento de estos casos pese a no existir estudios clínicos, doble-ciego, randomizados y comparados con placebo que muestren su eficacia ante otros compuestos (Dean y cols., 2013). También se ha sugerido el empleo de ketamina como una alternativa para el control de la sintomatología asociada al delirio tóxico. Los beneficios del empleo de ketamina son principalmente la rapidez con la que hace efecto, la habilidad para inducir un estado de disociación y la ausencia de efectos secundarios a nivel de depresión cardiovascular y respiratoria (Burnett y cols., 2011; Takeuchi y cols., 2011). Sin embargo, la ketamina también puede afectar a las vías aéreas, provocando laringoespasmos e hipoxia, así como provocar efectos estimulantes y cardiovasculares que aumenten el riesgo de taquicardia o hipertensión. Por último, para tratar la hipertermia se recomienda el empleo de enfriamientos rápidos y el uso de benzodiazepinas, ya que, en estos casos, es importante el control de la actividad muscular excesiva (Rusyniac y Sprague, 2006).

2.8. Posibles aplicaciones terapéuticas

Pese a que el potencial terapéutico de la 2C-B no ha sido estudiado hasta la fecha, existen varias referencias en las que se menciona. Alexander Shulgin fue el primero en describir los efectos de la 2C-B en un amplio rango de dosis y sugerir, que tanto la MDA, como la MDMA y la 2C-B podrían tener aplicaciones terapéuticas, al producir un estado modificado de conciencia en el que puede emerger contenido emocional inconsciente (Shulgin y Shulgin, 1991; Metzner, 1998). Para distinguir éste tipo de sustancias de los alucinógenos clásicos, se acordó emplear el nombre de “empatógenos” (por generar un estado de “empatía”). La MDMA, considerado hasta hace poco como el “empatógeno” por excelencia, se ha utilizado en psicoterapia como facilitador de la comunicación interpersonal, empleándose en el tratamiento del estrés protraumático (Bouso y cols, 2008). Al igual que con la MDMA, se ha sugerido que el potencial terapéutico de la 2C-B reside en el aumento de la sociabilidad, la empatía y el bienestar (Psychonautwiki, 2016), así como en la facilitación para trabajar sobre contenido interpersonal y lidiar con conflictos emocionales (Erowid, 1998). Además, Alexander Shulgin también difundió el potencial sensual y sexual de la 2C-B, hipotetizándose una posible utilidad como afrodisiaco (Shulgin y Shulgin, 1991). Sin embargo, en un artículo publicado recientemente por Dean y cols., (2013), se afirma que la 2C-B se desestimó como herramienta terapéutica debido a que sus efectos “empatógenos” no eran tan notables como los del MDMA y por producir efectos gastrointestinales.

A pesar de las hipótesis que han surgido sobre el potencial terapéutico de la 2C-B, ha de tenerse en cuenta los pocos estudios farmacológicos realizados en humanos hasta la fecha. La involucración de isoenzimas en la biotransformación de un fármaco ha de estudiarse en profundidad para determinar las variaciones individuales en el perfil farmacocinético, predecir las posibles interacciones con otras sustancias y los efectos colaterales que puedan llevar a intoxicaciones. Además, las variaciones genéticas en el metabolismo de las drogas tienen importantes consecuencias conductuales que pueden alterar el riesgo de un potencial abuso y dependencia a la sustancia.

Aún así, la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda que la 2C-B se incluya en las Lista II, donde se encuentran sustancias con indicaciones médicas legitimadas y siendo accesibles con documentación oficial (International Narcotics Control Board, 2003)

HIPÓTESIS

Durante los últimos años, el desarrollo de NPS ha experimentado una gran expansión internacional. A pesar de que este hecho ha producido una alarma social, el conocimiento farmacológico sobre los efectos de estas sustancias es relativamente escaso. Algunos estudios han identificado un nuevo perfil de consumidor, conocido como e-psiconauta, que al formar parte de comunidades virtuales especializadas en drogas, posee un amplio conocimiento sobre las NPS (Davey y cols., 2012; Orsolini y cols., 2015). Sin embargo, el conocimiento que manejan sobre las NPS no deja de ser información fragmentada, compartida entre iguales en comunidades virtuales, existiendo un escaso número de estudios experimentales sobre los efectos farmacológicos de dichas sustancias.

Dado el actual panorama sobre el consumo de nuevas sustancias y la escasez de datos científicos disponibles hasta el momento, se plantearon las siguientes hipótesis para esta tesis.

1. La 2C-B es la NPS más consumida en usuarios de RCs en España. Las NPS se compran habitualmente en páginas web y se consumen en grupo, en contextos recreativos. Los usuarios emplean diferentes métodos de reducción de riesgo previos al consumo, como informarse de las dosis adecuadas para lograr determinados efectos, analizar las muestras y dosificarlas con balanzas de precisión.
2. La 2C-B produce unos efectos fisiológicos similares a la MDMA. Dependiendo de la dosis, sus efectos subjetivos son psicoestimulantes y alucinógenos.
3. La 2C-B presenta un perfil emocional similar al de las anfetaminas y la MDMA. Esto se manifiesta a través de la evocación de un estado de ánimo positivo, de la disminución de la capacidad para detectar expresiones de miedo, del aumento de la reactividad emocional ante estímulos positivos, así como del aumento en la frecuencia de palabras y la carga emocional del discurso libre.

OBJETIVOS

La presente investigación tuvo como objetivo aumentar el conocimiento acerca de los patrones de consumo y el perfil del usuario de NPS en España. Dado que la 2C-B es una de las NPS más extendida en este colectivo, esta investigación también se marcó el objetivo de profundizar en los efectos farmacológicos y emocionales de la sustancia, para su correcta clasificación farmacológica.

Por tanto, los objetivos específicos del estudio fueron:

1. Determinar las sustancias más utilizadas en una amplia muestra de usuarios de NPS y explorar el consumo de 2C-B. Conocer los patrones de consumo y estrategias de reducción de riesgos que emplean los usuarios de NPS en España.
2. Evaluar la farmacología de la 2C-B tras su administración a dosis única por vía oral en un contexto de estudio observacional-naturalístico.
3. Evaluar el perfil emocional de la 2C-B en referencia a los efectos sobre el estado de ánimo, el procesamiento emocional y la conducta.

MÉTODO Y RESULTADOS

Publicaciones originales

Consumption of new psychoactive substances in a Spanish sample of research chemical users.
Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 2013; 28(4): 332-340.

Consumption of new psychoactive substances in a Spanish sample of research chemical users

Déborá González^{1,2}, Mireia Ventura³, Fernando Caudevilla⁴, Marta Torrens^{1,2} and Magi Farre^{1,2*}

¹Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Unit and Drug Addiction Unit, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), INAD-Hospital del Mar, Parc de Salut MAR, Barcelona, Spain

²Departments of Pharmacology and Psychiatry, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Energy Control, Asociación Bienestar y Desarrollo, Barcelona, Spain

⁴Centro de Salud Puerta Bonita I, Area XI, Grupo de Intervención en Drogas de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Madrid, Spain

Objective To know the pattern of use of new psychoactive substances (NPSs) in a Spanish sample of research chemical (RC) users and to deepen the RC user profile and risk reduction strategies employed.

Methods This study is a cross-sectional survey by means of a specific questionnaire. Recruitment was carried out at music festivals, at non-governmental organizations (NGOs), and through announcements on an online forum. Two RC user profiles were defined, according to whether they search information through online forums.

Results A total of 230 users participated. The most frequent RCs were hallucinogenic phenethylamines (2C-B 80.0%, 2C-I 39.6%) and cathinones (methylone 40.1%, mephedrone 35.2%). The most frequent combination of RC with other illegal drugs was with cannabis (68.6%) and 2C-B with MDMA (28.3%). Subjects who are consulting drug forums (group 1) use more RC, obtain RC by Internet, and use more frequently risk prevention strategies. Regarding the risk-reduction strategies in this group, users sought information concerning RC before consuming them (100%), used precision scales to calculate dosage (72.3%), and analyzed the contents before consumption (68.8%).

Conclusions There is a specific RC user profile with extensive knowledge and consumption of substances, using different strategies to reduce risks associated to its consumption. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—research chemicals; 2C-B; consumption patterns; new psychoactive substances

INTRODUCTION

Until recently the appearance of new psychoactive substances (NPSs) on the market was sporadic. However, in the last years this tendency changed with the appearance of new products sold in an unregulated market and the possibility to obtain these substances from websites (Archer *et al.*, 2011). Some projects such as Psychonaut-ReDNet (DeLuca *et al.*, 2012) or the Early-Warning System of the European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (EWS-EMCDDA) have alerted about the presence of hundreds of NPSs. During 2010, a total of 41 NPSs were officially notified for the first time in the European Union via the EWS and 49 in 2011 (EMCDDA, 2012).

Although the use of NPS is still limited in most countries, there is an uncertain possibility that the use

of these substances could become as widespread as that of other illegal drugs. A good example is mephedrone, a cathinone derivative that was widely used among young people in the UK during 2009 and 2010. Many reasons have been suggested to explain the expansion of its use. These include dissatisfaction of the purity drugs such as MDMA, marketing strategies of the providers, online availability, low cost, versatility in administration, lack of legislation, the perception that it is less risky than other drugs, and the developments of the manufacturing, distribution, and communication of these substances (Winstock *et al.*, 2011; Measham *et al.*, 2010; Vardakou *et al.*, 2010; Van Hout and Brenan, 2012; Butler *et al.*, 2007; Cone, 2006; Schifano *et al.*, 2005, 2009). Moreover, according to the Advisory Council of Misuse of Drugs (ACMD), the highest peaks in searches on Google and in purchases of these substances on the Internet coincide chronologically with reports from the mass media about their abuse.

*Correspondence to: M. Farré, Human Pharmacology and Neuroscience Unit, IMIM, Doctor Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain. Tel: +34 933160490; Fax: +34933160479 E-mail: mfarre@imim.es

Thus, paradoxically, the media unintentionally provides free publicity for the suppliers (ACMD, 2010).

Actually, the term used to define these drugs is NPS, which includes other terms such as “Legal Highs,” “Spice drugs,” “Party Pills,” or “Research Chemicals” (Corazza *et al.*, 2012), but there is a relevant difference among them: the kind of information that is offered to the consumer about the product. The EMCDDA defines “Legal Highs” as an umbrella term for unregulated psychoactive substances or products claiming to contain them, which are specifically intended to mimic the effects of controlled drugs (EMCDDA, 2010). “Spice drugs” are sold in attractive packages as a mixture of herbs or plants whose precise composition and concentration are of unreliable nature (Fattore and Fratta, 2011; Logan *et al.*, 2012). The “Party pills” are sold as tablets or powders that are a mixture of substances of which the composition and concentration have been confirmed to be unreliable after subsequent analyses (Davies *et al.*, 2010; Baron *et al.*, 2011; Russell and Bogun, 2011; Ayres and Bond, 2012). In all cases, the information on the packages usually reports only the legal ingredients of the composition and not the unregulated psychoactive compounds it contains, such as synthetic cannabinoids in the case of Spice, or piperazines and cathinones in the case of party pills. Only what is called “Research Chemicals” is sold as powders containing a single active compound, which is identified on its label by its common pharmacological name and/or chemical name. It is important for RC users to know the drug that they are going to use, the dose, route of administration, or desirable and adverse effects.

Recently, the Psychonaut Web Mapping Project assessed a selection of drug-related Internet forums and virtual communities who share personal experiences, as well as documents, news, blogs, and all kinds of information about these new drugs through chats and private messages. The principal characteristics of these communities are the extensive knowledge they have about these drugs that is barely described in the scientific literature and the harm reduction strategies they employ to minimize the risk associated with the use of these substances (Davey *et al.*, 2012).

The main objective of this study was to know the patterns of use of NPS in a sample of RC users, to deepen the RC user profile and risk reduction strategies they employ.

METHODS

A preliminary interview was carried out with 12 users who had extensive experience with RC consumption, in order to drill: pattern of illegal drugs, RC use,

combination with other drugs, problems associated to RC use, and risk reduction strategies. The information that we obtained was used to design the response options of the final questionnaire. They had been previously contacted through the Eleusis Association (<http://asociacioneleusis.es>), a NGO dedicated to the study of altered states of consciousness. The 12 expert users received a financial compensation for their participation.

A definitive questionnaire, based on interview results, consisted of 16 questions with two to seven response options reflecting the variability in the results of the preliminary inquiry and 1 measuring scale to estimate the risk of experiencing any harm associated with RC use scored from 0 to 10. Also 13 boxes were arranged to allow participants to name the most consumed RC throughout their life and a blank space to fill in with the most used combinations with illegal drugs and among RCs. The final questionnaire was self-administered, so all participants completed it by themselves. It lasted about 20 min. Inclusion criteria were adult subjects (minimum 18 years old), legally residing in Spain, speaking Spanish as first language, and having used an RC at least once in their lives. None of these participants received any compensation for answering. This final questionnaire was used in printed format, contacting participants who attended music festivals during summer 2010 and 2011 (Boom Festival and Sol Festival). In this setting, we settled a base camp at Energy Control’s drug checking stand. Energy Control is an NGO dedicated to risk reduction in the context of entertainment and leisure activities (<http://energycontrol.org>). One of the authors (D. G. M.) contacted the Spanish people who visited the stand by curiosity or requiring some service. Participants were encouraged to talk to their friends about the study in order to increase participation. The Energy Control stand comprised an area where participants could complete the survey quietly. We also received printed questionnaires from RC users visiting the site that Energy Control has in Barcelona, where they could fill out paper versions.

We also used an electronic version of the survey to contact online forum users from Cannabiscafe (<http://cannabiscafe.net>), which is a specific drug forum in Spanish language. There, we set an advertisement explaining the study and inviting the users to contact the first author via e-mail to participate in the study. We sent an electronic version of the survey to the participant’s mail, and they returned the filled survey at the same mail.

This is a convenience sample that has been used in other similar studies to identify the frequency and patterns of use of new drugs of abuse (McCambridge *et al.*, 2005; González *et al.*, 2006; Winstock *et al.*,

2011). Given the knowledge provided by the Psychonaut Web Mapping Group in a recent paper (Davey *et al.*, 2012), which discusses that forum users form a solid and unique community, having technical and pharmacological knowledge, and using methods to reduce harm, we decided to divide our sample according to the use of Internet forums to search information about RC (group 1) or not using (group 2). The data were analyzed using the SPSS 12.0 statistics package. Results are presented as means, differences between means, and percentages. Differences between groups 1 and 2 were analyzed using a *t*-test in case of continuous variables and using a chi-square test for categorical variables (in some cases Fisher's test). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The study was approved by the Local Research Ethics Committee (CEIC-PSMAR).

RESULTS

Between August 2010 and June 2011, a total of 230 surveys were completed. They were recruited at trance music festivals (43.47%, Boom Festival and Sol Festival 2010), the NGO Energy Control (14.8%), and the specific online drug forum Cannabiscave (41.73%).

Demographic profile of research chemical users

Demographic data are shown in Table 1. A 98.3% of the sample was Spanish.

Pattern of illegal drugs use

The sample was experienced polydrug users. Table 2 shows "lifetime prevalence" and "last year use" of the most reported drugs of abuse (except RC).

Research chemical use

The beginning of the use of RC ranged from 1995 to 2011, with a progressive increase in 2006 (5.7%), 2007 (8.3%), 2008 (12.6%), 2009 (17.0%), and 2010 (22.2%). The main reasons for the use of RC were experimental or psychonautic (80.9%; group 1 = 86.6% vs group 2 = 75.4%; $p < 0.05$), recreational (78.3%; group

1 = 75.9% vs group 2 = 80.5%; $p = 0.39$), spiritual (28.3%; group 1 = 32.1% vs group 2 = 24.6%; $p = 0.2$), and therapeutic (22.2%; group 1 = 28.6% vs group 2 = 16.1%; $p < 0.05$). The consumption of RC is presented in Table 3. The average age at first use of RCs is 27 years (SD = 7.34; min 17, max 51). There is not a significant difference between groups regarding age at first use. The average of different RC use by complete sample is 3.6 (SD = 2.85, range 1–13). There are statistical differences regarding the number of different RC used by each group (group 1 mean = 4.6 vs group 2 mean = 2.6; $p < 0.001$). Only for 9.6% of the sample the use of RC is higher or equal to illegal drugs. Correlations between number of illegal drug uses and number of RC uses is low ($r = 0.34$). None of them mentioned having used "Spices" or "Party pills".

With respect to the settings of use, they were chosen according to the pharmacological profile of the substance. Cathinones, having stimulant and empathogenic effects (mephedrone and methylone; $n = 134$), were generally consumed in clubs and bars (34%), followed by private settings such as the intimacy of one's home (29.9%), and outdoor natural surroundings such as festivals, the countryside, or the beach (25.4%). On the other hand, hallucinogenic phenethylamines (2C-B, 2C-E, and 2C-I; $n = 203$) were usually taken at home (42%), followed by open-air settings (35.1%) and, to a lesser extent, closed spaces such as clubs and bars (20.13%). A small number of unusual settings included seminars for personal growth, museums, and theatres (2.6%). Of the subjects, 30.7% declared to have used hallucinogenic phenethylamines alone (2C-B, 2C-E, and 2C-I), and 21.3% used cathinones by themselves (methylone and mephedrone). Of the sample, 82.6% considered that in the future the use of RC could increase to a similar level as that of other illegal drugs, such as MDMA and cocaine. The reasons they reported were that RC provide a new and wider range of effects (48.7%) and have greater purity and quality than other illegal drugs (38.3%) and that there is a lack of legislation

Table 1. Demographic data and also shown are the *p*-values of the group comparison

	Sample ($n = 230$) %	Group 1 ($n = 112$) %	Group 2 ($n = 118$) %	<i>p</i>
Male	74.4	83.0	66.1	0.003
Age (years, range 18–57)	31.5	30.8	32.2	0.168
University studies	62.2	65.2	60.2	0.433
Single	85.2	48.7	51.3	0.869
White collars	69.1	53.6	62.7	0.160

Table 2. Drug use in the total sample and in groups 1 and 2 (excluding RC) and also shown are the *p*-values of the group comparison

Substance	Global sample (<i>n</i> = 230) %	Group 1 (<i>n</i> = 112) %	Group 2 (<i>n</i> = 118) %	<i>P</i>
Cannabis				
Lifetime prevalence	99.1	99.1	99.2	0.970
Last year use	90.0	89.3	90.7	0.725
MDMA				
Lifetime prevalence	96.1	95.5	96.6	0.674
Last year use	89.1	86.6	91.5	0.231
Cocaine				
Lifetime prevalence	90.9	91.1	90.7	0.918
Last year use	63.5	61.6	65.3	0.566
Psilocybin				
Lifetime prevalence	88.3	84.8	91.5	0.114
Last year use	47.4	44.6	50.0	0.416
LSD				
Lifetime prevalence	85.7	83.0	88.1	0.270
Last year use	49.6	45.3	53.4	0.234
Amphetamine				
Lifetime prevalence	85.2	84.7	85.6	0.742
Last year use	60.9	59.8	61.9	0.751
Ketamine				
Lifetime prevalence	66.5	64.3	68.6	0.484
Last year use	38.3	39.3	37.3	0.755
Opium				
Lifetime prevalence	57.4	58.9	55.9	0.646
Last year use	32.6	36.6	28.8	0.263
<i>Salvia divinorum</i>				
Lifetime prevalence	45.2	48.2	42.4	0.374
Last year use	9.1	10.7	7.6	0.417
Mescaline				
Lifetime prevalence	37.0	37.5	36.4	0.868
Last year use	13.5	13.4	13.6	0.971
Ayahuasca				
Lifetime prevalence	36.5	36.6	36.4	0.979
Last year use	20.9	23.2	18.6	0.394
GHB				
Lifetime prevalence	31.7	33.0	30.5	0.681
Last year use	10.4	13.4	7.6	0.153
Heroin				
Lifetime prevalence	30.9	48.7	51.3	0.462
Last year use	14.3	16.1	12.7	0.468

MDMA, methylenedioxymetamphetamine; LSD, lysergic acid diethylamide; GHB, gamma-hydroxybutyric acid.

Other drugs consumed by the total sample were DMT (28.2%), 5-MeO-DMT (19%), kratom (3.9%), popper (3.5%), *Argyria nervosa* (2.6%), *Peganum harmala* (2.2%), ibogaine (1.3%), ephedrine (0.9%), methamphetamine (0.9%), morphine (0.9%), nitrous oxide (0.9%), codeine (0.9%), *Datura stramonium* (0.4%), *Amanita muscaria* (0.4%), kanna (0.4%), methadone (0.4%), yopo (0.4%), methylphenidate (0.4%), and methylcglometrine (0.4%).

related to their use (23.9%). In addition, they indicated that RC are cheap (20.4%) and easily available in contrast to other illegal substances (13%).

Combined use with other drugs

Regarding the combinations of RC with other drugs, we found that 66.5% of the sample tended to mix RC with alcohol (23% always), 68.6% with cannabis (38.7% always), and 48.3% had combined RC with other kinds of illegal drugs. We did not find differences regarding combinations with other illegal drugs in whole sample; we only found significant differences between groups in the use of RC in combination

with alcohol (group 1 = 58.9% vs group 2 = 73.7%; $p < 0.05$). The most frequent combinations with other drugs can be seen in Table 4. Only 14.8% of the sample had simultaneously consumed various RC in the same session. Table 4 also shows the combinations between two or more RC. We found significant differences between groups in use of RC combinations, too (group 1 = 24.1% vs group 2 = 8.5%; $p < 0.001$).

Problems associated to RC use and risk reduction strategies

It was observed that the participants' perception of risk of suffering any kind of harm derived from the use of

Table 3. Lifetime prevalence of RC use in the total sample ($n=230$) and in groups 1 and 2 and also shown are the p -values of the group comparison

RC	Total sample ($n=230$) %	Group 1 ($n=112$) %	Group 2 ($n=118$) %	p
2C-B	80.0	84.8	75.4	0.075
Methylone	40.1	52.7	29.7	<0.001
2C-I	39.6	55.4	24.6	<0.001
Mephedrone	35.2	39.3	31.4	0.208
2C-E	25.7	37.5	14.4	<0.001
AMT	16.1	25.0	7.6	<0.001
4-AcO-DMT	13.5	16.1	9.3	0.123
2C-T-2	13.0	18.8	7.6	0.012
2C-D	10.9	15.2	6.8	0.041
DOC	10.9	11.6	10.2	0.726
4-HO-DIPT	7.0	11.6	0.8	0.001
5-MeO-DIPT	6.5	9.8	3.4	0.048
2C-T-7	5.2	8.9	0.8	0.004

2C-B, 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine; 2C-I, 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine; 2C-E, 2,5-dimethoxy-4-ethylphenethylamine; AMT, alpha-Methyltryptamine; 4-AcO-DMT, *O*-acetylpsilocin, psilocetin; 2C-T-2, 2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine; 2C-D, 2,5-dimethoxy-4-methylphenethylamine; DOC, 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine; 4-HO-DIPT, 4-hydroxy-di-isopropyl-tryptamine; 5-MeO-DIPT, 5-methoxy-diisopropyltryptamine; 2C-T-7, 2,5-dimethoxy-4-*n*-propylthiophenethylamine.

Other RCs consumed by the global sample are MDPV (3.9%), 2C-C (3.5%), butylone (3.5%), MXE (3.5%), 4-FA (3.5%), MDAI (3%), desoxypradol (3%), 4-AcO-DIPT (2.6%), 4-HO-MET (2.6%), JWH-018 (2.2%), DOI (2.2%), 4-MEC (2.2%), DPT (1.7%), 5-MeO-MIPT (1.7%), 5-MeO-DALT (1.7%), Proscaline (1.7%), 6-APB (1.7%), 4-AcO-MIPT (1.3%), 5-APB (1.3%), 2C-B-Fly (1.3%), 4-HO-MIPT (0.9%), DOM (0.9%), 4-MTA (0.9%), JWH-073 (0.9%), HOT-7 (0.9%), JWH-122 (0.4%), mCPP (0.4%), MBDB (0.4%), 2-DPMP (0.4%), DIPT (0.4%), 25NOMBc (0.4%), MET (0.4%), and 4-EMC (0.4%).

RC was medium (mean = 4.54; SD = 2.18; range scale from 0–10). Table 5 shows the risk reduction strategies employed by users. There were considerable differences regarding the risk reduction strategies employed between both groups depending on the user profile; however, we can say that the overall sample (88.7%) seeks information on the RC before consuming it. Subjects in group 1 obtain RC more frequently from internet, use more information resources, analyses the substance, and use more precise methods of dosing.

Despite these measures, 2.6% of the sample had experienced a health-related problem such as overdose, prolonged undesired effects, or psychotic breakdown; 2.1% had a legal problem; and 3% had experienced issues related to personal relationships. The uncontrollable desire to consume an RC had been experienced by 6.5% of the sample despite the fact that they had planned not to do so (methylone 4% and mephedrone 2.2%). Of the sample, 14.8% would never take an RC again, 2C-I being the least desired substance (3.5%), followed by DOC and mephedrone (both 1.7%). However, 93.3% had not experienced any kind of health issue.

DISCUSSION

This is the first study evaluating the exclusive characteristics of RC user profile and their risk reduction strategies employed in a large sample.

Results show that our sample is socially integrated, with an unemployment rate below the one described in Spain for people aged between 25 and 54 years old (Instituto Nacional de Estadística, 2011). They also have a higher educational level, almost double the level of the general population in 2009 (Instituto Nacional de Estadística, 2010).

Consumption of illegal drugs is similar to the one of a study on drug use patterns in populations attending underground raves in Spain (Fernández-Calderón *et al.*, 2011). In our sample, it was particularly high, probably due to including older subjects (mean age 30 years old) and with more experience in drugs. Nevertheless, although in our sample heroin consumption had occurred at some point in the population's lifetime (30.9%) or last year (14.3%), it should be pointed out that none of the participants were undergoing substance abuse treatment at the time of the survey.

Regarding RC use, most of the substances that had been described in other studies (Schifano *et al.*, 2006; Sanders *et al.*, 2008; Bruno *et al.*, 2012) were present in our sample, in addition to other new compounds. Hallucinogenic phenylethylamines and cathinones were the most commonly used RC. The proportion of 2C-B users (80%) is twice that of the methylone users (40.1%), with methylone being the second most used RC in the sample. This result could reflect the wide expansion of 2C-B in Spain. The average age to begin RC use is 27 years, which could indicate a later use of

Table 4. Proportion of the global sample that combines RCs with other illegal drugs or various RCs in the same session and in groups 1 and 2 and also shown are the *p*-values of the comparison

RC and illegal drugs combinations	Global sample (<i>n</i> = 230) %	Group 1 (<i>n</i> = 112) %	Group 2 (<i>n</i> = 118) %	<i>p</i>
2C-B + MDMA	28.3	14.3	34.4	<0.001
2C-B + amphetamine	7.4	5.4	9.3	0.251
2C-B + LSD	5.7	2.7	8.5	0.057
2C-I + MDMA	4.8	6.3	3.4	0.310
2C-B + ketamine	3.9	1.8	5.9	0.660 ^a
RC combinations				
Methylone + mephedrone	3.9	5.4	1.7	0.162 ^a
Methylone + 2C-I	2.6	5.4	0.0	0.012 ^a
Methylone + 2C-B	2.6	4.5	0.8	0.085 ^a

2C-B, 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine; MDMA, methylenedioxymetamphetamine; 2C-I, 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine; DOC, 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine.

Other combinations of illegal drugs and RCs consumed by the sample are methylone + amphetamine (2.2%), 2C-E + MDMA (1.8%), 2C-D + MDMA (1.3%), methylone + MDMA (1.3%), mephedrone + amphetamine (1.3%), 2C-I + amphetamine (1.3%), 2-CI + LSD (1.3%), 2C-B + GHB (1.3%), 2C-B + psilocybin (0.9%), 4-MEC + MDMA (0.9%), methylone + ketamine (0.9%), 2C-E + LSD (0.9%), 2C-E + amphetamine (0.9%), AMT + amphetamine (0.9%), 4-AcO-DMT + MDMA (0.9%), 2-CT-7 + MDMA (0.9%), mephedrone + cocaine (0.9%), JWH-018 + N₂O (0.9%), 2C-B + popper (0.4%), 2C-I + ketamine (0.4%), 2C-I + cocaine (0.4%), 2C-E + cocaine (0.4%), butylone + MDMA (0.4%), 4-EMC + MDMA (0.4%), 4-FMA + MDMA (0.4%), 2C-T-2 + MDMA (0.4%), 5-MeO-DIPT + MDMA (0.4%), AMT + cocaine (0.4%), AMT + ketamine (0.4%), AMT + psilocybin (0.4%), AMT + opium (0.4%), 2C-B + opium (0.4%), 2C-E + psilocybin (0.4%), mephedrone + LSD (0.4%), MXE + ketamine (0.4%), MXE + amphetamine (0.4%), 4-AcO-DMT + amphetamine (0.4%), DOC + amphetamine (0.4%), 4-FA + GHB (0.4%), mephedrone + ketamine + cocaine (0.4%), and 2C-B + LSD + heroine (0.4%).

Other combinations of RCs consumed by the sample are methylone + 2C-E (1.3%), 2C-I + 2C-B (1.3%), 4-AcO-DMT + 4-AcO-DIPT (1.3%), 2C-B + DOC (1.3%), mephedrone + 2C-B (0.9%), mephedrone + 2C-E (0.9%), 2C-B + 2C-D (0.9%), mephedrone + methylone + 2C-I (0.9%), methylone + MDAI (0.4%), methylone + 5-MeO-DIPT (0.4%), methylone + AMT (0.4%), methylone + 4-FA (0.4%), methylone + butylone (0.4%), butylone + 2C-E (0.4%), 2C-E + 4-AcO-DMT (0.4%), 2C-I + 4-AcO-DMT (0.4%), 2C-I + 5-MeO-DIPT (0.4%), 2C-I + 4-AcO-DIPT (0.4%), 4-AcO-DIPT + AMT (0.4%), AMT + DIPT (0.4%), 4-HO-MET + mephedrone (0.4%), 2-CT-2 + 2-CT-7 (0.4%), 5-MeO-DALT + 2C-C (0.4%), MDAI + 5-APB (0.4%), methylone + 5-APB + 6-APB (0.4%), and methylone + 4-MEC + 4FMA (0.4%).

^aFisher's test.

these substances in relation to other legal or illegal drugs (mean age in Spain ranges from 16 to 22 years), except for hypnotosedatives (mean age 34.5 years) (PNSD, 2011). There are significant differences regarding number of different RC used by each group (4.6 vs 2.6). These differences are also reflected in the percentage of users who have consumed each RC shown in Table 3.

The combination of new substances with other drugs has barely been described in the literature, and there is little data about mixing mephedrone or 2C-B with other substances (Lea *et al.*, 2011; Van Hout and Brenan, 2012; Caudevilla-Galligo *et al.*, 2012). In our sample, however, the prevalence of these kinds of combinations was quite high, with alcohol (65.5%) and cannabis (68.6%) being the substances that were most used, followed by the combination of 2C-B and MDMA (28.3%). Regarding the mixture of two or more RC, methylone was the substance most often used. This could be due to the similarity of its subjective effects to those of MDMA, which has been reported as being the most consumed substance in combination with other drugs (Groves *et al.*, 2009).

Risk-reduction strategies employed by users have barely been described in the literature (Ramsey *et al.*,

2010; Winstock *et al.*, 2010b), and with the exception of our study, they have never been evaluated in RC users. We observed that the perception of experiencing any kind of harm was medium (mean = 4.5 (SD = 5.2); max = 10, min = 0), so it is probable that risk reduction strategies employed by the whole sample could directly influence the fact that most people (97.4%) had never suffered any kind of health problem related to RC use.

With respect to the RC user profiles, we did not observe the profile described by Bruno *et al.* (2012), who distinguished between users of stimulants and of hallucinogenic substances. In our sample we found a poly-consumption pattern for all types of substances. Looking at the groups profiles, we found that users in group 2 have less experience in RC use (2.6 vs 4.6); they usually acquire the RC through close friends, and those friends are an important information source for them. Also, they take doses that have been calibrated by others or dosage by sight. Group 1 has more psychonautic and therapeutic motivations to RC use and seeking information on specialist websites, books, and NGOs dedicated to risk reduction. They take an active role in buying RC through the Internet, analyzing drugs, and calibrating doses using safe methods

Table 5. Risk-reduction strategies used by subjects in the total sample and in groups 1 and 2 and also shown are the *p*-values of the comparison

Risk-reduction strategies	Global sample (<i>n</i> = 230) %	Group 1 (<i>n</i> = 112) %	Group 2 (<i>n</i> = 118) %	<i>p</i>
Source of acquisition				
Close friends	79.6	45.4	54.6	0.046
Internet	42.6	74.5	25.5	<0.001
Drug dealers	10.4	7.1	13.6	0.112
Other ^a	2.2	1.1	2.9	0.051
Sources of information				
Forums	77.8	100.0	0.0	<0.001
Internet (specialized Web pages)	48.7	93.7	59.3	<0.001
Books	33.5	46.4	21.2	<0.001
NGOs	26.1	38.4	14.4	<0.001
Friends	22.6	11.6	33.1	<0.001
Health professionals	6.5	7.1	5.9	0.710
Scientific articles	2.2	3.6	0.0	0.055 ^b
Communication media	0.9	0.0	1.7	0.492 ^b
Substance analysis				
Usually analyzed substance	49.1	68.8	30.5	<0.001
Methods of dosing				
Precision scale	52.6	72.3	33.9	<0.001
Dosage by other people	36.5	22.3	50.0	<0.001
By sight	23.5	13.4	33.1	<0.001
Diluted in water	11.3	17.9	5.1	0.002
Other ^c	3.9	4.5	3.4	0.743 ^b

^aThe category "Other" includes purchases from Head Shops (0.9%) and chemist or self-production (1.2%).

^bFisher's test.

^cThe category "Other" includes breaking up pills and increasing dosage according to effects (2.2%), prior testing of dosage thresholds according to erowid.org (0.9%), using the substances in powdered form (0.4%), and impregnation with drying agents (0.4%).

such as diluting drugs in water or calibrating with a precision scale. As [Davey et al. \(2012\)](#) have suggested, group 1 can be considered e-psychonauts who have extensive experience with these kinds of drugs and belong to an online users' community where all kinds of information related to the use of RC is shared. According to the EMCDDA's definition of the term "psychonaut", they have a particular interest in exploring altered states of consciousness through experimenting with hallucinogens and other psychoactive drugs (EMCDDA, 2004). Members from virtual communities, like some group 1 members, have an extensive education to avoid taking the risks that uneducated individuals take with drug use and have a raised concern about unknown and potentially harmful products being sold without warning ([Davey et al., 2012](#)). The fact of knowing exactly what a product contains is what makes the users of RC not use other NPS products. Therefore, this profile differs considerably from that of users of other NPS products, such as "Party pills" or "Spice drugs," who are unaware of the exact composition of the products and, as a result, do not know the effects and dose-response that can be expected. However, we found that group 1 self-administered combinations of RC, a practice on which very little information is found on the Internet sites and forums. Consequently, they were fully aware that,

taking certain combinations, they were experimenting as "laboratory guinea pigs."

These different profiles are consistent respectively with users of group 1 described by [Zukiewicz-Sobczak et al. \(2012\)](#), where experimenters were interested in the effects of various psychoactive substances out of curiosity, and group 3 of this study was composed of recreational users who use drugs occasionally as just another attraction for the weekend. Group 1 in our study also is similar to the subgroup described by [Sanders et al. \(2008\)](#) in which the members had extensive experience in RC consumption; they knew exactly what they were taking, routes of administration, and expected effects.

Our results show that 77.8% of the sample consulted information prior to taking an RC, with principal motivations of use being experimental or psychonautic, and that the main reason to believe that the use of these substances could become more extensive was based on the diversity of new effects they produce. We should, therefore, take into account that information available on forums and Internet, such as trip reports, and the users' own preferences could play a key role in promoting the expansion and popularity of one particular substance, at least in the users that actively search for new substances (group 1). Only 10.4% of the sample accessed RC via unknown dealers.

However, analysis of pills bought as MDMA in the black market during 2011 in Spain revealed 2C-B, 2C-I, and mephedrone being their active components (Energy control, 2011). It is therefore possible that a considerable number of individuals have used RC without knowing. In Spain, 2C-B, 2C-I, and mephedrone are some of the few RC that are currently banned (MSC, 2002b; MSC, 2002a; MSC, 2011). Previous work has reported the presence of mephedrone in pills sold as MDMA in The Netherlands and Ireland. This is because when mephedrone was banned, the stock had to be introduced in the black market (Brunt *et al.*, 2011; Van Hout and Brennan, 2012). This, along with the work of Winstock *et al.* (2010a, 2010b) after mephedrone was made illegal, questions whether the legislative control of these substances affects their availability and use and manifests potential collateral implications such as an increase of health risks, as users do not know what they are buying.

The principal limitations are the small sample size that could not reflect the general population and that the sample was self-determined. However, convenience samples have been used in other similar studies to identify the frequency and patterns of use of new drugs of abuse (McCambridge *et al.*, 2005; González *et al.*, 2006; Winstock *et al.*, 2011). In addition, the questionnaire had a set number of boxes to indicate the RC they had consumed during the user's lifetime. As a consequence, by restricting the number of RC to a maximum of 13, there was a possible ceiling effect with respect to the quantity and variability of RC consumed by the sample. It is quite possible that more RC had been taken. Similarly, there might have been a lack of accuracy at the time of remembering all the combinations with other substances consumed throughout their lifetime, and there could be a tendency in more experienced users to remember only the most exceptional combinations.

In conclusion, there is an RC user profile that differs from other NPS user profiles. Specifically, those RC users who are forum members use more information sources, and they know where to buy and employ strategies to reduce the risks associated with consumption, reflecting the extensive knowledge about drugs they have.

This study provides insight into the characteristics of RC consumers and illustrates the relevance of forums when providing information on new substances and on strategies to reduce the risks associated with drug use. Future studies should confirm whether the characteristics of this sample can be generalized to other consumer groups. In addition, there is an urgent need for taking the use of these new substances to

the laboratory in order to assess the real risks that they could present on consumers' health.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have declared that there is no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported in part by grants from Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2009I047), Instituto Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria, ISCIII-FIS-FEDER PI11/01961, and Red de Trastornos Adictivos, RD06/001/0026) and Generalitat de Catalunya (AGAUR 2009 SGR 718).

We thank participants for their collaboration.

REFERENCES

- ACMD, 2010. Report on the consideration of the cathinones. Advisory Council on the Misuse of Drugs.
- Archer RP, Treble R, Williams K. 2011. Reference materials for new psychoactive substances. *Drug Test Anal* **3**: 505–514.
- Ayres TC, Bond JW. 2012. A chemical analysis examining the pharmacology of novel psychoactive substances freely available over the Internet and their impact on public (ill)health. Legal highs or illegal highs? *BMJ Open* **2**: e000977.
- Baron M, Elie M, Elie L. 2011. An analysis of legal highs: do they contain what it says on the tin? *Drug Test Anal* **3**: 576–581.
- Bruno R, Matthews AJ, Dunn M, *et al.* 2012. Emerging psychoactive substance use among regular ecstasy users in Australia. *Drug Alcohol Depend* **124**: 19–25.
- Brunt TM, Poortman A, Niesink RJ, van den Brink W. 2011. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol* **25**: 1543–1547.
- Butler SF, Venuti SW, Benoit C, Beaulaurier RL, Houle B, Katz N. 2007. Internet surveillance: content analysis and monitoring of product-specific internet prescription opioid abuse-related postings. *Clin J Pain* **23**: 619–628.
- Caudevilla-Galligo F, Riba J, Ventura M, *et al.* 2012. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *J Psychopharmacol* **26**: 1026–1035.
- Cone EJ. Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: evolving pseudoscience on the Internet. 2006. *Drug Alcohol Depend* **83**: 31–39.
- Corazza O, Demetrovics Z, van den Brink W, Schifano F. 2012. 'Legal Highs' an inappropriate term for 'Novel Psychoactive Drugs' in drug prevention and scientific debate. *Int J Drug Policy* **24**: 82–83.
- Davey Z, Schifano F, Corazza O, Deluca P. 2012. Psychonaut Web Mapping Group. e-Psychonauts: conducting research in online drug forum communities. *J Ment Health* **21**: 386–394.
- Davies S, Wood DM, Smith G, *et al.* 2010. Purchasing 'legal highs' on the Internet—is there consistency in what you get? *QJM* **103**: 489–493.
- Deluca P, Davey Z, Corazza O, *et al.* 2012. Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **39**: 221–226.
- EMCDDA. 2004. Report on risk assessment of 2C-I, 2C-T-2 and 2C-T-7 in the framework of the Joint Action on New Synthetic Drugs and Drug Addiction. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- EMCDDA. 2010. Annual report on the state of the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drug Addiction.

- EMCDDA, 2012. Annual report on the state of the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction.
- Energy control, 2011. Análisis de sustancias. Tablas de pastillas. Retrieved June 2, 2012, from: <http://energycontrol.org/analisis-de-sustancias/resultados/tablas-de-pastillas.html>.
- Fattore L, Fratta W. 2011. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* **5**: 60.
- Fernández-Calderón F, Lozano OM, Vidal C, et al. 2011. Polysubstance use pattern in underground rave attenders: a cluster analysis. *J Drug Educ* **41**: 183–202.
- González D, Riba J, Bouso JC, Gómez-Jarabo G, Barbanoj MJ. 2006. Pattern of use and subjective effects of Salvia divinorum among recreational users. *Drug Alcohol Depend* **85**: 157–162.
- Grov C, Kelly BC, Parsons JT. 2009. Polydrug use among club-going young adults recruited through time-space sampling. *Subst Use Misuse* **44**: 848–864.
- Instituto Nacional de Estadística. 2010. Indicadores sociales. Retrieved 2 Junio, 2012 from: http://www.ine.es/buscar/searchResults.do?searchType=DEF_SEARCH&tipoDocumento=&searchString=nivel+educativo+poblaci%F3n&SearchButton=Buscar.
- Instituto Nacional de Estadística. 2011. Encuesta sobre población activa. Retrieved 2 Junio, 2012 from: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?per=03&type=db&divi=EPA&idtab=11&L=0>.
- Lea T, Reynolds R, De Wit J. 2011. Mephedrone use among same-sex attracted young people in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Rev* **30**: 438–440.
- Logan BK, Reinhold LE, Xu A, Diamond FX. 2012. Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends in the United States. *J Forensic Sci* **57**: 1168–1180.
- McCambridge J, Mitcheson L, Winstock A, Hunt N. 2005. Five-year trends in patterns of drug use among people who use stimulants in dance contexts in the United Kingdom. *Addiction* **100**: 1140–1149.
- Measham F, Moore K, Newcombe R, Welch Z. 2010. Tweaking, bombing, dabbing, and stockpiling: the emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs Alcohol Today* **10**: 14–21.
- MSC. 2002a. Orden SCO/2359/2004, de 2 de julio. BOE 171, 16 de julio del 2003. Retrieved June 2, 2012, from: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/07/16/pdfs/A25980-25981.pdf>.
- MSC. 2002b. Orden SCO/469/2002, de 19 de febrero. BOE 56, 6 Marzo del 2002. Retrieved June 2, 2012, from: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/03/06/pdfs/A09119-09121.pdf>.
- MSC. 2011. Orden SPI/201/2011 de 3 de febrero, BOE 34, 9 Febrero del 11. Retrieved June 2, 2012, from: http://boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2011-2490.
- PNSD. 2011. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España. EDADES 2011–2012. Retrieved April 8, 2013, from: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf>
- Ramsey J, Dargan PI, Smyllie M, et al. 2010. Buying ‘legal’ recreational drugs does not mean that you are not breaking the law. *QJM* **103**: 777–783.
- Russell MJ, Bogun B. 2011. New “party pill” components in New Zealand: the synthesis and analysis of some β -ketone analogues of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) including β k-DMBDB (β -ketone-N,N-dimethyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine). *Forensic Sci Int* **210**: 174–181.
- Sanders B, Lankenau SE, Bloom JJ, Hathazi D. 2008. “Research chemicals”: tryptamine and phenethylamine use among high-risk youth. *Subst Use Misuse* **43**: 389–402.
- Schifano F, Deluca P, Agosti L, et al. 2005. New trends in the cyber and street market of recreational drugs? The case of 2C-T-7 (‘Blue Mystic’). *J Psychopharmacol* **19**: 675–679.
- Schifano F, Deluca P, Baldacchino A, et al. 2006. Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **30**: 640–646.
- Schifano F, Corazza O, Deluca P, et al. 2009. Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on Spice products. *Int J Culture and Mental Health* **2**: 137–144.
- Van Hout MC, Brennan R. 2012. Curiosity killed M-Cat: a post-legislative study on mephedrone use in Ireland. *Drugs: Educ Prev Policy* **19**: 156–162.
- Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. 2010. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* **197**: 157–162.
- Winstock A, Mitcheson L, Marsden J. 2010a. Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet* **376**: 1537.
- Winstock AR, Marsden J, Mitcheson L. 2010b. What should be done about mephedrone? *BMJ* **23**: 340.
- Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F. 2011. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction* **106**: 154–161.
- Zukiewicz-Sobczak W, Zwoliński J, Chmielewska-Badora J, et al. 2012. Analysis of psychoactive and intoxicating substances in legal highs. *Ann Agric Environ Med* **19**: 309–314.

Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotions.
Biomedical Research International 2015; 2015:643878

Research Article

Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotions

Débora González,^{1,2} Marta Torrens,^{1,2,3} and Magí Farré^{1,2,4}

¹Department of Pharmacology and Department of Psychiatry, Universitat Autònoma de Barcelona, Doctor Aiguader 80, 08003 Barcelona, Spain

²Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Doctor Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain

³Institute of Neuropsychiatry and Addictions (INAD), Parc de Salut Mar, Paseo Marítim 25, 08003 Barcelona, Spain

⁴Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-HUGTP-IGTP, Carretera de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Spain

Correspondence should be addressed to Magí Farré; mfarre@imim.es

Received 7 August 2015; Accepted 27 September 2015

Academic Editor: Giovanni Martinotti

Copyright © 2015 Débora González et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. 2C-B (Nexus) is one of the most widespread novel psychoactive substances. There is limited information about its pharmacological properties, and few studies in humans concern its acute and chronic effects. 2C-B has been classified as a stimulant, hallucinogen, entactogen, and/or empathogen. **Objectives.** To evaluate the emotional, subjective, and cardiovascular effects of 2C-B. **Methods.** Twenty healthy recreational 2C-B users (12 women) self-administered a 20 mg dose of 2C-B. Evaluations included emotional (IAPS, FERT, and speech), subjective (visual analog scales, ARCI, VESSPA, HRS, and POMS questionnaires), and cardiovascular effects (blood pressure and heart rate). **Results.** Positive subjective effects predominated with a reduction of anger under the influence of 2C-B. It did, however, increase reactivity to negative emotional stimuli and decrease the ability to recognize expressions of happiness. Augmented emotionality in speech could be appreciated by others. 2C-B induced euphoria and well-being, changes in perceptions, and slight hallucinogenic states. Mild sympathetic actions were observed. **Conclusions.** The specific profile that 2C-B exerts on emotions suggests its classification as an entactogen with psychedelic properties.

1. Introduction

Alexander Shulgin synthesized 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B, Nexus, Figure 1), a phenylethylamine with hallucinogenic effects, in 1974 [1]. Nowadays, 2C-B is one of the most widespread novel psychoactive substances (NPS) in Europe [2] and Australia [3]. It is, moreover, commonly employed in combination with other illegal drugs, particularly MDMA [4], and is considered to be favorite on the global drug market [5]. In addition, 2C-B is among the chemical compounds most often found as an adulterant when analyzing MDMA tablets [6, 7] which signifies that many individuals have consumed it unknowingly.

2C-B is classified as a Schedule II Drug under the Convention on Psychotropic Substances [8] and has a growing presence on the illegal market; nevertheless, the scientific literature concerning its properties is scarce. There are a number of preclinical studies that demonstrate its action. 2C-B has been reported to increase dopamine and decrease

dihydroxyphenylacetic acid concentrations in the nucleus accumbens. It has a biphasic action on locomotion, showing inhibition at low doses and excitatory effects at higher ones [9]. In a similar manner to MDMA, it is an inhibitor of the serotonin transporter and, to a lesser extent, acts on the norepinephrine and dopamine transporters [10–12]. Whilst 2C-B modifies visual perception, it has been reported to have limited efficacy as a 5-HT_{2A} receptor partial agonist, the usual mechanism of hallucinogenic phenylethylamines [13–15]. The other research, however, has suggested that it acts as a 5-HT_{2A} receptor antagonist [15] and a partial agonist of 5-HT_{2C} receptors [11, 15]. It is of interest that some other 2C-derivatives, such as 2C-B-FLY and 25B-NBOMe, have been recently introduced on the drug market and present strong hallucinogenic properties. Like MDMA and 2C-B, 2C-B-FLY and related benzofuran compounds inhibit noradrenaline and serotonin uptake more than dopamine uptake; in addition, they are partial 5-HT_{2A} and 5-HT_{2b} receptor agonists. These compounds have intense hallucinogenic properties and

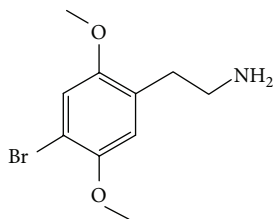


FIGURE 1: Chemical structure of 2C-B.

present a risk for vasoconstriction, and some fatalities have been reported [12]. 25B-NBOMe is a very potent 5-HT-2A receptor agonist, with high 5-HT-2A/5-HT_{1A} selectivity, and shows affinity for adrenergic alpha-1 receptors. It produces intense hallucinogenic effects at very low doses (100–200 micrograms) and can induce severe intoxication and fatalities [16]. 2C-B is metabolized by the monoamine oxidases A and B and the cytochrome P450 [17, 18].

Prevalence of 2C-B consumption in a recent sample of Australian NPS users was 8% [3] whilst in a sample of 230 Spanish research chemicals users it was the most frequent drug employed during their lifetime. A number of participants obtained the substance from the internet. It was usually taken at home, followed by open-air settings and, to a lesser extent, in closed spaces such as clubs. The main reasons for its use were experimental or psychonautic, recreational, spiritual, and, in some subjects, therapeutic [4]. In general, the substance is marketed as tablets and taken by the oral route. An average dose is considered to be 20 mg with 8–10 mg producing mild effects [4, 19]. The patterns of use are similar to other NPS including 2C-derivatives [16, 20, 21].

Studies concerning its subjective effects [4, 19] suggest a profile similar to ayahuasca and *Salvia divinorum* with respect to perception and comparable to MDMA regarding emotional, cognitive, and volitional components. In addition, 2C-B appears to have a higher rating than amphetamine on the scales of pleasure, sociability, and sedation and a lower one than MDMA with respect to psychosomatic anxiety. The possibility of 2C-B to stimulate sensuality and sexuality has been suggested [22]. To date, no fatalities due to overdose have been attributed, and only one case of psychosis [23] and one of cerebral vasculopathy have been described [24], both of which developed 48 hours after ingestion. Nevertheless, in neither of the cases was the presence and/or exclusivity of 2C-B confirmed in the biological samples. In spite of the low rate of accidents related to this substance there exist data advising of intersubject variations regarding susceptibility to 2C-B toxicity [25]. Descriptions of severe medical and psychiatric reactions after the use of substances with similar profiles suggest precaution in its use [16, 26].

In general, the development of controlled clinical studies with illegal psychoactive drugs is hindered by legal considerations including the problems of lawfully obtaining the drugs. For some time, however, there has been a resurgence of interest in the possible therapeutic uses of illegal substances [27–30]. An example of this is MDMA which has been studied in the treatment of posttraumatic stress disorder [31–34]. It appears that the pharmacological action of MDMA

deactivates the amygdala during the reliving of traumatic experiences and, through the repetition of this action the emotional activation of these memories can be extinguished [35]. Given its similarities with MDMA it has been suggested that 2C-B could be used in a similar manner to resolve emotional conflict [36, 37].

Present knowledge regarding the pharmacology of 2C-B is insufficient to clearly permit its definitive categorization as a stimulant, hallucinogen, or entactogen (i.e., “to produce a touching within” and introspection) [38], although there are references to its empathogenic quality (i.e., the ability to feel and share another person’s emotions) in the literature [15]. The principal objective of this study was to explore the emotional effects of 2C-B in order to establish its correct classification.

2. Materials and Methods

2.1. Participants. The protocol was approved by the Local Research Ethics Committee (CEIC-Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain) and the study conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Volunteers were recruited through the Association for the Study of States of Consciousness (PHI). They signed an informed consent and were financially compensated for their participation.

Inclusion criteria were acknowledged previous use of 2C-B and did not consume any type of psychoactive substance during the 48 hours prior to the study. Exclusion criteria were a history of any serious medical or psychopathological condition including history of drug dependence (except for tobacco) or previous psychiatric comorbidities, previous adverse reactions to 2C-B, and taking chronic medication.

2.2. Procedure. The sessions took place at the home of a member of the PHI Association. Baseline evaluation was performed from 10.00 to 12.00 after which the participants had light breakfast; two hours later (approximately 14.00) 2C-B was self-administered. A dosage of 20 mg was employed as the same amount had been previously consumed by the participants without any adverse effects. Gas chromatography analysis was carried out by Energy Control, a harm reduction nongovernmental organization (<http://www.energycontrol.org/>), and showed the 2C-B to have 95% purity. Urine samples were collected for drug testing before the session (amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cocaine, methamphetamine, morphine, methadone, phencyclidine, marijuana, and MDMA) (Instant-View, Multipanel 10 Test Drug Screen Alfa Scientific Designs Inc., Poway, CA, USA).

Measurements were carried out at baseline (prior to 2C-B self-administration) between 1.5–3 h (peak effects) and 6 h after dose. During this time range the following were performed (always in the same order): measurement of vital signs; saliva collection; International Affective Picture System (IAPS) test; Face Emotion Recognition Task (FERT); speech evaluation; and subjective effects questionnaires (POMS, visual analog scales, ARCI, VESSPA, and HRS). In order to avoid adaptation in the IAPS and FERT, two distinct sets, calibrated according to the normative data and counterbalanced for each condition, were constructed. This was also

applied in the FERT changing the established order of slide presentation.

2.3. Neuropsychological Testing. The following neuropsychological tests were performed at baseline and at peak effects (1.5 h).

The IAPS consists of a set of standardized emotional stimuli. It was designed by Lang et al. [39] for experimental research into emotions and attention. For the purposes of this study 120 stimuli were classified into two different sets (60 in each) divided equally into the following categories: positive, negative, and neutral. The creation of both sets was based on standards from the Spanish version published by Moltó et al. [40] and Vila et al. [41]. Each stimulus was applied for 2 seconds and an evaluation allocated from 0 to 9 for “valence” and “arousal.” The former indicated the degree of pleasure, happiness, and well-being that the participants experienced when they observed the image; the latter referred to the arousal or excitement it produced.

The FERT is created by Ekman and Friesen [42]. Six basic emotions are portrayed in a series of monochromatic photographs (ten per emotion). The photographs are shown to the participants; during each series the expression of the emotion is gradually intensified by 10% from 0% (neutral) to 100% (standard). For this study four actors were employed (2 men and 2 women) to express the following emotions: happiness, sadness, anger, disgust, and fear. Each image was presented for the duration of one second.

Finally, a task to evaluate free speech was performed. The volunteers were asked to talk for three minutes about a specific theme (family or friends) which was counterbalanced for each study phase (baseline and peak effects). Prior to carrying out the task the participants were required to reflect for five minutes on their theme. They spoke individually in separate rooms in the presence of the first author (Débora González) who, employing nonverbal communication, actively listened without interfering at any time in the monologue. The speeches were recorded with a Zoom H4n device. Later, a group of five judges specialized in psychology and blinded to the experimental conditions evaluated the following dimensions on a scale from 0 to 7: “coherence” (understood as congruence, possessing a logical structure without contradictions); “emotionality” (referring to the emotions that the speech awakens in third parties); “depth” (regarding how the speaker delves into the theme as opposed to superficiality); and “focus” (that is to say, the content of the speech is centered on the theme and not dispersed). Similar categories have been employed to evaluate speech under the effects of MDMA and amphetamine [43]. Verbal fluency was calculated as an additional variable by measuring the number of syllables employed in free and spontaneous speech without taking into account the forced speech produced to finish the three minutes of the task. Explicit declarations and questions such as “I don’t know what to say anymore” and “How much time is left?” plus pauses of longer than 5 seconds were considered to be examples of forced speech. The aim of this task was to establish whether 2C-B could modify verbal behavior in such a way that it could be appreciated by a professional within the context of clinical psychotherapy.

2.4. Questionnaires regarding Subjective Effects. A large number of visual analogue scales (VAS) and questionnaires (ARCI and VESSPA) to evaluate subjective effects were completed at base line, peak effects, and 6 h (summary of the 0–6 h effects). The POMS questionnaire was applied at baseline and peak effects, and the HRS questionnaire was completed only at 6 h after dose (summary of the 0–6 h effects).

VAS (100 millimeters (mm)) labeled with different adjectives marked at opposite ends with “not at all” and “extremely” were used [44, 45]. Subjects were asked to rate effects of intensity, high, good effects, bad effects, liking, changes in distances, changes in colors, changes in shapes, changes in lights, hallucinations-seeing of lights or spots, hallucinations-seeing animals, things, insects, or people, changes in hearing, hallucinations-hearing sounds or voices, drowsiness, dizziness, confusion, fear, depression, or sadness, different or changed unreal body feeling, unreal body feeling, different surroundings, and unreal surroundings.

The Addiction Research Center Inventory (ARCI) was developed by Haertzen et al. [46] and the Spanish version later validated by Lamas et al. [47]. It consists of five scales: (i) “morphine-benzedrine group” (MBG), measuring euphoria; (ii) “pentobarbital-chlorpromazine-alcohol” group (PCAG), measuring sedation; (iii) “lysergic acid diethylamide” scale (LSD), measuring somatic-dysphoric effects; (iv) “benzedrine” group (BG), a stimulant scale consisting mainly of items relating to intellectual efficiency and energy; and (v) “amphetamine” (A), an empirically derived scale sensitive to the effects of d-amphetamine.

The Evaluation of Subjective Effects of Substances with Abuse Potential questionnaire (VESSPA-SEE) was originally created in Spanish by Poudevida et al. [48] to measure the effects of MDMA; it was later used for the evaluation of other substances [49]. It is composed of 36 Likert items grouped into 6 scales: sedation, psychosomatic anxiety, changes in perception, pleasure and sociability, activity and energy, and psychotic symptoms.

The POMS questionnaire was designed by McNair et al. [50] to accurately evaluate possible alterations in mood states. Its validated Spanish version [51] is made up of 48 Likert items which range from 0 (“no” to everything) to 4 (“extremely”) distributed in 6 scales: anger, depression, tension, tiredness, vigor, and friendship.

The Hallucinogenic Rating Scale (HRS) was first created by Strassman et al. in 1994 [52] and a validated Spanish version was performed by Riba et al. in 2001 [53]. It consists of 71 Likert items distributed in 6 scales: (i) “somaesthesia” (reflecting somatic effects); (ii) “affect” (sensitive to emotional and affective responses); (iii) “volition” (indicating the person’s degree of impairment); (iv) “cognition” (describing changes in thought process or content); (v) “perception” (measuring visual, olfactory, gustatory, and auditory experiences); and (vi) “intensity” (reflecting the strength of the overall experience).

2.5. Vital Signs and Saliva Samples. Vital signs (heart rate and blood pressure) were measured with an automatic Omron monitor at baseline, peak effects (1.5 h), and 6 h after dose. Saliva samples were collected with a Salivette device at

baseline (prior to self-administration), 1.5 h after administration (peak effects), and 6 h after administration. Concentrations of 2C-B in saliva were analyzed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (data not shown).

2.6. Statistical Analysis. The neuropsychological test scores were contrasted with paired Student's *t*-test (baseline versus peak effects). The results of the subjective effects scales were compared with paired Student's *t*-test (baseline versus peak effects and baseline versus 6 h, depending on the questionnaire). In the case of vital signs a one-way analysis of variance-ANOVA with repeated measures (baseline, peak effect (1.5 h), and 6 h) and a Tukey test post hoc comparison between times were performed. In order to observe intergender differences, an independent sample *t*-test was carried out with baseline and postdose measures for neuropsychological tests and POMS. Analyses were performed with the SPSS 12.0 program. *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Subjects. The sample was composed of 20 participants (12 women) with a mean age of 34.65 years (SD = 5.25; range 27–49 years) and a body mass index of 22.14 (SD = 2.56; range 18–24). 60% of the volunteers had a university degree and the mean previous 2C-B recreational consumption was 6.5 times (SD = 7.0; range 2–30). All the volunteers had previous recreational experience with amphetamines, MDMA, hallucinogens, cocaine, and cannabis, 16 were currently smokers (from 2 to 20 cigarettes/day), and their mean daily alcohol consumption was 10 g. All baseline drug urine tests were negative. The participants did not show any signs of intoxication at the baseline evaluation.

3.2. Neuropsychological Testing. In the IAPS task (Table 1), 2C-B produced a significant reduction in the valence of the negative stimuli ($P = 0.037$) which implies that under the effects of 2C-B there is a tendency to evaluate negative stimuli as being the most disagreeable and the cause of the greatest discomfort. Even though the valence of the positive and neutral stimuli tended to augment in the experimental setting, activation remained practically the same between both conditions with the exception of the negative stimuli which had a tendency to increase under 2C-B effects ($P = 0.11$). There were no differences between genders in the evaluation of emotional stimuli.

In the FERT (Table 1) a significant increase was observed after 2C-B in the rate of errors in the recognition of expressions of happiness ($P = 0.027$). However, although happiness was the emotion best detected at baseline, under the effects of 2C-B, fear predominated. Intergender analysis revealed that the larger number of errors in detecting expressions of anger was observed in the male participants (men = 5.75 (SD = 2.12) versus women = 3.75 (SD = 1.06); $P = 0.035$).

The number of syllables produced in the participants' free speech after 2C-B did not vary along the study (474.74 (SD = 216.23) versus 479.11 (SD = 152.089); $P = 0.936$). In spite of a considerable intersubject variability, differences were not

TABLE 1: Effects of 2C-B in neuropsychological test (IAPS, FERT, and interjudge scores for speech) and the Profile of Mood States (POMS) questionnaire at baseline and after 2C-B administration (+1.5 h, peak effects).

	Baseline		Peak effects		<i>P</i> value
	Mean	SD	Mean	SD	
IAPS					
IAPS valence					
Positive	7.31	0.70	7.42	0.63	0.391
Neutral	5.18	0.34	5.30	0.37	0.209
Negative	3.22	0.60	2.97	0.60	0.037
IAPS activation					
Positive	4.88	1.14	4.86	0.99	0.909
Neutral	5.11	0.38	5.09	0.55	0.789
Negative	6.91	0.53	7.13	0.66	0.110
FERT					
Happiness	1.90	1.17	2.90	1.65	0.027
Sadness	4.50	1.43	4.90	1.71	0.226
Anger	4.55	1.54	4.40	1.85	0.904
Disgust	5.20	1.64	4.80	1.32	0.442
Fear	3.25	1.25	2.70	1.13	0.102
Interjudge scores for speech					
Coherence	5.13	0.996	4.57	0.935	0.101
Emotionality	4.13	0.952	4.98	1.074	0.012
Depth	4.21	1.239	4.74	0.924	0.071
Focus	4.84	1.152	4.23	1.023	0.116
POMS					
Vigor	9.30	2.47	9.65	5.09	0.774
Depression	2.65	2.82	1.45	2.69	0.065
Friendship	15.90	2.22	14.85	3.17	0.138
Tiredness	4.60	3.52	2.45	2.95	0.074
Anger	1.95	3.30	0.30	0.73	0.042
Tension	2.80	5.94	3.05	4.77	0.826

observed between genders. Speech was observed to be more emotional under the effects of 2C-B ($P = 0.012$) (Table 1), intergender analysis revealing a higher rating of this variable in the female participants (men = 4.36 (SD = 0.84) versus women = 5.57 (SD = 1.12); $P = 0.042$). Given the repercussion concerning the influence of 2C-B on emotion and speech, it should be noted that two of the female participants cried whilst performing this task and one male participant had an attack of spontaneous laughter which made his speech unintelligible for the judges. As a result, he was excluded from the final sample ($n = 19$).

3.3. Questionnaires regarding Subjective Effects. Administration of 2C-B produced significant increases in all of the VAS at severe effects and/or 6 h (summary) for positive effects, changes in perceptions, and mild hallucinogenic effects (mainly visual). No differences were observed between genders.

In the ARCI questionnaire 2C-B induced significantly high scores for euphoria (MBG) and dysphoria-somatic

effects (LSD) and for the two scales related to amphetamine effects (BG and A). No changes were reported in sedation (PCAG). Differences were not observed between genders.

Significant differences were found for the VESSPA questionnaire in all of the subscales. The highest scores were reported in pleasure and sociability and the lowest ones in psychosomatic anxiety and psychotic symptoms. The intersubject analyses showed differences between genders with respect to the scale of activity and energy at 6 h after dose (men = 9.88; (SD = 4.91); women = 5.00; (SD = 4.51); $P = 0.041$).

In the POMS questionnaire a significant reduction in anger under the effects of 2C-B was reported in spite of the low baseline levels ($P = 0.042$). Differences were not found, however, in the scales of vigor, depression, tiredness, tension, and friendship for any of the groups (Table 1). The intergender analysis showed a significant reduction in men, but not in women, of tiredness under the effects of 2C-B (men = 0.50; (SD = 0.535) versus women = 3.75 (SD = 3.19); $P = 0.011$).

Finally, the HRS questionnaire had high scores for most of the scales at 6 h after dose, particularly in volition, intensity, and perception. The lowest score was for cognition.

3.4. Vital Signs and Saliva. Discreetly statistical significant increases, in comparison to baseline, in heart rate (+6 beats/min), systolic (+5 mmHg) blood pressure and diastolic (+4 mmHg) blood pressure were observed at 1.5 h, and baseline values were recovered at 6 h. No differences were reported between genders. Concentrations of 2C-B were found in saliva at 1.5 and 6 hours (6.8 ng/mL and 2.3 ng/mL, resp.) (data not shown).

4. Discussion

This study is the first to describe the emotional effects of 2C-B and one of the few that reports subjective and cardiovascular effects after its administration [19].

Our results indicate that 2C-B has specific effects on emotional processing and mood states which permit its classification as an entactogenic substance with psychedelic and hallucinogenic characteristics. Entactogenic effects are characterized as an “open mind” state with properties including an increase in self-awareness, the sensation “to produce a touching within,” introspection, elevated sensory perception, and enhanced prosocial effect [54]. However, its influence with respect to the worsening of the affective perception of faces does not point to empathogenic qualities and, despite the slight effects observed in cardiovascular measurements, the result of the verbal fluency test is not typical of stimulants.

Serotonin is an ancestral neuromodulator that modulates the control of violent impulses incited by provocation through a down-top regulation of emotional reactions [49, 55]. In this regard, the effects of 2C-B are characteristic of the activation of serotonergic receptors as a significant decrease of anger was observed in the POMS questionnaire. The increase in well-being in the VAS and sociability in the SOC subscale of the VESSPA reaffirms this result, given that the subscale was created to evaluate the typical effects

of entactogenic substances, reflecting the pleasurable effect of feeling well with oneself and others [48]. Such effects are similar to those induced by MDMA [44, 45] and 2C-B [19] as previously reported. Nevertheless, the effect of 2C-B on mood states reflected by the POMS differs substantially from that of MDMA and amphetamine, in spite of sharing a similar chemical structure, as these two substances tend to augment vigor and friendship [49–60]. Oxytocin, liberated by MDMA, has been more strongly associated with the latter sentiment than serotonin [61, 62]. While the specific role of oxytocin with regard to the subjective effects of MDMA remains unclear, it is possible that this hormone does not have a strong influence on 2C-B effects.

Contrary to our expectations, under the effects of 2C-B, emotional reactivity with respect to the negative stimuli in the IAPS task increased. This type of affective response is uncommon and has not been observed in other substances. It is well-known that with any kind of stimulus amphetamine augments valence and arousal [63]. In the Multifaceted Empathy Test (MET), MDMA increased implicit empathy (arousal) particularly with positive valence stimuli [64]. On the other hand, high doses of alcohol suppress the response to negative stimuli [65]. In all of these cases there is some form of affective regulation that has been linked to heightened response as they either strengthen the impact of the positive stimuli or reduce the negative ones [63]. In contrast, 2C-B does not appear to produce this type of response as greater discomfort with respect to negative stimuli at baseline was reported.

It is noteworthy that, under the effects of 2C-B, affective perception deteriorated and the number of errors in recognizing positive expressions increased. A similar pattern has been observed in depressed patients [66] which reverses with prolonged administration of SSRI antidepressants [67, 68]. Most studies, however, which examined the effect of SSRI on the affective processing of faces have found that an acute administration of a single dose helped recognition of expressions of fear [69, 70] with a corresponding worsening at long term administration [71–73].

In our study, in spite of not having observed significant differences in the recognition of expressions of fear, it did, nevertheless, become the emotion best detected under the effects of 2C-B. Some authors have reported an increase in the accuracy of detecting fear under the influence of MDMA followed by a significant decrease 4 days after ingestion [74]. Most studies, however, have concluded that MDMA worsens recognition of negative emotional expressions [57, 75, 76] particularly those of fear [57]. Such results can be extrapolated to other substances that act upon the 5-HT-2A such as psilocybin, the effect being reversed when these receptors are blocked with ketanserin [77]. A recent study has observed the role of the 5HT-1A receptors in the recognition of fear when the agonist buspirone was administered [78]. It was found that the 5HT-1A and 5-HT-2A receptors are linked to the structural coding of this expression in a prior process, both receptors thus contributing to its reduced recognition. Notwithstanding the fact that 2C-B alters visual perception, our results underscore the issue that its unique profile in the affective processing of faces leads to further questions

regarding the possible implications of other receptors, such as 5HT-2C, in this kind of process.

In a similar manner to MDMA and in contrast to methamphetamine [37] and *d*-amphetamine [79], verbal fluency did not increase under the effects of 2C-B: significant differences were not observed in the number of syllables uttered during the experiment. Differences were, however, reported in the emotionality and depth variables, particularly in the female participants. A recent study has demonstrated that under the effects of 1.5 mg/kg of MDMA discourse comes close to concepts such as “friend” and “support” and with 0.75 mg/kg to “empathy.” However, speech under the effects of 20 mg of methamphetamine distances itself from concepts such as “compassion” [80]. Considering that two of the female participants cried whilst performing the free speech task, it appears that 2C-B influences emotionality, reflecting an entactogenic activity defined by Nichols [81] as “to produce a touching within.”

The intergender variable should be taken into account with respect to 2C-B effects. In the POMS questionnaire a reduction in tiredness was observed in men, but not in women. In addition, in the speech task the female participants had significantly higher scores in emotionality. These results show that 2C-B has similar effects to amphetamine in men and more entactogenic effects in women. A similar condition occurs with amphetamine, the effects of which depend not only on gender but also on the menstrual phase. Women barely experience stimulation during the luteal phase due to an increase in the plasmatic levels of progesterone [82]. This fact draws attention to one of the limitations of the study as the menstrual phases of the female participants were not taken into consideration. Given the relevant influence of hormones in subjective emotional states such data should be included in future research.

The 2C-B dose that was administered provoked minor alterations in the participant’s vital signs, with a sympathomimetic stimulation similar to an average dose of MDMA [83]. There are no available data regarding 2C-B concentrations in plasma and saliva. As occurs with weak bases, such as MDMA and methylphenidate, the saliva concentrations could be related to the plasma ones [84, 85].

Our study has some limitations related to its before-after design and lack of control (placebo or MDMA). In addition, subjects were assessed in a nonexperimental setting and the number of evaluations was limited. The use of the same dose for all subjects was a strength although few differences were observed with respect to gender. Whilst the standard rapid urine drug test employed prior to the session was negative for the most common drugs, it was naturally unable to identify any other possible NPS (e.g., synthetic cannabinoids or cathinones). The participants did not, however, present any signs of intoxication. With respect to tolerability and safety, all the volunteers had had previous positive experiences with 2C-B and other drugs. Nevertheless, taking into account the fact that substances with similar profiles can induce severe medical and psychiatric reactions, its consumption in naïve users or in subjects with less experience could produce side effects.

5. Conclusions

In spite of its limitations our study demonstrates that a single dose of 2C-B influences the bottom-up and top-down processes of emotional regulation and has an effect on emotional state, affective processing, and behavior. The increase of reactivity to negative stimuli, the enabling of emotional expression through speech, and heightened feelings of well-being with oneself and others reflect the entactogenic activity of the substance. The sum of these effects on emotional regulation, together with the decrease of anger observed in the POMS, could make 2C-B a potentially useful psychotherapeutic tool to treat changes of attitude in disorders related to violence and aggression through affective reevaluation. At present there is heated debate regarding the therapeutic potential of psychedelic drugs and their legal reclassification in order to investigate their potential use as medication [86, 87]. In a similar fashion to other NPS, 2C-B is widely available online to anyone (including adolescents and vulnerable individuals), and the risks of falsification and adulterants must be considered. Due to the fact that the recreational use of substances with similar profiles can induce severe medical and psychiatric reactions, precaution must be taken with respect to its use. As occurs with all NPS, data is not currently available concerning the medium-long term health consequences of 2C-B use [88]. Additional research regarding its pharmacology and toxicity is required in order to assess its possible therapeutic effects and potential health risks.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Acknowledgments

The paper was supported by grants from Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (Plan Nacional sobre Drogas, 2009I047), Ministerio de Economía y Competitividad-Instituto de Salud Carlos III (Red de Trastornos Adictivos, UE-FEDER 2012, RD12/0028/0009, and FIS-FEDER, FIS PIII/01961) and The European Commission (Drug Prevention and Information Programme 2014-16, Contract no. JUST/2013/DPIP/AG/4823, EU-MADNESS project). The authors thank Ben de Loenen (ICEERS) for his great help during the experiment.

References

- [1] A. T. Shulgin and M. F. Carter, “Centrally active phenethylamines,” *Psychopharmacology Communications*, vol. 1, no. 1, pp. 93–98, 1975.
- [2] L. A. King, “New phenethylamines in Europe,” *Drug Testing and Analysis*, vol. 6, no. 7-8, pp. 808–818, 2014.
- [3] L. Burns, A. Roxburgh, A. Matthews, R. Bruno, S. Lenton, and J. Van Buskirk, “The rise of new psychoactive substance use in Australia,” *Drug Testing and Analysis*, vol. 6, no. 7-8, pp. 846–849, 2014.

- [4] D. González, M. Ventura, F. Caudevilla, M. Torrens, and M. Farré, "Consumption of new psychoactive substances in a Spanish sample of research chemical users," *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, vol. 28, no. 4, pp. 332–340, 2013.
- [5] M. C. Van Hout and T. Bingham, "'Surfing the silk road': a study of users' experiences," *International Journal of Drug Policy*, vol. 24, no. 6, pp. 524–529, 2013.
- [6] L. R. Togni, R. Lanaro, R. R. Resende, and J. L. Costa, "The variability of ecstasy tablets composition in Brazil," *Journal of Forensic Sciences*, vol. 60, no. 1, pp. 147–151, 2015.
- [7] C. V. Giné, I. F. Espinosa, and M. V. Vilamala, "New psychoactive substances as adulterants of controlled drugs. A worrying phenomenon?" *Drug Testing and Analysis*, vol. 6, no. 7-8, pp. 819–824, 2014.
- [8] International Narcotics Control Board, *List of Psychotropic Substances under International Control*, Green List, INCB, 2014.
- [9] T. Páleníček, M. Fújáková, M. Brunovský et al., "Behavioral, neurochemical and pharmaco-EEG profiles of the psychedelic drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in rats," *Psychopharmacology*, vol. 225, no. 1, pp. 75–93, 2013.
- [10] T. Montgomery, C. Buon, S. Eibauer, P. J. Guiry, A. K. Keenan, and G. J. McBean, "Comparative potencies of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogues as inhibitors of [³H]noradrenaline and [³H]5-HT transport in mammalian cell lines," *British Journal of Pharmacology*, vol. 152, no. 7, pp. 1121–1130, 2007.
- [11] A. Rickli, D. Luethi, J. Reinisch, D. Buchy, M. C. Hoener, and M. E. Liechti, "Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs)," *Neuropharmacology*, vol. 99, pp. 546–553, 2015.
- [12] A. Rickli, S. Kopf, M. C. Hoener, and M. E. Liechti, "Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans," *British Journal of Pharmacology*, vol. 172, no. 13, pp. 3412–3425, 2015.
- [13] C. Acuña-Castillo, C. Villalobos, P. R. Moya, P. Sáez, B. K. Cassels, and J. P. Huidobro-Toro, "Differences in potency and efficacy of a series of phenylisopropylamine/phenylethylamine pairs at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors," *British Journal of Pharmacology*, vol. 136, no. 4, pp. 510–519, 2002.
- [14] D. E. Nichols, "Hallucinogens," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 101, no. 2, pp. 131–181, 2004.
- [15] C. A. Villalobos, P. Bull, P. Sáez, B. K. Cassels, and J. P. Huidobro-Toro, "4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) and structurally related phenylethylamines are potent 5-HT_{2A} receptor antagonists in *Xenopus laevis* oocytes," *British Journal of Pharmacology*, vol. 141, no. 7, pp. 1167–1174, 2004.
- [16] F. S. Bersani, O. Corazza, G. Albano et al., "25C-NBOMe: preliminary data on pharmacology, psychoactive effects, and toxicity of a new potent and dangerous hallucinogenic drug," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 734749, 6 pages, 2014.
- [17] T. Kanamori, K. Nagasawa, K. Kuwayama, K. Tsujikawa, Y. T. Iwata, and H. Inoue, "Analysis of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine abuser's urine: identification and quantitation of urinary metabolites," *Journal of Forensic Sciences*, vol. 58, no. 1, pp. 279–287, 2013.
- [18] D. S. Theobald and H. H. Maurer, "Identification of monoamine oxidase and cytochrome P450 isoenzymes involved in the deamination of phenethylamine-derived designer drugs (2C-series)," *Biochemical Pharmacology*, vol. 73, no. 2, pp. 287–297, 2007.
- [19] F. Caudevilla-Gállego, J. Riba, M. Ventura et al., "4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 26, no. 7, pp. 1026–1035, 2012.
- [20] National Drug Intelligence Center, *2C-B (Nexus) Reappears on the Club Drug Scene*, US Department of Justice, Washington, DC, USA, 2001.
- [21] A. E. Vento, G. Martinotti, E. Cinosi et al., "Substance use in the club scene of Rome: a pilot study," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 617546, 5 pages, 2014.
- [22] A. Shulgin and A. Shulgin, *PIHKAL: A Chemical Love Story*, Transform Press, Lafayette, Calif, USA, 1991.
- [23] H. H. Huang and Y. M. Bai, "Persistent psychosis after ingestion of a single tablet of '2C-B'," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 35, no. 1, pp. 293–294, 2011.
- [24] J. B. Ambrose, H. D. Bennett, H. S. Lee, and S. A. Josephson, "Cerebral vasculopathy after 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine ingestion," *Neurologist*, vol. 16, no. 3, pp. 199–202, 2010.
- [25] H. Carmo, D. de Boer, F. Remião, F. Carvalho, L. A. dos Reys, and M. de Lourdes Bastos, "Metabolism of the designer drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in mice, after acute administration," *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, vol. 811, no. 2, pp. 143–152, 2004.
- [26] G. Martinotti, M. Lupi, T. Acciavatti et al., "Novel psychoactive substances in young adults with and without psychiatric comorbidities," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 815424, 7 pages, 2014.
- [27] P. Gasser, D. Holstein, Y. Michel et al., "Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases," *Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 202, no. 7, pp. 513–520, 2014.
- [28] E. Krupitsky, A. Burakov, T. Romanova, I. Dunaevsky, R. Strassman, and A. Grinenko, "Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up," *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 23, no. 4, pp. 273–283, 2002.
- [29] C. S. Grob, A. L. Danforth, G. S. Chopra et al., "Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer," *Archives of General Psychiatry*, vol. 68, no. 1, pp. 71–78, 2011.
- [30] F. A. Moreno, C. B. Wiegand, E. K. Taitano, and P. L. Delgado, "Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 67, no. 11, pp. 1735–1740, 2006.
- [31] J. C. Bouso, R. Doblin, M. Farré, M. Á. Alcázar, and G. Gómez-Jarabo, "MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder," *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 40, no. 3, pp. 225–236, 2008.
- [32] M. C. Mithoefer, M. T. Wagner, A. T. Mithoefer, L. Jerome, and R. Doblin, "The safety and efficacy of ±3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 25, no. 4, pp. 439–452, 2011.
- [33] M. C. Mithoefer, M. T. Wagner, A. T. Mithoefer et al., "Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 27, no. 1, pp. 28–39, 2013.

- [34] P. Oehen, R. Traber, V. Widmer, and U. Schnyder, "A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxy-methylamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 27, no. 1, pp. 40–52, 2013.
- [35] P. Ø. Johansen and T. S. Krebs, "How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 23, no. 4, pp. 389–391, 2009.
- [36] Erowid, "2C-B effects," 1998, https://www.erowid.org/chemicals/2cb/2cb_effects.shtml.
- [37] M. F. Fisher, *Therapy with Substance. Psycholytic Psychotherapy in the Twenty First Century*, Muswell Hill Press, 2015.
- [38] M. Lobos, Y. Borges, E. Gonzalez, and B. K. Cassels, "The action of the psychoactive drug 2C-B on isolated rat thoracic aorta," *General Pharmacology*, vol. 23, no. 6, pp. 1139–1142, 1992.
- [39] P. J. Lang, M. M. Bradley, and B. N. Cuthbert, *International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings*, International Affective Picture System, 1999.
- [40] J. Moltó, S. Montañés, S. Poy, P. Segarra, M. C. Pastor, and M. P. Tormo, "Un nuevo método para el estudio experimental de las emociones: El International Affective Picture System (IAPS). Adaptación española," *Revista de Psicología General y Aplicada*, vol. 52, no. 1, pp. 55–87, 1999.
- [41] J. Vila, M. Sánchez, I. Ramirez et al., "El sistema internacional de imágenes afectivas (IAPS): adaptación española. Segunda parte," *Revista de Psicología General y Aplicada*, vol. 54, no. 4, pp. 635–657, 2001.
- [42] P. Ekman and W. Friesen, *Pictures of Facial Affect*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto, Calif, USA, 1976.
- [43] G. F. Marrone, J. S. Pardo, R. M. Krauss, and C. L. Hart, "Amphetamine analogs methamphetamine and 3,4-methylenedioxy-methylamphetamine (MDMA) differentially affect speech," *Psychopharmacology*, vol. 208, no. 2, pp. 169–177, 2010.
- [44] A. M. Peiró, M. Farré, P. N. Roset et al., "Human pharmacology of 3,4-methylenedioxy-methylamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart," *Psychopharmacology*, vol. 225, no. 4, pp. 883–893, 2013.
- [45] M. Farré, A. Tomillero, C. Pérez-Mañá et al., "Human pharmacology of 3,4-methylenedioxy-methylamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 4 h apart human pharmacology of MDMA after repeated doses taken 4 h apart," *European Neuropsychopharmacology*, 2015.
- [46] C. A. Haertzen, H. E. Hill, and R. E. Belleville, "Development of the Addiction Research Center Inventory (ARCI): selection of items that are sensitive to the effects of various drugs," *Psychopharmacologia*, vol. 15, no. 4, pp. 155–166, 1963.
- [47] X. Lamas, M. Farré, M. Llorente, and J. Camí, "Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI)," *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 35, no. 3, pp. 203–209, 1994.
- [48] S. Poudevida, M. Farré, P. N. Roset, and J. Camí, "Construcción de un cuestionario para la Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA): evaluación del éxtasis," *Adicciones*, vol. 15, no. 2, pp. 19–30, 2003.
- [49] S. Abanades, M. Farré, D. Barral et al., "Relative abuse liability of γ -hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users," *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 27, no. 6, pp. 625–638, 2007.
- [50] D. M. McNair, M. Lorr, and L. F. Droppelman, *Manual for the Profile of Mood States*, Educational and Industrial Testing Service, San Diego, Calif, USA, 1992.
- [51] E. M. A. Fernández, C. A. Fernández, and G. S. Pesqueira, "Adaptación al español del cuestionario 'Perfil de los Estados de Ánimo' en una muestra de deportistas," *Psicothema*, vol. 14, no. 4, pp. 708–713, 2002.
- [52] R. J. Strassman, C. R. Qualls, E. H. Uhlenhuth, and R. Kellner, "Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale," *Archives of General Psychiatry*, vol. 51, no. 2, pp. 98–108, 1994.
- [53] J. Riba, A. Rodríguez-Fornells, R. J. Strassman, and M. J. Barbanoj, "Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale," *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 62, no. 3, pp. 215–223, 2001.
- [54] P. Sáez-Briones and A. Hernández, "MDMA (3,4-methylenedioxy-methylamphetamine) analogues as tools to characterize MDMA-like effects: an approach to understand entactogen pharmacology," *Current Neuropharmacology*, vol. 11, no. 5, pp. 521–534, 2013.
- [55] M. Krakowski, "Violence and serotonin: influence of impulse control, affect regulation, and social functioning," *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 15, no. 3, pp. 294–305, 2003.
- [56] R. J. Davidson, K. M. Putnam, and C. L. Larson, "Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence," *Science*, vol. 289, no. 5479, pp. 591–594, 2000.
- [57] G. Bedi, D. Hyman, and H. de Wit, "Is ecstasy an 'empathogen'? Effects of \pm 3,4-methylenedioxy-methylamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others," *Biological Psychiatry*, vol. 68, no. 12, pp. 1134–1140, 2010.
- [58] C. E. Johanson and E. H. Uhlenhuth, "Drug preference and mood in humans: *d*-amphetamine," *Psychopharmacology*, vol. 71, no. 3, pp. 275–279, 1980.
- [59] H. de Wit, E. H. Uhlenhuth, and C. E. Johanson, "Drug preference in normal volunteers: effects of age and time of day," *Psychopharmacology*, vol. 87, no. 2, pp. 186–193, 1985.
- [60] J. H. P. van Wel, K. P. C. Kuypers, E. L. Theunissen, W. M. Bosker, K. Bakker, and J. G. Ramaekers, "Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ receptors," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 7, Article ID e40187, 2012.
- [61] G. J. H. Dumont, F. C. G. J. Sweep, R. van der Steen et al., "Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxy-methylamphetamine) administration," *Social Neuroscience*, vol. 4, no. 4, pp. 359–366, 2009.
- [62] M. R. Thompson, P. D. Callaghan, G. E. Hunt, J. L. Cornish, and I. S. McGregor, "A role for oxytocin and 5-HT_{1A} receptors in the prosocial effects of 3,4-methylenedioxy-methylamphetamine ('ecstasy')," *Neuroscience*, vol. 146, no. 2, pp. 509–514, 2007.
- [63] M. C. Wardle and H. de Wit, "Effects of amphetamine on reactivity to emotional stimuli," *Psychopharmacology*, vol. 220, no. 1, pp. 143–153, 2012.
- [64] C. M. Hysek, G. Domes, and M. E. Liechti, "MDMA enhances 'mind reading' of positive emotions and impairs 'mind reading' of negative emotions," *Psychopharmacology*, vol. 222, no. 2, pp. 293–302, 2012.
- [65] K. F. Donohue, J. J. Curtin, C. J. Patrick, and A. R. Lang, "Intoxication level and emotional response," *Emotion*, vol. 7, no. 1, pp. 103–112, 2007.
- [66] S. A. Surguladze, A. W. Young, C. Senior, G. Brébion, M. J. Travis, and M. L. Phillips, "Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression," *Neuropsychology*, vol. 18, no. 2, pp. 212–218, 2004.

- [67] R. Norbury, M. J. Taylor, S. Selvaraj, S. E. Murphy, C. J. Harmer, and P. J. Cowen, "Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces," *Psychopharmacology*, vol. 206, no. 2, pp. 197–204, 2009.
- [68] C. H. Y. Fu, S. C. R. Williams, M. J. Brammer et al., "Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment," *The American Journal of Psychiatry*, vol. 164, no. 4, pp. 599–607, 2007.
- [69] M. Browning, C. Reid, P. J. Cowen, G. M. Goodwin, and C. J. Harmer, "A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 21, no. 7, pp. 684–690, 2007.
- [70] Z. Bhagwagar, P. J. Cowen, G. M. Goodwin, and C. J. Harmer, "Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression," *American Journal of Psychiatry*, vol. 161, no. 1, pp. 166–168, 2004.
- [71] C. J. Harmer, N. C. Shelley, P. J. Cowen, and G. M. Goodwin, "Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition," *American Journal of Psychiatry*, vol. 161, no. 7, pp. 1256–1263, 2004.
- [72] C. M. Del-Ben, J. F. W. Deakin, S. McKie et al., "The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an fMRI study," *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, no. 9, pp. 1724–1734, 2005.
- [73] I. M. Anderson, C. M. Del-Ben, S. McKie et al., "Citalopram modulation of neuronal responses to aversive face emotions: a functional MRI study," *NeuroReport*, vol. 18, no. 13, pp. 1351–1355, 2007.
- [74] R. Hoshi, J. Bisla, and H. Valerie Curran, "The acute and sub-acute effects of 'ecstasy' (MDMA) on processing of facial expressions: preliminary findings," *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 76, no. 3, pp. 297–304, 2004.
- [75] C. M. Hysek, Y. Schmid, L. D. Simmler et al., "MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior," *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, vol. 9, no. 11, pp. 1645–1652, 2014.
- [76] G. Bedi, K. L. Phan, M. Angstadt, and H. De Wit, "Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward," *Psychopharmacology*, vol. 207, no. 1, pp. 73–83, 2009.
- [77] M. Komater, A. Schmidt, R. Bachmann, E. Studerus, E. Seifritz, and F. X. Vollenweider, "Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors," *Biological Psychiatry*, vol. 72, no. 11, pp. 898–906, 2012.
- [78] F. Bernasconi, M. Komater, T. Pokorny, E. Seifritz, and F. X. Vollenweider, "The electrophysiological effects of the serotonin 1A receptor agonist buspirone in emotional face processing," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 25, no. 4, pp. 474–482, 2015.
- [79] M. L. Stitzer, R. R. Griffiths, and I. Liebson, "Effects of d-amphetamine on speaking in isolated humans," *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 9, no. 1, pp. 57–63, 1978.
- [80] G. Bedi, G. A. Cecchi, D. F. Slezak, F. Carrillo, M. Sigman, and H. de Wit, "A window into the intoxicated mind? Speech as an index of psychoactive drug effects," *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, no. 10, pp. 2340–2348, 2014.
- [81] D. E. Nichols, "Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens," *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 18, no. 4, pp. 305–313, 1986.
- [82] T. L. White, A. J. H. Justice, and H. de Wit, "Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase," *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, vol. 73, no. 4, pp. 729–741, 2002.
- [83] R. Pardo-Lozano, M. Farré, S. Yubero-Lahoz et al., "Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT)," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 10, Article ID e47599, 2012.
- [84] M. Navarro, S. Pichini, M. Farré et al., "Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH," *Clinical Chemistry*, vol. 47, no. 10, pp. 1788–1795, 2001.
- [85] E. Marchei, M. Farré, R. Pardo et al., "Correlation between methylphenidate and ritalinic acid concentrations in oral fluid and plasma," *Clinical Chemistry*, vol. 56, no. 4, pp. 585–592, 2010.
- [86] J. J. Rucker, "Psychedelic drugs should be legally reclassified so that researchers can investigate their therapeutic potential," *The BMJ*, vol. 350, article h2902, 2015.
- [87] C. Davidson and F. Schifano, "The potential utility of some legal highs in CNS disorders," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 64, pp. 267–274, 2016.
- [88] E. Cinosi, O. Corazza, R. Santacroce et al., "New drugs on the internet: the case of camfetamine," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 419026, 8 pages, 2014.

DISCUSIÓN

Esta tesis trata de conocer la prevalencia de drogas en usuarios de NPS, profundizar en los patrones de consumo y determinar las estrategias de reducción de riesgos empleadas por el colectivo, con el fin de minimizar los potenciales daños derivados. Dado que la 2C-B es la NPS más consumida por nuestra muestra, se ha estudiado la farmacología y el perfil emocional de la 2C-B, analizando los efectos subjetivos, el procesamiento emocional y los efectos conductuales que produce. Como resultado de éste trabajo se han generado los dos manuscritos que se presentan en esta tesis doctoral.

Para lograr el primer objetivo, se han recogido los patrones de consumo de drogas ilegales y NPS en una amplia muestra de usuarios, así como las estrategias de reducción de riesgos que emplean en su práctica habitual. Los resultados muestran la prevalencia de una amplia diversidad de drogas ilegales y RCs, siendo la 2C-B la NPS más consumida por la muestra preferentemente en *settings* como casas privadas o espacios naturales, y tanto en compañía como en solitario. A partir del análisis de los resultados, se ha identificado un perfil de consumidor específico, conocido como e-psiconauta (Davey y cols., 2012), conformado por aquellos usuarios de RCs que pertenecen a comunidades virtuales especializadas en drogas. El grupo de los e-psiconautas (Grupo 1) ha consumido más RCs, más combinaciones de RCs y ha empleado más estrategias de reducción de riesgos que los que no pertenecen a estas comunidades virtuales (Grupo 2).

El perfil sociodemográfico de los e-psiconautas evaluado en nuestra muestra coincide con el descrito por el equipo de Orsolini y cols., (2015), ya que en ambos casos se encuentra una mayor prevalencia de hombres, con una edad media de 30 años, en posesión de un título universitario y con un buen nivel de empleo. Aunque sustancias más problemáticas, como pudiera ser la heroína, también ha sido consumida por una proporción considerable de nuestra muestra, el perfil sociodemográfico del e-psiconauta se diferencia del perfil de usuarios de heroína descrito en la mayor parte de la bibliografía científica (Sarkar y cols., 2014; Hartel y cols., 2006), incluso de aquel que no emplea la vía intravenosa (Havinga y cols., 2014).

Nuestro manuscrito, junto al estudio posterior desarrollado por O'Brien y cols., (2015), son las publicaciones que han identificado el consumo de una mayor diversidad de RCs. Feniletilaminas como la 2C-B y la 2C-I, y catinonas, como la metilona y la mefedrona, son las sustancias más extendidas en nuestra muestra, empleándose preferentemente en casas privadas y clubs, respectivamente. A pesar de que estas sustancias no aparecen mencionadas en el estudio anterior (O'Brien y cols., 2015), otros RCs como el AMT, 5-APB, 6-APB, 2C-B-Fly, 5-Meo-DALT o el 25-NOMBe parecen continuar usándose en la comunidad internacional 3 años más tarde. Un dato de especial relevancia es que ninguna de las NPS citadas en el estudio realizado por

O'Brien y cols., (2015) es un producto vendido como "Legal Highs", "Party Pills" o "Spices". Este estudio, junto a nuestros resultados, confirma la existencia de diversos perfiles de consumidor de NPS, entre los que se encuentra el e-psiconauta, que emplea exclusivamente RCs para evocar sus experiencias.

Las combinaciones de NPS con otro tipo de sustancias aún no han sido exploradas en ciencia, siendo nuestro estudio, la única publicación donde se muestran datos sobre combinaciones de RCs con otras drogas ilegales, siendo la más frecuente la coadministración de 2C-B y MDMA. También se reporta por primera vez el consumo de diversos RCs combinados, como el empleo de metilona con mefedrona.

En nuestra muestra global, las motivaciones para consumir RCs son principalmente: la psiconáutica, seguido de la recreativa, la espiritual y la terapéutica. Sin embargo, cómo era de esperar, en el grupo de e-psiconautas, existe una motivación psiconáutica y terapéutica significativamente mayor que en aquellos consumidores que no pertenecen a comunidades virtuales. Estos resultados están en línea con las motivaciones recogidas por Orsolini y cols., (2015) en una muestra de 255 psiconautas, en los que la curiosidad, la iniciación al chamanismo, los efectos terapéuticos y la búsqueda de estados extáticos, se encuentran entre las motivaciones principales por las que se consumen estas drogas. Siguiendo la explicación del término psiconauta que recoge éste estudio, no todos los usuarios de drogas son psiconautas, si no que el término alude exclusivamente a aquellos que tienen una actitud de experimentar con nuevas drogas y nuevas formas de consumir drogas. Nuestros resultados están en línea con esta definición, ya que la diversidad de RCs consumidos, así como el número de combinaciones realizadas con otros RCs es significativamente mayor en aquellos usuarios que son miembros de comunidades virtuales. Dado el elevado conocimiento sobre drogas que posee el e-psiconauta, puede deducirse que son plenamente conscientes de los riesgos que comporta el consumo de determinadas sustancias y combinaciones. Sin embargo, es posible que la motivación por explorar nuevos estados de conciencia y compartirlo con los miembros de la comunidad virtual, pese más que los riesgos que puedan derivarse del uso de este tipo de sustancias.

No obstante, la cantidad y calidad de las estrategias de reducción de riesgos empleadas por los e-psiconautas también es mayor que en aquellos usuarios que no pertenecen a comunidades virtuales, existiendo un mayor porcentaje de usuarios que compra el RC por internet, busca información en una mayor diversidad de fuentes, analiza la sustancia previamente al consumo y emplea métodos de dosificación más precisos, como la balanza de precisión. Estos datos están en consonancia con los aportados por Barrat y cols., (2013) en los que el 88% de una muestra de 837 miembros de un foro especializado en drogas, participó en una discusión con el fin de obtener información sobre reducción de daños. A pesar de que las estrategias de reducción de

riesgos recogidas en el nuestro estudio fueron identificadas inicialmente por un subgrupo de 12 usuarios con el fin de desarrollar el cuestionario final, al analizarse los datos de la muestra total de 230 usuarios, han podido identificarse nuevas estrategias, tales como diluir la sustancia en agua e ingerir la parte proporcional a la dosis que se desea consumir, así como la autoproducción de sustancias para garantizar la ausencia de adulterantes e impurezas derivadas de la síntesis. Estos datos concuerdan con el análisis cualitativo de los temas más frecuentes que aparecían en tres foros especializados, donde la extracción de preparados más puros y la identificación de principios activos, partidas de mala calidad o drogas en mal estado fueron temas de principal interés (Soussan y Kjellgren, 2014).

Este estudio aporta una valiosa información sobre los patrones de consumo de RCs en España, así como sobre las sustancias y combinaciones de sustancias más extendidas entre los usuarios. Además, recoge las estrategias de reducción de riesgos empleadas por este colectivo aportando, no sólo una mayor cantidad de datos, si no la originalidad que se desprende de explorar un aspecto del consumo de sustancias que no había sido estudiado en la literatura científica hasta la fecha. El análisis de los resultados contribuye a la caracterización de un nuevo perfil de usuario de RCs, conocido como e-psiconauta, que se diferencia de otros consumidores de NPS y otras drogas en general.

Con el fin de lograr el segundo objetivo, se evaluaron los efectos cardiovasculares y subjetivos recogidos en condición basal, así como 1.5 y 6 horas post-administración de 20 mg de 2C-B, en 20 usuarios de NPS. La 2C-B produce un ligero aumento en la frecuencia cardiaca (FC) de 6 latidos/min, así como en la presión arterial sistólica (PAS) de 5 mm Hg y en la presión diastólica (PAD) de 4 mm Hg. Por tanto, cuando comparamos estos resultados con los efectos cardiovasculares producidos por otros estimulantes, debemos descartar la clasificación de la 2C-B cómo un estimulante prototípico. Cuando comparamos los efectos subjetivos con los producidos por otras sustancias, como la MDMA, encontramos efectos similares en el aumento del bienestar (VAS) y en la escala de Placer y Sociabilidad (VESSPA), la cual refleja el efecto placentero de sentirse bien con uno mismo y los demás, característico de los entactógenas. Cuando comparamos los efectos subjetivos con los producidos por sustancias, como la salvia *divinorum* y la ayahuasca, encontramos efectos similares en la escala de Percepción, que refleja la alteración de la percepción sensorial, característica de los alucinógenos (HRS).

La anfetamina es uno de los estimulantes prototípicos por excelencia y sus efectos cardiovasculares han sido ampliamente descritos en la literatura científica. Así, el estudio más reciente, realizado por Weidner y cols., (2015), muestra un aumento de la FC de 24.3 lpm a los

122.8 minutos, un aumento de la presión sistólica (PAS) de 31.4 mm Hg, a los 103.2 minutos y de la presión diastólica (PAD) de 22.6 mm Hg, a los 98.8 minutos tras la administración oral de 0.5 mg/Kg de anfetamina en 106 voluntarios. En línea con estos resultados, Cárdenas y cols., (2004) observaron un aumento de 20 ± 2.1 mm Hg en la PAS, 2 horas tras la administración de 30 mg de anfetamina por vía oral. De forma similar, Willeit y cols., (2008) observaron un aumento de la PAS de 17 ± 2.5 mm Hg, a los 90 minutos post administración de dosis de 25, 30 o 35 mg de anfetamina por vía oral (0.38-0.45 mg Kg). Sin embargo, los efectos cardiovasculares más marcados son los aportados por un antiguo estudio realizado por Angrist y cols., (1987) en el que se registró un aumento de la PAS de 150 mm Hg, 2 horas después de administrar 0.5 mg/Kg de anfetamina.

Los estudios realizados con metanfetamina también ponen de manifiesto los relevantes efectos cardiovasculares producidos por esta sustancia. Así, Newton y cols., (2005) observan un aumento de la FC de 28 lpm y un aumento de la PAS y PAD de 19 mm Hg, tras la administración de 30 mg por vía intravenosa. El equipo de Kirkpatrick y cols., (2012a) encontró efectos más ligeros con una dosis mayor de 50 mg, observándose un aumento de la FC en torno a los 14 lpm, en la PAS de 14 mmHg y en la PAD de 8 mm Hg, a los 15 minutos post-administración.

Es difícil encontrar estudios que utilicen la ruta de administración oral en estimulantes, como la cocaína. Sin embargo, cuando se compara la vía inhalada e inyectada se encuentran efectos aún más marcados en la frecuencia cardíaca que con las sustancias mencionadas anteriormente, incluso en el caso de la metanfetamina inyectada (Newton y cols., 2005). En el estudio realizado por Newton y cols., (2005), puede observarse un incremento de la FC en torno a los 35 lpm, así como un incremento de 22 mm Hg en la PAS y de 19 mm Hg en la PAD, a los 5 minutos postadministración de 40 mg de cocaína intravenosa. Foltin y Fischerman (1991), también encuentran un aumento de las medidas cardiovasculares tras inyectar 32 mg de cocaína y administrar 50 mg de cocaína por vía inhalada. La vía inyectada produjo un aumento de la FC de 18 lpm, de 14 mm Hg en la PAS y 8 mm Hg en la PAD, 5 minutos postadministración. La vía inhalada produjo un aumento de la FC 17 lpm, la PAS 15 mm Hg y la PAD 8 mm Hg. En otro estudio realizado por Reed y cols., (2009) se observa un aumento de 30 lpm en la FC, 40mm Hg en la PAS y 30mm Hg en la PAD después de inhalar hasta 6 dosis de 25 mg cada 14 minutos de intervalo.

Incluso, cuando comparamos los efectos cardiovasculares producidos por la 2C-B con aquellos que se han hallado con otras sustancias entactógenas, como la MDMA, la 2C-B continua mostrando efectos notablemente más leves. Kirkpatrick y cols., (2012b), aplicaron una dosis oral

de 100 mg de MDMA observando un aumento de la FC de 26 lpm, en la PAS de 27 mm Hg y en la PAD de 14 mm Hg, 1.5 horas post-administración. Estos resultados están en línea con los obtenidos en un estudio comparativo entre 3 laboratorios diferentes que administraron una dosis de 125 mg por vía oral, o el equivalente de 1.5 mg/Kg. Los efectos cardiovasculares fueron similares en todos los centros pudiéndose observar un aumento de la FC en torno a los 20 lpm, un aumento de hasta 25 mm Hg en la PAS, y apenas por debajo de los 20 mm Hg en la PAD. Otro estudio, que evaluó la FC en diferentes condiciones (placebo; MDMA; thc; mdma+thc), pudo distinguir un aumento medio de 30 lpm producido por cada sustancia por sí sola, y de 60 lpm cuando se coadministró la combinación de ambas. En este caso 100 mg de MDMA también aumentó la PAS 14.4 mm Hg y la PAD 11.9 mm Hg (Dumont y cols., 2009). El equipo de investigación del Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) ha desarrollado diversos estudios farmacológicos con MDMA. Así, de la Torre y cols., (2006) encontraron un aumento de la FC de 21 ± 4 lpm, de la PAS de 25 ± 3 mm HG y de la PAD de 12 ± 3 a partir de una dosis de 75 mg, ascendiendo hasta una FC de 32 ± 1 lpm, de la PAS de 43 ± 2 mm Hg y de la PAD de 20 ± 2 con dosis de 150 mg. En la investigación de Pardo-Lozano y cols., (2012) se estudió la influencia del género tras la administración de una dosis de 1.4mg/Kg de MDMA por vía oral, así como la influencia de los genotipos COMT y 5-HTTLPR, encontrándose un aumento de la FC de 12 lpm y en la PAS de 21 mm HG, en los hombres. Sin embargo, las mujeres presentaron mayor riesgo cardiovascular habiéndose registrado un aumento de la FC de 18 lpm y un aumento de 28 mm Hg en la PAS. Con otras sustancias, como la MDE, también se ha observado un aumento de las funciones cardiovasculares tras la administración de 140 mg por vía oral, entre los 70 y 130 min post-administración, aumentando 25 lpm la FC y 40 mm Hg la PAS (Gouzoulis y cols., 1993).

La comparación de todos estos datos con los resultados obtenidos a partir de 20 mg de 2C-B ponen de relieve los leves efectos cardiovasculares producidos por la 2C-B, los cuales distan considerablemente de aquellas sustancias entactógenas y estimulantes. Sin embargo, las puntuaciones en el cuestionario Addiction Research Center Inventory (ARCI) muestran un patrón similar al de la anfetamina en algunas escalas. Así, la 2C-B puntúa especialmente alto en la escala Morphine Bazedrine Group (MBG) que miden euforia y en la escala Lysergic acid diethylamide (LSD), que mide disforia somática, y en menor medida en las escalas Bazedrine Group que mide eficiencia intelectual (BG) y Amphetamine (A), que mide efectos similares a la anfetamina. La d-anfetamina produce un patrón similar en este cuestionario en cuanto a los efectos eufóricos (MBG), eficiencia intelectual (BG) y efectos anfetamínicos (A), sin embargo difiere sustancialmente de la 2C-B en cuanto a disforia somática (LSD) (Makris y cols., 2007; White y cols., 2002). Un patrón similar ocurre con la MDMA, que con dosis de 75 y 125 mg, se encuentran puntuaciones especialmente altas en las escalas de MBG y A, siendo en la escala

LSD donde se encuentra un efecto más atenuado (Camí y cols., 2000; Hernandez-Lopez y cols., 2002). Estos resultados han sido confirmados con dosis de 100 mg de MDMA, así como tras la administración de dosis repetidas de 50 mg y 100 mg (Peiró y cols., 2013).

Nuestros resultados en los cuestionarios sobre efectos subjetivos de la 2C-B, están en línea con los descritos en el estudio de Caudevilla y cols., (2012), ya que ambos estudios encontraron la puntuación más elevada en la escala de Placer y Sociabilidad (SOC) del cuestionario de Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA) y la más baja en la de Síntomas Psicóticos (PSY). La escala SOC, fue creada para evaluar los efectos entactógenos de determinadas sustancias psicoactivas, entendiendo dichos efectos cómo el placer de sentirse bien con uno mismo y los demás (Poudevila y cols., 2003). Cuando se compararon los resultados en esta escala con los producidos por otras sustancias como la ayahuasca, la salvia *divinorum*, la d-anfetamina o la MDMA, la 2C-B produjo las puntuaciones más altas en todas ellas, mostrando un elevado efecto entactógeno (Caudevilla y cols., 2012). El cuestionario Hallucinogenic Rating Scale (HRS), fue creado para evaluar efectos alucinógenos específicos (Strassman, 1994). En nuestro estudio, la 2C-B muestra puntuaciones elevadas en todas las escalas de este cuestionario, especialmente en volición (VOL), que mide capacidad para interactuar con el ambiente, intensidad (INT) y percepción (PER), que evalúa la alteración de la percepción. En el estudio de Caudevilla y cols., (2012), la 2C-B muestra un patrón similar al encontrado en nuestro estudio, acercándose más a los efectos producidos por alucinógenos como la ayahuasca y la salvia *divinorum*, y diferenciándose de otras sustancias como la MDMA y la anfetamina, especialmente en la alteración de la percepción. Sin embargo, tanto en nuestro estudio como en el de Caudevilla y cols., (2012), la 2C-B produce menores efectos en la escala de volición comparado con las otras sustancias alucinógenas, sugiriéndose una mayor capacidad para interactuar con el ambiente bajo los efectos de la 2C-B.

Con el fin de conseguir el tercer objetivo, se evaluaron los efectos de la 2C-B sobre el estado de ánimo, el procesamiento emocional y la conducta. Los resultados revelan un perfil único de esta sustancia, pudiéndose observar un descenso de la cólera, un aumento de la reactividad emocional ante estímulos negativos, una reducción de la capacidad para el reconocimiento de las expresiones de alegría y un aumento de la emocionalidad implícito en el discurso.

Actualmente, existen evidencias de que la empatía está mediada por varios sistemas diferentes: un sistema filogenético temprano de contagio emocional, conocido como empatía emocional, y un sistema más avanzado relacionado con la capacidad de ponerse en la perspectiva de un tercero, conocido como empatía cognitiva (De Waal, 2007). La empatía emocional capacita a animales y seres humanos para “sentir lo que otros sienten”. Se trata de un sistema más primitivo

que conforma la base de la “Teoría de la Simulación” y las neuronas espejo (Gallese, 2007). Por otro lado, la empatía cognitiva capacita a los seres humanos para “entender lo que otros sienten” poniéndose en la perspectiva de un tercero, vinculándose a las funciones cognitivas superiores y la flexibilidad cognitiva (Decety y Jackson, 2004). Esta capacidad ha sido relacionada con la conocida “Teoría de la Mente”, y anatómicamente con el lóbulo frontal medial (Gallagher y Fritch, 2003), la junción temporoparietal (Saxe y Kanwisher, 2003) y el surco temporal superior (Frith y Frith, 2003). Por otro lado, existiría un tercer subcomponente, conocido como empatía conductual, por el que se expresa y externaliza el procesamiento interno cognitivo y emocional (Larson y Yao, 2005). De todos estos subcomponentes de la empatía, el cognitivo es la piedra angular de lo que se considera como empatía a nivel clínico (Halpern, 2003).

La tarea del Face Emotion Recognition Task (FERT), fue creada para evaluar la empatía cognitiva a través del reconocimiento de las emociones en terceros. Los resultados del presente estudio muestran que, bajo los efectos de la 2C-B, disminuye la capacidad para reconocer expresiones de alegría, por tanto la 2C-B no debería clasificarse como una sustancia empatógena. Hasta hace relativamente poco, la MDMA se había considerado como la sustancia empatógena por excelencia, pero investigaciones recientes ponen de manifiesto como, bajo los efectos agudos de esta sustancia, solo aumenta la empatía emocional y la conducta prosocial, especialmente en hombres, quedando deteriorada la empatía cognitiva en el reconocimiento de expresiones negativas como el miedo, la ira o el asco, principalmente en mujeres (Hysek y cols., 2014). Estos resultados están en línea con otras investigaciones que muestran cómo la MDMA empeora el reconocimiento de las expresiones de miedo (Bedi y cols., 2010), así como el reconocimiento de otras emociones negativas en el Morphed Facial Expression Task (MFET) (Kirkpatrick y cols., 2014) y en el reconocimiento de la expresión de los ojos, utilizando el Reading Mind Eyes Test (RMET) (Hysek y cols., 2012b). Con respecto al reconocimiento de expresiones positivas hay resultados contradictorios, existiendo investigaciones que concluyen que la MDMA no afecta al reconocimiento de expresiones positivas en la tarea FERT (Bedi y cols., 2010) y otras investigaciones que encuentran una mejora en el reconocimiento de las expresiones positivas utilizando el RMET (Hysek y cols., 2012). Otros estudios, confirman éste último resultado encontrando, además, una disminución en el reconocimiento del miedo (Wardle y de Wit, 2014). Los estudios de neuroimagen muestran como la MDMA aumenta la actividad en el estriado ventral en respuesta a las expresiones de alegría (Bedi y cols., 2009), siendo, ésta, una estructura que se activa en función de la expectativa a la recompensa (Knutson y Cooper., 2005), y se atenúa en respuesta a las expresiones de ira en la amígdala, la cual es responsable del procesamiento del miedo (Zald, 2003).

Sin embargo, la modulación de la percepción y el estado de ánimo por medio de la serotonina continúa siendo un fenómeno complejo de entender (Nichols, 2004). Aunque existen datos contradictorios (Norbury y cols., 2009), la mayor parte de estudios han encontrado que una dosis única de citalopram, aumenta el reconocimiento de las expresiones de miedo (Harmer y cols., 2003a; Browning y cols., 2007; Bhagwagar y cols., 2004). Sin embargo, con dosis repetidas a largo plazo, se produce una reducción progresiva en el reconocimiento de estas expresiones (Harmer y cols., 2004; del-Ben y cols., 2005). Un estudio reciente ha clarificado que los resultados contradictorios de los estudios que evalúan los efectos del citalopram en el reconocimiento de expresiones emocionales puede deberse al isómero del citalopram empleado en los estudios (Sladky y cols., 2015). A través de métodos de neuroimagen, se ha observado que el isómero (S) afecta al córtex orbitofrontal, disminuyendo la activación de la amígdala por medio de un proceso top-down y que el isómero (R), no produce este efecto.

Tampoco se debe dejar de lado, las diferencias en las propiedades farmacodinámicas de los diversos ISRS. Se conoce que dosis puntuales de fluoxetina, disminuyen la capacidad en el reconocimiento de expresiones de enfado y tristeza, aumentando ligeramente el reconocimiento de las expresiones de alegría (Hoffman y cols., 1991). La fluoxetina tiene una afinidad 5 veces mayor como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT-2C por lo que este efecto podría deberse al bloqueo de los 5-HT-2C y a la inhibición del transportador de serotonina (Ni y Miledi, 1997). Este efecto es contrario al que ocurre bajo los efectos de la 2C-B que, actuando como agonista de los receptores 5-HT-2C, disminuye la capacidad para reconocer expresiones de alegría y aumenta la del reconocimiento del miedo, pese a que este último dato no haya llegado a la significación estadística en nuestro estudio.

Además, bajo los efectos de la 2C-B, se observa un aumento de la reactividad emocional en la valencia de las imágenes negativas de la tarea del International Affective Pictures System (IAPS). Se entiende cómo reactividad emocional, la magnitud del cambio en un estado emocional basal tras la presentación de un estímulo que elicitaba una emoción (Gross, 1998). Los efectos de la 2C-B en esta variable son muy particulares ya que la mayor parte de las drogas aumentan la reactividad emocional ante estímulos positivos o disminuye ante los negativos, habiéndose relacionado este efecto con el potencial de abuso de las sustancias (Wardle y de Wit, 2012). Así, el alcohol (Donohue y cols., 2007) y el diazepam (Patrick y cols., 1996) disminuyen la reactividad emocional ante estímulos negativos, mientras que opioides, como el remifentanilo, eleva las puntuaciones de placer en imágenes neutras, sin afectar a las imágenes negativas (Gospic y cols., 2008). Los antidepresivos ISRS aumentan la reactividad ante emociones positivas (Harmer y cols., 2003b) y la anfetamina aumenta la reactividad emocional ante todo tipo de estímulos,

tanto en relación a la valencia, como al arousal (Wardle y de Wit, 2012).

Los efectos emocionales de la 2C-B también se manifiestan a nivel conductual en la evaluación del discurso libre. Aunque la afluencia verbal no queda afectada, dejando prácticamente intacto el número de palabras empleadas entre la condición basal y los efectos agudos, es posible percibir la carga emocional implícita en el discurso por terceras personas, especialmente en la locución de las mujeres. Mientras que drogas como la anfetamina (Wardle y cols., 2012), metanfetamina (Bedi y cols., 2014) y el alcohol (Higgins y Stitzer, 1998) aumentan la producción del discurso, otras drogas, como la MDMA, interrumpe la afluencia verbal disminuyendo el número de palabras empleadas bajo los efectos agudos (Marrone y cols., 2010). Sin embargo, se ha observado la influencia de la MDMA (0.75 o 1.5mg/kg) en el contenido semántico del discurso aumentando la cantidad de palabras relacionadas con la conducta prosocial vinculadas a conceptos como el de “amigo”, “apoyo”, “compenetración” y “empatía”. Por el contrario, el contenido del discurso bajo los efectos de la metanfetamina (20 mg) se distancia más del concepto de “compasión” que en la condición placebo (Bedi y cols., 2014). Recientemente, otro estudio ha encontrado que, bajo los efectos de la MDMA (1.5mg/kg), aumentan las palabras relacionadas con lo social, lo sexual, y la muerte, en una modificación de la tarea Interpersonal Perception Task (IPT) (Janowsky, 2003). Las conclusiones de este estudio sugieren que la MDMA no solo dificulta el acceso a los recuerdos emocionales negativos y aumenta los positivos sino que, además, aumenta la voluntad, o habilidad, para reconsiderar recuerdos emocionales, al menos en presencia de otra persona (Baggott y cols., 2015). En este sentido, los efectos de la 2C-B son más similares a los producidos por la MDMA, que a la anfetamina o metanfetamina, aumentando la carga emocional del discurso en presencia de otras personas, lo que confirma el efecto entactógeno de la 2C-B en el sentido de favorecer el contacto con uno mismo y los demás (Nichols, 1986).

Curiosamente, los cambios que produce la 2C-B en el procesamiento emocional no parecen estar vinculados a los efectos sobre el estado de ánimo. Pese a observarse un deterioro en la capacidad para reconocer expresiones de alegría y un aumento de la reactividad emocional ante estímulos negativos, los efectos agudos sobre el estado de ánimo en el cuestionario Profile Of Mood States (POMS) muestran un descenso significativo de la cólera. Con otras sustancias, como la MDMA, se ha observado un aumento de las puntuaciones en la escala de amistad (Bedi y cols., 2010), así como en aquellas que evalúan ánimo positivo, vigor, arousal y elación (Tancer y cols., 2001; van Well y cols., 2012). Los efectos de la anfetamina sobre el estado de ánimo también parecen incidir principalmente en el aumento del arousal y la elación (Wardle & de Wit, 2012). La combinación de piperacinas habituales en las “party pills”, cuyos efectos parecen ser

similares a los del MDMA en las descripciones de los usuarios, produce un aumento significativo principalmente en la escala de vigor (Lin y cols., 2011). Hoy, sabemos que estos efectos ocurren principalmente por medio de la activación de los receptores 5-HT-2A (van Well y cols., 2012). Por tanto, pese a que la molécula de la 2C-B comparte una estructura química similar al de éstas sustancias, es posible que las diferencias observadas en el estado de ánimo se deban a la limitada eficacia que muestra la 2C-B como agonista de los receptores 5-HT-2A (Moya y cols., 2007; Acuña-Castillo y cols., 2004).

No obstante, en nuestro estudio, encontramos diferencias significativas inter-género en los efectos emocionales de la 2C-B, observándose una reducción significativa en la escala de fatiga (POMS) exclusivamente en los hombres y puntuaciones más altas en la valoración de la emoción implícita en el discurso de las mujeres. Estos resultados revelan un perfil psicoactivo más similar al de los estimulantes, en hombres y al de los entactógenos en mujeres. Un patrón similar se ha observado en los efectos de la anfetamina cuando se han puesto en relación a la fase menstrual de la mujer, concluyéndose que los niveles plasmáticos de progesterona afectan negativamente a la escala de amistad, y la concentración de estradiol correlaciona con el aumento en las escalas de vigor, estado de ánimo positivo y elación (White y cols., 2002).

No obstante, este estudio aporta datos suficientes como para poder concluir que la 2C-B no debería clasificarse como un estimulante clásico, debido a los leves efectos cardiovasculares que produce, ni como una sustancia empatógena, al reducir la empatía cognitiva con respecto al reconocimiento de expresiones de alegría. Sin embargo, podría considerarse más apropiado su clasificación como una sustancia entactógena, en el sentido de que produce un contacto más profundo con uno mismo y con los demás, con características alucinógenas, al alterar la percepción visual.

LIMITACIONES

El primer estudio sobre los patrones de consumo y estrategias de reducción de riesgos empleadas en una muestra de usuarios de NPS muestra varias limitaciones que han de tenerse en cuenta.

En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que implica un potencial deterioro en el recuerdo para determinar todas las NPS consumidas en la vida, así como la producción de sesgos que facilitan la rememoración de sustancias que han evocado las experiencias más significativas. Además, durante la recogida de datos, en algunos casos se empleó una encuesta on-line y en otros, se utilizó el formato de cuestionario impreso, pudiendo estar presente la investigadora principal mientras se rellenaba el cuestionario. La presencia de la investigadora durante esta fase, facilita que los usuarios puedan consultar cualquier tipo de duda que pueda surgir en la ejecución de la encuesta, dificultándose más cuando se rellena la encuesta en formato digital. No obstante, ha de mencionarse que las dudas planteadas por los usuarios fueron mínimas. Por otro lado, el tamaño de la muestra es limitado por lo que los resultados no pueden generalizarse sobre la población general y además, se trata de una muestra de conveniencia, compuesta exclusivamente por aquellos consumidores de RCs que se sentían motivados para participar y tenían tiempo suficiente como para rellenar la encuesta.

Otra limitación importante del estudio hace referencia al diseño de la versión definitiva del cuestionario empleado en el estudio. Esta encuesta fue previamente diseñada a partir de la información recogida por 12 usuarios de RCs experimentados, decidiéndose incluir un número limitado de casillas para identificar las NPS consumidas por la muestra y señalándose exclusivamente las estrategias de reducción de riesgos recogidas por la muestra de 12 usuarios. Como hemos comentado anteriormente, este tipo de diseños favorecen el recuerdo de determinadas estrategias de reducción de riesgos sobre otras que potencialmente hayan podido ser empleadas y limita el número de NPS especificadas en la encuesta a 13.

Futuros estudios han de tomar en cuenta estas limitaciones para realizar estudios en muestras poblacionales, de carácter prospectivo, empleando encuestas de respuesta abierta con el fin de no sesgar los datos.

El segundo estudio sobre los efectos agudos de la 2C-B sobre la dimensión emocional también presenta limitaciones relevantes.

Al igual que en el estudio anterior, el tamaño de la muestra es pequeño. Además, se ha empleado un número limitado de pruebas para la evaluación de los efectos antes y después de la administración, sin incluir un grupo control en el diseño del estudio.

Otra limitación importante se debe a que la muestra estaba conformada por usuarios de ambos sexos y no se recogió información acerca del ciclo menstrual de la mujer. Dada la influencia de las hormonas sobre las emociones, este estudio está sesgado por la gran variabilidad en la concentración de hormonas como la progesterona, el estradiol o la testosterona en un escaso número de participantes.

Otras limitaciones se relacionan con el hecho de que todas las personas se hayan autoadministrado una dosis estándar de 20 mg, sin haberse tenido en cuenta el peso de los participantes, pudiendo explicar algunas de las diferencias intergénero encontradas en el estudio, dado que las mujeres presentan una tendencia a pesar menos y por ello recibir una dosis por kilo mayor que los hombres. Además, el hecho de haber estudiado los efectos de una dosis única de 20 mg impide la generalización de los efectos encontrados como prototípicos de la sustancia ya que, a pesar de que 20 mg es una dosis media estándar en el consumo recreativo, es posible que dosis distintas puedan favorecer los efectos estimulantes o empatógenos descartados en este estudio.

Por último, hay que tener en cuenta que, a pesar de haberse estandarizado el *setting* en el que se llevó a cabo el estudio, es distinto al empleado habitualmente en el consumo recreativo.

Futuros estudios han de tomar en cuenta estas limitaciones para diseñar nuevos proyectos en los que se incluya una muestra más amplia y se evalúen los efectos de la 2C-B sobre un mayor número de variables, atendándose a los efectos del género, empleando un rango de dosis más amplio y ajustando las dosis al peso de los voluntarios.

CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que se ha llegado con esta investigación son las siguientes.

- La NPS más extendida en nuestra muestra fue la 2C-B, consumiéndose preferentemente tanto en casas como en espacios naturales al aire libre y tanto en compañía de terceros, como en solitario.
- Las estrategias de reducción de riesgos empleadas por la muestra estudiada son la adquisición de RCs por internet, o a través de amigos de confianza, la búsqueda de información previa al consumo en una diversidad de fuentes contrastables, el análisis de la sustancia y su dosificación precisa, empleando balanzas de precisión.
- Se identifica un perfil de usuario específico de NPS, conocido como el e-psiconauta, que consume más RCs, experimenta con más combinaciones de RCs, compra las sustancias por internet, busca información en una mayor diversidad de fuentes, analiza las sustancias previamente al consumo y emplea métodos de dosificación más precisos que aquellos usuarios que no pertenecen a comunidades virtuales.
- La 2C-B produce efectos cardiovasculares mínimos, aumentando la frecuencia cardiaca y la presión arterial de forma más leve que el resto de estimulantes.
- La 2C-B produce una alteración de la percepción, similar al que producen otros alucinógenos.
- La 2C-B produce un aumento del bienestar personal y social, similar al de otros entactógenos.
- Los efectos psicoactivos de la 2C-B sobre el estado de ánimo se manifiestan especialmente en la reducción de la cólera.
- Los efectos psicoactivos de la 2C-B afectan al procesamiento de estímulos emocionales, aumentando la reactividad ante estímulos negativos.
- Los efectos psicoactivos de la 2C-B afectan al procesamiento de estímulos emocionales afectando negativamente al reconocimiento de expresiones de alegría, por lo que no debería considerarse una sustancia empatógena.

- Los efectos psicoactivos de la 2C-B afectan a la conducta, facilitando la labilidad emocional en la ejecución del discurso y dejando intacta la locuacidad.
- Existen diferencias intergénero en los efectos producidos por la 2C-B, manifestándose en una reducción de la fatiga en los hombres y en el aumento de la emocionalidad en el discurso de las mujeres.
- Tomando en cuenta los resultados globales de esta investigación, la 2C-B puede clasificarse como una sustancia entactógena con características alucinógenas.

REFERENCIAS

- ACMD, (2010). Report on the consideration of the cathinones. Advisory Council on the Misuse of Drugs. (Acceso: 23/1/2016). Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119173/acmd-cathinodes-report-2010.pdf
- Acuña-Castillo, C., Villalobos, C., Moya, P. R., Sáez, P., Cassels, B. K., y Huidobro-Toro, J. P. (2002). Differences in potency and efficacy of a series of phenylisopropylamine/phenylethylamine pairs at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *British journal of pharmacology*, 136(4), 510-519.
- Adamowicz, P., Gieroń, J., Gil, D., Lechowicz, W., Skulska, A., y Tokarczyk, B. (2015). The prevalence of new psychoactive substances in biological material—a three-year review of casework in Poland. *Drug testing and analysis*.
- Aldridge, J., y Décarry-Hétu, D. (2014). Not an'Ebay for Drugs': The Cryptomarket'Silk Road'as a Paradigm Shifting Criminal Innovation. (Acceso: 21/2/2106) Disponible en http://papers.ssrn.com/sol3/Papers.cfm?abstract_id=2436643.
- Ambrose, J. B., Bennett, H. D., Lee, H. S., & Josephson, S. A. (2010). Cerebral vasculopathy after 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine ingestion. *The neurologist*, 16(3), 199-202.
- Angrist, B., Corwin, J., Bartlik, B., & Cooper, T. (1987). Early pharmacokinetics and clinical effects of oral d-amphetamine in normal subjects. *Biological psychiatry*, 22(11), 1357-1368.
- Arvanov, V. L., Liang, X., Russo, A., y Wang, R. Y. (1999). LSD and DOB: interaction with 5HT_{2A} receptors to inhibit NMDA receptor-mediated transmission in the rat prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 11(9), 3064-3072.
- Baggott, M. J., Kirkpatrick, M. G., Bedi, G., y de Wit, H. (2015). Intimate insight: MDMA changes how people talk about significant others. *Journal of Psychopharmacology*, 29(6), 669-677.
- Barratt, M. J., Ferris, J. A., y Winstock, A. R. (2014). Use of Silk Road, the online drug marketplace, in the United Kingdom, Australia and the United States. *Addiction*, 109(5), 774-783.
- BBC, 2015. Silk Road website creator Ross Ulbricht convicted. Acceso (2/2/2016). Disponible en: <http://www.bbc.com/news/world-us-canada-31141895>
- Bedi, G., Hyman, D., y de Wit, H. (2010). Is ecstasy an “empathogen”? Effects of±3, 4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological psychiatry*, 68(12), 1134-1140.
- Bedi, G., Cecchi, G. A., Slezak, D. F., Carrillo, F., Sigman, M., y de Wit, H. (2014). A window into the intoxicated mind? speech as an index of psychoactive drug effects. *Neuropsychopharmacology*, 39(10), 2340-2348.
- Bedi, G., Phan, K. L., Angstadt, M., & de Wit, H. (2009). Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology*, 207(1), 73-83.
- Bhagwagar, Z., Cowen, P. J., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2004). Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *American Journal of Psychiatry*.

- Blank, T., Zwart, R., Nijholt, I., y Spiess, J. (1996). Serotonin 5-HT₂ receptor activation potentiates N-methyl-D-aspartate receptor-mediated ion currents by a protein kinase C-dependent mechanism. *Journal of neuroscience research*, 45(2), 153-160.
- Bluelight, 2014. 2CB "Plastic" high (Acceso 10/2/16). Disponible en:
<http://www.bluelight.org/vb/threads/731147-2CB-quot-Plastic-quot-high>
- Bouso, J. C., Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. Á., & Gómez-Jarabo, G. (2008). MDMA -assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of psychoactive drugs*, 40(3), 225-236.
- Brents, L. K., Gallus-Zawada, A., Radomska-Pandya, A., Vasiljevik, T., Prisinzano, T. E., Fantegrossi, W. E., ... Prather, P. L. (2012). Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity. *Biochemical pharmacology*, 83(7), 952-961.
- Bronson, M. E., Jiang, W., DeRuiter, J., y Clark, C. R. (1995). A behavioral comparison of Nexus, cathinone, BDB, and MDA. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 51(2), 473-475.
- Browning, M., Reid, C., Cowen, P. J., Goodwin, G. M., y Harmer, C. (2007). A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology*.
- Burnett, A. M., Salzman, J. G., Griffith, K. R., Kroeger, B., y Frascone, R. J. (2012). The emergency department experience with prehospital ketamine: a case series of 13 patients. *Prehospital Emergency Care*, 16(4), 553-559.
- Burns, L., Roxburgh, A., Matthews, A., Bruno, R., Lenton, S., y Van Buskirk, J. (2014). The rise of new psychoactive substance use in Australia. *Drug testing and analysis*, 6(7-8), 846-849.
- Camí, J., Farré, M., Mas, M., Roset, P. N., Poudevida, S., Mas, A., ... y de la Torre, R. (2000). Human pharmacology of 3, 4-methylenedioxymeth-amphetamine ("Ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. *Journal of clinical psychopharmacology*, 20(4), 455-466.
- Capitão, L. P., Murphy, S. E., Browning, M., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2015). Acute fluoxetine modulates emotional processing in young adult volunteers. *Psychological medicine*, 45(11), 2295-2308.
- Carmo, H., Hengstler, J. G., De Boer, D., Ringel, M., Remião, F., Carvalho, F., ... & de Lourdes Bastos, M. (2005). Metabolic pathways of 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C- B): analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human. *Toxicology*, 206(1), 75-89.
- Carmo, H., de Boer, D., Remião, F., Carvalho, F., dos Reis, L. A., & de Lourdes Bastos, M. (2004). Metabolism of the designer drug 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C- B) in mice, after acute administration. *Journal of Chromatography B*, 811(2), 143-152.
- Caudevilla-Gálligo, F., Riba, J., Ventura, M., González, D., Farré, M., Barbanj, M. J., y Bouso, J. C. (2012). 4-Bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *Journal of Psychopharmacology*, 26(7), 1026-1035.

- Christin, N. (2013, May). Traveling the Silk Road: A measurement analysis of a large anonymous online marketplace. In *Proceedings of the 22nd international conference on World Wide Web* (pp. 213-224). International World Wide Web Conferences Steering Committee.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of general psychiatry*, *50*(12), 975-990.
- Corazza, O., Demetrovics, Z., van den Brink, W., y Schifano, F. (2013). Legal highs' an inappropriate term for 'Novel Psychoactive Drugs' in drug prevention and scientific debate. *Int J Drug Policy*, *24*(1), 82-83.
- Davey, Z., Schifano, F., Corazza, O., y Deluca, P. (2012). e-Psychonauts: conducting research in online drug forum communities. *Journal of Mental Health*, *21*(4), 386-394.
- Dawson, P., y Moffatt, J. D. (2012). Cardiovascular toxicity of novel psychoactive drugs: lessons from the past. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *39*(2), 244-252.
- de Waal, F. B. (2008). Putting the altruism back into altruism: The evolution of empathy. *Annu. Rev. Psychol.*, *59*, 279-300.
- de Boer, D., & Bosman, I. (2004). A new trend in drugs-of-abuse; the 2C-series of phenethylamine designer drugs. *Pharmacy World and Science*, *26*(2), 110-113.
- de Boer, D. Gijzels, M. J., Bosman, I. J., y Maes, R. A. (1999). More data about the new psychoactive drug 2C-B. *Journal of analytical toxicology*, *23*(3), 227.
- Dean, B. V., Stellpflug, S. J., Burnett, A. M., y Engebretsen, K. M. (2013). 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *Journal of Medical Toxicology*, *9*(2), 172-178.
- Decety, J., y Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, *3*(2), 71-100.
- Torre, R., Farre, M., Roset, P. N., López, C. H., Mas, M., Ortuno, J., ... & Cami, J. (2000). Pharmacology of MDMA in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *914*(1), 225-237.
- Del-Ben, C. M., Deakin, J. W., Mckie, S., Delvai, N. A., Williams, S. R., Elliott, R., ... y Anderson, I. M. (2005). The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, *30*(9), 1724-1734.
- Deluca, P., Davey, Z., Corazza, O., Di Furia, L., Farre, M., Flesland, L. H.,... Pezsolesi, C. (2012). Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *39*(2), 221-226.
- DNSTATS (2015). Market comparison. Acceso 20/1/2016. Disponible en : <https://dnstats.net/market-comparison>
- Donohue, K. F., Curtin, J. J., Patrick, C. J., y Lang, A. R. (2007). Intoxication level and emotional response. *Emotion*, *7*(1), 103.

- Dresen, S., Kneisel, S., Weinmann, W., Zimmermann, R., y Auwärter, V. (2011). Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *Journal of mass spectrometry*, 46(2), 163-171.
- Dumont, G. J. H., Sweep, F. C. G. J., Van der Steen, R., Hermsen, R., Donders, A. R. T., Touw, D. J., ... y Verkes, R. J. (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social neuroscience*, 4(4), 359-366.
- Dziobek, I., Rogers, K., Fleck, S., Bahnemann, M., Heekeren, H. R., Wolf, O. T., y Convit, A. (2008). Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of autism and developmental disorders*, 38(3), 464-473.
- EDADES. (2013). La encuesta sobre alcohol y drogas en España. (Acceso: 26/5/2016) Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2015_Informe_EDADES.pdf
- EMCDDA. (2016). Informe Europeo sobre Drogas. Tendencias y novedades (Acceso: 24/6/2016). disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ESN.pdf>
- EMCDDA. (2015). New psychoactive substances in Europe. (Acceso: 2/4/2016). Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/65/TD0415135ENN.pdf>
- EMCDDA. (2014). Tendencias y novedades. (Acceso: 2/4/2016). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_ES_TDAT14001ESN.pdf
- EMCDDA. (2013). Informe Europeo sobre Drogas. (Acceso: 2/4/2016). Disponible en: (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_213154_ES_TDAT13001ESN1.pdf)
- EMCDDA. (2011) Respuestas a las nuevas sustancias psicotrópicas. (Acceso: 11/1/2016). Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugs-in-focus/responding-to-new-psychoactive-substances>
- ESTUDES. (2016). Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (Acceso: 26/6/2016). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/PRESE110216175655007.pdf>
- Energy Control. (2011). Informe Legal Higs en España. (Acceso:2/2/2016) Disponible en: https://energycontrol.org/files/pdfs/INFORME_NUEVAS_DROGAS_1.pdf
- Erowid. (2015). 2C-B and coughing. (Acceso 14/02/2016). Disponible en: https://www.erowid.org/chemicals/2cb/2cb_info1.shtml
- Erowid. (2012). First Time Use Induces Seizure. (Acceso:13/1/2016). Disponible en: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=103729>
- Erowid. (2009). 2C-B The erotic empatogen. (Acceso 20/3/2016). Disponible en: https://www.erowid.org/library/books_online/essential_psychedellic_guide/2c-b.shtml
- Erowid. (2005). Physical Overpowers Mental. (Acceso:12/1/2016). Disponible en: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=49082>

- Erowid. (2002). Dritewelle 2C-B packing. (Acceso: 2/2/2016) Disponible en: https://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=2cb/2cb_pack2.jpg.
- Erowid. (2000). 2C-B Basic: description. (Acceso (2/2/2016) Disponible en: https://www.erowid.org/chemicals/2cb/2cb_basics.shtml)
- Erowid. (1998). Allergic Reaction to 2C-B. (Acceso:23/3/2016). Disponible en: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=10934>
- Eurobarometer, F. (2014.) Young people and drugs. (Acceso 14/02/2016). Disponible en: http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_401_en.pdf
- Federal register, (2001). Psychotropic Substances Convention. [Acceso 25/6/11]. Disponible en: <http://www.thefederalregister.com/d.p/2001-03-05-01-5218>
- Flitter, E. (2013). FBI shuts alleged online drug marketplace, Silk Road. (Acceso:2/2/14) (Disponible en: <http://www.reuters.com/article/2013/10/02/us-crimesilkroad-raid-idUSBRE9910TR20131002>).
- Foltin, R. W., y Fischman, M. W. (1991). Smoked and intravenous cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257(1), 247-261.
- Frith, U., y Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 358(1431), 459-473.
- Gallagher, H. L., y Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 77-83.
- Gallese, V. (2007). Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 362(1480), 659-669.
- Gewirtz, J. C., & Marek, G. J. (2000). Behavioral evidence for interactions between a hallucinogenic drug and group II metabotropic glutamate receptors. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 569-576.
- Giné, C. V., Espinosa, I. F., & Vilamala, M. V. (2014). New psychoactive substances as adulterants of controlled drugs. A worrying phenomenon?. *Drug testing and analysis*, 6(7-8), 819-824.
- Giroud, C., Augsburger, M., Rivier, L., Mangin, P., Sadeghipour, F., Varesio, E., ... & Kamalaprifa, P. (1998). 2C-B: a new psychoactive phenylethylamine recently discovered in Ecstasy tablets sold on the Swiss black market. *Journal of analytical toxicology*, 22(5), 345-354
- Glennon, R. A., Ismaiel, A. E. K. M., Martin, B., Poff, D., y Sutton, M. (1988). A preliminary behavioral investigation of PMMA, the 4-methoxy analog of methamphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31(1), 9-13.
- González, D (2013). Research chemicals. Nuevos diseños de la conciencia. Martínez Oró, D . , and J. Pallarés. "De riesgos y placeres. Manual para entender las drogas." (2013). Ed: Milenio, Lleida.

- Google Trends, (2015). 2C-B. (Acceso: 12/2/2016). Disponible en: <https://www.google.es/trends/explore#q=2c-b>
- Gospic, K., Gunnarsson, T., Fransson, P., Ingvar, M., Lindefors, N., y Petrovic, P. (2008). Emotional perception modulated by an opioid and a cholecystokinin agonist. *Psychopharmacology*, 197(2), 295-307.
- Gouzoulis, E., von Bardeleben, U., Rupp, A., Kovar, K. A., & Hermle, L. (1993). Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 8(3), 187-193.
- Gross, J. J. (1998). Antecedent-and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *Journal of personality and social psychology*, 74(1), 224.
- Halpern, J. (2003). What is clinical empathy? *J. Gen. Intern. Med.* 18, 670–674.
- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., y Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *American Journal of Psychiatry*.
- Harmer, C. J., Hill, S. A., Taylor, M. J., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2003a). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *American Journal of Psychiatry*.
- Harmer, C. J., Bhagwagar, Z., Perrett, D. I., Vollm, B. A., Cowen, P. J., y Goodwin, G. M. (2003b). Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 28(1), 148-152.
- Hartel, D. M., Schoenbaum, E. E., Lo, Y., y Klein, R. S. (2006). Gender differences in illicit substance use among middle-aged drug users with or at risk for HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 43(4), 525-531.
- Havinga, P., van der Velden, C., de Gee, A., y van der Poel, A. (2014). Differences in sociodemographic, drug use and health characteristics between never, former and current injecting, problematic hard-drug users in the Netherlands. *Harm reduction journal*, 11(1), 1.
- Hegadoren, K. M., Martin-Iverson, M. T., & Baker, G. B. (1995). Comparative behavioural and neurochemical studies with a psychomotor stimulant, an hallucinogen and 3, 4-methylenedioxy analogues of amphetamine. *Psychopharmacology*, 118(3), 295-304.
- Hernandez-Lopez, C., Farré, M., Roset, P. N., Menoyo, E., Pizarro, N., Ortuno, J., ... De la Torre, R. (2002). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(1), 236-244.
- Hillebrand, J., Olszewski, D., & Sedefov, R. (2010). Legal highs on the Internet. *Substance use & misuse*, 45(3), 330-340.
- Higgins, S. T., y Stitzer, M. L. (1988). Effects of alcohol on speaking in isolated humans. *Psychopharmacology*, 95(2), 189-194.

- Ho, R. Y., Gerona, R., y Olson, K. R. (2013, August). Clinical course of 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenylamine (2C-B) intoxication with laboratory confirmation. *Clinical Toxicology*, 51(7)-666-667
- Hoffman, B. J., Mezey, E., & Brownstein, M. J. (1991). Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science*, 254(5031), 579-580.
- Hondebrink, L., Nugteren-van Lonkhuyzen, J. J., Van Der Gouwe, D., & Brunt, T. M. (2015). Monitoring new psychoactive substances (NPS) in The Netherlands: Data from the drug market and the Poisons Information Centre. *Drug and alcohol dependence*, 147, 109-115.
- Huang, H. H., & Bai, Y. M. (2011). Persistent psychosis after ingestion of a single tablet of '2C-B'. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 293-294.
- Hysek, C. M., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., ... y Liechti, M. E. (2013). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*, nst161.
- Hysek, C. M., Domes, G., & Liechti, M. E. (2012). MDMA enhances "mind reading" of positive emotions and impairs "mind reading" of negative emotions. *Psychopharmacology*, 222(2), 293-302.
- International Narcotics Control Board .(2003). List of psychotropic substances under international control. 23rd Edition. Vienna: INCB. (Acceso:24/3/2016): Disponible en: <http://www.incb.org/pdf/e/list/green.pdf>
- Janowsky, D. S. (2003). Depression and dysphoria effects on the interpersonal perception of negative and positive moods and caring relationships: effects of antidepressants, amphetamine, and methylphenidate. *Current psychiatry reports*, 5(6), 451-459.
- Jünger, E. (2008). *Annäherungen: Drogen und Rausch*. Klett-Cotta.
- Kanamori, T., Nagasawa, K., Kuwayama, K., Tsujikawa, K., Iwata, Y. T., & Inoue, H. (2013). Analysis of 4-Bromo-2, 5-Dimethoxyphenethylamine Abuser's Urine: Identification and Quantitation of Urinary Metabolites. *Journal of forensic sciences*, 58(1), 279-287.
- Kanamori, T., Tsujikawa, K., Ohmae, Y., Iwata, Y. T., Inoue, H., Kishi, T., ... & Inouye, Y. (2005). A study of the metabolism of methamphetamine and 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in isolated rat hepatocytes. *Forensic science international*, 148(2), 131-137.
- Kanamori, T., Tsujikawa, K., Ohmae, Y., Iwata, Y., Inoue, H., Inouye, Y., & Kishi, T. (2003). Excretory Profile of 4-Bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in Rat. *Journal of health science*, 49(2), 166-169.
- Kanamori, T., Inoue, H., Iwata, Y., Ohmae, Y., & Kishi, T. (2002). In vivo metabolism of 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in the rat: identification of urinary metabolites. *Journal of analytical toxicology*, 26(2), 61-66.
- King, L. A. (2014). New phenethylamines in Europe. *Drug testing and analysis*, 6(7-8), 808-818.
- Kirkpatrick, M. G., Baggott, M. J., Mendelson, J. E., Galloway, G. P., Liechti, M. E., Hysek, C. M., & de Wit, H. (2014a). MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology*, 231(19), 3899-3905.

- Kirkpatrick, M. G., Lee, R., Wardle, M. C., Jacob, S., y de Wit, H. (2014b). Effects of MDMA and intranasal oxytocin on social and emotional processing. *Neuropsychopharmacology*, *39*(7), 1654-1663.
- Kirkpatrick, M. G., Gunderson, E. W., Johanson, C. E., Levin, F. R., Foltin, R. W., & Hart, C. L. (2012a). Comparison of intranasal methamphetamine and d-amphetamine self-administration by humans. *Addiction*, *107*(4), 783-791.
- Kirkpatrick, M. G., Gunderson, E. W., Perez, A. Y., Haney, M., Foltin, R. W., y Hart, C. L. (2012b). A direct comparison of the behavioral and physiological effects of methamphetamine and 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology*, *219*(1), 109-122.
- Kjellgren, A., Henningsson, H., y Soussan, C. (2013). Fascination and Social Togetherness--Discussions about Spice Smoking on a Swedish Internet Forum. *Substance abuse: research and treatment*, *7*, 191.
- Knutson, B., & Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current opinion in neurology*, *18*(4), 411-417.
- Larson, E. B., and Yao, X. (2005). Clinical empathy as emotional labor in the patient-physician relationship. *JAMA* *293*, 1100–1106
- Leaning, M. (2009). *The Internet, power and society: Rethinking the power of the Internet to change lives*. Elsevier.
- Lee, K. H., Farrow, T. F. D., Spence, S. A., y Woodruff, P. W. R. (2004). Social cognition, brain networks and schizophrenia. *Psychological medicine*, *34*(03), 391-400.
- Liakonia, E., Doldera, P. C., Rentschb, K., & Liechtia, M. E. (2015). Acute health problems due to recreational drug use in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland. *substance*, *129*, 60.
- Lin, J. C., Jan, R. K., Lee, H., Jensen, M. A., Kydd, R. R., y Russell, B. R. (2011). Determining the subjective and physiological effects of BZP combined with TFMPP in human males. *Psychopharmacology*, *214*(3), 761-768.
- Lobos, M., Borges, Y., Gonzalez, E., y Cassels, B. K. (1992). The action of the psychoactive drug 2C-B on isolated rat thoracic aorta. *General Pharmacology: The Vascular System*, *23*(6), 1139-1142.
- Lurie, Y., Gopher, A., Lavon, O., Almog, S., Sulimani, L., y Bentur, Y. (2012). Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clinical Toxicology*, *50*(1), 39-43.
- Marrone, G. F., Pardo, J. S., Krauss, R. M., y Hart, C. L. (2010). Amphetamine analogs methamphetamine and 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) differentially affect speech. *Psychopharmacology*, *208*(2), 169-177.
- McLean, T. H., Parrish, J. C., Braden, M. R., Marona-Lewicka, D., Gallardo-Godoy, A., y Nichols, D. E. (2006). 1-Aminomethylbenzocycloalkanes: Conformationally Restricted Hallucinogenic Phenethylamine Analogues as Functionally Selective 5-HT_{2A} Receptor Agonists 1. *Journal of medicinal chemistry*, *49*(19), 5794-5803.
- Metzner, R. (1998). Hallucinogenic drugs and plants in psychotherapy and shamanism. *Journal of psychoactive drugs*, *30*(4), 333-341.

- Monte, A. P., Marona-Lewicka, D., Parker, M. A., Wainscott, D. B., Nelson, D. L., & Nichols, D. E. (1996). Dihydrobenzofuran Analogues of Hallucinogens. 3. 1 Models of 4-Substituted (2, 5-Dimethoxyphenyl) alkylamine Derivatives with Rigidified Methoxy Groups 2. *Journal of medicinal chemistry*, 39(15), 2953-2961.
- Montgomery, T., Buon, C., Eibauer, S., Guiry, P. J., Keenan, A. K., & McBean, G. J. (2007). Comparative potencies of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogues as inhibitors of [3H] noradrenaline and [3H] 5-HT transport in mammalian cell lines. *British journal of pharmacology*, 152(7), 1121-1130.
- Móro, L., y Rácz, J. (2013). Online drug user-led harm reduction in Hungary: a review of "Daath". *Harm reduction journal*, 10(1), 1.
- Móro, L., Simon, K., Bárd, I., y Rácz, J. (2011). Voice of the psychonauts: Coping, life purpose, and spirituality in psychedelic drug users. *Journal of psychoactive drugs*, 43(3), 188-198.
- Moya, P. R., Berg, K. A., Gutierrez-Hernandez, M. A., Saez-Briones, P., Reyes-Parada, M., Cassels, B. K., y Clarke, W. P. (2007). Functional selectivity of hallucinogenic phenethylamine and phenylisopropylamine derivatives at human 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A and 5-HT2C receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321(3), 1054-1061.
- Nelson, D. L., Lucaites, V. L., Wainscott, D. B., y Glennon, R. A. (1999). Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities at cloned human 5-HT2A, 5-HT2B and 5-HT2C receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 359(1), 1-6.
- Newton, T. F., De La Garza, R., Kalechstein, A. D., & Nestor, L. (2005). Cocaine and methamphetamine produce different patterns of subjective and cardiovascular effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 82(1), 90-97.
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & therapeutics*, 101(2), 131-181.
- Ni, Y. G., & Miledi, R. (1997). Blockage of 5HT2C serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(5), 2036-2040.
- NIDA, 2013. DrugFacts: El Spice (marihuana sintética) (Acceso: 11/1/2016). Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-spice-marihuana-sintetica>
- Norbury, R., Mackay, C. E., Cowen, P. J., Goodwin, G. M., y Harmer, C. J. (2008). The effects of reboxetine on emotional processing in healthy volunteers: an fMRI study. *Molecular psychiatry*, 13(11), 1011-1020.
- Nugteren-van Lonkhuyzen JJ, van Riel AJ, Brunt TM, y Hondebrink L.(2015). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4fluoroamphetamine and benzofurans. *Drug and Alcohol Dependence*, 157,18-27.
- O'Brien, K., Chatwin, C., Jenkins, C., y Measham, F. (2015). New psychoactive substances and British drug policy: A view from the cyber-psychonauts. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 22(3), 217-223.
- Orsolini, L., Papanti, G. D., Francesconi, G., y Schifano, F. (2015). Mind Navigators of Chemicals' Experimenters? A Web-Based Description of E-Psychonauts. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 18(5), 296-300.

- Ottani, A., & Giuliani, D. (2001). HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS drug reviews*, 7(2), 131-145.
- Páleníček, T., Fujáková, M., Brunovský, M., Horáček, J., Gorman, I., Balíková, M., ... Bubeníková-Valešová, V. (2013). Behavioral, neurochemical and pharmaco-EEG profiles of the psychedelic drug 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in rats. *Psychopharmacology*, 225(1), 75-93.
- Páleníček, T., Hlíňák, Z., Bubeníková-Valešová, V., Novák, T., & Horáček, J. (2010). Sex differences in the effects of N, N-diethyllysergamide (LSD) on behavioural activity and prepulse inhibition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(4), 588-596.
- Páleníček, T., Balíková, M., Bubeníková-Valešová, V., y Horáček, J. (2008). Mescaline effects on rat behavior and its time profile in serum and brain tissue after a single subcutaneous dose. *Psychopharmacology*, 196(1), 51-62.
- Páleníček, T., Votava, M., Bubenikova, V., & Horacek, J. (2005). Increased sensitivity to the acute effects of MDMA ("ecstasy") in female rats. *Physiology & behavior*, 86(4), 546-553.
- Pardo-Lozano, R., Farré, M., Yubero-Lahoz, S., O'Mathúna, B., Torrens, M., Mustata, C., ... y de la Torre, R. (2012). Clinical pharmacology of 3, 4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT). *PLoS one*, 7(10), e47599.
- Patrick, C. J., Berthot, B. D., y Moore, J. D. (1996). Diazepam blocks fear-potentiated startle in humans. *Journal of abnormal psychology*, 105(1), 89.
- Peiró, A. M., Farré, M., Roset, P. N., Carbó, M., Pujadas, M., Torrens, M., ... & De la Torre, R. (2013). Human pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology*, 225(4), 883-893.
- PNSD, 2010. Las nuevas sustancias psicoactivas. Un reto para la salud pública. (Acceso: 11/1/2016). Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/Nuevas_sustancias_espanol.pdf
- Poudevida, S., Farré, M., Roset, P. N., y Camí, J. (2003). Construcción de un cuestionario para la Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA): Evaluación del éxtasis. *Adicciones*, 15(2), 115-126.
- Psiconautwiki (2016). 2C-B. (Acceso:4/1/2016). Disponible en: [https:// psychonautwiki.org/wiki/ 2C-B](https://psychonautwiki.org/wiki/2C-B)
- Ray, T. S. (2010). Psychedelics and the human receptorome. *PLoS One*, 5(2), e9019.
- Reed, S. C., Haney, M., Evans, S. M., Vadhan, N. P., Rubin, E., y Foltin, R. W. (2009). Cardiovascular and subjective effects of repeated smoked cocaine administration in experienced cocaine users. *Drug and alcohol dependence*, 102(1), 102-107.
- Rohanová, M., Páleníček, T., & Balíková, M. (2008). Disposition of 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) and its metabolite 4-bromo-2-hydroxy-5-methoxyphenethylamine in rats after subcutaneous administration. *Toxicology letters*, 178(1), 29-36.

- Rusyniak, D. E., & Sprague, J. E. (2005). Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Medical Clinics of North America*, 89(6), 1277-1296.
- Sanders, B., Lankenau, S. E., Bloom, J. J., & Hathazi, D. (2008). "Research chemicals": tryptamine and phenethylamine use among high-risk youth. *Substance use & misuse*, 43(3-4), 389-402.
- Sarkar, S., Balachander, S., & Basu, D. (2014). Perceived harmfulness of substance use: A pilot study. *Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*, 39(1), 26.
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people: the role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage*, 19(4), 1835-1842.
- Schifano, F., Deluca, P., Baldacchino, A., Peltoniemi, T., Scherbaum, N., Torrens, M., ... & Guionnet, C. (2006). Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(4), 640-646.
- Schumer, C. (2011). Schumer pushes to shut down online drug marketplace. (Acceso: 21/2/2016). Disponible en: <http://www.nbcnewyork.com/news/local/123187958.html>.
- Seely, K. A., Lapoint, J., Moran, J. H., & Fattore, L. (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 39(2), 234-243.
- Sherdley R and Greenwell M (2009) Ten in hospital after 2C-B rave. Nottingham Post . A c c e s o : 23/10/2015) Disponible en: <http://www.thisisnottingham.co.uk/news/hospital-2C-B-rave/article-1428533-detail/article.html> (accessed on 1 December 2010)
- Shulgin, A. T., & Carter, M. F. (1975). Centrally active phenethylamines. *Psychopharmacol. Commun*, 1(1), 93-98.
- Shulgin, A., & Shulgin, A. (1991). PiHKAL. *Transform, Berkeley*, p xxi.
- Shulgin, A., & Shulgin, A. (1997). *TIHKAL: the continuation*. Transform Press.
- Sladky, R., Spies, M., Hoffmann, A., Kranz, G., Hummer, A., Gryglewski, G., ... Kasper, S. (2015). (S)-citalopram influences amygdala modulation in healthy subjects: a randomized placebo-controlled double-blind fMRI study using dynamic causal modeling. *NeuroImage*, 108, 243-250.
- Soussan, C., & Kjellgren, A. (2014). Harm reduction and knowledge exchange—a qualitative analysis of drug-related Internet discussion forums. *Harm reduction journal*, 11(1), 1.
- Spooner, C. E., & Winters, W. D. (1966). Neuropharmacological profile of the young chick. *International journal of neuropharmacology*, 5(3), 217-236.
- Takeuchi, A., Ahern, T.L., & Henderson, S.O. (2011) Excited delirium. *West J Emerg Med* 12(1):77–83
- Tancer, M. E., & Johanson, C. E. (2001). The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug and alcohol dependence*, 65(1), 97-101.

- Taylor, R. L., Maurer, J. I., & Tinklenberg, J. R. (1970). Management of bad trips in an evolving drug scene. *JAMA*, *213*(3), 422-425.
- Togni, L. R., Lanaro, R., Resende, R. R., y Costa, J. L. (2015). The variability of ecstasy tablets composition in Brazil. *Journal of forensic sciences*, *60*(1), 147-151.
- Theobald, D. S., Fritschi, G., y Maurer, H. H. (2007a). Studies on the toxicological detection of the designer drug 4-bromo-2, 5-dimethoxy- β -phenethylamine (2C-B) in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, *846*(1), 374-377.
- Tor Project. (2011). Tor Project. Anonymity online. (Acceso 2/6/2016) Disponible en: <https://www.torproject.org> and archived at <http://www.webcitation.org/62jq3Psag>
- Van Hout, M. C., y Bingham, T. (2014). Responsible vendors, intelligent consumers: Silk Road, the online revolution in drug trading. *International Journal of Drug Policy*, *25*(2), 183-189
- Van Hout, M. C., y Bingham, T. (2013a). 'Surfing the Silk Road': A study of users' experiences. *International Journal of Drug Policy*, *24*(6), 524-529.
- Van Hout, M. C., y Bingham, T. (2013b). 'Silk Road', the virtual drug marketplace: A single case study of user experiences. *International Journal of Drug Policy*, *24*(5), 385-391.
- van Wel, J. H., Kuypers, K. P., Theunissen, E. L., Bosker, W. M., Bakker, K., & Ramaekers, J. G. (2012). Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ receptors. *PLoS One*, *7*(7), e40187.
- Vevelstad, M., Øiestad, E. L., Middelkoop, G., Hasvold, I., Lilleng, P., Delaveris, G. J. M., . . . Arnestad, M. (2012). The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic science international*, *219*(1), 151-157.
- Villalobos, C. A., Bull, P., Sáez, P., Cassels, B. K., & Huidobro-Toro, J. P. (2004). 4-Bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) and structurally related phenylethylamines are potent 5-HT_{2A} receptor antagonists in *Xenopus laevis* oocytes. *British journal of pharmacology*, *141*(7), 1167-1174.
- UNODC, 2013. Global Smart Update. (Acceso: 11/1/2016). Disponible en: http://www.unodc.org/documents/scientific/GSU_9_spanish.pdf
- US Department of Justice (2001) 2C-B (Nexus) Reappears on the Club Drug Scene. National Drug Intelligence Centre Information Bulletin, (Acceso: 2/2/2016). Disponible en: http://www.erowid.org/chemicals/2cb/2cb_doj_2001_bulletin.pdf
- van Wel, J. H., Kuypers, K. P., Theunissen, E. L., Bosker, W. M., Bakker, K., & Ramaekers, J. G. (2012). Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ receptors. *PLoS One*, *7*(7), e40187.
- Wardle, M. C., y de Wit, H. (2014). MDMA alters emotional processing and facilitates positive social interaction. *Psychopharmacology*, *231*(21), 4219-4229
- Wardle, M. C., Garner, M. J., Munafò, M. R., & de Wit, H. (2012). Amphetamine as a social drug: effects of d-amphetamine on social processing and behavior. *Psychopharmacology*, *223*(2), 199-210.
- Wardle, M. C., y de Wit, H. (2012). Effects of amphetamine on reactivity to emotional stimuli. *Psychopharmacology*, *220*(1), 143-153.

- Weidner, L. D., Paris, A., Frankle, W. G., y Narendran, R. (2015). Safety of Oral Amphetamine Administered during Positron Emission Tomography Scans in Medically Screened Humans. *PloS one*, 10(12).
- White, T. L., Justice, A. J., y de Wit, H. (2002). Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(4), 729-741.
- Willeit, M., Ginovart, N., Graff, A., Rusjan, P., Vitcu, I., Houle, S., ... y Kapur, S. (2008). First Human Evidence of d-Amphetamine Induced Displacement of a D2/3 Agonist Radioligand: A ^{11}C -PHNO Positron Emission Tomography Study. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 279-289.
- Wikipedia, (2016). 2C-B. (Acceso: 21/2/16) (Disponible en: <https://en.wikipedia.org/wiki/2C-B>)
- Winstock, A. R., Mitcheson, L. R., Deluca, P., Davey, Z., Corazza, O., y Schifano, F. (2011). Mephedrone, new kid for the chop?. *Addiction*, 106(1), 154-161.
- Winstock, A. R., Griffiths, P., y Stewart, D. (2001). Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug and alcohol dependence*, 64(1), 9-17.
- Vane, J. R. (1960). *Ciba Foundation Symposium, Jointly with Committee for Symposia on Drug Action, on Adrenergic Mechanisms*. Little, Brown.
- Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Reviews*, 41(1), 88-123.

