



MAESTRIA EN DROGODEPENDENCIAS
ESQUEMA PARA ELABORACION DE REVISION NARRATIVA

TITULO: *Toxicidad aguda, patrón de uso y efectos subjetivos asociados al 2C-B, una revisión narrativa.*

Leonardo Payares Galindo¹, Malory Rodríguez Cantillo²

- 1. Médico, estudiante de Maestría en Drogodependencias cohorte II, Universidad CES.*
- 2. Psicóloga, estudiante de Maestría en Drogodependencias cohorte II, Universidad CES.*

RESUMEN

Introducción: el uso de drogas como elemento recreativo se ha ido configurando un fenómeno de importancia social creciente. En los últimos años, la popularidad de las nuevas sustancias psicoactivas se ha incrementado a pesar del posible riesgo asociado a su uso. Pese a que este hecho ha producido una alarma social, el conocimiento farmacológico sobre los efectos de estas sustancias es relativamente escaso.

Objetivos: el objetivo del estudio fue examinar las publicaciones relacionadas con el consumo del 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina, específicamente su enfoque farmacológico y su relación con la conducta adictiva; permitiendo contar con un insumo teórico-investigativo que recopile información sobre este diseño de sustancia y permita orientar futuros estudios sobre el tema.

Método: con el fin de estudiar los mecanismos farmacológicos, patrones de consumo y efectos del 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina, se realizó una amplia búsqueda en 3 metabuscadores apoyados en términos específicos, posteriormente se realizó una selección libre de los artículos enfocados con el tema de estudio sin restricción temporal de publicación.

Conclusiones: la 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina, adquirió cierta popularidad durante los años noventa como droga de uso recreativo. Se han determinado múltiples factores por los que esta sustancia podría causar reacciones adversas en los usuarios, así mismo, algunas investigaciones establecen relación entre factores como la búsqueda de sensaciones e impulsividad y el uso recreativo de sustancias psicoactivas como el 2CB. Los estudios experimentales en humanos son escasos, lo cual limita la información sobre la farmacocinética de la sustancia, sin embargo, mediante hallazgos de metabolitos en orina se deducen muchos procesos bioquímicos que implican su consumo y metabolismo.

Palabras claves: "2C-B", "4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine", "Nuevas sustancias psicoactivas" "Sustancias de diseño".

ABSTRACT

Introduction: The use of drugs as a recreational element has become a phenomenon of growing social importance. In recent years, the popularity of new psychoactive substances has increased despite the possible risk associated with their use. Although this fact has produced a social alarm, pharmacological knowledge about the effects of these substances is relatively scarce.

Objectives: The objective of the study was to examine the publications related to the consumption of "4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine", specifically its pharmacological approach and its relationship with addictive behavior; allowing to have a theoretical-investigative input that collects information on this substance design and allows guiding future studies on the subject.

Method: In order to study the pharmacological mechanisms, consumption patterns and effects of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine, a broad search was carried out in 3 metasearchers supported by specific terms, subsequently a free selection of articles focused on the subject of study without temporary publication restriction.

Conclusions: 4-bromo-2,5-dimethoxyphenylethylamine, acquired some popularity during the nineties as a drug for recreational use. Multiple factors have been determined by which this substance could cause adverse reactions in users, likewise, some research establishes a relationship between factors such as sensation seeking and impulsivity and the recreational use of psychoactive substances such as 4-bromo-2,5-dimethoxyphenylethylamine. Experimental studies in humans are scarce, which limits information on the pharmacokinetics of the substance, however, by finding metabolites in urine, many biochemical processes that involve their consumption and metabolism are deduced.

Key Words: "2C-B", "4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine", "New psychoactive substances" "Designer substances".

INTRODUCCION

Las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP), han sido conocidas en el mercado por términos tales como "drogas de diseño", "drogas de síntesis", "euforizantes legales" o legal highs "drogas emergentes" "smart drugs" "productos químicos de investigación" o research chemicals (1-4), las anteriores denominaciones agrupan una serie de sustancias de origen sintético de reciente aparición, a partir de la modificación de la estructura química de productos naturales o sustancias utilizadas como medicamentos (3), que no son controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública en diversos países, incluido Colombia" (1,2).

Adicionalmente, son conocidas por los usuarios como drogas blandas debido a la creencia populariza de que no generan ningún tipo de adicción y no implican riesgos para la salud (5). Además

su compra y venta ha crecido exponencialmente a través de la “web profunda” o Deep Web (4). En países europeos se ha observado un creciente consumo de NSP, siendo estas asociadas con un contexto recreativo como el de las discotecas y los clubes nocturnos, al igual que a la presencia simultánea de ciertos tipos de música; práctica a la cual se ha denominado “clubbing”, y a las sustancias consumidas en estos lugares conocidos como party drugs (6). Estas prácticas provienen de las fiestas o festivales de raves en la década de los 90, los cuales fueron reconocidos por la asistencia de un gran número de personas, el consumo de sustancias psicoactivas que se realiza en estos contextos y especialmente por su vinculación con el policonsumo (7).

Conviene destacar que según Sumnall, EvansBrown y McVeigh (2011) estas NSP son utilizadas fundamentalmente por individuos jóvenes en ambientes recreativos y con fines lúdicos, lo que podría generar consecuencias nocivas debido al fácil acceso, así como de la normalización de su uso como medio de integración / socialización (4,8). Sin embargo, la preocupación en el mundo acerca del consumo de NPS radica en los efectos adversos desconocidos y el riesgo que esto representa para la salud pública, así como el posicionamiento de nuevas moléculas y nuevas tendencias de consumo (5,9). Esto se convierte en un desafío por la escasez de información toxicológica que permita la clasificación de las sustancias, la evaluación del riesgo de consumo y la toma de decisiones para enfrentar esta problemática (9)

Fuhrel y Kalichman (2006) resaltan en el estudio de factores de riesgo relacionados con el consumo de drogas en adolescentes, las características de personalidad como factor influyente, donde la búsqueda de sensaciones definida como *“disposición psicobiológica caracterizada por la necesidad de experiencias variadas, novedosas e intensas y una tendencia a involucrarse en situaciones de riesgo para lograr tales experiencias”* ha sido la más estudiada (10). Del mismo modo, el nivel de impulsividad y búsqueda de sensaciones son rasgos multidimensionales que pueden considerarse predictores tanto para la experimentación inicial como para el consumo habitual de algunas sustancias, así como en el incremento del policonsumo, lo que hace dificultoso los procesos de control del síndrome de abstinencia y psicorehabilitación (11,12). Estudios realizados en adolescentes escolarizados mostraron que el nivel de búsqueda de sensaciones es significativamente más alto en estudiantes que han consumido alguna droga ilegal alguna vez en su vida, en comparación con los que nunca lo han hecho (10).

Teniendo en cuenta lo planteado con anterioridad, se hace necesario describir algunos hallazgos de estudios observacionales, descriptivos – analíticos y series de casos que daten motivaciones para el uso de NSP, contextos e incluso efectos producidos. En 2009 se realizó un estudio transversal en una muestra por conveniencia de 789 personas, hombres o mujeres mayores de 18 años que frecuentaban establecimientos nocturnos del Valle de Aburrá, departamento de Antioquia (Colombia), respecto a las razones que llevan al consumo de sustancias recreativas, la mayoría de los participantes respondió como principales motivaciones: relajarse (75,4%), diversión (65,7%) y sentirse bien (57,0%), entre otras (6). Así mismo, el 57,8% de los participantes que consumen

sustancias recreativas lo hacen en compañía de sus amigos y otras personas, un 38,1% lo hacen algunas veces solos y otras veces con amigos, y el 4,1% restante exclusivamente cuando están solos (6).

Del mismo modo, se exponen los resultados obtenidos de correlacional descriptivo y analítico con muestra adolescentes de ambos sexos matriculados en los grados 9º, 10º y 11º de secundaria, entre los 14 y los 17 años en los colegios públicos y privados de la ciudad de Medellín, donde se indaga respecto al consumo de drogas y prácticas sexuales de los adolescentes de la ciudad de Medellín (Colombia). Se encontró que consumir drogas y tener relaciones sexuales presentan una asociación estadísticamente significativa, ($p < .001$). Entre las sustancias más frecuentemente se destacan el alcohol en el 79,8% de los casos, seguidas por la marihuana 31.83%, cocaína 7.75%, poppers 8.97%, éxtasis 5.71%, benzodiazepinas y cacao sabanero 4.08%, LSD 3.67%, hongos 3,26%, inhalantes (bóxer, sacol) 2.85% y heroína 2.04%, con cifras por debajo del 2% y por encima de 1%, aparecen GHB, Ketamina, 2CB y Metanfetamina (Cristal) (13). Es necesario aclarar que ningún participante del estudio consideró que estar bajo efecto de alcohol o drogas era una razón para no protegerse en las relaciones sexuales (13).

En todo caso, el riesgo potencial de las NPS no está relacionado exclusivamente con la cantidad de personas que las consuman, sino en el impacto que puede generar el uso por tratarse de sustancias con composición y efectos desconocidos que han generado ingresos a urgencias y muertes alrededor del mundo (9). Según el Estudio Andino de Universitarios en Colombia 2016, por primera vez se identificó que tres de las cinco sustancias de mayor consumo, son drogas sintéticas o nuevas sustancias psicoactivas (1). Es por esto que se creó el Sistema de Alertas Tempranas (SAT) de Colombia, con el fin de monitorear y alertar oportunamente la aparición de NPS y cambios en los patrones de consumo de drogas (9). Muchas de estas drogas no son producidas en Colombia, sin embargo, se ha confirmado que se realizan procesos para adulterar y aumentar el peso de las sustancias sintéticas provenientes de otros países, con el fin de incrementar las utilidades del microtráfico (9). Entre los grupos destacado en el reporte de 2016 del SAT, se presentan: Serie anfetaminas, catinonas sintéticas, serie benzofuranos, ketamina y sustancias tipo feniclidina y serie 2-C.

“2Cs”, es el acrónimo empleado para describir la estructura química de dos carbonos entre el grupo amino y el anillo de benceno (14). El 2C-B es una sustancia de diseño perteneciente a esta familia, con potencial de abuso utilizada con fines recreativos, su promoción y difusión es comúnmente realizada por internet o a través de festivales de raves (15).; adicionalmente, es un derivado de la feniletilamina que recibe el nombre de *4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina* y fue sintetizado por Alexander Shulgin en el año 1974, mientras experimentaba homólogos del 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (16,17).

Durante la década de los 90, se produce la primera exposición masiva de 2C-B al público, cuando la compañía farmacéutica alemana Dritewelle comercializa pastillas de 5mg como afrodisiaco con el

nombre de "Erox". Posteriormente, se comercializó en Smart shops de Holanda bajo el nombre de "Nexus" expandiéndose al resto del mundo (18). Actualmente es conocida con los nombres de "Venus", "Bromo", "Erox", "XTC" "Performax", Spectrum" o "Nexus", y se comercializa en reemplazo del MDMA (17,19–21).

A partir del año 1994, inicia un proceso de regulación de la sustancia en Estados Unidos, incluyéndose posteriormente en la lista II del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas, autorizándose para fines terapéuticos y permitiendo su uso en ensayos clínicos de farmacología humana debido a su corta duración. No obstante, dejó de emplearse debido a los efectos gastrointestinales que ocasionaba (17,20). Así mismo, la Administración de Control de Drogas (DEA, por sus siglas en inglés) incluyó al 2C-B en el Anexo 1 de las Sustancias Controladas (17).

Durante los últimos 10 años, el 2C-B (*4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina*) ha ocupado los primeros lugares en la lista de sustancias de las que se abusa, debido a su amplia disponibilidad y a la creencia generalizada de que es seguro para fines recreativos (22), adjudicándole propiedades de estimulación, integración emocional y mejora perceptiva (16).

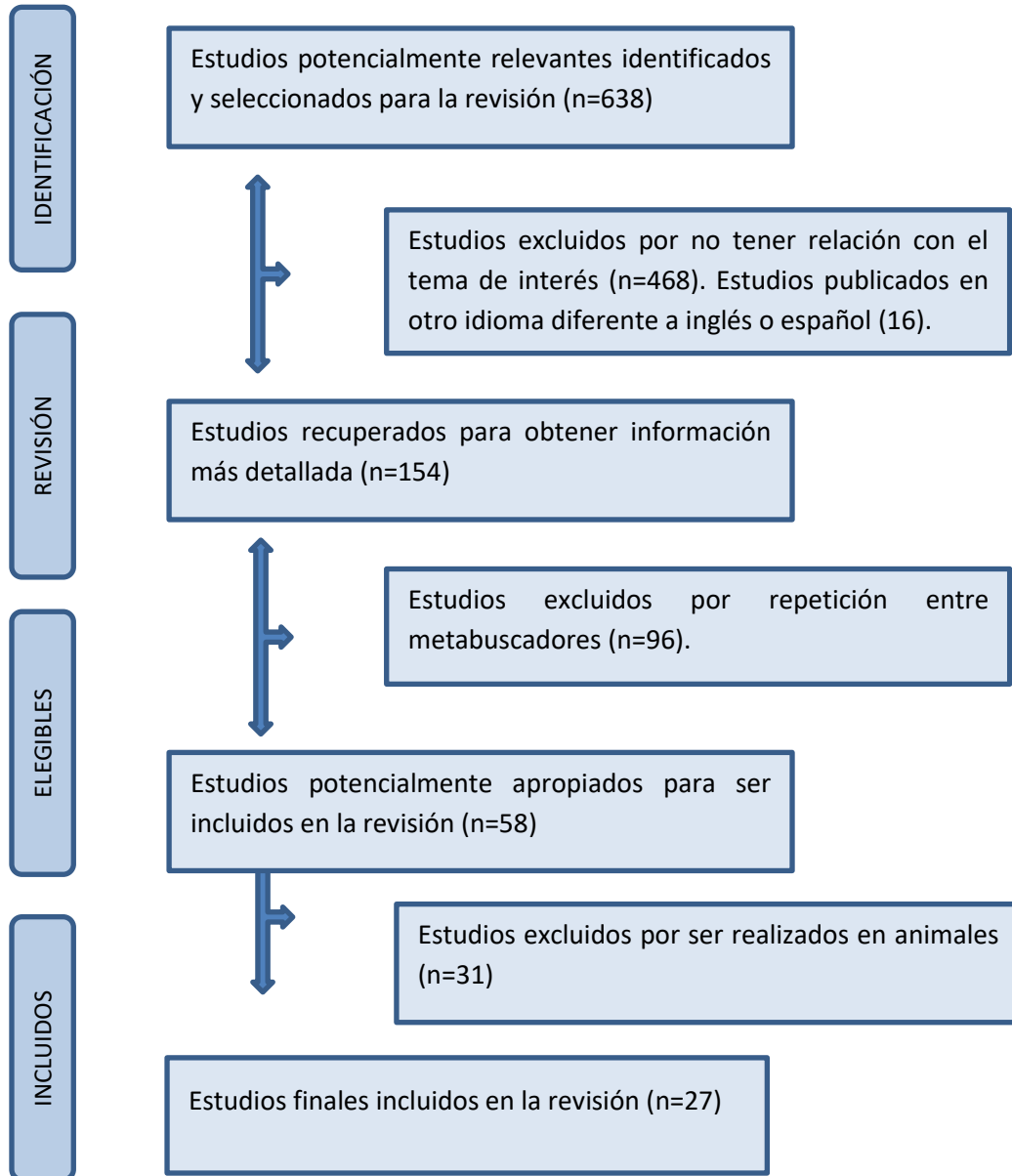
Es por ello, la preocupación actual respecto al uso recreativo de las nuevas sustancias psicoactivas como el 2C-B, debido no solo a los efectos desconocidos sino al riesgo que representan para la salud pública. A su vez, la escasez de información toxicológica y las manifestaciones clínicas se convierten en un desafío para la evaluación de los riesgos y la toma de decisiones al respecto. Es así como el objetivo del presente artículo consistió en examinar las publicaciones relacionadas con el consumo de 2C-B, específicamente su enfoque farmacológico y su relación con la conducta adictiva; permitiendo contar con un insumo teórico-investigativo que recopile información sobre este diseño de sustancia y permita orientar futuros estudios sobre el tema.

MÉTODO

El presente trabajo constituye un proceso de investigación teórico descriptivo de tipo documental, que implicó el rastreo, organización, sistematización y análisis de un conjunto de documentos sobre el tema del consumo de 2C-B. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre estudios relacionados con el consumo de 2C-B, específicamente su enfoque farmacológico y su relación con la conducta adictiva. Los metabuscadores consultados fueron PubMed, Scopus y Google Scholar. Se utilizaron términos DeCS y MeSH en la estrategia de búsqueda teniendo como descriptores "2C-B", "4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine", "Nuevas sustancias psicoactivas" y "Sustancias de diseño". Estos términos fueron introducidos de forma combinada con los operadores lógicos booleanos "OR" y "AND". Se seleccionaron estudios relacionados con el 2-CB enfocados a patrón de consumo, efectos subjetivos y su toxicidad aguda, que cumplieran las siguientes condiciones: 1) Sustancia de consumo estudiada: 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina); 2) Área de publicación: Medicina, psiquiatría, toxicología, salud mental, psicología y ciencias de la salud; 3) Población de

estudio: humanos; 4) Área geográfica: mundial; 5) Sin rango de temporalidad horaria; 6) artículos de revistas indexadas de las bases seleccionadas inicialmente. Se excluyeron los estudios relacionados con otro tipo de fenetilaminas, estudios realizados en animales, estudios publicados en idioma diferente a inglés o español.

Diagrama 1. Diagrama de flujo del estudio – proceso de selección de los estudios



RESULTADOS

A partir del análisis de la información recolectada se definieron tres apartados para la presentación de los resultados: el primero, enfocado a la estructura química y farmacológica del 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina) donde se hace mención de los mecanismos moleculares y farmacocinéticos del 2CB; el segundo, relacionado con uso recreativo, manifestaciones clínico-comportamentales y efectos asociadas al 2C-B, en el que se destacan estudio observacionales y series de casos acerca de los efectos tanto fisiológicos como comportamentales tras la ingestión de la sustancia y el tercero, diagnóstico y tratamiento del 2C-B, en el que se describen alguna recomendaciones sobre el manejo del paciente por intoxicación, así como los laboratorios y medicamentos que se deben tener en cuenta para este proceso.

Estructura química y farmacología

El 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina) también conocido como Nexus, Venus, Bromo, Bees, Erox, Synergy , Performax o Toonies (23–26) es una feniletamina alucinógena creada en el año 1974 por Alexander Shulgin (27), considerado por muchos como el padre del 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), quien mediante sus trabajos explicó los mecanismos de acción, síntesis y efectos psicoactivos de casi 200 feniletaminas activas (28,29). Las anfetaminas sintéticas y los derivados del MDMA, son sustancias originadas de la molécula de feniletamina, cuya estructura deriva de un grupo aromático unido a una amina terminal por un grupo etilo. Esta aparente simplicidad estructural oculta la gran cantidad de sustancias psicoactivas novedosas y sus variados efectos psicoactivos que pueden producirse a partir de modificaciones menores en la estructura de la feniletamina (30) (*Fig. 1*).

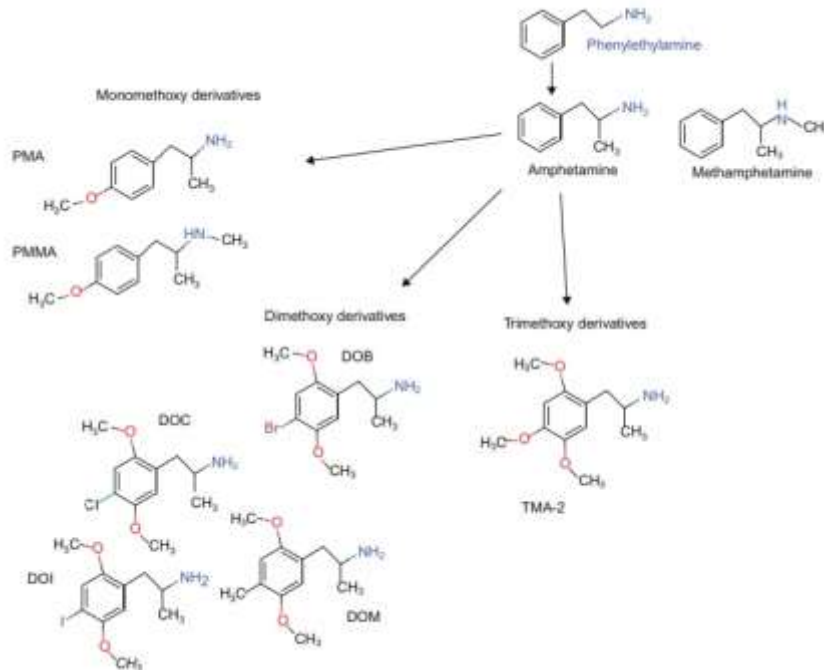


Fig 1. Derivados sintéticos de anfetamina por estructura y relación con la anfetamina (Tomado de *Synthetic Amphetamine Derivatives. In: Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology- 2013*).

Farmacodinamia y mecanismo de acción del 2C-B

El mecanismo de acción de la 2C-B consiste 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 (31). La exposición a 2C-B aumenta los niveles de neurotransmisores en el cerebro mediante la inhibición de los transportadores específicos (*norepinephrine transporter* [NET], *dopamine transporter* [DAT], y *serotonin transporter* [SERT]), inhibiendo la recaptación de estos (31–33), a la vez que inhibe las enzimas monoamino oxidasa (MAO), disminuyendo la degradación de la dopamina y la serotonina, aumentando su concentración en el espacio sináptico (32). El 2C-B activa el receptor 5-HT_{2A} R el cual induce una interacción con la proteína G y da como resultado una serie de eventos de señalización aguas abajo, entre los que se encuentran la activación de la fosfolipasa C (PLC), con un aumento asociado en los niveles de fosfato de inositol (IP), y la movilización de Ca²⁺ intracelular (34). Estos mecanismos bioquímicos y la modulación de

diferentes dianas serotoninérgicas pueden contribuir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico (Fig. 2).

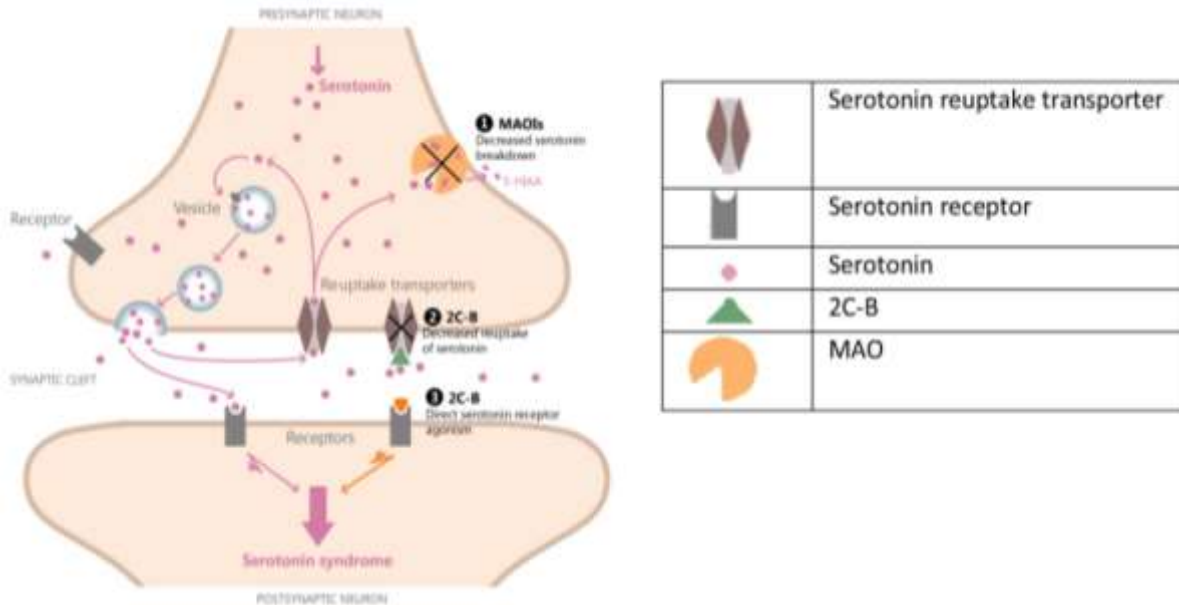


Fig 2. Efectos de 2C-B sobre la serotonina (5-HT). (Tomado de *Novel Phenethylamines and Their Potential Interactions with Prescription Drugs: A Systematic Critical Review- 2020*)

Farmacocinética y metabolismo del 2C-B

La vía de administración usual es la oral, mediante el consumo de tabletas, sin embargo, se ha descrito la administración nasal por esnifado, con efectos más rápidos e intensos que la exposición oral (23,35). Las dosis pueden ser variables, desde los 4mg hasta dosis superiores a 30mg y sus efectos duran entre 4 y 8 horas (26,32,36). Su metabolismo genera por desaminación con MAO-A y MAO-B la degradación de monoaminas mediada por MAO y puede disminuir después de la exposición a 2C-B, posiblemente restaurando las monoaminas (37,38). La eliminación se lleva a cabo por diuresis en las primeras horas posterior a la administración. El ácido 4-bromo-2,5-dimetoxifenilacético, es el metabolito más abundante en la orina humana y se genera el metabolismo de la MAO seguida de oxidación por aldehído deshidrogenasa de la molécula del 2C-B (38,39).

Uso recreativo, manifestaciones clínico-comportamentales y efectos asociadas al 2C-B

El 4-bromo-2,5- dimetoxifeniletamina (2CB) también conocido como cocaína rosada es uno de los fármacos de tipo 2C más antiguos y se destaca como la sustancia de interés para esta revisión. La evidencia actual sobre los efectos agudos de 2C-B en humanos proviene de intoxicaciones y efectos identificados en cuadros clínicos. Una publicación resultado de un estudio con 116 internos y 13

residentes de urgencias de una universidad de Medellín, se identificó que tanto el síndrome adrenérgico, como el serotoninérgico, son cuadros clínicos que presenta el usuario de 2CB (2).

En lo que respecta a las propiedades psicotrópicas, a dosis bajas (4 a 10 mg) inducen efectos estimulantes entactogénicos como mejora perceptiva y euforia, mientras que a dosis más altas (10 a 20 mg) inducen efectos psicodélicos como alucinaciones y efectos simpaticomiméticos como taquicardia, hipertensión e hipertermia (19,21). Laing y Siegel (2003) describieron su potencia alucinógena como 16 veces más fuerte que la mescalina (19). Del mismo modo, la duración media de los efectos en los seres humanos después de la ingestión de una dosis de 2C-B varía entre 4 y 8 horas, según la dosis y la susceptibilidad de un individuo (19).

Dentro de los efectos adversos reportados en la literatura por uso de 2CB se detallan: psicosis y síntomas psicóticos como alucinaciones e ilusiones, hipertermia, náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación, convulsiones, rigidez muscular, rabdomiólisis, acidosis láctica, falla renal, taquiarritmias y diaforesis. Dentro de las alteraciones en los paraclínicos, puede encontrarse hiperglucemia, hipernatremia, leucocitosis, elevación de creatin fosfoquinasa (CPK) y de enzimas hepáticas, mioglobinuria, acidosis metabólica, falla renal aguda (40,41).

Un estudio realizado en España con usuarios de 2C-B que enviaron sus muestras para análisis entre enero de 2006 y diciembre de 2009, reportó que los efectos iniciaron a las 1.2 horas postadministración, con un pico máximo de 2.5 horas, prolongándose a lo largo de 6.2 horas (42), así mismo, los efectos mencionados comúnmente entre la población fueron cambios en la percepción táctil, visual y auditiva. Adicional a lo anterior, el 74% de los participantes expresaron experimentar efectos indeseables durante el periodo agudo como dificultades para enfocar la vista, temblores y sudoración. Sumado a esto, el 43% manifestó la presencia de efectos residuales como insomnio y flashbacks, posteriores a la ingesta (22,42).

Recientemente un estudio detectó relación entre el 2C-B y las respuestas emocionales, se observó un aumento significativo después del 2C-B en la tasa de errores en el reconocimiento de expresiones de felicidad, bajo los efectos del 2C-B, la percepción afectiva se deterioró y aumentó el número de errores en el reconocimiento de expresiones positivas; los resultados indican que 2C-B tiene efectos específicos sobre el procesamiento emocional y los estados de ánimo que permiten su clasificación como sustancia entactógena con características psicodélicas y alucinógenas. Por otra parte, se observó una reducción del cansancio en los hombres, y puntuaciones significativamente más altas en emocionalidad en las participantes mujeres (43).

Además, el 2C-B parece tener una calificación más alta que la anfetamina en las escalas de placer, sociabilidad y sedación, y una calificación más baja que la MDMA con respecto a la ansiedad psicósomática, razón por la cual algunos usuarios lo relacionan con sensación de integración emocional y mejora en algunas habilidades sociales (22).

La combinación de efectos clínicos y mecanismos de acción arroja una idea sobre los posibles mecanismos de toxicidad o muerte por 2C-B. Sin embargo, hasta la fecha, no se han atribuido a muertes por sobredosis y sólo se ha descrito un caso de psicosis en el año 2010, el cual se dio tras la primera exposición por 2C-B. En la descripción del caso, se presentaron manifestaciones clínicas como alucinaciones auditivas, delirios paranoicos, aumento de la irritabilidad, ansiedad y miedo secundarios al delirio, así como lesión autoinfligida (22). Por otro lado, se ha descrito un único caso asociado a vasculopatía cerebral; una mujer de 43 años que experimentó fuertes dolores de cabeza dentro de las 48 horas posteriores a la ingesta de 2C-B líquido, tiempo después de lo cual desarrolló encefalopatía progresiva y cuadriparesia, que no mejoraron durante varios meses (44). En relación con el *Trastorno Perceptivo Persistente por Alucinógenos* [TPPA], se detalla un caso posterior a la ingesta de 2 comprimidos de lo que fue adquirido en el mercado negro como Nexus (supuestamente 2C-B), en contexto de policonsumo (cannabis, alcohol y cocaína) esa misma noche (45). El paciente refiere síntomas consistente en flashbacks visuales en forma de halos visuales de tonos rojizos que se repiten casi a diario y percepción ocasional de determinados objetos como «de mayor tamaño» (macropsia), así como vivencias de despersonalización que generan una importante angustia (45).

Actualmente, se disponen de datos limitados sobre la toxicidad humana después de la exposición a 2C-B, probablemente debido a limitaciones analíticas en la detección de fármacos de tipo 2C (46,47). La mayoría de los pacientes que consumen 2C-B experimentan una toxicidad moderada después de la exposición a 2C-B y los síntomas notificados con frecuencia incluyen efectos simpaticomiméticos y psicotrópicos (36).

En la literatura se identifica un reporte de tres informes de casos de pacientes intoxicados por 2C-B (33). El primer reporte de caso de toxicidad por 2C-B involucró a una mujer de 43 años que desarrolló vasculopatía cerebral con déficits neurológicos persistentes después de la ingestión de 2C-B líquido (48). El segundo caso involucró a un joven que desarrolló una psicosis persistente (2 meses de seguimiento) después de la ingestión de una sola tableta de 2C-B (49). En ambos casos, la contribución de 2C-B fue cuestionable, ya que las muestras de orina fueron negativas para 2C-B y no se dispuso de muestras de fármaco para análisis. El tercer caso involucró a un hombre de 19 años que dejó de responder y desarrolló varias convulsiones tónico-clónicas generalizadas después de la exposición a 2C-B, otros síntomas fueron acidosis láctica, rhabdomiólisis, taquicardia sinusal, piel enrojecida, diaforesis, mandíbula apretada, extremidades rígidas y midriasis (50). Además de estos informes de casos, se han informado varios síntomas al Centro Holandés de Información sobre Venenos después de la exposición a 2C-B, estos incluyeron efectos leves como síntomas gastrointestinales, pero también apatía, agresión, ansiedad, alucinaciones, somnolencia, disminución de la conciencia, midriasis, hiperventilación, hipertensión y taquicardia (51).

Como se ha descrito, existen manifestaciones clínicas desfavorables y posibles consecuencias psicopatológicas prolongadas que resultan del consumo de 2C-B, sustancia de “uso recreativo segura” cuya disponibilidad, venta y síntesis ha aumentado en los últimos tiempos.

Enfoque aditivo y policonsumo asociado al 2C-B

Los informes recientes sobre el abuso de 2C-B y análogos en los Países Bajos y en Japón denotan la falta de conocimiento sobre el metabolismo de tales compuestos, lo que a su vez puede conducir a la incapacidad para detectar intoxicaciones (21). Del mismo modo, literatura reciente sobre gravedad del envenenamiento, muestran resultados de la exposición a 2C-B, se analizó en el fármaco sobrante y en muestras biológicas con cromatografía líquido / gas-espectrometría de masas. A pesar del largo historial de abuso del 2C-B, los datos sobre gravedad de intoxicación son limitados, la mayoría resultaron en una toxicidad moderada incluso en dosis altas informadas de hasta 192 mg. No se observaron casos graves, el curso clínico fue generalmente de corta duración (hasta 24 horas) y típicamente involucró alucinaciones además de efectos somáticos leves (52).

Por otro lado, es común identificar el uso del 2C-B con sustancias como MDMA y cannabis, investigaciones realizadas señalan el uso simultáneo con otras drogas, más comúnmente en combinación con MDMA (69%; $n = 24$), alcohol (43%; $n = 15$) y cannabis (40%; $n = 14$). Cinco sujetos (14%) habían combinado 2C-B con ketamina, otros cinco con hongos alucinógenos y cuatro participantes (11%) lo habían combinado con speed (anfetamina) (42). Asimismo, otras investigaciones informan sobre exposiciones concomitantes que incluyeron un consumo de alcohol superior a 2 bebidas estándar en 7 pacientes (22%) y otras drogas ilícitas en 20 usuarios (63%), incluido cannabis, MDMA, anfetamina, ketamina, cocaína, entre otras (52).

Diagnóstico y tratamiento del 2C-B

Para realizar un diagnóstico adecuado, se deben tener en cuenta pruebas rápidas de detección de tóxicos, contemplando la posibilidad de falsos positivos debido a la gran variedad de sustancias de síntesis. La prueba Gold standard para la detección de anfetaminas es la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, la cual no se encuentra disponible en todas las instituciones (41).

Conviene señalar que aunque la literatura consultada no es específica en este aspecto, todos los pacientes con ingesta de la serie C como el 2C-B, de la serie D y catinonas deben ser valorados y remitidos a un nivel de alta complejidad que cuente con Toxicología Clínica debido a la vida media larga de estas sustancias y sus complicaciones. Todos aquellos que tengan complicaciones neurológicas, cardiovasculares o que requieran asegurar la vía aérea deben ser trasladados a UCI (41).

El pronóstico de la intoxicación, así como la recuperación del paciente depende de un manejo adecuado en urgencias y este inicia específicamente desde el triage (41), es por esto que algunos profesionales de acuerdo con reportes de casos realizados en pacientes con consumo de 2C-B, proponen considerar la siguiente clasificación (40):

- Triage I: dolor torácico, insuficiencia cardíaca, como disnea y posición de trípode, taquiarritmias, inestabilidad hemodinámica o colapso circulatorio, convulsiones, focalización neurológica.
- Triage II: estado mental alterado, agitación psicomotora, náuseas, emesis, deshidratación, dolor abdominal, dolor muscular, hipertermia.
- Triage III: si ante los riesgos descritos consideramos seguro clasificar a los pacientes como triage III.

Del mismo modo, dentro de los paraclínicos se recomienda realizar electrocardiograma buscando especialmente taquiarritmias, hallazgos de infarto agudo al miocardio o aumento de la automaticidad por descarga adrenérgica, ionograma buscando alteraciones hidroelectrolíticas, como hiperpotasemia secundaria a rabdomiólisis, creatin fosfoquinasa o CPK aumentado también por rabdomiólisis, nitrógeno ureico en sangre y creatinina (41). La glucometría puede ser útil en el enfoque del paciente con alteración del estado de conciencia como diagnóstico diferencial, el uso de neuroimágenes se debe hacer en caso de focalización neurológica o síntomas neurológicos predominantes (41).

Actualmente no se dispone de antídotos disponibles para el manejo de intoxicación por series 2C, la base fundamental del manejo es el uso temprano de benzodiazepinas, por su efecto sobre receptores GABA que ayudan a contrarrestar la descarga catecolaminérgica (40). Para finalizar, no existe una recomendación específica sobre cuánto tiempo debe permanecer el paciente en observación en el servicio de urgencias, ya que este estará relacionado con la manifestaciones clínicas. Sin embargo, se recomienda una observación mínima de 48 horas para vigilar efectos adversos y anomalías en laboratorios (40).

CONCLUSIONES

Los resultados presentados en este trabajo constituyen un enfoque preliminar de los efectos fisiológicos, la farmacocinética y subjetivos agudos del 2C-B, así como aquellas manifestaciones clínico-comportamentales asociadas su uso. A partir de la información recopilada se plantean las siguientes conclusiones:

Los estudios sobre farmacocinética en humanos son relativamente escasos, sin embargo, mediante estos se identifican y cuantifican los metabolitos producidos por la ingesta de 2C-B en la orina de un usuario, se han estudiado las vías metabólicas implicadas en el consumo del 2C-B. El hecho de que esta sustancia se metabolice principalmente a través de la MAO-A, implica una posible interacción con otras sustancias inhibitoras 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. La creciente expansión de la 2C-B a nivel internacional, conlleva al aumento en la prevalencia de consumo de esta sustancia y por tanto aumentar el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico al desconocer la concentración de la sustancia ingerida.

Existe una relación entre variables como la personalidad, el ambiente y la conducta, que influyen en el inicio, mantenimiento y agudización de acciones disfuncionales, que afectan biopsicosocialmente a personas que consumen SPA, teniendo en cuenta esto se detecta relación entre factores de personalidad como búsqueda de sensaciones e impulsividad y el uso recreativo de sustancias psicoactivas, especialmente en población adolescente.

La diversidad de manifestaciones clínicas e incluso complicaciones médicas de los casos descritos por 2C-B, sugieren que ciertas subpoblaciones humanas tienen un alto riesgo de intoxicación, lo que debe motivar precaución clínica (22).

A partir de lo anterior, se sugiere como medida adecuada para retrasar el inicio y prevenir el consumo de drogas en la adolescencia, programas de prevención dotados de información específica como contenido informativo claro, efectos a corto y largo plazo de consumo de NSP, así como entrenamiento exhaustivo en las habilidades de autocontrol.

LIMITACIONES

Los datos de los surgen mayoritariamente de estudios observacionales que evalúan los efectos subjetivos con carácter retrospectivo ya que, no se han publicado trabajos experimentales sobre los efectos de la 2C-B a partir de su administración controlada.

Se propone para futuros estudios realizar investigaciones analíticas y experimentales con mayores muestras poblaciones y de carácter prospectivo, empleando menos población animal, con el fin de generar datos más precisos en humanos. Otra sugerencia, es el diseño de nuevos proyectos en los que se evalúen los efectos de la 2C-B sobre un mayor número de variables, atendiéndose a los efectos del género, empleando un rango de dosis más amplio y ajustando las dosis al peso de los voluntarios.

BIBLIOGRAFIA

1. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito UNODC. III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria de Colombia, 2016 [Internet]. Colombia: Ministerio de Justicia; 2017 p. 128. Report No.: III. Disponible en: <http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/estudios/nacionales/CO0332-2016-estudio-epidemiologico-andino-consumo-drogas-poblacion-universitaria-colombia-2016.pdf>
2. Villa F, Botero C, González M, Cardona D, Berrouet MC. Conocimiento, abordaje y manejo de drogas emergentes en servicios de urgencias de Medellín, Colombia. *archmed*. 6 de diciembre de 2017;17(2):259-68.
3. Galicia M, Nogué S, Sanjurjo E, Miró O. Consultas urgentes derivadas del consumo de éxtasis (3,4-metilenodioximetanfetamina) y derivados anfetamínicos: perfil epidemiológico, clínico y evolutivo. *Revista Clínica Española*. septiembre de 2010;210(8):371-8.

4. Dolengevich H, Gómez J, Rodríguez B, Rabito MF. Panorama actual en el uso de drogas emergentes. *Salud y Drogas*. 2014;14(1):13.
5. Mazzuca A. Recreational Drugs: aspetti medico legali correlati all'abuso e all'interazione tra le sostanze. 2007 [citado 26 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.tesionline.it/tesi/medicina-e-chirurgia/recreational-drugs-aspetti-medico-legali-correlati-all-abuso-e-all-interazione-tra-le-sostanze/25829>
6. Martínez GI, Martínez LM, Rodríguez MA, Benítez CC, Castrillón DM, Franco C. Characteristics of recreational substance consumption in night clubs in the Aburrá Valley. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. mayo de 2011;29(2):182-8.
7. Fernández F, Lozano ÓM, Rojas AJ. Raves y consumo de drogas desde una perspectiva epidemiológica y psicosocial: una revisión bibliográfica sistemática. *Adicciones*. 1 de septiembre de 2013;25(3):269-79.
8. Catalão DFP. Crise psicológica em ambientes recreativos nocturnos e saúde mental. 31 de julio de 2018 [citado 27 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://repositorio.ucp.pt/handle/10400.14/27475>
9. Observatorio de Drogas de Colombia. Sistema de Alertas Temprana (SAT) [Internet]. Bogotá (Colombia): Ministerio de Justicia; 2017 p. 8. (Aparición de nuevas sustancias psicoactivas en Colombia). Disponible en: http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/sat/sat092017_boletin_nuevas_sustancias_septiembre_2017.pdf
10. Barrera C. Búsqueda de sensaciones y consumo de drogas en adolescentes mexicanos. *Caleidoscopio - Revista Semestral de Ciencias Sociales y Humanidades*. 26 de febrero de 2018;19:13.
11. García E, Palmer A. Predicción del consumo de cocaína en adolescentes mediante árboles de decisión. *Revista de Investigación en Educación*. 2009;(6):7-13.
12. Andrade JA, Lozano LP, Conde AC. Impulsividad, Influencia Grupal y Búsqueda de Sensaciones en 28 Consumidores de Sustancias Psicoactivas de un centro de rehabilitación en la ciudad de Ibagué. *Desbordes rev investig esc cienc.sociales artes humanid*. 12 de junio de 2012;3:71.
13. Castaño G, Aragón E, Morales S, Rodríguez A, Montoya C. Consumo de drogas y prácticas sexuales de los adolescentes de la ciudad de Medellín (Colombia). *Adicciones*. 2012;24(4):347-63.
14. Shulgin A, Shulgin A. *Pihkal: a chemical love story*. 1. ed., 3. print. Berkeley, Calif: Transform Press; 1995. 978 p.
15. Páleníček T, Fujáková M, Brunovský M, Horáček J, Gorman I, Balíková M, et al. Behavioral, neurochemical and pharmaco-EEG profiles of the psychedelic drug 4-bromo-2,5-

- dimethoxyphenethylamine (2C-B) in rats. *Psychopharmacology*. 1 de enero de 2013;225(1):75-93.
16. Shulgin AT, Carter MF. Centrally Active Phenethylamines. *Psychopharmacology Communications*. 1975;1(1):93-8.
 17. Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *J Med Toxicol*. junio de 2013;9(2):172-8.
 18. González D, Farré M. Patrones de consumo de nuevas drogas de síntesis: Farmacología del 2C-B [Internet] [Doctoral]. [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_400206/dgmc1de1.pdf
 19. Rohanová M, Páleníček T, Balíková M. 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*. 21 de abril de 2008;178(1):29-36.
 20. Alarcón L, Gómez U, Montoya M, Peña, L. *Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado*. 2da ed. Medellín (Antioquía): Gobernación de Antioquía; 2017. 549 p.
 21. Carmo H, Boer D, Remiao F, Carvalho F, Reys L, Bastos M. Metabolism of the designer drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in mice, after acute administration. *Journal of Chromatography B*. 25 de noviembre de 2004;811(2):143-52.
 22. Huang HH, Bai YM. Persistent psychosis after ingestion of a single tablet of '2C-B'. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. enero de 2011;35(1):293-4.
 23. Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *Journal of Medical Toxicology*. 15 de junio de 2013;9(2):172-8.
 24. Cole MD, Lea C, Oxley N. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): A review of the public domain literature. *Science and Justice - Journal of the Forensic Science Society*. 2002;42(4):223-4.
 25. Rohanová M, Páleníček T, Balíková M. 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*. 21 de abril de 2008;178(1):29-36.
 26. Giroud C, Augsburger M, Rivier L, Mangin P, Sadeghipour F, Varesio E, et al. 2C-B: A new psychoactive phenylethylamine recently discovered in ecstasy tablets sold on the Swiss black market. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 de septiembre de 1998;22(5):345-54.
 27. Shulgin AT, Carter MF. Centrally active phenethylamines. *PSYCHOPHARMCOMMUN*. 1975;
 28. Gálligo FC, Tardón PG, Brotons CF. Designer drugs: Updates. *FMC Formacion Médica Continuada en Atención Primaria*. septiembre de 2009;16(7):383-92.

29. Shulgin A. Phenethylamines I Have Known And Loved: A Chemical Love Story. Transform. 1991;
30. Lapoint J, Dargan PI, Hoffman RS. Synthetic Amphetamine Derivatives. En: Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology. Elsevier; 2013. p. 161-78.
31. Muñoz-Caballero DG. Patrones de consumo de nuevas drogas de síntesis. Farmacología de la 2C-B. Tesis doctoral Farmacología Universidad Autonoma Barcelona. 2016;18-33.
32. Inan F, Brunt TM, Contrucci RR, Hondebrink L, Franssen EJJ. Novel Phenethylamines and Their Potential Interactions With Prescription Drugs: A Systematic Critical Review. Therapeutic drug monitoring. 1 de abril de 2020;42(2):271-81.
33. Nugteren-van Lonkhuyzen JJ, van Riel AJHP, Brunt TM, Hondebrink L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans. Vol. 157, Drug and Alcohol Dependence. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 18-27.
34. Pottie E, Canaert A, Stove CP. In vitro structure–activity relationship determination of 30 psychedelic new psychoactive substances by means of β -arrestin 2 recruitment to the serotonin 2A receptor. Archives of Toxicology. 1 de octubre de 2020;94(10):3449-60.
35. Caudevilla-Gálligo F, Riba J, Ventura M, González D, Farré M, Barbanj MJ, 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. 9 de Julio de 2012;26(7):1026-35.
36. Nugteren–van Lonkhuyzen JJ, de Lange DW, van Riel AJHP, Vrolijk RQ, Ohana D, Hondebrink L. The Clinical Toxicology of 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): The Severity of Poisoning After Exposure to Low to Moderate and High Doses. En: Annals of Emergency Medicine. 2020. p. 303-17.
37. Theobald DS, Maurer HH. Identification of monoamine oxidase and cytochrome P450 isoenzymes involved in the deamination of phenethylamine-derived designer drugs (2C-series). Biochemical Pharmacology. 15 de enero de 2007;73(2):287-97.
38. Kanamori T, Nagasawa K, Kuwayama K, Tsujikawa K, Iwata YT, Inoue H. Analysis of 4-Bromo-2,5-Dimethoxyphenethylamine Abuser’s Urine: Identification and Quantitation of Urinary Metabolites. Journal of Forensic Sciences. 1 de enero de 2013;58(1):279-87.
39. Šuláková A, Fojtíková L, Holubová B, Bártová K, Lapčík O, Kuchař M. Two immunoassays for the detection of 2C-B and related hallucinogenic phenethylamines. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 1 de enero de 2019; 95:36-46.
40. Valle JC, Mejía MCB, Giraldo JCS. 4-bromo-2,5- dimetoxifeniletilamina (2CB) un riesgo en nuestro medio: serie de casos. Medicina UPB. 2016;35(2):139-43.

41. Estrada A, Berrouet M. 6.9 Anfetaminas. En: Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido base en el paciente intoxicado: Guías para el manejo de emergencias toxicológicas Minsalud. Ministerio de Salud y protección social. Bogotá (Colombia); 2017. p. 46-52. (Convenio 344 de 2016).
42. Caudevilla-Gállego F, Riba J, Ventura M, González D, Farré M, Barbanos MJ, et al. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *J Psychopharmacol*. julio de 2012;26(7):1026-35.
43. González D, Torrens M, Farré M. Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotions. *BioMed Research International*. 2015; 2015:1-9.
44. Ambrose JB, Bennett HD, Lee HS, Josephson SA. Cerebral Vasculopathy After 4-Bromo-2,5-Dimethoxyphenethylamine Ingestion. *The Neurologist*. mayo de 2010;16(3):199-202.
45. Muquebil OW, Álvarez E, López J. Trastorno perceptivo persistente por alucinógenos: a propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*. mayo de 2015;22(2):56-8.
46. Kerrigan S, Mott A, Jatzlau B, Ortiz F, Perrella L, Martin S, et al. Designer Psychostimulants in Urine by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Forensic Sciences*. 1 de enero de 2014;59(1):175-83.
47. Kerrigan S, Banuelos S, Perrella L, Hardy B. Simultaneous detection of ten psychedelic phenethylamines in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 de September de 2011;35(7):459-69.
48. Ambrose JB, Bennett HD, Lee HS, Josephson SA. Cerebral vasculopathy after 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine ingestion. *Neurologist*. mayo de 2010;16(3):199-202.
49. Huang HH, Bai YM. Persistent psychosis after ingestion of a single tablet of «2C-B». Vol. 35, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier; 2011. p. 293-4.
50. Spoelder AS, Louwerens JKG, Krens SD, Jager N, LeCouffe NE, de Ruijter W, et al. Unexpected Serotonin Syndrome, Epileptic Seizures, and Cerebral Edema Following 2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine Ingestion. *Journal of Forensic Sciences*. 23 de noviembre de 2019;64(6):1950-2.
51. Hondebrink L, Nugteren-van Lonkhuyzen JJ, Van Der Gouwe D, Brunt TM. Monitoring new psychoactive substances (NPS) in The Netherlands: Data from the drug market and the Poisons Information Centre. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 de febrero de 2015; 147:109-15.
52. Nugteren JJ, de Lange DW, van Riel AJHP, Vrolijk RQ, Ohana D, Hondebrink L. The Clinical Toxicology of 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): The Severity of Poisoning After Exposure to Low to Moderate and High Doses. *Annals of Emergency Medicine*. septiembre de 2020;76(3):303-17.