

## REVISIÓN

### Desoxipiradrol. Fármacos antiguos, problemas nuevos



Elena Durán, Marta Mosquera, Cristina Ruiz, Fernando Bandrés,  
Francesc Campos, Bartomeu Castanyer, Carme Farré, Juan Fernando Izquierdo,  
Elena Llorente, Jordi To-Figueras, Salvador Ventura y Josep M. Queralto\*

*Comisión de Toxicología Clínica y Monitorización de Fármacos, Comité Científico Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), Barcelona, España*

Recibido el 31 de julio de 2014; aceptado el 17 de diciembre de 2014  
Disponible en Internet el 18 de febrero de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Desoxipiradrol;  
Estimulantes;  
Drogas de diseño;  
Legal highs;  
Drogas de abuso

#### KEYWORDS

Desoxypiradol;  
Stimulants;  
Design drugs;  
Legal highs;  
Drugs of abuse

**Resumen** A través de Internet recientemente se han comercializado algunas sustancias estimulantes estructuralmente parecidas a neurotransmisores derivadas de medicamentos ya retirados, que potencialmente pueden causar cuadros clínicos de diversa gravedad. Su efecto estimulante y el hecho de que aparecen antes de prohibirse su consumo explican la denominación genérica de *legal highs*. La exposición a estas sustancias se manifiesta como cuadros parecidos a los del consumo de productos como fenciclidina, anfetaminas o cocaína, ya que muy probablemente compartan mecanismos de acción sobre la recaptación de dopamina en los núcleos cerebrales implicados en el comportamiento de gratificación. La escasez de información médica contrastada, y las dificultades para disponer de material de calibración constituyen un reto diagnóstico. El desoxipiradrol, sintetizado hace más de 6 décadas para el tratamiento del trastorno hiperactivo, fue relegado por el metilfenidato, un compuesto análogo. En 2009 reapareció como droga recreativa responsable de algunos cuadros clínicos de intoxicación.

© 2014 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Desoxypiradol. Old drugs, new problems

**Abstract** Stimulant substances previously used for therapeutic purposes, and are currently banned, have recently been marketed through the Internet. These drugs, structurally similar to neurotransmitters, can potentially cause severe clinical conditions. Exposure to these “legal highs” results in symptoms similar to those of well-known substances such as phencyclidine, amphetamines or cocaine, probably because they share mechanisms of action related to dopamine reuptake in brain nuclei involved in the regulation of reward behavior. The limitations of medical evidence, as well as difficulties in obtaining calibration material, constitute an analytical challenge. Desoxypiradol was synthesized more than six decades ago for the treatment

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [jqueralto@santpau.cat](mailto:jqueralto@santpau.cat), [9799jqc@comb.cat](mailto:9799jqc@comb.cat) (J.M. Queralto).

of hyperkinetic disorder, but was surpassed by methylphenidate, a similar compound with a better pharmacokinetic performance. In 2009 desoxypipradol appeared as a recreational drug involved in several cases of clinical intoxication.

© 2014 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las drogas recreativas que se agrupan bajo la denominación de *legal highs* (subidones legales) son un grupo heterogéneo de sustancias psicoactivas formado por compuestos químicos de síntesis, o procedentes de hongos o plantas. La estructura de estas sustancias es semejante a neurotransmisores, con quienes comparten la capacidad funcional de provocar reacciones estimulantes, alucinatorias o sedantes. Se comercializan a través de Internet<sup>1-3</sup> como base libre o clorhidrato de pureza 99,9%<sup>4</sup>, advirtiéndose ocasionalmente que «no son adecuadas para el consumo humano». Se pueden encontrar comercializadas como «fertilizantes para plantas», «productos de limpieza», «productos químicos para investigación», o «sales de baño», de donde procede también la denominación genérica en argot. Durante 2011 se identificaron en Europa más de 40 sustancias pertenecientes a diversas familias de compuestos químicos como mefedrona y catinonas, derivados de la ketamina y de la fenciclidina, triptaminas sintéticas y naturales, agonistas de los receptores opiáceos o feniletilaminas<sup>5-8</sup>. Por lo general existe poca literatura científica sobre las características fisiológicas, farmacológicas, toxicológicas, epidemiológicas y analíticas de estas drogas.

El difenilprolinol (D2PM) utilizado en clínica para el tratamiento de la depresión, la narcolepsia y los síntomas de la demencia, la difenilmetilpirrolidina y el pipradrol, antiguamente utilizado en el tratamiento de la depresión, la narcolepsia, el blefarospasmo, la torticolis espasmódica y la obesidad<sup>9-12</sup> integran el grupo de derivados feniletilamínicos y son estructuralmente afines al metilfenidato (Concerta®, Equasym®)<sup>13-14</sup>. El desoxypipradrol (2-DPMP) es una piperidina inhibidora de la recaptación de noradrenalina y dopamina, desarrollada por la compañía CIBA-Geigy (actualmente Novartis) en los años 50 para el tratamiento de la narcolepsia, el síndrome de déficit de atención e hiperactividad (ADHD)<sup>14</sup> y la recuperación de la anestesia<sup>15</sup> debido a sus propiedades estimulantes cardiovasculares, metabólicas y de la capacidad intelectual<sup>16,17</sup>. CIBA patentó en 1955 el metilfenidato con una semivida más corta y una farmacocinética más predecible, razones por las que la compañía priorizó su uso y relegó en poco tiempo el 2-DPMP. En la actualidad no tiene utilidad terapéutica y solo sería utilizado en investigación. Sin embargo, en marzo de 2007 comenzó a consumirse como droga recreativa y desde entonces ha ido implantándose lenta pero irregularmente. En el Reino Unido e Irlanda se popularizó como sustituto del metilfenidato en 2009. En el verano de 2010 se describieron casos de pacientes con síntomas físicos y psíquicos de intoxicación aguda que requirieron ingreso en servicios de urgencias, incluyendo 3 muertes atribuidas al consumo de 2-DPMP.

En este artículo se pretende revisar los conocimientos existentes en la literatura científica. Para ello se han revisado los artículos publicados en revistas indexadas, especialmente, y se han consultado algunas páginas web que habían sido mencionadas en artículos convencionales que no cuestionasen su credibilidad.

## Química

El 2-DPMP es una molécula quiral del grupo de las piperidinas, que se presenta en forma de polvo blanco. La estructura química de algunos integrantes del grupo se representa en la [figura 1](#), y en la [tabla 1](#) se presentan algunas propiedades químicas.

## Dosificación y vías de administración

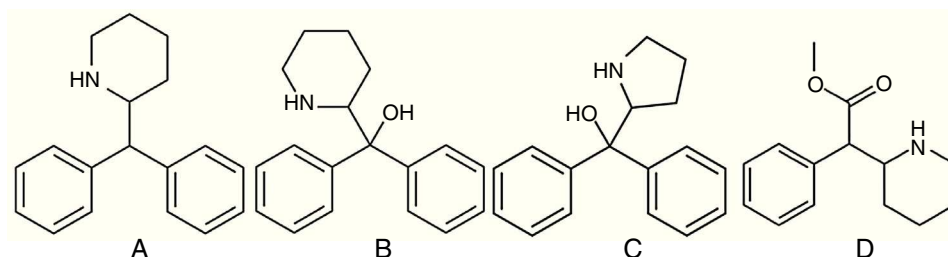
El 2-DPMP se consume de forma semejante a la cocaína: por inhalación (*snorting*, *sniffing*), por vía intravenosa o rectal, disuelta en agua, aunque la vía preferente es la oral mediante una forma peculiar de deglutirla envuelta en tejido de papel (*bombing*)<sup>4,18</sup>. Las dosis que se consumen habitualmente son de 1-50 mg, unas 100 a 1.000 veces inferiores a las dosis de anfetaminas<sup>6</sup>, pero también 10-20 mg<sup>19</sup> o incluso 1-10 mg<sup>18</sup>, una cantidad tan pequeña que convierte el 2-DPMP en una sustancia potencialmente peligrosa. Sin embargo, se especula que la dosis óptima está entre 5 y 10 mg<sup>4</sup>.

## Mecanismo de acción

El 2-DPMP actúa estimulando la liberación e inhibiendo la recaptación de dopamina y adrenalina<sup>13</sup>, y también inhibiendo el transportador de dopamina (DAT)<sup>20</sup>. Su actividad farmacológica es comparable, o incluso más potente<sup>21</sup>, a la de sustancias estructuralmente parecidas mencionadas anteriormente como el metilfenidato, D2PM y pipradrol o la metanfetamina.

En general, las drogas de abuso facilitan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, el centro del prosencéfalo basal relacionado con la gratificación y las adicciones<sup>22-24</sup>. En cortes de cerebro de rata, tras la estimulación eléctrica, el 2-DPMP aumenta hasta 7 veces la C<sub>máx</sub> de dopamina en los terminales dopaminérgicos, mientras una droga adictiva tan potente como la cocaína solo la multiplica por 3<sup>22</sup>. Puesto que la anfetamina potenciaría la liberación basal no estimulada de la dopamina, parece ser que el mecanismo de acción del 2-DPMP se aproxima más al de la cocaína que al de las anfetaminas.

El 2-DPMP es uno de los más potentes inhibidores de los transportadores de dopamina (DAT) y noradrenalina



**Figura 1** Estructura química del desoxipipradrol (A), pipradrol (B), difenilprolinol (D2PM) (C) y metilfenidato (D).

(NET)<sup>22</sup> entre 14 de las nuevas sustancias detectadas recientemente<sup>25</sup>. Respecto a la actividad noradrenérgica, que se relacionaría con los efectos presores del 2-DPMP, solo puede estudiarse en la región caudal del núcleo accumbens, donde este neurotransmisor se halla en cantidades significativas y no en el centro del núcleo<sup>26</sup>.

El esteroisómero R podría ser el principal responsable de los efectos farmacológicos, al igual que sucede con sustancias semejantes (MDMA, MDA, difenilprolinol)<sup>27-28</sup>.

Gran parte de la información sobre sus efectos procede de informes de primera mano presentados en foros de discusión en Internet, de centros de control de tóxicos o de informes de atención hospitalaria a intoxicados<sup>4,29,30</sup>. Problemas adicionales son la coingestión frecuente con otras drogas recreativas (cocaína, MDMA, anfetamina o ketamina) y las dificultades para disponer de metodología analítica que confirme la presencia de esta sustancia. Su uso prolongado se ha asociado a ansia (*craving*) y necesidad de repetir la administración<sup>4</sup>.

En la [tabla 2](#) se resumen los efectos «deseables», comparables a otros estimulantes del grupo de feniletilaminas,

y los efectos «indeseables»<sup>4,19</sup>, muchos de ellos similares a los producidos por el metilfenidato.

## Farmacocinética

La biodisponibilidad del 2-DPMP es alta, un 90%, tras la administración oral (se desconocen datos de otras vías de administración). El tiempo requerido para el inicio de los efectos farmacológicos es de unos 60 min<sup>4</sup>. La mediana de la duración de estos efectos es de 24-48 h<sup>4</sup>, aunque algunos pacientes manifiestan trastornos psiquiátricos hasta 7 días después del consumo<sup>18-19</sup>.

Se han identificado hasta 6 metabolitos del 2-DPMP producidos en la fase I del metabolismo por hidroxilación, deshidrogenación y oxidación a través de estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y de análisis de orinas positivas a un cribado<sup>31</sup> y posterior confirmación<sup>32</sup> procedentes de individuos consumidores<sup>33</sup>. Dadas las circunstancias legales del 2-DPMP es plausible no haber encontrado en la literatura información sobre cinética o actividad farmacológica de estos metabolitos.

**Tabla 1** Algunas propiedades químicas de sustancias relacionadas con el desoxipipradrol

|                       | Masa molecular relativa |                                                 | Sinónimos                                                                                                                                                                                                                                             | CAS         |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Desoxipipradrol       | 251,37                  | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N               | 2-DPMP<br>(RS)-2-benzidrilpiperidina<br>2-difenilmetilpiperidina<br><i>ivory wave</i> , <i>lunar wave</i> ,<br><i>whack</i> , <i>benzofury</i> , <i>pippy</i> ,<br><i>A3A-new generation</i> , <i>white</i><br><i>mouth frog</i> , <i>vanilla sky</i> | 519-74-4    |
| Pipradol              | 267,37                  | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO              | Difenil-2-piperidinametanol<br>Meratran®                                                                                                                                                                                                              | 46-76-07    |
| Difenilprolinol       | 253,34                  | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO              | D2PM<br>Difenil-2-pirrolidin-2-il-<br>metanol<br><i>Hebal high neuroblast</i>                                                                                                                                                                         | 22348-32-9  |
| Desoxidifenilprolinol | 237,34                  | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N               | Desoxi-D2PM<br>(RS)-2-difenilmetil-pirrolidina<br>2-difenilmetilpirrolidina<br>2-benzidrilpirrolidina<br><i>A3A-new generation</i> ,<br><i>A3A-methano</i> , <i>green powder</i>                                                                      | 119237-64-8 |
| Metilfenidato         | 233,30                  | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> | Metil-fenil(piperidin-2-<br>il)acetato<br>Concerta®, Equasym®                                                                                                                                                                                         | 113-45-1    |

**Tabla 2** Efectos biológicos del desoxipiradol**Efectos «deseables»**

*Euforia*  
*Excitación*  
*Aumento de la energía y de la vigilia*  
*Locuacidad*  
*Empatía*  
*Sensibilidad*

**Efectos «indeseables»****Psiquiátricos**

Alucinaciones (auditivas y táctiles)  
 Inquietud  
 Insomnio  
 Agitación  
 Paranoia  
 Ansiedad  
 Agresividad  
 Pérdida de concentración  
 Bruxismo

**Neurológicos**

Distonía  
 Hemibalismo  
 Acatisia  
 Cefalea  
 Anorexia  
 Temblor y otros movimientos anormales

**Cardiovasculares**

Taquicardia  
 Vasoconstricción (hipertensión)  
 Dolor torácico  
 Palpitaciones

**Musculares**

Aumento de la concentración de CK

La semivida de eliminación es larga si se compara con otros psicoestimulantes: 16-20 h<sup>14</sup>, por ejemplo es considerablemente superior a la de la cocaína, 1-1,5 h<sup>34</sup>, y explicaría algunos efectos, incluyendo los indeseables, más persistentes. La larga semivida podría ser explicada por su naturaleza hidrofóbica y lipofílica por la ausencia de grupos polares funcionales que acostumbra a ser la diana de enzimas metabólicas<sup>18,35</sup>.

## Toxicología

Se desconocen los efectos a largo plazo y el perfil de seguridad del 2-DPMP. Tampoco se han establecido concentraciones definitivas correspondientes a efectos tóxicos o muerte en seres humanos. En foros de discusión se especula que la toxicidad aparece con dosis superiores a 500 mg. Desde 2009 hasta la actualidad se han publicado diversas observaciones relacionadas con el tráfico y consumo de 2-DPMP. En el mes de febrero de 2009, en el Aeropuerto de Helsinki se decomisó el primero de 6 paquetes postales que contenían 2-DPMP en polvo<sup>4</sup>. También fue en el sur de Finlandia donde varios jóvenes fueron hospitalizados con síntomas de psicosis y lesión orgánica grave, como

insuficiencia renal o rabdomiólisis, tras consumir esta sustancia bajo la denominación de *daisy*. Entre octubre de 2010 y mayo de 2012 se detectaron 106 casos de muestras positivas a 2-DPMP (1,7% de los positivos) procedentes de conductores arrestados por conducir bajo influencia de sustancias, la mayoría acompañadas de resultados positivos a benzodiacepinas o anfetaminas. La concentración en suero estaba entre 0,006 y 0,89 mg/l. En 5 necropsias (0,05%) el resultado analítico fue positivo, y en 2 de ellas la muerte fue atribuible directamente al consumo de 2-DPMP<sup>36</sup>. También en 2009 en Escocia, y posteriormente en Liverpool, se localizó un producto envasado en plástico y rotulado literalmente como «desoxipiradol 20 mg».

En Irlanda, entre el 30 de mayo y el 16 de junio de 2010, el *National Poisons Information Service* (NPIS) recibió 49 consultas relacionadas con una sustancia denominada *whack*. Los síntomas referidos fueron agitación (4 individuos), psicosis (13 individuos), taquicardia (12 individuos) e hipertensión (10 individuos) coincidiendo con frecuencia, con otros fenómenos psiquiátricos (alucinaciones y delirios) de hasta 5 días de duración, e insomnio de varios días. Esta sustancia contenía fluorotropacocaína y posiblemente 2-DPMP, que no pudo ser identificado por falta de material de referencia. Después del mes de septiembre de aquel año las consultas disminuyeron notablemente<sup>37</sup>.

El primer caso de intoxicación por *ivory wave* conteniendo 2-DPMP en el Reino Unido se registró el 30 de julio de 2010 en la *Royal Infirmary of Edinburgh*. Hasta entonces se tenía el convencimiento de que el *ivory wave* contenía metilén dioxipirovalerona (MDPV) o lignocaína<sup>1,3,30</sup>. Al cabo de un mes se habían atendido 34 episodios en Urgencias (4 fueron ingresos dobles). Se trataba de individuos de entre 16 y 44 años y 70% varones. De estos 34 episodios 19 requirieron ingreso hospitalario. Durante estas mismas fechas en el vecino hospital psiquiátrico de Frimley Park se produjeron otros 12 ingresos con predominio de sintomatología psiquiátrica. Trece individuos admitieron la coingestión de otras sustancias: anfetamina (2), cannabis (3), cocaína, mefedrona, *vanilla sky*, venlafaxina, butano, *herbal recovery pill*... Entre el consumo y el ingreso en urgencias transcurrieron de 0 a 7 días, con una media de 2,7 días. En la [tabla 3](#) se presentan la frecuencia de hallazgos clínicos y

**Tabla 3** Frecuencia de hallazgos clínicos en los primeros casos tratados hospitalariamente en Edimburgo, en 2010

| Manifestación                            | % de individuos afectados |
|------------------------------------------|---------------------------|
| Taquicardia                              | 65                        |
| Distonía                                 | 18                        |
| Rabdomiólisis                            | 96                        |
| Agitación                                | 38                        |
| Alucinaciones auditivas y táctiles       | 58                        |
| Ansiedad                                 | 15                        |
| Paranoia intensa y a veces agresiva      | 23                        |
| Aumento de CK (> 170 UI/l)               | 62                        |
| Leucocitosis (> 11 × 10 <sup>9</sup> /l) | 57                        |

de laboratorio. En el 85,3% de casos no se dispuso de análisis confirmatorios, pero cuando fue posible la confirmación analítica el 80% fueron resultados positivos<sup>2,38</sup>.

## Tratamiento de la intoxicación

Dadas las circunstancias una aproximación pragmática es aplicar las mismas medidas terapéuticas empleadas para intoxicaciones agudas por estimulantes (cocaína, anfetamina y MDMA).

## Toxicología analítica

### Especímenes

Se han descrito procedimientos analíticos para especímenes de sangre completa, suero o plasma<sup>19,36,39,40</sup>, en orina<sup>19,41</sup> y en tejidos y en otros líquidos biológicos<sup>42</sup>.

### Procedimientos analíticos

Los procedimientos cromatográficos descritos en la literatura para realizar determinaciones analíticas de 2-DPMP en líquidos biológicos utilizan fase gaseosa con detección por espectroscopia de masas (CG MS)<sup>19,42</sup>, o en fase líquida (HPLC) con detección UV<sup>19,39</sup> o MS<sup>19,36,40,41</sup>. En la [tabla 4](#) se presenta un resumen esquemático de estos procedimientos.

### Estabilidad

No ha sido posible encontrar datos de estabilidad del 2-DPMP en suero, plasma, sangre completa ni orina. Se sabe que es una molécula más estable que el metilfenidato<sup>36</sup>, que en sangre completa a temperatura ambiente presenta una desviación del 13% a las 6 h<sup>43</sup>. Una molécula análoga, el desoxi-D2PM refrigerada es estable al menos durante un día<sup>39</sup>. Por todo ello parece razonable la recomendación de procesar los especímenes sin demoras, y en cualquier caso mantener las muestras refrigeradas o congeladas.

### Resultados esperados

La confirmación cuantitativa por CG-MS<sup>32</sup> de 10 muestras de orina que resultaron positivas en un cribado estaba dentro del intervalo 0,29-42 mg/l<sup>33</sup>. No obstante, teniendo en cuenta la limitada experiencia existente, resulta más instructivo examinar los resultados en el contexto de la presentación clínica. A continuación se resumen 5 casos clínicos publicados entre 2011 y 2013 con un resumen de los resultados analíticos en la [tabla 5](#). Los 3 primeros casos corresponden a 3 muertes relacionadas con el consumo de 2-DPMP comunicados en agosto de 2011 por el *National Programme on Substance Abuse Deaths* (NPSAD) en el Reino Unido. El cuarto caso fue el primero documentado en Francia, en 2013. El quinto corresponde una comunicación procedente del departamento forense del condado de Cuyahoga, Ohio, también en 2013.

#### Caso 1

Varón blanco de 34 años, 1,83 m de altura y 86 kg de peso, hallado en avanzado estado de descomposición en un armario de un yate que estaba reparando, 6 días después de haber sido visto por última vez. Junto al cadáver se halló un paquete abierto de *ivory wave*. Se detectó 2-DPMP en sangre, humor vítreo, hígado y contenido gástrico ([tabla 5](#)). El diagnóstico forense fue de muerte por causa incierta, especulando que podría haber experimentado asfixia o crisis cardiaca, quizás como consecuencia de una crisis paranoica inducida por 2-DPMP<sup>4</sup>.

#### Caso 2

Varón blanco de 24 años, 1,83 m de altura y 68 kg de peso, con historia previa de paranoia y alucinaciones atribuidas a 2-DPMP, mefedrona y alcohol. Se le había visto correr con los brazos extendidos por el filo de un acantilado de 100 m de altura el día antes de hallar su cadáver flotando en el mar. La muerte se atribuyó a lesión cerebral, traumatismo craneal, o lesiones multiorgánicas<sup>4</sup>.

#### Caso 3

Mujer blanca de 35 años, 1,6 m de altura y 57 kg de peso, diabética de tipo 1. Diez meses antes del ingreso se informó en Internet de las propiedades anorexígenas del 2-DPMP y comenzó a inhalar *ivory wave* para adelgazar. A los 4 meses había perdido el equivalente a 6 tallas, se había vuelto insomne, paranoica, agorafóbica, abandonada y agresiva. Tras ser hallada inconsciente fue hospitalizada. Se le diagnosticó edema cerebral por TAC. A los 12 días en coma se le retiró el soporte vital. La muerte se atribuyó a sobredosis de 2-DPMP<sup>4</sup>.

#### Caso 4

Varón de 32 años con antecedentes de consumo de múltiples sustancias (cocaína, MDMA, anfetaminas, cannabis) y de etilismo crónico. En el momento del ingreso afirmó que 3 días antes había consumido 250 mg de 2-DPMP adquirida a través de Internet. Presentaba agitación, alucinaciones auditivas y visuales, discurso incoherente, anorexia, insomnio y cefalea, una sintomatología coincidente con la descrita en la literatura<sup>2,4,29</sup>. En la exploración física se observó ligera midriasis, taquicardia (84 latidos/minuto), tensión arterial 114 y 91 mm Hg y ECG normal. Analíticamente presentaba una actividad CK aumentada (535 UI/l), concentraciones de hemoglobina de 17 g/l, y de ácido láctico de 0,7 mmol/l. El pH en sangre de 7,4, pCO<sub>2</sub> de 40 mm Hg y pO<sub>2</sub> de 73 mm Hg. La concentración de 2-DPMP en plasma era de 0,136 mg/l y en orina de 4,805 mg/l. No se detectó presencia de etanol, por lo que la agitación plantea el diagnóstico diferencial con la abstinencia alcohólica. Se inició tratamiento con oxazepam. A los 4 días del consumo la concentración plasmática de 2-DPMP era de 0,093 mg/l. A los 5 días estaba más calmado y habían cesado las alucinaciones, aunque aún manifestaba cefaleas. A los 7 días habían desaparecido todos los síntomas<sup>19</sup>.

#### Caso 5

Varón de 30 años que pide ayuda a un amigo tras consumir 4-cloro-2,5-dimetoxianfetamina (DOC). Los servicios de urgencias lo encuentran tendido en posición supina,

**Tabla 4** Procedimientos analíticos para la determinación de desoxipipradol

| 1 ref.                                  | muestra                                                                       | Estd. int.                                                                 | Tampón                                                           | solvente                                                                          |                                                                                  | Reconstituir con                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   | Iny.                  |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| GC                                      |                                                                               |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                   |                       |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013    | Plasma, orina<br>1,0 ml                                                       | RN127 1 g/l<br>50 µl                                                       | Carbonato<br>1 M<br>0,5 ml<br>NaOH 1 M<br>50 µl<br>(Alcalinizar) | Diclorometano<br>5 ml                                                             | Evaporar a<br>sequedad a<br>50 °C bajo<br>N <sub>2</sub>                         | Hexano/isopropanol<br>85:15<br>100 µl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 µl                                                              |                       |
| Lavins et al. <sup>42</sup> , 2013      | Tejidos,<br>líquidos<br>orgánicos                                             |                                                                            |                                                                  | Etilacetato                                                                       |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                   |                       |
| 2                                       | Columna                                                                       | Transp. (flujo)                                                            | Temp.<br>inyector                                                | Temp. columna                                                                     | Temp.<br>detector                                                                | Splitless                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z                                                               | t. r.                 |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013    | Ultra 1<br>25 m<br>× 0,32 mm;<br>0,17 µm                                      |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2-PDPM<br>250,2;161,1;84,2<br>Difenilmetano 165<br>Piperidina: 81 | 8,7 min               |
| Lavins et al. <sup>42</sup> , 2013      | Restek<br>Rxi®-5 ms<br>30 m<br>× 0,25 mm;<br>0,25 µm                          | He<br>(1,2 ml/min)                                                         | 250 °C                                                           | 70 °C durante<br>0,5 min<br>70-300 °C a<br>50 °C/min<br>300 °C durante<br>6,9 min | Fuente: 230 °C<br>Cuadrupolo:<br>150 °C                                          | Sí                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 40-500                                                            |                       |
| 3                                       | Linealidad                                                                    |                                                                            |                                                                  | LOD                                                                               |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | LOQ                                                               |                       |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013    |                                                                               |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                   |                       |
| Lavins et al. <sup>42</sup> , 2013      | 0,01-1,2 mg/l                                                                 |                                                                            |                                                                  | 0,05 mg/l                                                                         |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,05 mg/l                                                         |                       |
| 1                                       | Muestra <sup>a</sup>                                                          | Estándar interno                                                           | Tampón                                                           | Solvente LLE<br>Columna SPE                                                       |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Volumen<br>inyectado                                              |                       |
| HPLC                                    |                                                                               |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                   |                       |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013; 1 | Plasma, orina<br>0,5 ml                                                       | Prazepam 20 mg/l<br>25 µl                                                  | NaOH 1 N<br>30 µl (hasta pH<br>11)                               | Diclorometano<br>5 ml                                                             | Evaporar a<br>sequedad a<br>50 °C bajo N <sub>2</sub><br>Residuo + MeOH<br>50 µl | HCl 0,02 M<br>20 µl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10 µl                                                             |                       |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013; 2 | Plasma, orina<br>0,5 ml                                                       | Metilimilmacipram<br>25 µl                                                 | NaOH 4 N<br>100 µl                                               | Hexano/isoamilalcohol<br>98:2<br>4 ml                                             |                                                                                  | HCl 0,02 M<br>100 µl<br>Centrifugar;<br>calentar 3 min<br>a 50 °C bajo N <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 25 µl                                                             |                       |
| 2                                       | Columna                                                                       | Fase móvil                                                                 | Gradiente                                                        | Flujo                                                                             | Detección<br>(nm)                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | t. r.                                                             |                       |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013; 1 | Guard: Uptisphere ODB<br>10 × 2,1 mm<br>Uptisphere ODB<br>100 × 2,1 mm × 5 µm | Acetonitrilo/tampón<br>fosfato 20 mM pH 6,0 con<br>trietanolamina<br>15:85 | 45:55 a 6,5 min<br>80:20 por 16 min<br>Mantener 2 min            |                                                                                   | 210<br>230<br>254                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 225/260                                                           | 7,49 min              |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013; 2 |                                                                               |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  | DA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                   |                       |
| 3                                       | Precisión intra                                                               |                                                                            | Precisión inter                                                  | Exactitud                                                                         |                                                                                  | Linealidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                   | LOQ                   |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013; 1 |                                                                               |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                   |                       |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013; 2 |                                                                               |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  | 0,1-2,0 mg/l                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                   | 50 µg/l<br>(CV < 20%) |
| 1                                       | Espécimen                                                                     | Estándar interno                                                           | Tampón                                                           | SPE                                                                               |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Inyección                                                         |                       |
| HPLC MS/MS                              |                                                                               |                                                                            |                                                                  |                                                                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                   |                       |
| Kriikku et al. <sup>40</sup> , 2011     | Suero<br>0,2 ml                                                               | MDEA-d5 <sup>b</sup><br>en metanol<br>0,5 mg/l<br>20 µl                    | Ácido<br>acético<br>0,1 M<br>0,8 ml                              | Agitar<br>durante<br>10 s<br>Centrifugar<br>a<br>13.000 rpm<br>durante<br>3 min   | Oasis HLB <sup>c</sup><br>(Waters)<br>30 mg                                      | Cargar el sobrenadante en el cartucho de SPE<br>Lavar con 1 ml de H <sub>2</sub> O/metanol/amoniaco<br>(93:5:2) y 1 ml de H <sub>2</sub> O/metanol/amoniaco<br>(78:20:2)<br>Secar los cartuchos (10 min) y eluir con 1 ml<br>metanol/ácido acético (95:5)<br>Evaporar bajo corriente de nitrógeno a 45 °C<br>Reconstituir con 0,5 ml de metanol/acetato<br>NH <sub>4</sub> 10 mM en ácido fórmico 0,1% (80:20) |                                                                   | 5 µl                  |

Tabla 4 (Continuación)

| 1 ref.                                                                       | muestra                                                                                                       | Estd. int.                                       | Tampón                                                                                             | solvente                                                                                                                        |                                                                                                            | Reconstituir con                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                           | Iny.                            |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Kriikku et al. <sup>36</sup> , 2013 según Kriikku et al. <sup>40</sup>       |                                                                                                               | MDPV-d8 <sup>d</sup>                             |                                                                                                    |                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |                                 |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013                                         | Plasma, orina<br>0,1 ml                                                                                       | Metilimilmacipram<br>1 mg/l<br>150 µl            |                                                                                                    | Centrifugar y diluir el sobrenadante con H <sub>2</sub> O (1:4) centrifugar y diluir el sobrenadante con H <sub>2</sub> O (1:9) |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           | 5 µl                            |
| O'Byrne et al. <sup>41</sup> , 2013                                          | orina<br>0,1 ml                                                                                               |                                                  |                                                                                                    |                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           | 20 µl                           |
| Tyrkko et al. <sup>33</sup> , 2013 basado en De castro et al. <sup>31</sup>  | Orina <sup>b</sup><br>1 ml                                                                                    | Dibenzepina<br>10 mg/l<br>10 µL                  | Fosfato<br>0,1 M pH 6<br>2 ml                                                                      | Isolute HCX-5 (Biotage) 1130 mg 3 ml <sup>e</sup>                                                                               |                                                                                                            | Cargar en el cartucho de SPE Lavar con 1 ml de tampón fosfato y 1 ml de ácido acético 1 ml secando entre lavados Eluir la fracción ácida y neutra con 3 ml de hexano/etilacetato (75:25) Lavar con 1 ml de metanol y secar Eluir la fracción básica con 3 ml de hidróxido amónico 2% en etilacetato Evaporar bajo corriente de N <sub>2</sub> a 40 °C Reconstituir con 150 µl de metanol/ácido fórmico 0,1% (1:9) |                                                                                           | 3 µl                            |
| 2                                                                            | Columna                                                                                                       | Tampón                                           | Fase móvil                                                                                         | Gradiente                                                                                                                       | Flujo ml/min                                                                                               | Detección                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | m/z                                                                                       |                                 |
| Kriikku et al. <sup>40</sup> , 2011                                          | Phenomenex fenil-hexil 50 × 3,0 mm, 3 µm 40 °C                                                                |                                                  | Solvente A: metanol<br>Solvente B: acetato NH <sub>4</sub> 10 mM en ácido fórmico 0,1%             | Modo gradiente                                                                                                                  | 0,5                                                                                                        | Modo ión positivo al voltaje de ionización de 4.200 V. Temperatura de la fuente: 550 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MDPV<br>276/126 y 276/135<br>MDEA-d5                                                      | 213/163                         |
| Kriikku et al. <sup>36</sup> , 2013 según Kriikku et al. <sup>40</sup>       |                                                                                                               |                                                  |                                                                                                    |                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |                                 |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013                                         | Acquity UPLC <sup>®</sup> BEH C18 50 × 2,1 mm, 1,7 µm; 40 °C                                                  | Formato amónico 2 mM + ácido fórmico 0,1%/MeOH   |                                                                                                    |                                                                                                                                 |                                                                                                            | Modo ión positivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2-DPMP                                                                                    | 252,2 > 91,1 261,3 > 142,8 e.i. |
| O'Byrne et al. <sup>41</sup> , 2013                                          | Guard: XTerra RP18 10 × 4,6 mm<br>XTerra RP18 100 × 4,6 mm, 3,5 µm 30 °C                                      | Formato amónico 25 mM + ácido fórmico 0,5% pH 10 | Solvente A: acetonitrilo/tampón/H <sub>2</sub> O (1:1:8)<br>Solvente B: acetoni-trilo/tampón (9:1) | A (100%): 1 min;<br>a B (100%): en 8 min                                                                                        | 0,5                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 252,2<br>91,2                                                                             |                                 |
| Tyrkko et al. <sup>33</sup> , 2013, basado en de Castro et al. <sup>31</sup> | Guard: Luna PFP <sup>f</sup> (Penomenex) 4 × 2 mm<br>Luna PFP <sup>f</sup> (Penomenex) 100 × 2 mm, 3 µm 40 °C |                                                  | Solvente A: metanol<br>Solvente B: acetato amónico 2 mM en ácido fórmico 0,1%                      | A:                                                                                                                              | 5% durante 5 min<br>5% a 40% en 5 min<br>40% a 75% en 13,5 min<br>75% a 80% en 16 min<br>80% durante 2 min | 0,3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Modo ión positivo al voltaje de ionización de 4.500 V<br>Temperatura de la fuente: 200 °C | 50-800                          |

**Tabla 4 (Continuación)**

| 3                                                                                                                                                                | Precisión intra                                        | Precisión inter                                         | Exactitud                                                                  | Recuperación                         | Linealidad                  | LOD                      | LOQ                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|
| Kriikku et al. <sup>40</sup> , 2011                                                                                                                              | N = 2 × 8 días<br>0,015 y<br>0,400 µg/l:<br>9,5%-11,8% | N = 2 × 8 días<br>0,015 y<br>0,400 µg/l:<br>9,5% -11,8% | 3,9 -5,2%                                                                  | 20 µg/l: 89,8%<br>200 µg/l:<br>67,9% | 10-500 µg/l                 | MDPV: 3 µg/l             | MDPV 11 µg/l                                     |
| Kriikku et al. <sup>36</sup> , 2013<br>según Kriikku et al. <sup>40</sup>                                                                                        | 15 µg/L y<br>400 µg/L: 6,1%                            | 15 µg/L y<br>400 µg/L:<br>10,3%                         | 0,3-1,2%                                                                   | 20 µg/l: 80,8%<br>200 µg/l:<br>85,2% | < 500 µg/l                  | 3 µg/l                   | 9 µg/l                                           |
| Lelièvre et al. <sup>19</sup> , 2013<br>O'Byrne et al. <sup>41</sup> , 2013<br>Tyrkko et al. <sup>33</sup> ,<br>2013 basado<br>en De Castro et al. <sup>31</sup> | < 4,5%                                                 | < 10%                                                   | < 15%                                                                      |                                      | 10-1.000 µg/l<br>5-500 µg/l |                          | 10 µg/l<br>(CV < 20%)<br>5-10 µg/l<br>(s/r > 10) |
| Reactivo                                                                                                                                                         |                                                        |                                                         | Composición                                                                |                                      |                             | Color                    |                                                  |
| <i>Determinaciones cualitativas rápidas</i>                                                                                                                      |                                                        |                                                         |                                                                            |                                      |                             |                          |                                                  |
| Mandelin                                                                                                                                                         |                                                        |                                                         | Vanadato amónico + SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub><br>concentrado (10 g/l)  |                                      |                             | Amarillo/verde<br>pálido |                                                  |
| Marquis                                                                                                                                                          |                                                        |                                                         | Formaldehído 40% + SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub><br>concentrado (50 ml/l) |                                      |                             | Amarillo                 |                                                  |
| Mecke                                                                                                                                                            |                                                        |                                                         | Ácido selenioso + SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub><br>concentrado (10 g/l)   |                                      |                             | Amarillo                 |                                                  |

Otros procedimientos utilizados no específicos para 2-DPMP se pueden ver en las referencias <sup>32</sup> y <sup>47</sup>.

No se dispone de información acerca de sensibilidad ni especificidad analítica de estos procedimientos.

<sup>a</sup> Orina hidrolizada con 10 µl de β glucuronidasa a 37 °C durante 15 h.

<sup>b</sup> (±)-3,4-metilenedioxietilamfetamina-d5.

<sup>c</sup> Acondicionamiento de los cartuchos para SPE: 1 ml de metanol y 1 ml de agua desionizada.

<sup>d</sup> Metilendioxipirovalerona-d8.

<sup>e</sup> Acondicionada previamente con 2 ml de metanol, 2 ml de H<sub>2</sub>O y 2 ml de tampón fosfato 0,1 M pH 6.

<sup>f</sup> Pentafluorofenil.

Fuente: <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?p=1003565#post1003565>.

**Tabla 5** Observaciones analíticas en 5 casos clínicos publicados

| Caso | Género | Años |                   | 2-DPMP                                               | Otras sustancias                                                                                                                                                                                                           |
|------|--------|------|-------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Varón  | 34   | Sangre:           | 1,16 mg/l (posmortem)                                | Etanol (0,40 g/l, posmortem)                                                                                                                                                                                               |
| 2    | Varón  | 24   | Sangre:           | 0,79 mg/l (posmortem)                                | Etanol (0,14 g/l, posmortem)                                                                                                                                                                                               |
| 3    | Mujer  | 35   | Sangre:           | 0,025 mg/l (posmortem)                               | Hidrazolam, haloperidol <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                       |
| 4    | Varón  | 32   | Plasma:           | 0,136 mg/l (al ingreso)<br>0,093 mg/l (a los 4 días) |                                                                                                                                                                                                                            |
| 5    | Varón  | 30   | Orina:<br>Sangre: | 4,805 mg/l (al ingreso)<br>0,271 mg/l (posmortem)    | Anfetamina (58 µg/l),<br>metanfetamina (170 µg/l),<br>fentanilo (2 µg/l) y<br>nor-fentanilo (0,44 µg/l), DOC<br>(0,466 mg/l),<br>fluoroanfetamina,<br>acetaminofén, atropina,<br>lidocaína, cafeína, nicotina,<br>cotinina |
|      |        |      | Humor vítreo:     | 0,236 mg/l                                           |                                                                                                                                                                                                                            |
|      |        |      | Hígado:           | 1,98 mg/kg                                           |                                                                                                                                                                                                                            |
|      |        |      | SNC (médula):     | 0,838 mg/kg                                          |                                                                                                                                                                                                                            |

<sup>a</sup> Posiblemente por administración con fines terapéuticos.

respirando pero sin responder a estímulos, convulsionando, con la piel extremadamente caliente y sudorosa. Es conducido al hospital donde se le diagnosticó una sobredosis aguda de drogas, que según todos los indicios se produjo 3 h antes del ingreso. A las 42 h el paciente falleció. En la necropsia se encontró miocardiopatía dilatada (460 g) y edema cerebral y pulmonar. En la sangre ventricular postmortem se detectó acetaminofén, atropina, lidocaína, cafeína, nicotina, cotinina, anfetamina (58 µg/l), metanfetamina (170 µg/l), fentanilo (2 µg/l), nor-fentanilo (0,44 µg/l), DOC (0,466 mg/l), fluoroanfetamina y 2-DPMP (0,271 mg/l). El diagnóstico forense fue de muerte accidental por encefalopatía metabólica tóxica debida a intoxicación mixta. El análisis de la parafernalia confiscada como prueba judicial da como resultado: cannabis, metanfetamina, 2-fluoro-metil-anfetamina, alprazolam, 2-(1-pirrolidinil)-(4-metil-fenil)-1-propanona (MPPP), fenciclidina, dimetiltriptamina, psilocina, DOC y LSD<sup>42</sup>.

## Aspectos legales

El 2-DPMP es una sustancia controlada actualmente en muchos estados occidentales. Ya en octubre de 2010 fue declarada sustancia controlada en Polonia<sup>44</sup>, en marzo de 2011 en Finlandia y en noviembre de 2011 el *Home Office* del Reino Unido prohibió su importación, siguiendo la recomendación del *Advisory Council on the Misuse of Drugs*<sup>45,46</sup>. El 13 de junio de 2012 se hizo efectivo un decreto del *Home Office* del Reino Unido<sup>46</sup> por el que el 2-DPMP pasa a ser una droga clasificada de clase B (de acuerdo con la *Misuse of Drugs Act* de 1971), lo que implica que la tenencia, fabricación y distribución está penada judicialmente. Desde julio de 2012 es una sustancia controlada además en Irlanda, Finlandia, Suecia y por analogía legislativa, probablemente en EE. UU., Australia y Nueva Zelanda<sup>4</sup> entre otros estados.

## Conclusiones

La literatura científica acerca de la farmacología (dosis y dosis letales en humanos), farmacocinética (semivida, volumen de distribución aparente) y toxicología (aguda y a largo plazo) del 2-DPMP sigue siendo muy limitada en la actualidad, por lo que no es extraño hallar dificultades en la identificación de pacientes intoxicados por 2-DPMP y otras drogas «recreativas», tanto en los servicios de urgencias como en los laboratorios de toxicología clínica. Además, hay que recordar que con una determinación analítica no es posible establecer ni el instante, ni la vía, ni la cantidad del consumo.

Existe cierta correspondencia entre los efectos secundarios del 2-DPMP y el metilfenidato. Un rasgo relevante del 2-DPMP son los efectos psiquiátricos prolongados que puede producir. Sin embargo, con la excepción del caso clínico 3, hasta 2012 no había constancia de muertes directamente atribuibles al 2-DPMP.

Finalmente, hay que tener en cuenta que puede haber cambios en la composición de sustancias: el *ivory wave* empezó conteniendo metilén dioxipirovalerona (MDPV) y lignocaína para después contener 2-DPMP<sup>2,37</sup>.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Durham M. Ivory wave: The next mephedrone? *Emerg Med J*. 2011;28:1059–60.
2. James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, et al. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emerg Med J*. 2011;28:686–9.
3. Kavanagh PV, McNamara S, Angelov D, McDermott S, Mullan D, Ryder SA. The characterization of 'legal highs' available from Head Shops in Dublin. 2010 (consultado 20 Nov 2013). Disponible en: [http://www.addictionireland.ie/.fileupload/publications/Legal\\_Highs.Poster.pdf](http://www.addictionireland.ie/.fileupload/publications/Legal_Highs.Poster.pdf)
4. Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. 2-DPMP (desoxypipradrol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): A preliminary review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39:253–8.
5. Gibbons S. 'Legal highs'. Novel and emerging psychoactive drugs: A chemical overview for the toxicologist. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:15–24.
6. Wood DM, Dargan PI. Use and acute toxicity associated with the novel psychoactive substances diphenylprolinol (D2PM) and desoxypipradrol (2-DPMP). *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:727–32.
7. Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: How to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit*. 2012;34:363–7.
8. Wood DM, Dargan PI. Understanding how data triangulation identifies acute toxicity of novel psychoactive drugs. *J Med Toxicol*. 2012;8:300–3.
9. Fabing HD. The newer analeptic drugs. *Med Clin North Am*. 1957;41:339–51.
10. Gelvin EP, Mc GT, Kenigsberg S. Alpha-(2-piperidyl) benzhydryl hydrochloride (pipradrol) as an adjunct in the dietary management of obesity. *N Y State J Med*. 1955;55:2336–8.
11. Perlstein IB. The use of pipradrol in the problems of obesity. *Int Rec Med Gen Pract Clin*. 1957;170:55–8.
12. Ross SB, Kelder D. Inhibition of 3H-dopamine accumulation in reserpinized and normal rat striatum. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1979;44:329–35.
13. Ferris RM, Tang FL. Comparison of the effects of the isomers of amphetamine, methylphenidate and deoxypipradrol on the uptake of L-[3H]norepinephrine and [3H]dopamine by synaptic vesicles from rat whole brain, striatum and hypothalamus. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979;210:422–8.
14. Tripod J, Sury E, Hoffmann K. Zentralerregende Wirkung eines neuen piperidinderivates (Analeptische Wirkung eines piperidinderivates). *Experientia*. 1954;10:261–2.
15. Bellucci G. (2-Diphenylmethyl-piperidine hydrochloride and the methyl ester of 2-chloro-2-phenyl-2-[2-piperidyl]-acetic acid), drugs with waking effect in anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 1955;21:125–8.
16. Drassdo A, Schmidt M. Effect of 2-diphenylmethylpiperidinehydrochloride on blood circulation, mental capacity and metabolism. *Med Monatsschr*. 1956;10:738–43.
17. Sury E, Hoffmann K. Über alkylenimin-derivate ii mitteilung. Piperidin-derivate mit zentralerregender Wirkung I (About alkyamine derivatives: Piperidine derivative with a central stimulant effect). *Helv Chim Acta*. 1954;37:2133–45.

18. ACMD. Consideration of desoxypipradrol (2-DPMP) and related pipradrol compounds. 13 September 2011. London: Advisory Council on the Misuse of Drugs; 2011.
19. Lelièvre B, Férec S, Boels D, Bennaceur M, Harry P, Abbara C, et al. Le desoxypipradrol, une nouvelle drogue disponible sur Internet: À propos d'un cas. *Ann Toxicol Anal.* 2013;25:57–62.
20. Schmitt KC, Zhen J, Kharkar P, Mishra M, Chen N, Dutta AK, et al. Interaction of cocaine-, benztropine-, and GBR12909-like compounds with wild-type and mutant human dopamine transporters: Molecular features that differentially determine antagonist-binding properties. *J Neurochem.* 2008;107:928–40.
21. Eckhardt SB, Maxwell RA, Ferris RM. A structure-activity study of the transport sites for the hypothalamic and striatal catecholamine uptake systems. Similarities and differences. *Mol Pharmacol.* 1982;21:374–9.
22. Davidson C, Ramsey J. Desoxypipradrol is more potent than cocaine on evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens. *J Psychopharmacol.* 2012;26:1036–41.
23. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:5274–8.
24. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: Results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol.* 2007;64:1575–9.
25. Iversen L, Gibbons S, Treble R, Setola V, Huang XP, Roth BL. Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances. *Eur J Pharmacol.* 2013;700:147–51.
26. Allin R, Russell VA, Lamm MC, Taljaard JJ. Regional distribution of monoamines in the nucleus accumbens of the rat. *Neurochem Res.* 1988;13:937–42.
27. Maxwell RE, Chaplin E, Eckhardt SB, Soares JR, Hite G. Conformational similarities between molecular models of phenethylamine and of potent inhibitors of the uptake of tritiated norepinephrine by adrenergic nerves in rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970;173:158–65.
28. Kaizaki A, Tanaka S, Tsujikawa K, Numazawa S, Yoshida T. Recreational drugs, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) and diphenylprolinol, inhibit neurite outgrowth in PC12 cells. *J Toxicol Sci.* 2010;35:375–81.
29. Coppola M, Mondola R. Research chemicals marketed as legal highs: The case of pipradrol derivatives. *Toxicol Lett.* 2012;212:57–60.
30. James DA, Potts S, Thomas SHL, Chincholkar VM, Clarke S, Dear J, et al. Clinical features associated with recreational use of 'ivory wave' preparations containing desoxypipradrol (Abstract. The 2011 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Dubrovnik, Croatia). *Clinical Toxicology.* 2011;49.
31. De Castro A, Gergov M, Ostman P, Ojanpera I, Pelander A. Combined drug screening and confirmation by liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry with reverse database search. *Anal Bioanal Chem.* 2012;403:1265–78.
32. Ojanperä IA, Heikman PK, Rasanen IJ. Urine analysis of 3,4-methylenedioxypyrovalerone in opioid-dependent patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2011;33:257–63.
33. Tyrkko E, Pelander A, Ketola RA, Ojanpera I. In silico and in vitro metabolism studies support identification of designer drugs in human urine by liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405:6697–709.
34. Jufer RA, Wstadik A, Walsh SL, Levine BS, Cone EJ. Elimination of cocaine and metabolites in plasma, saliva, and urine following repeated oral administration to human volunteers. *J Anal Toxicol.* 2000;24:467–77.
35. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:705–19.
36. Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanpera I. Prevalence and blood concentrations of desoxypipradrol (2-DPMP) in drivers suspected of driving under the influence of drugs and in post-mortem cases. *Forensic Sci Int.* 2013;226:146–51.
37. Herbert JX, Daly F, Tracey JA. Whacked! (rapid response to Brandt 2010 "Second generation mephedrone. The confusing case of NRG-1"). *Br Med J.* 2010;341.
38. Murray DB, Potts S, Haxton C, Jackson G, Sandilands EA, Ramsey J, et al. 'Ivory wave' toxicity in recreational drug users; integration of clinical and poisons information services to manage legal high poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:108–13.
39. De Paoli G, Brandt SD, Pounder DJ. Analytical characterization and rapid determination of 2-(diphenylmethyl) pyrrolidine in blood and application to an internet product. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011;879:3771–4.
40. Kriikku P, Wilhelm L, Schwarz O, Rintatalo J. New designer drug of abuse: 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Findings from apprehended drivers in Finland. *Forensic Sci Int.* 2011;210:195–200.
41. O'Byrne PM, Kavanagh PV, McNamara SM, Stokes SM. Screening of stimulants including designer drugs in urine using a liquid chromatography tandem mass spectrometry system. *J Anal Toxicol.* 2013;37:64–73.
42. Lavins ES, Pietrangelo M, Shanks K, Cushman C, Sofalvi S, Felo J, et al. Death by 'legal psychedelic phenethylamines': post-mortem tissue distribution of desoxypipradrol (2-DPMP) and 4-chloro-2, 5-dimethoxyamphetamine (DOC). Washington D.C.: American Academy of Forensic Sciences; 2013.
43. Lin SN, Andrenyak DM, Moody DE, Foltz RL. Enantioselective gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry for methylphenidate in human plasma. *J Anal Toxicol.* 1999;23:524–30.
44. Ustawa z dnia 8 października 2010 roku o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej, 213 (2010).
45. UK Home Office. Imports of desoxypipradrol (2-DPMP, 2-benzhydrylpiperidine, 2-diphenylmethylpiperidine) 4 November 2010. London: Home Office; 2010.
46. UK Home Office. Further advice on the classification of two steroidal substances-February 2012. London: UK Home Office; 2012.
47. Van Thuyne W, Van Eenoo P, Delbeke FT. Implementation of gas chromatography combined with simultaneously selected ion monitoring and full scan mass spectrometry in doping analysis. *J Chromatogr A.* 2008;1210:193–202.