

DROGAS PSICOTOMIMETICAS Y
BIOQUIMICA DE
LA MENTE

+++

Pocos campos hay en los que la Farmacología, en lo que va desde 1950, haya progresado tanto y ensanchado tan ampliamente sus horizontes, como en el de las drogas que "actúan sobre la mente"¹⁻¹⁴.

El desarrollo y progreso de la electrofisiología y el perfeccionamiento de delicadas técnicas neuroquirúrgicas ha permitido franquear increíbles barreras anatómicas, penetrar en la intrincada y misteriosa estructura cerebral, no sólo de animales de laboratorio sino del hombre mismo; colocar, con gran precisión, electrodos y microcánulas en diferentes sitios del encéfalo y luego recoger potenciales eléctricos o neurohormonas en variadas condiciones fisiológicas o bajo la acción de drogas depositadas in-situ o administradas por diferentes vías.

La aplicación de los métodos de microanálisis químico a la investigación de la actividad cerebral ha llevado al descubrimiento de que en el órgano central del sistema nervioso existen aquellos mediadores químicos que en el sistema neurovegetativo periférico nos son ya familiares, desde comienzos de este siglo, es decir: adrenalina y noradrenalina, de un lado y acetilcolina, de otro, debiendo agregarse otras sustancias que, probablemente, juegan algún papel fisiológico y quizá importante, como el ácido gama-aminobutírico (GABA), la 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina y otras. La distribución de estas sustancias no es uniforme en todo el encéfalo, por el contrario, como se verá más adelante, hay regiones muy ricas en ellas y otras, pobres; cosa que debe estar relacionada con la intervención de estas "neurohormonas" en la bioquímica de los procesos mentales.

La década del 50 ha sido muy pródiga en la psicofarmacología. Casi simultáneamente se confirmaron, en ensayos de laboratorio y pruebas clínicas¹⁵, las propiedades antipsicóticas que, por miles de años, habían atribuido los hindúes^{15a,16} a la rauwolfia, (pagal-ca-dawa, en dialecto Bijar, que significa: contra locura o curadora de la locura); Hamon, Paraire y Velluz¹⁷ descubrieron los efectos tranquilizantes de la clorpromazina -droga que había sido estudiada e introducida en la terapéutica, como antihistamínica y antiemética- así como Berger^{17a} y Selling y Burrus^{17c} descubrieron los efectos antiansiosos del meprobamato -indicado, inicialmente, como relajante de la fibra estriada- y por fin, Hofmann^{17d}, en forma dramática, aunque de modo accidental descubrió los potentes efectos psicotomiméticos de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

Estos descubrimientos y las grandes y casi ilimitadas posibilidades de la química de síntesis, han determinado una explosiva proliferación de drogas psicoactivas.

La compleja disciplina que ha surgido de esta gigantesca labor científica, la psicofarmacología, si bien por sus recientes y trascendentales progresos, da la impresión de ser algo muy nuevo, la verdad es que el conocimiento y uso de psicofármacos, es tan antiguo como las más primitivas civilizaciones.

Los aborígenes de América han utilizado desde hace más de 4.000 años¹⁸⁻²², numerosas plantas de efectos alucinantes; también en los papiros egipcios y en los más primitivos escritos médicos de Europa y el Cercano Oriente se encuentran referencias sobre el uso de la misteriosa planta soma²³, de la madrágora²⁴, el elébora²⁵, la belladona²⁶, el opio²⁶, la

harmala²⁷. Parte de estos conocimientos pasaron a la Materia Médica, de Dioscórides. Las más remotas referencias sobre la marihuana se encuentran en escritos chinos de hace 3.500 años y de la rauwolfia, en el Charak, texto médico hindú de hace más de 3.000 años²⁸.

Aunque es probable que ya los antiguos griegos hablaron de psicofármacos, la investigación histórica ha descubierto lo lo que por hoy parece ser el texto más antiguo, el de Reinhard Lorichius, titulado: "Psicofarmacón, esto es medicina del alma" (Fig. 1), obra publicada en 1548, en Frankfurt del Meno y que su autor, como era costumbre de la época, dedicó a alguien: al Conde Ludwig von Stolberg, señor de Epstein, Mitzemberg y Breuberg²⁹.

Desde 1950 a esta parte, se han acuñado numerosas palabras; una, para denominar a los centenares de nuevas drogas y otras, para distinguir grupos de drogas, cualidades farmacológicas, mecanismos de acción y aun fenómenos psíquicos.

Hasta antes de esta era, la Farmacología contaba, de una parte, con un pequeño y modestísimo capítulo denominado: "Drogas estimulantes del sistema nervioso central, entre las cuales estaban: la anfetamina, la cafeína, la niquetamida y unas pocas más. Las dos primeras producen cierta psicoestimulación y todas estimulan principalmente los centros respiratorios y a dosis altas pueden desencadenar estados convulsivos; de otra parte se encontraban los "sedantes" drogas que, en la mayoría de los casos, no eran otra cosa que los mismos antiguos y nuevos hipnóticos y que a dosis reducidas, podían contrarrestar la tensión, la ansiedad, eso que, tan imprecisamente, el paciente llama "nerviosismo" y que, por consiguiente, no constituían un grupo farmacodinámico verdadera-

Fig. 1
Libro
Farmac.

mente independiente.

Con el advenimiento de los psicofármacos muy pronto fue necesario acuñar nombres de, por lo menos, los dos grupos iniciales: los tranquilizantes (aunque más correctamente debió llamarse "tranquilizadores") y los alucinógenos, a los cuales se agregó luego el grupo de los antidepresivos. El deseo de caracterizar mejor a cada grupo o subgrupo de fármacos, el afán publicitario y la fantasía, en otros casos, cuando no el interés comercial, se plasmó en la creación de una cantidad de neologismos agregados o no, que lejos de ayudar a clarificar el problema han contribuido a sembrar no poca confusión.

I. LAS CLASES DE PSICOFARMACOS

Aunque se han realizado muchos intentos de clasificación de las drogas psicotropas³⁰⁻³², no existe ni una nomenclatura ni una clasificación aceptada por todos los autores. Las primeras clasificaciones se efectuaron cuando se conocían sólo pocas drogas y muy poco sobre sus mecanismos de acción y diferencias en los efectos que provocan. Conforme ha crecido esta gran familia farmacodinámica y se han profundizado los conocimientos, han ido apareciendo nuevas clasificaciones.

En la Tabla I, parcialmente basada en la de Pöldinger³⁰, se presenta más que una verdadera clasificación, un intento de agrupamiento de psicofármacos en sus categorías mayores y con las sinonimias o nombres, relativamente equivalentes entre ellos.

Delay^{33,34a}, dividió a los psicofármacos en: psicolépticos, psicoanalépticos y psicodislépticos, clasificación que es utilizada por algunos autores europeos. La denominación de drogas tranquilizantes para uno de los grupos, se ha difundido ampliamente y ante la necesidad de separar a dos tipos

fundamentales de medicamentos, algunos autores de habla inglesa³⁵⁻³⁸ han denominado "tranquilizantes mayores" a aquellos provistos de ciertas propiedades antipsicóticas y "tranquilizantes menores" o simplemente tranquilizantes o "antianxiety agents", a aquellos que suprimen la ansiedad.

A. DROGAS PSICOTOMIMETICAS

Con las drogas alucinantes o alucinógenas ha sucedido lo propio: desde que Lewin³⁹ les llamó "fantásticas", se han creado unos tantos nombres, pero cada uno de los cuales, por lo general, hace referencia sólo a una propiedad o característica de estos agentes químicos. El nombre de alucinantes es el más difundido y las alucinaciones uno de los efectos más impresionantes y hasta espectaculares, no sólo desde el punto de vista psicológico y psiquiátrico, sino también desde el punto de vista etnológico, pues con toda probabilidad, este fenómeno ha tenido una profunda repercusión en el desarrollo de la religión, el arte y la cultura de muchos pueblos primitivos. Sin embargo, no deja de ser una denominación distorsionada a un aspecto parcial, más todavía, como se insistirá posteriormente, el efecto alucinatorio es más frecuente de lo que se creyó en un primer momento: muchas drogas son capaces, en cierta dosis, de provocar una fase psíquica con pseudoalucinaciones y alucinaciones, que vuelve a los individuos susceptibles de la sugestión y aun de las deluciones.

Casi todas las drogas psicoestimulantes, como la anfetamina, la cafeína, etc., a altas dosis, inducen alteraciones psico-sensoriales y de la percepción; también la atropina y otras sustancias anticolinérgicas así como drogas anticolinestésicas pueden ocasionar estados de delirio, pero no produ-

cen los otros efectos psíquicos, comunes a la LSD, la mescalina, la harmina y más drogas bautizadas como "alucinantes". En oposición a lo que comenzó a llamarse "Drogas psicoterapéuticas", para referirse a las drogas tranquilizantes o tranquilizadoras y que tenían evidente utilidad terapéutica, Gerard⁴⁰ propuso la denominación de "psicotomiméticas" para aquellas sustancias alucinantes, sin mayor interés terapéutico, pero que servían para producir "psicosis experimentales" que algunos autores llamaron "psicosis de bolsillo". La Academia de Ciencias de New York, tras apropiado estudio, adoptó el calificativo de "psicotomiméticas", para denominar a las drogas sobre las cuales iba a realizarse uno de los primeros e importantes simposios internacionales³. Por encargo de la Academia, Osmond⁴¹, preparó la siguiente definición: "Substancias que producen cambios mentales (del pensamiento), perceptuales, emocionales, del comportamiento y a veces alteraciones motoras; cambios que se producen independientemente entre sí o en concierto. Con sobre dosificación pueden ocasionar también desorientación, disturbios de la memoria, estupor y aun narcosis, pero estas reacciones no son características". Esta definición surgió de las investigaciones farmacológicas y psicológicas iniciales, en las cuales no se justipreció bien uno de los efectos más selectivos: el de producir disturbios de la personalidad. Ciertamente que éstos podrían estar englobados en los "cambios del comportamiento", pero dada su importancia, es preciso realzar este efecto, para diferenciar más nitidamente a este grupo de drogas de aquellas otras que, como se verá más adelante, pueden producir cambios mentales, perceptuales y afectivos, pero no producen despersonalización. Tal el caso de ciertos "narcóticos",

de drogas estupefacientes y adictivas, de drogas psicoestimulantes, etc.

Toda droga psicótica produce una gama o espectro de efectos psíquicos y aun motores y neurovegetativos, por lo mismo su encasillamiento en un grupo farmacológico indica, simplemente, que el efecto que ha servido para su clasificación es uno de los más sobresalientes o quizá el más selectivo. Si se toman dos extremos: tranquilización y alucinación, pueden quizá establecerse límites precisos, pero entre estos extremos hay subgrupos de drogas, sin límites farmacológicos absolutos. En todo caso lo que antecede ayudará a entender mejor la ubicación y ámbito de las llamadas drogas psicotoniméticas.

B. DROGAS PSIQUEDÉLICAS

Al final de la Tabla I se ha incluido el grupo de drogas psiquedélicas, denominación acuñada por Osmond⁴¹ y que calificaría no tanto a un grupo farmacológico sino más bien el uso social de ciertas plantas o sus principios activos.

Bajo la denominación de droga psicotomimética deben abarcarse, con mayor precisión, los aspectos farmacodinámicos y psiquiátricos, su uso como instrumento de investigación, bajo el propósito de esclarecer la naturaleza de las psicosis y otras alteraciones mentales o como agente de exploración psíquica, ocasionalmente útil en el tratamiento.

Pero no hay que olvidar que éstas y muchas otras drogas vegetales que producen algunos efectos psicotrópicos han sido utilizadas, por miles de años, con otras finalidades sociales y cuyo estudio constituye, en la actualidad, un precioso y fascinante capítulo de la antropología social⁴²⁻⁴⁴. Por esta razón, Giarman⁴⁵ y otros^{46,52}, prefieren emplear la denominación de psiquedélicas para agrupar a una variedad de drogas utilizadas con fines mágicos, religiosos, estéticos, mágico-

terapéuticos, hedonísticos o culturales.

Conforme progresa el estudio sobre las culturas más primitivas tanto de Asia, como de Europa y América, más evidente parece el papel que jugaron las plantas psiquedélicas en el desarrollo de mitos, supersticiones, ritos religiosos y en muchas otras manifestaciones éticas o culturales.

Estas plantas tienen, en común, el producir de una parte, cambios afectivos, sobre todo de tipo euforizante, pero puede ser también de carácter terrorífico o proclive a la agresión y de otro, cambios mentales y de la percepción, con pseudoalucinaciones o alucinaciones verdaderas, pudiendo llegar hasta un estado delusivo. En este estado, como se verá con más detalle más adelante, el individuo es altamente sugestionable, aun con sus propias ideas y afecciones previas.

En los períodos más primitivos del Homo sapiens, cuando su mundo físico estaba constituido por una limitadísima área geográfica, quizá un pedazo de bosque o la orilla del mar o un lago, las grandes fuerzas de la naturaleza, el viento, el rayo, el trueno, las tempestades y sobre todo el milagro de la luz diurna, debieron impresionarle hondamente. El mismo no era capaz de producir tales fenómenos y por consiguiente debió pensar que fuerzas o seres sobrenaturales eran los que desencadenaban tales fuerzas que podían favorecer su vida o por el contrario, sembrar la desolación y la muerte. Debieron surgir las primeras ideas de dioses y de mitos, las formas más simples de culto⁴³. Aquel hombre no tenía mayores preocupaciones que conseguir alimentos y protegerse contra animales feroces y sobre todo contra las poderosas fuerzas de la naturaleza. En tales circunstancias la ingestión de una planta alucinante, debió producir fantasías y alucinaciones, cuyo contenido es, precisamente, el de las ideas dominantes y quizá así, por primera vez, vio "con sus propios

ojos" a los seres sobrenaturales, a los dioses. Les vio antropomorfizados o zoomorfizados y luego plasmó esas imágenes en el barro, la madera o la piedra y surgieron sus ídolos, sus dioses materiales; surgieron los tótemes y tabúes. Como dice Wasson y Wasson⁴⁴: "Posiblemente sirvieron -se refiere a los hongos mágicos- como eficientes detonadores del espíritu, la mente y la imaginación del hombre primitivo". Es razonable pensar que estas plantas fueron utilizadas, hace miles de años, en forma muy semejante a lo que ocurre hoy, entre las tribus aborígenes en estado salvaje^{23,43}. Las plantas son utilizadas para llegar a un cierto estado de trance, en el que el individuo se identifica con sus dioses y divinidades, en el que el jefe o shaman con su cántico, discurso o conjuros contribuye a mantener ese estado trascendente y a fijar las ideas místicas o religiosas en la mente del grupo, o en el que el curandero o brujo, puede ver la enfermedad, adivinar su localización en el organismo y luego realizar el exorcismo.

En estas prácticas de tipo mágico o religioso se utilizan muchas plantas, unas francamente alucinantes como el peyote⁴⁷ o la ayahuasca^{20,43}, otras como el nutmeg^{48,49} o la Kawa-kawa^{50,51}, que producen más bien un estado ilusiógeno y propenso a la sugestión. Pero aún en el caso de las plantas alucinantes, la dosis y el fraccionamiento de ésta⁴³, hace que rara vez lleguen al estado de profunda alucinación y despersonalización; por lo común la experiencia psiquedélica transcurre en un plano más superficial de efectos, pero suficiente para alcanzar el eufórico trance mágico-religioso.

Algo semejante sucede con los jóvenes psiquedélicos de las nuevas "sociedades de consumo". Freedman⁵², ha realizado un

excelente estudio de este problema. Bajo acción de la droga pueden vivir su fantástico mundo de paz y de flores, de intenso amor espiritual a la humanidad, de olvido del mundo de las realidades y hasta de olvido o desprecio por las normas de higiene. Pero disponiendo de una droga tan poderosa como la LSD, es muy frecuente que lleguen a la fase de intensa alucinación y hasta delirio.

II. FARMACOLOGIA DE LAS DROGAS PSICOTOMIMETICAS

La mayor parte de la investigación farmacológica está dedicada a la búsqueda y producción de agentes terapéuticos, de medicamentos. El enorme esfuerzo desplegado en el campo de las drogas psicotomiméticas constituye una excepción. Por hoy, no se avisa en la terapéutica, un promisorio futuro para este grupo de sustancias. No obstante, su interés médico es tan grande que sigue absorbiendo la atención de incontables investigadores de todo el mundo⁵³⁻⁵⁸.

Por lo menos dos razones han justificado este hecho: la una, la perspectiva de que estudiando, detalladamente, los efectos psíquicos y los cambios bioquímicos que producen estas sustancias, podamos conocer algo más acerca del funcionamiento normal y patológico del cerebro y estableciendo relaciones entre la estructura química de estos fármacos y sus efectos, se pueda llegar a la síntesis de sustancias más eficaces en el tratamiento de las psicosis y otras que, selectivamente, estimulen las diferentes funciones intelectivas, preserven la memoria y faciliten el desarrollo de la inteligencia. La otra razón es la alarmante propagación del uso psiquedélico de estas drogas, en particular, entre los jóvenes de los Estados Unidos, cosa que constituye un preocupante problema social que está adquiriendo las dimensiones de tragedia⁵⁹⁻⁶⁰.

Son muchas las sustancias que pueden producir efectos psicotomiméticos. La mayoría son de origen vegetal, aunque existen también algunas sintéticas, muy potentes y obtenidas por casualidad, cuando se buscaban drogas de otros tipos, como ha sucedido con la dimetoxi-metil-anfetamina (DOM)⁶¹. Estas sustancias tienen diferentes estructuras químicas, cosa que hace pensar en que quizá actúan por diversos mecanismos bioquímicos, no obstante, producen algunos efectos psíquicos semejantes entre sí, a tal punto que, es posible estudiarlas en conjunto, por más que otros efectos psíquicos y neurovegetativos sean muy distintos entre las diferentes drogas psicotomiméticas.

A pesar del crecido número de estos agentes químicos, son pocos los de mayor uso: aquellos que producen mejores efectos psiquedélicos o que han sido muy utilizados por las culturas primitivas.

A riesgo de subvalorar principios activos y plantas usadas en Asia, Africa y Oceanía, podrían considerarse como los representantes mayores de las drogas psicotomiméticas a la mescalina, la harmina y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), cada una de las cuales caracterizaría un grupo relativamente amplio de sustancias. Las dos primeras son de origen vegetal y la tercera producida por semisíntesis.

La investigación psicofarmacológica, en el hombre, por fuerza, tiene que avanzar lentamente y en los animales de laboratorio, hay que salvar primero, serios y difíciles problemas. Por ejemplo, no se puede saber en forma directa si se han producido o no, en los ratones o ratas, alucinaciones y con qué características y hasta dónde tales cambios son extrapolables a la especie humana. Este hecho ha llevado a un amplísimo estudio de la psicología de los animales de laboratorio,

como condición previa a la investigación de drogas psicoactivas. Se han desarrollado las más ingeniosas técnicas para producir neurosis, para "desorganizar la conducta" del animal, para cuantificar los efectos psicotomiméticos.

Como se mencionó ya, hay ciertas diferencias cualitativas y cuantitativas entre los diferentes agentes psicotomiméticos, aunque la mayoría de efectos psíquicos más sobresalientes son comunes a estas sustancias.. De todos modos, ya sea por la diferente intensidad de los cambios psíquicos, por su duración o ya por los distintos efectos neurovegetativos y somatomotores, la verdad es que los pacientes pueden distinguir, con bastante facilidad qué droga se les ha administrado en una experiencia "ciega". Comparativamente, entre las tres, tomadas como prototipos de grupo, la dietilamida del ácido lisérgico es la más potente, la mescalina, la menos y la harmina ofrece una potencia intermedia.

En el estudio de los efectos de estas drogas, en el hombre, hay que tener en cuenta otro factor muy importante. En las prácticas psiquedélicas, especialmente entre las tribus primitivas o en aquellas que hasta hoy se conservan en estado de primitividad, no se usa un alcaloide químicamente puro, sino un extracto de una planta, o de dos o más plantas, o se ingieren partes del vegetal o se inhalan polvos de semillas u otras partes de las plantas; en todo caso, la acción farmacodinámica no es simple, depende de más de un principio activo y además casi siempre se agrega también el tabaco⁴³ que, en alguna forma, debe modificar la acción de las sustancias alucinantes.

Por lo mismo, los efectos observados en las personas que han tomado sustancias alucinantes con fines psiquedélicos, no son exactamente iguales a los que se observa en farmacología

clínica, en quienes se administra la droga, en forma pura, en dosis bien regulada y, en muchos casos, por vía parenteral, salvando así problemas de absorción intestinal.

A pesar de todas las limitaciones enumeradas, la investigación farmacológica y clínica con las drogas psicotomiméticas, es amplísima y la literatura especializada, muy abundante^{53,62-68}. No es nuestra intención presentar una revisión extensa del problema sino más bien un breve resumen, en forma sistematizada, para que resultara didáctico.

Los variados efectos de estas drogas podrían agruparse (Tabla II) en: alteraciones psíquicas, alteraciones somatomotoras y alteraciones neurovegetativas.

A. ALTERACIONES PSIQUICAS

Los cambios psíquicos constituyen la respuesta más selectiva e importante a la acción de las drogas psicotomiméticas.

Tales cambios, de acuerdo a Rothlin⁶⁹ y otros autores^{70,71}, podrían subdividirse en: disturbios básicos primarios y disturbios de la personalidad.

1. Disturbios básicos primarios

La rica sintomatología caracterizada por disturbios que van apareciendo, sucesivamente, puede subdividirse en:

a) Alteraciones psicosensoresiales y de la percepción. Después de un período la latencia, variable según la droga, la dosis y la vía de administración, (Tablas II y IV), aparecen los primeros síntomas consistentes en parestesias. El período de latencia es mayor con la mescalina que con las otras drogas, especialmente por vía oral. El paciente percibe un hormigueo, tiene la sensación de que una hormiga u otros insectos caminan por diferentes regiones de su organismo. Esta sensación

reaparece de tiempo en tiempo. Este período parestésico va precedido e inicialmente se acompaña de cambios neurovegetativos, como rubefacción de la cara, salivación, náusea, etc., según la droga y el paciente.

El individuo en experimentación, entra luego en el período alucinatorio en el que hay un gran predominio de las manifestaciones visuales. Las imágenes son vividas y abundantes, generalmente policromas y de naturaleza cinética: todo aparece en movimiento sin que el paciente experimente siempre la sensación de mareo. Las paredes, los muebles, en fin, cuanto rodea al paciente, se ponen en movimiento, se deforman, se vuelven ondulantes y de colores maravillosos (Fig. 2-5). Hay un profuso desfilar de imágenes como si estuviera soñando o asistiendo a una loca representación cinemascópica; cualquier estímulo hace cambiar ese fantástico mundo de imágenes sorprendentes a tal punto que a veces el sujeto se queja de que se le hizo ir o fugar la imagen. Mientras permanece con los ojos abiertos se produce una mezcla de imágenes reales, ilusorias y alucinatorias; en cambio, cuando cierra los ojos o después de una breve estimulación luminosa, entra en un estado puramente alucinatorio, de gran riqueza y variedad.

Las alucinaciones auditivas son mucho menos frecuentes, pero el sonido de un chorro de agua se convierte en "un ritmo indefinible" o, una música cualquiera, en un "maravilloso concierto". Al propio tiempo, algunos estímulos sonoros, táctiles o de otra naturaleza son convertidos en alucinaciones visuales (sinestesias). La percepción de otros estímulos también se altera. Olores y sabores se deforman y lo que es más, el mismo jugo de fruta en un momento resulta exquisito y totalmente insípido en otro.

Figuras

2

3

4

5

La percepción de los estímulos se aviva notoriamente y despierta singulares reacciones afectivas. Un lápiz, una hoja de papel, más si es brillante y de color, el tejido de la corbata, es percibido con exquisito detalle y sensación placentera que arranca expresiones de admiración, de maravilla y de agrado, como si se tratase del paisaje más bello o de la flor más hermosa y delicada que mente humana pudiera imaginar.

De entre las diferentes drogas psicotomiméticas, a dosis equiefectivas para producir la fase alucinatoria, la LSD es la que provoca el cuadro más exuberante y variado de alucinaciones⁷².

El contenido y la naturaleza de las alucinaciones no parece depender de la droga en sí, cualquiera que ella sea, sino de muchos otros factores: la personalidad del individuo en experimentación, sus experiencias previas, su estado psíquico y emocional actual, su relación con el médico investigador, su nivel cultural, etc. El contenido de la alucinación varía grandemente, según se trate de un curandero de una de nuestras tribus aborígenes, mantenidas en estado de primitividad, o de un paciente psiquiátrico o de un joven "hippy" que desea hacer un "viaje". En el caso de la experimentación clínica, el tipo de alucinaciones, depende también de la clase de interrogatorio que va efectuando el experimentador, el ambiente en el que se realiza el ensayo y los estímulos a los que se le va sometiendo al paciente^{73,74}. Todo esto hace que el contenido de las alucinaciones varíe considerablemente en los distintos individuos y aun en el mismo paciente cuando se repite la experiencia a pesar de que las condiciones ambientales sean semejantes.

El salvaje sumergido en su inmensa selva, en su alucinación, ve árboles gigantescos, animales monstruosos, deformados, o

y
por el contrario ve aves y plantas bellísimas bajo la idea de dioses o demonios, verá tales dioses o demonios con caracteres tomados de su propio medio ambiente, serán zoomórficos o antropomórficos y estas imágenes dejan un recuerdo tan vivo, tan nítido, que pueden permitir, más tarde, el reproducirlas en tallas, esculturas, dibujos o pinturas (Fig. 6).

Fig. 6

La misma droga y la misma dosis, en el hombre civilizado, producirá un cuadro alucinatorio de un contenido muy distinto, éste podrá ver castillos maravillosos, podrá hacer un viaje sideral, o por el contrario, podrá sumergirse en un fantástico viaje submarino. El joven universitario psíquico, que busca a través de la droga o un afecto hedonístico o un momento de fuga, de liberación del medio ambiente que le ahoga, verá imágenes abstractas, pudiendo llegar hasta el éxtasis.

En algunas tribus de la región del Amazonas y el Orinoco, existen ciertas viejas tradiciones acerca del efecto que producen las plantas alucinógenas. En algunas, hay la tradición de que bajo el efecto de la droga, todos los seres humanos se vuelven gigantes, mientras en otras persiste la idea de que se vuelven enanos; en otras, en cambio, la alteración del color es el efecto más llamativo⁷⁵; todo se vuelve, por ejemplo, de color verde. En efecto, si una persona ingiere una droga alucinógena bajo la idea o más aún, el convencimiento de que va a ver gigantes o el mundo se va a volver de color verde, o va a ver a los dioses y dialogar con ellos, durante la alucinación observará tales gigantes, oír a sus dioses⁴³.

En forma transitoria, la droga, desquicia la mente, crea un estado alucinógeno o proclive a la alucinación, pero lo que el paciente ve en dicha fase, depende de él mismo y de su

ambiente, de la circunstancia, no de la droga, como se había supuesto inicialmente; con cualquier droga alucinógena pueden verse gigantes o por el contrario, pigmeos.

La dosis tiene una influencia muy grande. Una dosis subalucinatoria puede permitir ver solamente luces, anillos luminiscentes, una bola de fuego (Fig. 7), sin que lleguen a aparecer las fantásticas imágenes policromas⁴³.

Fig. 7

Una sensación muy común es la de flotar, el paciente tiene una impresión de que estuviera como flotando en el aire o volando. Probablemente este efecto explica algunas de las tradiciones populares de que las plantas alucinantes "hacen volar" y, parcialmente explica también la designación de "viajes", que dan algunos de los habituados a estas drogas, a cada una de las experiencias.

Durante el acmé alucinatorio y sobre todo con dosis altas, se producen también construcciones delirantes, en las cuales el paciente llega al convencimiento de que su alucinación es una verdadera realidad (delusiones). Hay una especie de conflicto psíquico entre lo que se preserva de conciencia y que le dice, "ésto es algo artificial" y una sensación que va acentuándose de que la imagen es una realidad. A veces discurren: "Pero si ésto es real" ... Es posible que este fenómeno psíquico determine en el salvaje, si llega a la fase delusiva un reforzamiento de sus ideas religiosas y sus mitos, contribuirá a que se convenza aún más de la real existencia de ese ser que aparece en su mente. En el resto del período alucinatorio, el paciente en experimentación, es capaz de mantener parcialmente su estado de conciencia y de distinguir entre la realidad y la fantasía, aunque prefiere dejarse llevar por tales fantasías.

Aquella subjetiva percepción del "fluir del tiempo" se altera profundamente aún más que la de percepción del espacio. A veces el tiempo fluye rápidamente mientras en otros momentos parecería detenerse. A veces el paciente tiene la sensación de que han transcurrido ya meses o años. Hay desorientación en el tiempo. Pregunta qué hora es aunque puede responder correctamente acerca de la fecha.

b) Alteraciones intelectuales. Se producen muchas alteraciones intelectuales. La atención se modifica grandemente. Durante el período alucinatorio el paciente da la impresión de querer convertirse en curioso espectador del desfile de imágenes fantásticas que pasan por su mente, mientras se siente incapaz de fijar la atención en algo que se le pide^{64,76}. En este momento, tampoco puede o no quiere resolver problemas sencillos como sumar o multiplicar y las preguntas y exigencias del investigador que perturban su nuevo mundo interior se vuelven molestas, cuando no martirizantes. Protesta porque con cada pregunta, se fuga la imagen que le producía embeleso.

En el período de máxima alucinación, el paciente entra pues en una fase autística, con apreciable retardo mental y con resultados muy pobres en pruebas de memoria y aun de cálculo sencillo; sin embargo, cuando ha pasado este período de alucinación o la dosis ha sido baja y el paciente logra concentrarse mentalmente, los resultados de pruebas psicométricas, son semejantes al período de normalidad, es decir libre de la droga.

Igualmente se altera el pensamiento y el flujo de las ideas. Hay dificultad de expresión, a veces cierta disartria y en el climax de las alucinaciones, el paciente crea neologismos y frases sin sentido para los demás. En general, hay pobreza de

pensamiento y el paciente tiene la sensación de un "vacío de la mente".

Otro cambio psíquico importante, es el aumento de sugestionabilidad^{73,74}. Especialmente en las experiencias dirigidas, el paciente se vuelve muy sugestionable y puede el experimentador ir sugiriendo las imágenes y llevando al paciente, alucinatoriamente, de una experiencia a otra, de una imagen a otra. Con dosis bajas o antes o después de que el paciente llegue al climax de las alucinaciones, se puede hacer recordar al paciente escenas vividas muchos años atrás, inclusive durante la infancia y por la misma técnica es posible la exploración psiquiátrica profunda^{77,78}, así como sugestionar al alcohólico consuetudinario, para que abandone el vicio del alcohol⁷⁹. Las drogas psicotomiméticas han sido utilizadas en el campo psiquiátrico, tanto con estos fines exploratorios como de psicoterapia, en el alcoholismo crónico y otros estados.

Este mismo aumento de la sugestionabilidad, podrá explicar ciertos fenómenos mágicos, religiosos y médicos. En las tribus primitivas y de las cuales todavía tenemos algunos ejemplos actuales, como los tucanos en Colombia o los cofanes en el Ecuador, las plantas alucinógenas, como se mencionó ya, se emplean con fines rituales y religiosos, en forma colectiva. El jefe de la tribu o grupo, cacique, curaca o shaman, dirige la ceremonia y con sus voces de mando, invocaciones y conjuros, va produciendo estímulos que tienen la virtud de ir creando ese mundo imaginario en quienes han bebido la droga mágica^{43,80}. Cada miembro del grupo se convierte en una especie de autómatas, y todo el grupo, colectivamente, va a tener una experiencia de carácter religioso. Algo semejante sucede con los fieles de la "iglesia nativa americana" que en

ceremonia semanal ingieren el peyote. En forma parecida actúa, en ciertas ocasiones, el brujo o curandero. Cuando administra la planta alucinógena al paciente puede, en cierto momento, conseguir que el enfermo vea la naturaleza de su enfermedad, aprecie cómo el curandero saca la enfermedad de su cuerpo, es decir hace la exorción, fenómenos de los cuales está convencido el propio curandero.

También se producen perturbaciones del contacto o relación del paciente con el mundo exterior. Pierde interés por el ambiente que le rodea, muestra extrañeza y tiende a sumergirse en su mundo interior. Se introvierte, conversa poco, por ratos, no contesta nada a las preguntas. Su relación con el ambiente adquiere un valor y una realidad diferentes.

c) Alteraciones afectivas. Coincidiendo con los primeros síntomas neurovegetativos o a continuación de ellos, hay cierto grado de excitación, para luego, juntamente con las alucinaciones entrar, por lo general, en un período de euforia. Las alucinaciones se acompañan de un gran aumento de la tonalidad afectiva. Hay un desbloqueo emocional oscilando entre la euforia inicial y la angustia posterior. Las imágenes visuales y sensaciones auditivas provocan un indefinible estado eufórico con sensación de placer y maravilla, gusto contemplativo y aun bienestar físico. En esta fase, particularmente en presencia de amigos, se agudiza el sentido de lo cómico, el paciente ríe a carcajadas y puede ocasionalmente recordar y contar alguna experiencia jocosa. A veces experimentan sensaciones eróticas, inclusive con erección peneana, cosa que explicaría las supuestas propiedades afrodisíacas que se describen en el folklore y tradición populares, para algunas de estas drogas vegetales, en particular, para las plantas de la familia Solanáceas y la yohimbina.

Cuando la droga ha sido administrada con objetivos religiosos, en esta fase, el paciente es capaz de experimentar una intensa sensación mística, se identifica con la divinidad y adopta por consiguiente, una actitud beatífica, pudiendo llegar, como se mencionó antes, hasta el éxtasis⁸¹.

La fase eufórica da paso a un breve período en el que el sujeto se siente inseguro, experimenta una rara sensación de soledad, pese a que estuviera en presencia de muchas personas. Luego se inicia una fase depresivo-angustiosa, de intensidad variable según los pacientes. Algunos son presa de temor intenso mientras en otros afloran ideas de culpabilidad. La angustia se agudiza ante la imaginaria perspectiva de que no recobrará su estado de normalidad y aparece, además, un cierto arrepentimiento de haberse prestado para la experimentación. Este es el momento más apropiado para terminar la experiencia, administrando al paciente un tranquilizante fenotiazínico o un barbitúrico, por vía parenteral. Desde luego pasado el efecto del fenotiazínico o barbitúrico, el paciente vuelve a sentir a lo largo de varias horas, alucinaciones fugaces, ilusiones, parestesias y permanece bajo el vívido recuerdo de las imágenes observadas durante la alucinación.

La sensación angustiosa que reaparece intermitentemente y puede durar varias horas es notoria sólo en las primeras experiencias. En los habituados psiquedélicos, la sensación de angustia es mínima o nula mientras las ideas, afectos y sensaciones de amor, paz y paraísos pueden ser percibidos con mayor intensidad y apreciable tonalidad placentera.

Estas dos fases afectivas: primero de euforia y luego de ansiedad, aparecen con las diferentes drogas psicotomiméticas.

La intensidad o duración de la fase eufórica varía grandemente según las condiciones del paciente, sus ideas previas, sus creencias y quizá también algo en relación a la droga. La LSD es una de las drogas que mayor fase eufórica produce.

2. Disturbios de la personalidad

Aunque los trastornos de la personalidad, en su mayor parte, están íntimamente relacionados con los disturbios básicos primarios, es conveniente separar aparte este grupo de trastornos dada su especial importancia. Algunos de estos trastornos se manifiestan por lo que los autores de habla inglesa denominan "behavioral changes" y que podrían traducirse como cambios del comportamiento.

Muchas drogas, pertenecientes a varios grupos químicos y farmacodinámicos, dependiendo de la dosis, pueden producir algunos disturbios básicos primarios, como ilusiones, alucinaciones y aun delirio. Tal el caso de la cafeína, la anfetamina y sus derivados, que a dosis altas pueden producir estas alteraciones psíquicas. Las drogas que han sido denominadas o clasificadas como "verdaderas" alucinantes o psicotomiméticas producen, además, marcados cambios momentáneos de la personalidad. La ilusión y la alucinación son pues, efectos psíquicos comunes a muchas drogas psicoestimulantes aunque aparecen con mayor intensidad y con dosis bajas, en el caso de las sustancias psicotomiméticas; en cambio, los trastornos de la personalidad son más selectivos, más característicos de las drogas psicotomiméticas⁸² y sólo en forma ocasional y siempre con dosis muy altas o tóxicas, aparecen con las otras drogas psicoestimulantes.

a) Distorsión de la imagen subjetiva del cuerpo. El primer fenómeno en aparecer es la distorsión de la imagen subjetiva del organismo, es decir se producen transformaciones corporales o cambios de la vivencia del propio organismo. El individuo siente, aunque sin angustia ni preocupación y a veces más bien lo toma con hilaridad, que una de sus extremidades, por ejemplo, se vuelve muy corta, mientras la otra se extiende desmesuradamente, el organismo se deforma, se convierte en una monstruosidad o se transforma, según el tipo de interrogatorio, en un animal marino, en un gigante apocalíptico o en un pájaro de hermoso plumaje. La apreciación del peso de sus extremidades y cabeza se altera también. Siente que las piernas se le han "vuelto de plomo".

No obstante la profunda deformación de la imagen del organismo y de que el paciente perciba que la pierna se le ha alargado tanto y los brazos se le han encogido, puede, sin mayor dificultad, efectuar ciertos movimientos y actos como quitarse y ponerse los zapatos, es decir se conserva la coordinación motora.

Como se mencionó ya, también la imagen del mundo exterior se distorsiona y se altera la percepción temporo-espacial. Otro aspecto interesante de la distorsión propioceptiva es la pérdida de la percepción de parte del organismo. Deja de percibir las piernas, luego el tronco y por fin siente como que su organismo consistiera sólo de la cabeza o de algo inmaterial, de su espíritu.

b) Despersonalización. Conforme va aumentando la intensidad de efecto de la droga, después que ha aparecido el fenómeno de la distorsión de la imagen del cuerpo, que se prolonga intermitentemente, durante la mayor parte de la fase alucinato-

ria, se inicia otra alteración psíquica sumamente interesante y peculiar, la del desdoblamiento de la personalidad.

La literatura presenta algunos ejemplos de doble y contrapuesta personalidad como "El extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hide", de Robert Stevenson, en el cual el Dr. Jekyll, precisamente, mediante la bebida de una pócima logra desdoblar las dos personalidades: la buena y la mala, que pugnan en cada ser humano. Bajo acción de las drogas psicotomiméticas, el paciente desdobla su personalidad no simplemente en dos sino en varias. Este fenómeno ha sido denominado por unos autores despersonalización o impersonalización, por otros.

Guttman y MacClay⁸³ definen esta alteración psíquica como: "un estado subjetivo en el cual el sujeto, siente que ya no es el mismo". Ackner^{84,85}, en consideración de que el término "despersonalización" ha sido empleado con diverso significado por los varios autores, lo concreta: "Un trastorno consistente en el cambio de la relación del paciente en su mundo, su cuerpo y su propio funcionamiento psíquico, siendo estos cambios formulados en términos que indican que para el paciente tienen la cualidad de no ser reales, de ser extraños, raros, y los que mientras el paciente no los acepta como dentro del marco de su propia experiencia, tampoco son expresados en términos delusionales". El individuo en experimentación se siente como si fuera él mismo pero al propio tiempo como si fuese también otro u otras personas, o mejor otras personalidades a las cuales observa como si asistiera a una representación teatral.

Algunos pacientes experimentan una especie de salida, de fuga, de emigración de su espíritu o alma, que a veces le identifican como una de sus personalidades; este espíritu viaja mientras los otros espíritus o personalidades quedan dentro de sí mismo (Fig. 8).

En los experimentos de tipo religioso, en esta fase el paciente puede ver su alma, analizarla y estrechar sus vínculos con dios. Entre los salvajes de las tribus amazónicas, en esta experiencia trascendental, pueden ver no sólo su propio espíritu sino el de sus antepasados, pueden ver su espíritu o su cuerpo proyectado hacia el futuro, inclusive pueden contemplar, sin preocupación, como en ciertos sueños, que él mismo ha muerto pero subsisten los otros espíritus. Este es, precisamente, el momento en que el brujo o shaman puede rechazar y hacer huir a los malos espíritus, a los que pueden causar daño a una persona o a toda la tribu, a los que han ocasionado ya la muerte de alguien. Como sucede en algunos casos, en esta fase, los indios toman sus lanzas y otras armas y atacan a los malos espíritus⁸⁷. Quizá esta fase corresponde también a esos accesos de furia colectiva de los primitivos vikingos que se producían bajo la acción de esta clase de drogas.

Es interesante anotar, a este respecto, que con dosis superiores a 50 mg/kg, por vía subcutánea, la harmina, produce en los ratones una fase tremendamente agresiva, en la cual, mutuamente se muerden y se hieren. En los perros de raza "mestiza" también aparece la fase agresiva. El animal ladra y se avalanza contra cualquier objeto que se le presente y aun agrede al propio amo. En cambio, en los perros lobos, se produce sólo un cuadro depresivo⁸⁸.

La mescalina, en los ratones, produce, más bien un estado de pasividad. Los animales se reúnen en una esquina de su jaula, se acurrucan y prefieren no moverse, no caminar⁸⁸.

c) Tendencia analítica e interpretativa. El paciente asume una rara posición crítica. De una parte siente cierta satisfacción de poder ver a su espíritu en su forma natural y primigenia y de otra, esa contemplación le permite tener la sensación de

que es capaz de autoanalizarse (Fig. 8), se convierte en una especie de juez o sensor de las otras personalidades en las que se descompone la suya propia. Quizá dependiendo, en parte siquiera, del tipo de personalidad del paciente y de un elevado nivel cultural, esta posición crítica y analítica del otro yo se vuelve más notoria, pudiendo manifestarse claramente una tendencia interpretativa de todo cuando rodea al paciente. La textura del vestido o de los muebles, un dibujo cualquiera, no sólo que son percibidos con extraordinario detalle, sino que son motivo de minucioso análisis e interpretación, tal como lo describe, en forma muy elegante, Huxley⁷⁸ en su famosa obra: "The doors of perception".

d) Negativismo, autismo. En la fase alucinatoria el paciente adopta, por lo general una actitud negativa, Si antes era extrovertido y respondía con locuacidad, ahora se introvierte y evita responder a las preguntas u órdenes. Ocasionalmente va más allá, adopta una actitud francamente hostil y aun agresiva. De rato en rato, como si los efectos se repitiesen en oleadas, se sumerge en su mundo interior con abstracción completa del mundo circundante. Este fenómeno de autismo, es más intenso con las dosis mayores, especialmente con la mescalina.

3. Otros efectos en animales

Tanto la LSD como las otras drogas psicotomiméticas producen muy variadas reacciones en los animales de experimentación. El gato y la rata pierden la capacidad para agredir al ratón, entre las hormigas y abejas se observa la desorganización del trabajo y de la vida social^{89,90}; ciertos peces adoptan una posición catatónica vertical con la boca a nivel del agua o nadan para atrás^{91,92}. En las palomas, monos y otros animales induce estados catatónicos en los cuales se puede poner a

tales animales en las posiciones más raras⁹³.

4. Desarrollo de tolerancia

Las drogas que sensu-estricto han sido clasificadas como psicotomiméticas tienen en común no sólo las propiedades psicotrópicas, sino también el desarrollar rápida tolerancia y lo que es más, tolerancia cruzada entre ellas⁹⁴.

Es conocido que las drogas que producen depleción o por el contrario almacenamiento de neuro-hormonas o mediadores químicos, inducen tolerancia y aun taquifilaxis. No se sabe aún el mecanismo de la tolerancia que se observa con los compuestos psicotomiméticos pero el fenómeno ha sido bien conocido desde tiempos inmemoriales. Los primitivos mexicanos, por ejemplo, no repetían una ceremonia peyótica antes de una semana, en tanto que los hongos sagrados podían ingerir, para su experiencia psiquedélica, con tres días de intervalo, pues intervalos menores vuelve inefectiva la ceremonia.

Con las distintas drogas psicotomiméticas se observa que los trastornos psíquicos no reaparecen si una segunda dosis se administra el mismo día o el siguiente. Desde luego hay que aclarar que con intervalos de minutos, hasta una hora, pueden administrarse dosis parciales del alucinante hasta obtener efectos psiquedélicos, como sucede en algunas de las ceremonias de la ayahuasca. Para conseguir los máximos efectos psíquicos es preciso un descanso mínimo de tres días, en el caso de los derivados triptamínicos (psilocina, etc.); 4 a 5 para la LSD y harmina y 5 a 7 para la mescalina. En cambio, con relación a los efectos neurovegetativos que producen estas drogas, la tolerancia que se desarrolla es escasa.

Existe tolerancia cruzada, es decir que la administración de

mescalina o psilocibina, por ejemplo, previene los efectos de la LSD o viceversa, dentro de los plazos mínimos citados⁹⁵⁻⁹⁷. Otras drogas que pueden producir alucinaciones o delirio, pero no despersonalización, como la anfetamina, no ocasiona tolerancia cruzada con los compuestos psicotomiméticos, aunque a este respecto hay discordancia entre los distintos investigadores.

B. ALTERACIONES SOMATOMOTORAS

Con las dosis usualmente utilizadas para provocar el estado alucinatorio, son muy escasas las manifestaciones de tipo somatomotor. Estas pueden dividirse en alteraciones psicomotoras y movimientos involuntarios.

1. Alteraciones psicomotoras

Estas se manifiestan, tanto al comienzo de la experiencia, como en ciertos momentos durante la fase alucinatoria, por movimientos sin objeto, sin sentido. Durante la mayor parte del período alucinatorio predomina más bien la inmovilidad y cuando se exige al paciente el caminar, se observa muy ligera incoordinación de los movimientos de marcha. Excepcionalmente el sujeto camina de un lado a otro de la habitación y se mantiene hiperactivo o por el contrario adopta posiciones bizarras, aunque más frecuentemente las manifestaciones catatónicas aparecen por sugestión u orden del que dirige la experiencia, que en forma espontánea.

Con dosis elevadas de harmina o LSD se producen algunas alteraciones psicomotoras parecidas a las de la embriaguez alcohólica, como mayor incoordinación motora, tambaleo en la marcha, cosa que puede acompañarse de neologismos y frases incoherentes.

Los conquistadores o exploradores que vieron por primera vez

a los indios bajo el efecto de drogas psiquedélicas, consignaron en sus Crónicas o memorias, que los salvajes se "embriagan" con polvos inhalados o pocimas preparadas con las plantas mágicas. Dichos exploradores o naturalistas, como Spruce⁸⁷, por ejemplo, no tenían otro término de comparación del raro fenómeno que observaban, que la embriaguez alcohólica. Desde luego, como se ha descrito ya, los cambios psíquicos producidos por las drogas psicotomiméticas, difieren considerablemente de aquellos que caracterizan a la intoxicación alcohólica.

2. Movimientos involuntarios

La mescalina produce muy leves temblores de las extremidades, la harmina provoca un cuadro motor un poco más abundante y la LSD produce efectos parecidos a los de la harmina, pero menos intensos. Con dosis superiores a las mínimas para provocar las alucinaciones, sobre todo con harmina, se observan, ocasionalmente, contracciones espasmódicas, sacudidas musculares que semejan los reflejos aquileo o rotuliano y algunos otros fenómenos de tipo extrapiramidal.

En animales de laboratorio, utilizando dosis progresivas, pueden provocarse alteraciones motoras mucho más marcadas⁸⁸. En los ratones y con dosis progresivas se observan: violentas carreras y estimulación recíproca cuando hay varios animales en una jaula, fenómeno parecido al que se observa con la anfetamina o la cocaína. A veces dan saltos hacia arriba, hasta aproximadamente 15 cm. de altura, como si fueran lanzadas por un resorte. En esta fase se agreden y muerden mutuamente. Luego entran en un período de temblores generalizados, después se observa cierta importancia de las extremidades anteriores que determina una extraña marcha hacia atrás. Por fin hay pérdida

del equilibrio, de los reflejos posturales; el animal adopta la posición de decúbito, pero sus extremidades siguen en un loco movimiento como si corriera o nadara, cuadro que alterna con breves convulsiones clónicas.

Los trastornos motores antes descritos corresponden a la harmina. La LSD produce efectos semejantes, pero menos intensos y en la fase final alterna una parálisis espástica con las convulsiones clónicas. La mescalina produce más bien depresión motora. Los animales se quedan quietos, inmóviles, a ratos presentan un moderado temblor generalizado, pero la fase final, preagónica, es también de tipo convulsivo.

C. EFECTOS NEUROVEGETATIVOS

Las drogas psicotomiméticas producen complejos efectos neurovegetativos. Actúan tanto a nivel de los núcleos centrales como, periféricamente, a nivel de las células efectoras. En razón de la diferente estructura química los efectos no son uniformes, sin embargo, haciendo un balance general y a riesgo de simplificar exageradamente, puede decirse que los efectos neurovegetativos de origen central son, predominantemente, de naturaleza simpática y los periféricos, una mezcla en la que sobresalen los de naturaleza parasimpática y de bloqueo de la serotonina.

Con dosis alucinantes los efectos neurovegetativos son leves y transitorios⁹⁸⁻¹⁰⁰. En animales de experimentación y con dosis altas pueden provocarse efectos mucho más intensos, hasta la muerte, la cual se produce por parálisis respiratoria⁸⁸. La mayoría de los efectos neurovegetativos preceden a los psíquicos.

1. En la especie humana

En el hombre, los primeros síntomas que aparecen son: sensación de mareo, sensación de frío y piel de gallina, seguida

por sensación de calor y rubicundez de la cara; moderada midriasis, que persiste a lo largo del período alucinatorio. En algunos aparece náusea y según la persona, la vía de administración, la dosis y la droga, puede haber también vómito. Ocasionalmente se quejan de palpitaciones. La presión arterial se modifica poco; generalmente hay un aumento de 10 a 20 mm Hg, pero depende mucho del estado emocional del paciente, la vía de administración y otros factores. Con la mescalina, usualmente se observa más bien disminución de presión y bradicardia. También se produce una ligera hiperglicemia.

Otros síntomas son más inconstantes, como: salivación, poliuria, sudoración, dolor por posible contracción espasmódica del estómago o intestino; disnea y sensación de opresión torácica, sobre todo con los derivados triptamínicos.

2. Efectos en los animales de experimentación

En los animales de laboratorio (Tabla III) algunos síntomas aparecen en las varias especies de animales, en tanto que otros son opuestos entre dos o más especies⁶⁹. La midriasis es un síntoma bastante constante, en cambio la salivación, la náusea y el vómito, se observan en ciertas razas de perros y en el gato y está ausente en el conejo y la rata⁸⁸. La piloerección es más evidente en el ratón y la rata⁸⁸.

La presión arterial y la respiración, con dosis equivalentes a las alucinantes en el hombre, no se modifican. Con dosis mucho más altas y por vía intravenosa, se producen cambios que dependen de la especie animal y la droga. La LSD en conejos, da una caída inicial de la presión con pronta recuperación, la psilocibina y sobre todo la bufotenina dan un fenómeno bifásico de caída inicial y luego apreciable aumento, mientras la mescalina puede dar muy ligero ascenso y la harmina, disminución (Fig. 9).

Los cambios de temperatura son bastante característicos^{69,88, 101-103}: en el conejo, el perro y el gato, los distintos psicotomiméticos producen hipertermia en tanto que en el ratón y la rata, producen, inversamente, hipotermia. El conejo es el animal más sensible, con dosis de 0,5 mcg/kg de LSD y 3-5 mg/kg de mescalina, sufre aumentos de 1 a 1,5°C, por mecanismo distinto al de los pirógenos. Este efecto es potencializado por la anfetamina y la metaanfetamina y antagonizado por la clorpromazina y otros fenotiazínicos así como por la reserpina.

Estos diferentes efectos neurovegetativos de origen central son bloqueados por drogas gangliopléjicas y periféricamente, se bloquean en forma selectiva; los efectos colinérgicos como salivación, vómito, etc., por atropina y los de naturaleza simpática, como los cambios térmicos, piloerección, etc., por bloqueantes alfa-adrenérgicos como la dibenamina¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Frente a la 5-hidroxitriptamina o serotonina los psicotomiméticos se comportan como antagonistas, siendo la LSD, la más potente y la mescalina, la menos¹⁰⁷. Entre serotonina y mescalina no siempre se observa mutuo antagonismo.

Con relación a los mediadores químicos, las drogas psicotomiméticas, aunque por sí mismas, como se ha explicado antes, son capaces de producir efectos simpáticos y parasimpáticos, actúan como débiles antagonistas tanto de la adrenalina y noradrenalina como de la acetilcolina, lo que hace presumir una posible competencia por los receptores celulares. Entre las varias drogas hay diferencias cuantitativas. La LSD es más potente antagonista de la noradrenalina que la mescalina o la dimetil-triptamina (DMT). La mescalina presenta también diferencias cualitativas (Tabla III); en algunos casos más bien potencializa

ligeramente el efecto de la adrenalina y noradrenalina. Son mucho más débiles antagonistas de la acetilcolina e histamina y potencializan el efecto de la atropina. Actúan también como bloqueantes débiles de las colinesterasas.

En la Tabla III, se resumen algunos otros efectos centrales, periféricos y de acción combinada de drogas.

Un efecto que no hemos encontrado descrito, por parte de otros autores, es la protrusión de los testículos de los ratones, más intensa con la LSD y la harmina y menos con la mescalina. Desde luego no sería un efecto exclusivo de las drogas psicotomiméticas, también la morfina y otras sustancias la producen.

La LSD y la bufotenina produce también in-vitro, liberación de la adrenalina de la médula suprarrenal¹⁰⁸, aumenta la actividad melanófora de los animales y actúa en forma parecida a la hormona antidiurética. Así mismo interfiere la respuesta de tipo inflamatorio.

D. ASPECTOS FARMACOCINETICOS

En la Tabla IV se presentan algunos datos relacionados con la dosis, vía de administración y curva de efectos, tanto de las tres drogas tomadas como modelos así como de algunas otras, en particular, de las derivadas de la triptamina¹⁰⁹⁻¹¹⁶.

1. Vías de administración y efectos

Con las drogas que se han ensayado varias vías de administración se ha encontrado que, para una misma dosis, por vía intravenosa, por lo general, se obtienen los efectos más intensos, los mismos que se inician inmediatamente después de la inyección o con un período de latencia muy breve y se desvanecen también más pronto que cuando se administra por otras

Tabla
IV

vías, pero existen varias excepciones que se describirán más adelante.

Con LSD se requiere, para obtener efectos parecidos, una dosis ligeramente superior por vía oral que por vía parenteral¹⁰⁹. Con mescalina y harmina se requieren dosis aproximadamente dobles y con los derivados triptamínicos, dosis mucho más elevadas y a pesar de que la dosis sea alta, los efectos son fugaces e inconstantes.

2. Duración de la curva de efectos

Quando se utiliza la vía oral y se administran dosis equiefectivas para producir la fase alucinatoria, con la harmina y LSD, los síntomas psicotomiméticos aparecen con una latencia semejante, entre 30 y 40 minutos de la ingestión de la droga (Fig. 10). Con la mescalina, en cambio, aparece más tardíamente. Por esta razón se ha especulado sobre la posibilidad de que no sea la mescalina por sí misma la que produce los efectos psicotomiméticos sino algún derivado metabólico. Desde luego los varios estudios realizados para verificar esta hipótesis han sido negativos y por hoy debe considerarse a la propia molécula de mescalina como la farmacológicamente activa. Es posible que esta diferencia en el tiempo de latencia se relacione, en parte, con la velocidad de absorción y sobre todo, con la velocidad de arribo a los probables receptores neuronales, después de haber atravesado la barrera hematoencefálica. La duración total de los efectos es un tanto menor con la harmina, mayor con la LSD y aún más prolongada con la mescalina. Como se ha mencionado ya, en la fase de efectos máximos van alternando breves períodos de intensa alucinación y aun delusión, con períodos de relativa lucidez.

Fig. 10

Es interesante, por varios motivos, la comparación de la curva de efectos de las drogas anteriores con los derivados triptamínicos como la dimetiltriptamina (DMT) y la dietiltriptamina (DET). Szára¹¹¹, en un estudio comparativo encontró que, por vía oral, dosis de hasta 150 mg de DMT y DET no produjeron efectos psicotomiméticos, en cambio que por vía intramuscular, la dosis de 60 mg fue ya apropiada para producir la fase alucinatoria y Fabin¹¹², en un estudio de dosis progresivas desde 1 mg en adelante, encontró que otro derivado triptamínico, la bufotenina, producía las alucinaciones y despersonalización con dosis entre 12 y 16 mg, por vía intravenosa.

Si se compara la cinética de efectos, cuando se administran las drogas por vía intramuscular, se encuentra que los derivados triptamínicos (Fig. 10) dan una curva de ascenso y descenso muy rápidos y por consiguiente, la duración total del efecto es muy breve, en tanto que la LSD también por esta vía de administración, produce un período largo de efectos, aunque menor que cuando se administra la droga por vía oral. Fenómeno parecido sucede también con la harmina y la mescalina.

3. La inhalación de polvos psiquedélicos

Un hecho que ha intrigado grandemente a los antropólogos y farmacólogos ha sido difundida costumbre entre los aborígenes de una amplia región geográfica que va desde las Antillas hasta la Argentina, la de inhalar los polvos alucinantes. Por qué han utilizado esta poco fisiológica vía de administración de sustancias pulverulentas? Quizá estamos frente a uno de los casos de la más primitiva experiencia de farmacología clínica, que puede ser interpretado hoy a la luz de las recientes investigaciones científicas.

Los polvos alucinantes han sido y son preparados especialmente a base de semillas de Anadenanthera (sin. Piptadenia) pere-

grina o de la resina que rezuma la cara interior de la corteza de árboles del género Virola²⁰. Es cierto que es más fácil reducir a polvo las semillas o resinas que, por ejemplo, el leño de las ayahuasas, pero es aún más fácil utilizar tales materiales para preparar una infusión o cocimiento, más todavía, pueden ser ingeridos, en forma directa. También los cactus alucinógenos pueden ser desecados y reducidos a polvo. No obstante no hay indicio alguno de que el peyote o la ayahuasca hubieran sido utilizados por vía inhalatoria. Hay otra curiosa y muy significativa coincidencia: los polvos alucinantes tienen en común, a pesar de provenir de plantas muy diferentes, el tener como principios activos derivados triptámicos como la dimetil-triptamina y recientemente se ha posido establecer que el componente más importantes es la 5-metoxi-dimetil-triptamina¹¹⁷.

Ahora bien, como se mencionó antes, por vía oral se requerirían dosis altas de estas sustancias y aún así los efectos psiquedélicos serían pobres e inconstantes debido a que, como se verá luego, estos compuestos se metabolizarían rápidamente a su paso por el hígado siguiendo la circulación portal. Es probable que los aborígenes descubrieron, en forma casual, cómo evitar la circulación portal y encontraron que el inhalar el polvo, los efectos psiquedélicos eran muy superiores a cuando ingerían la droga. En cambio, con la ayahuasca, cuyos principios activos, harmina y harmalina actúan eficientemente por vía oral y son alcaloides termoestables, aprendieron a hervir los tallos, por muchas horas, hasta obtener un extracto concentrado e intensamente alucinante.

Volviendo a la breve revisión farmacocinética, hay que mencionar que en las investigaciones realizadas sobre distribución en los humores y tejidos se ha encontrado que las drogas psi-

cotomiméticas se distribuyen por todo el organismo sin acumularse en el tejido nervioso; se concentran, en cambio, en el hígado, el riñón y el bazo, en proporción distinta, según cada droga¹¹⁸⁻¹²¹.

En el caso de la LSD, en cuanto a su repartición en la sangre, 20% se liga a los eritrocitos y del 40 al 70% a las proteínas plasmáticas y en relación a su distribución entre los diferentes órganos, después de las primeras horas de la administración de la droga, se la encuentra en su mayor concentración en el intestino delgado y en la bilis¹²²⁻¹²⁴. Mediante moléculas marcadas (C^{14}) se ha encontrado que la concentración en el cerebro de los animales de experimentación, con dosis superiores a la humana (1,5 - 2 mcg/kg), fue sólo de 0,0003 mcg/gm, es decir equivaldría a 0,3 mcg para todo el cerebro humano¹²⁵.

E. METABOLISMO Y ELIMINACION

Por razones fáciles de comprender, el metabolismo y eliminación de estas drogas, en el hombre, no son por completo conocidos.

1. De la mescalina

Seguramente la droga mejor estudiada, en estos aspectos, es la mescalina. La mayoría de investigadores^{120,121,126-128} han encontrado que entre el 50 y 70% de la mescalina ingerida por pacientes normales se elimina en la orina sin haber sufrido ninguna transformación química, algunos han encontrado una eliminación de hasta el 90%.

En cuanto a la degradación metabólica, aunque se han realizado numerosas experiencias in-vitro y en animales de laboratorio, es todavía insuficiente lo que se ha investigado en el hombre y algunos de los resultados son contradictorios¹²⁹⁻¹³².

Según parece, la mescalina sigue algunos caminos metabólicos en forma parecida a su congénere, la noradrenalina (Fig. 11)

y la cual se elimina en forma de varios productos metabólicos, siendo el ácido vanillino mandélico el mayor metabolito; equivale, aproximadamente, al 70%. También de los metabolitos de la mescalina, el equivalente derivado acetílico, el ácido trimetoxifenil acético, sería el más abundante; los menos abundantes serían los derivados desmetilados, como el ácido 3,4-dimetoxi-5-hidroxi-acético. Todos estos derivados metabólicos están desprovistos de propiedades psicotomiméticas.

2. De la LSD

Los estudios efectuados con LSD marcada radioactivamente, en animales de laboratorio revelan, por una parte, que hasta un 50% del C^{14} puede eliminarse en el aire espiratorio, lo que significaría una profunda degradación metabólica de la molécula, el resto se elimina por la orina y las heces, y por otra parte, que dos horas después de la inyección de la LSD, 70% de la radioactividad se concentra en la bilis e intestino delgado, demostrando una alta eliminación biliar, con posterior reabsorción en el intestino, fenómeno que debe contribuir a la larga duración del efecto, aunque en la bilis se encuentra que parte de la droga se ha transformado ya en dos o tres derivados que no han sido aún identificados¹²²⁻¹²⁴.

En ensayos in-vitro, Axelrod y colab.¹²⁵, han encontrado que los microsomas de hígado de cobayo son capaces de oxidar a la LSD, dando la 2-oxi-LSD, que es inactiva (Fig. 12). En otros estudios y utilizando C^{14} , Szára¹³³ ha encontrado en la bilis derivados hidroxilados, probablemente uno de ellos el 13-hidroxi-LSD. Es posible que, en la especie humana la LSD siga también estos caminos metabólicos, pero se requiere la debida comprobación^{134,135}.

Fig. 12

3. De la harmina

Poco o nada se ha investigado el metabolismo de la harmina. La glándula pineal produce dos hormonas: la melatonina que interviene en la regulación de la pigmentación de la piel y la adrenoglomérulotropina que produce la liberación de la aldosterona (Fig. 13), las cuales están químicamente relacionadas con los derivados indólicos y beta-carbolínicos. Se especula sobre la posibilidad de que la harmina y harmalina siguieran caminos de degradación metabólica similar a las dos hormonas mencionadas, en especial a la adrenoglomérulotropina, eliminándose en forma sulfo o glucoronoconjugada^{115,136,137}.

Fig. 13

4. De otras drogas

De entre los derivados triptamínicos tanto la DMT como la psilocibina han sido bastante bien estudiadas en cuanto a su metabolismo se refiere^{121,138-141}. Con psilocibina marcada (C¹⁴), Kalberer y colab.¹⁴⁰ han encontrado en primer lugar que pierde su radical fosfórico y, en segundo lugar que le sucede algo parecido a la LSD, es decir que parcialmente se elimina por la bilis y heces pero un 65% se elimina en la orina, después de su inactivación metabólica. Los caminos metabólicos son parecidos a los que normalmente sigue la serotonina o 5-hidroxi-triptamina (Fig. 14), con producción del respectivo ácido indol acético. En el caso de la DMT, parte de la droga es hidroxilada por los microsomas hepáticos y puede conjugarse o desmetilarse y transformarse en ácido.

Fig. 14

F. USO Y ABUSO DE LAS DROGAS PSICOTOMIMETICAS

La droga que más se ha utilizado con fines estrictamente médicos es la LSD y, por desgracia también, es la droga de la que más se ha abusado¹⁴²⁻¹⁴⁸.

Slotkin y colaboradores^{137a}, han encontrado tanto en el hombre como en la rata, que parte de la harmina administrada por vía intravenosa es desmetilada, transformándose en harmol (véanse las fórmulas en la fig. 24). Posteriormente y gracias al hidroxilo del harmol, ésta se combina con ácido sulfúrico o con ácido glucorónico. En el hombre predominaría el glucoronato de harmol, en tanto que en la rata es más abundante el sulfato.

137 a SLOTKIN, A.; DISTEFANO, V. & AU, W.Y.: Blood levels and urinary excretion of harmine and its metabolites in man and rats. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 173: 26, 1970.

1. Uso médico

Uno de los primeros campos de utilización médica fue en psicoterapia, particularmente, en las neurosis y en especial en aquellas que se caracterizan por fobias y compulsiones. La administración de estas drogas elimina muchas represiones psíquicas, el paciente realiza una profunda introspección al propio tiempo que puede hablar con libertad de tan variados asuntos, entre los cuales el psiquiatra puede descubrir las causas de las neurosis. Permite también una más rápida transferencia entre el paciente y el psiquiatra.

Posteriormente varios autores encontraron que la LSD podía ser un coadyuvante terapéutico en el tratamiento del alcoholismo crónico^{79,149,150}. Encontraron que entre un 20 y 60% de los pacientes abandonaban el alcohol por períodos que iban desde pocos meses hasta varios años¹⁴⁹. Desde luego esta respuesta terapéutica no es uniforme y los resultados obtenidos por diferentes investigadores son controvertibles.

Otro campo de aplicación médica de estas drogas ha sido en los procesos terminales de ciertas enfermedades, particularmente, de las neoplasias dolorosas, pues se ha encontrado que bajo acción de la LSD, la necesidad de analgésicos potentes y que producen rápida tolerancia, disminuye y el paciente afronta la perspectiva de muerte con espíritu tranquilo y hasta eufórico¹⁵¹.

También se ha ensayado en tratamiento de aberraciones sexuales, sobre todo de la homosexualidad y la frigidez, pero los resultados son totalmente dudosos¹⁵². Aunque puede haber fantasías eróticas, éste no significa la corrección de la frigidez o la homosexualidad.

Los resultados de las experiencias en esquizofrénicos y en general, en psicóticos, son muy variables, pero con frecuencia se ha observado que hay el riesgo de empeorar el estado psicótico. Algunos pacientes han sufrido exacerbaciones de larga duración. Se considera pues a las drogas psicotomiméticas como contraindicadas en las psicosis.

2. Abuso psiquedélico

Como puede juzgarse de lo que antecede, los usos de carácter médico son sumamente limitados y en contraste con esta circunstancia, el abuso que se ha hecho tanto de la LSD como de algunas otras drogas alucinantes, es muy grande, a tal punto de haberse convertido, sobre todo en los Estados Unidos, en muy grave problema de orden social y médico. Pocas drogas como la LSD y la marihuana han sido motivo de tan amplio debate público, tanto en los ambientes médicos como en los extra-médicos.

Los motivos psiquedélicos que invocan los numerosos "devotos" de la LSD, la marihuana y otras drogas ilusiógenas, son de lo más variados^{153,154}; según unos, la droga ha sido ingerida bajo el propósito de conocer el propio espíritu, de realizar una profunda introspección, como diría Leary¹⁵⁵: "Es necesario salir de nuestra propia mente para poder usar la cabeza"; y según otros, la droga aumentaría la sensibilidad estética, la creatividad, virtudes que, como quedó expresado anteriormente, son de orden subjetivo; para otros, la droga les permite experiencias de orden trascendente o semi-religioso; mientras otros buscarían un mundo ideal, un paraíso de paz, de amor, de confraternidad; por fin, otros se "drogan" en un intento de experimentar sensaciones eróticas.

El uso psiquedélico de estas drogas, por parte de los jóvenes actuales, en particular universitarios e intelectuales, difico-

re radicalmente de los usos psiquedélicos que de las respectivas plantas han hecho nuestras culturas primitivas. En este segundo caso, la droga era usada en forma sacramental, solamente en ceremonias religiosas colectivas y como recurso indispensable para que la comunidad toda pueda estar en contacto con los dioses y alcanzar la protección de ellos o, en el caso más restringido, como recurso necesario para el tratamiento mágico-médico de las enfermedades; era pues una necesidad colectiva, un procedimiento que para esos niveles de cultura, aseguraba la supervivencia de la tribu.

El actual uso psiquedélico constituye, por sí mismo, un grave y difícil asunto médico, pero sobre todo debe entenderse que es una de las tantas manifestaciones de un problema más amplio y general, de un problema de orden social y económico que rebasa en mucho los límites de lo estrictamente médico.

3. Los riesgos de las drogas psicotomiméticas

Inicialmente se consideró que la LSD y otras drogas psicotomiméticas, ofrecían muy escasos riesgos. Salvo que se confirmaran posibles alteraciones cromosómicas, la administración de estas drogas, con fines médicos y por parte de investigadores bien experimentados, en realidad, no ofrece mayores riesgos; en cambio, el abuso de estas drogas en su uso psiquedélico constituye un serio peligro, del cual apenas se están reconociendo los primeros desastres^{153,154,156-159}.

Smart y Bateman¹⁵⁴, en un trabajo de revisión bibliográfica, sobre pacientes admitidos en servicios hospitalarios, encontraron que más del 50% de las reacciones indeseables producidas por la LSD, consistían en psicosis prolongadas. Varios de estos pacientes requirieron más de 3 meses de hospitalización, y algunos hasta más de un año. El segundo tipo de reacción indeseable consistiría en reacciones prolongadas de pánico o

reacciones confusionales, lo cual corresponde aproximadamente a un 20% de reacciones indeseables. Es más frecuente en adolescentes y se manifiesta por miedo y pánico que se prolonga por varias semanas y meses. En estos individuos hay disociación, terror, confusión, temor de volverse demente o temor de no regresar, por completo, a la normalidad mental. Cerca de un 10% de estas reacciones indeseables, consisten en profunda depresión acompañada de angustia. El otro riesgo muy grave es la tendencia al suicidio y al homicidio. En la estadística revisada por Smart y Bateman¹⁵⁴, cerca del 10% de reacciones indeseables consistieron en intentos de suicidio, un %, suicidios consumados y un pequeño porcentaje de intentos de homicidio y homicidios reales o frustrados. Generalmente los pacientes que reaccionan con depresión prolongada son los más proclives a intentar el suicidio. En algunos pacientes, distintos factores "estresantes" pueden producir pseudoalucinaciones y alucinaciones hasta meses después de haber tomado la droga.

Desde que Cohen, Marinello y Back¹⁶⁰, en 1967, describieron alteraciones cromosómicas de leucocitos humanos incubados in-vitro con LSD, se han realizado ya numerosas investigaciones sobre este importantísimo problema¹⁶¹⁻¹⁶⁵. Los resultados no son concluyentes. Mientras en experiencias in-vitro, se ha confirmado la alteración cromosómica, el estudio de la estructura de los cromosomas de pacientes que han ingerido o han sido administrados la LSD, por vía oral o parenteral, revelarían que la frecuencia de alteraciones cromosómicas no es mayor que en la población general¹⁶⁶. Louria¹⁵⁷, en un estudio de revisión bibliográfica ha encontrado que de 5 trabajos de investigación, 3 han confirmado alteraciones cromosómicas en el 75% de pacientes "drogados", mientras los otros 2 no hallaron tales alteraciones. Se trata pues de un problema que requiere mayor investigación, en relación a dosis y al tiempo y número

de veces que un individuo haya ingerido la droga. Por otra parte, la investigación realizada en animales de laboratorio^{163, 164, 167-169} demuestra que no solamente la LSD, sino también la mescalina y aun el 2-bromo-dietilamida del ácido lisérgico que, como se ha indicado en páginas precedentes, no provoca alucinaciones, son capaces de producir malformaciones congénitas, cuando se administra a la hembra embarazadas.

El otro problema de gran repercusión social es el relacionado con la posible adicción a las drogas psiquedélicas^{154, 158}.

Las diferentes investigaciones revelan que las drogas psiquedélicas son capaces de producir dependencia psíquica, es decir hábito, aunque hasta este momento es muy dudoso el que produzca también dependencia física, es decir adicción; desde luego se juzga este problema a través de modelos pre-establecidos, como es el de la adicción a la morfina y a las otras drogas consideradas hasta hoy como adictivas. Estas drogas ejercen especial atracción entre los adolescentes y jóvenes socialmente desadaptados y emocionalmente inestables e inhibidos. En la experiencia de Louria¹⁵³: "Un creciente número de personas que toman, repetidamente, la LSD, se comportan como fuera de la realidad, abandonan el grupo social, la familia, los amigos y aun la actividad productiva para sumergirse, en cambio, en una existencia improductiva, alucinogénica e individualística, en la cual la LSD y las drogas similares ya no son usadas bajo el propósito de alcanzar sensaciones psiquedélicas o la abstracción religiosa sino que se convierte, la droga, en el motivo central de la existencia".

En reconocimiento de estos serios riesgos y peligros de las drogas psiquedélicas, la Asociación Médica Norteamericana¹⁵⁸, en 1966, aprobó una resolución en virtud de la cual recomendaba la máxima restricción en el uso de estas drogas a solamente

intelectuales o los afectivos, es muy difícil establecer una frontera nítida entre estas diferentes drogas psicotrópicas, más todavía, la mayoría de estas drogas pueden servir para experiencias psiquedélicas sin ser necesariamente psicotomiméticas, aunque los efectos psiquedélicos más intensos y "atractivos", se producirían con este último grupo de sustancias.

B. ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS DROGAS

Si las drogas psicotomiméticas, así como algunos representantes de las otras drogas que provocan trastornos psíquicos primarios se les agrupa por su parentesco químico, se encuentra que tales sustancias caen dentro de tres series principales: la primera, relacionada químicamente con la adrenalina o la noradrenalina, es decir con los mediadores simpáticos; la segunda, relacionada con la 5-hidroxitriptamina o serotonina y, la tercera, relacionada con la acetilcolina, es decir con el mediador parasimpático. La segunda serie es la que abarca el mayor número de sustancias simpaticomiméticas.

Cada una de estas series comprende, a su vez, varios grupos, cuyos componentes se relacionan tanto entre sí, directamente, como con las drogas de los grupos o series siguientes, a tal punto, que es posible una distribución en espiral, la misma que permite visualizar muchas relaciones o parentesco químico, tanto en el sentido radial como en el helicoidal. En la Fig. 16, para no atiborrarla de fórmulas químicas, se han colocado sólo los nombres de las drogas. En las Fig. 17 a la 26, se presentan las estructuras moleculares de estas sustancias, varias de las cuales, a su vez, pueden ser consideradas como un simple representante de un subgrupo más o menos extenso de sustancias.

Fig. 16

1. Serie I, relacionada con los mediadores simpáticos

Fig. 17

La mescalina (Fig. 17) como se ha indicado ya tantas veces, está químicamente emparentada con la noradrenalina y, parcialmente, su metabolismo en el organismo humano sería parecido también al del mediador químico. Un parentesco químico semejante existe entre la efedrina y la adrenalina. Este alcaloide que se obtiene de varias plantas del género Ephedra, también ha sido utilizado, según parece, por los pueblos primitivos de Europa, como droga psiquedélica²³.

Los diferentes peyotes^o cactus sagrados, pertenecientes al género Lophophora, al igual que varias especies de cactus pertenecientes al género Trichocereus, contienen numerosos alcaloides¹⁷⁵, como la anhalina, la peyotlina, la lofoforina, cuyas relaciones químicas pueden observarse en la Fig. 18.

Fig. 18

Si se examina un poco más ampliamente el problema del parentesco químico desde la fenilalanina y las distintas catecolaminas hasta la noradrenalina, se encuentra que un crecido número de sustancias de origen vegetal, están relacionadas con algunas de estas catecolaminas. La mayoría de las sustancias que se presentan en la Fig. 18, provienen de cactus, en tanto que otras como la hordenina, se encuentra también en semillas de gramíneas.

De este grupo de sustancias (Fig. 18) la más usada como psiquedélica y la más activa como psicotomimética es la mescalina y en segundo lugar estaría la efedrina; las otras tienen muy escasa actividad o están totalmente desprovistas de propiedades psicotomiméticas.

Existen otras plantas que también han sido utilizadas con fines psiquedélicos, especialmente en el Asia y la Oceanía, cuyos principios activos se han aislado ya e identificado quí-

Fig. 19

micamente, pero aún faltan suficientes ensayos farmacodinámicos y comprobaciones en clínica humana como para poder establecer si también poseen propiedades psicotomiméticas. Entre estas sustancias se encuentran los principios activos de la kava-kava¹⁷⁰, del nutmeg¹⁷¹, de ciertos azafranes y otras cuya estructura molecular se presenta en la Fig. 19, pudiendo observarse su relación o parentesco con las catecolaminas, pero estos principios activos a diferencia de la gran mayoría de compuestos psiquedélicos y psicotomiméticos, no son derivados nitrogenados.

Los ejemplos anteriores sirven para demostrar la variedad de principios activos que pueden provocar efectos psíquicos y que han sido utilizados, sobre todo por los pueblos primitivos, de las diferentes regiones del mundo, como drogas psiquedélicas. Nos llevaría pues, muy lejos, el tratar de hacer una revisión exhaustiva de todas las plantas psicotrópicas, sus principios activos y sus relaciones químicas. Los dos ejemplos, sirven también para confirmar, en el caso de las dos siguientes series, de que los compuestos químicos que se mencionan, la mayoría puede considerarse como el prototipo de otros subgrupos de compuestos.

2. Serie II, relacionada con la serotonina

Esta serie abarcaría por lo menos a cuatro subgrupos de drogas. El primero, estaría constituido por los derivados alquílicos de la serotonina y la triptamina, como la bufotenina, la psilocibina y la psilocina por una parte y por otra la gramina y la dimetiltryptamina (Fig. 20). La 5-hidroxi-dimetiltryptamina o bufotenina, fue obtenida por primera vez de la secreción de las glándulas de la piel de sapos del género Bufo¹⁷⁶, de allí derivó su nombre; cuando se aislaron e identificaron los principios activos de los teonanácatos u hongos

Fig. 20

sagrados de los indios mexicanos, particularmente los del género Psilocybe^{177,178}, se encontró que los más activos eran precisamente la psilocina y la psilocibina. Algunas de estas sustancias al igual que la dimetiltryptamina y la 5-metoxi-dimetiltryptamina, se encuentran en varias plantas pertenecientes a los géneros: Viola, Anadenanthera (sin. Piptadenia), Mimosa y Prestonia²⁰⁻²³. Hace poco se ha encontrado también dimetiltryptamina en la Banisteriopsis rusbyana¹⁷⁹. La gramina se encuentra en algunas plantas de la familia de las gramíneas. Según Ahlborg, Holmstedt y Lindgren¹³⁹, el más activo de estos diferentes derivados es la 5-metoxi-dimetiltryptamina, siguiendo en orden descendente de potencia la dimetiltryptamina; un derivado obtenido por síntesis, la dietiltryptamina, estando en último lugar la 5-hidroxidimetiltryptamina (bufotenina).

El segundo grupo corresponde a los derivados naturales y semisintéticos del ácido lisérgico (Fig. 21). Entre los numerosos alcaloides naturales que se obtiene del cornezuelo del centeno (Claviceps purpurea), así como de las semillas de varias especies de Ipomoea¹⁸¹ y otras Convolvuláceas¹⁸¹, la amida del ácido lisérgico (ergina) sería la más potente. Los otros alcaloides del cornezuelo, como la ergotoxina, la ergonovina, etc., provocan más selectivamente, efectos neurovegetativos, en especial vasculares y oxitócicos y menos intensamente efectos psíquicos. La intoxicación crónica por ingestión de alimentos contaminados con cornezuelo ha sido conocida con el nombre de ergotismo.

Entre los derivados semisintéticos del ácido lisérgico, es la dietilamida la más potente droga psicotomimética, no sólo de este grupo, sino de todas las drogas naturales o semisintéti-

Fig. 21

cas conocidas hasta hoy. Además, resulta ser uno de los fármacos más potentes, para el hombre, pues apenas se requieren décimas de miligramo, por vía oral, para inducir profundos cambios psíquicos y neurovegetativos.

El tercer grupo corresponde a los derivados del harmán (Fig. 22). los cuales resultan de la ciclización de la cadena lateral de la triptamina o derivados metoxilados o hidroxilados. La harmina es el alcaloide más abundante tanto en varias especies del género Banisteriopsis como en la Peganum harmala¹⁸². Desde luego el alcaloide más activo de este grupo, es la harmalina, que se encuentra también en algunas Banisteriopsis.

Fig. 22

En este mismo grupo y por poseer el anillo tricíclico beta-carbolínico, se ha ubicado también a la yohimbina y la reserpina. Los dos alcaloides son capaces de provocar cambios psíquicos, pero mientras la yohimbina produce efectos de tipo excitante, la reserpina, como es bien conocido, produce efectos más bien antagónicos, es decir de tipo tranquilizante y antipsicótico.

Por muchos siglos la tradición popular ha atribuido a la planta que contiene la yohimbina, propiedades afrodisíacas a tal punto que este alcaloide entró en la terapéutica oficial, en donde ha permanecido por largo tiempo aunque se encuentra ya eliminado. Que alguna acción tiene sobre las funciones sexuales, se ha demostrado, por lo menos en ratones. En estos animales, la administración de yohimbina después de una dosis previa de un barbitúrico, en particular del hexobarbital, provoca la eyaculación.

La reserpina tiene una estructura química más compleja, cosa que determinaría el que su principal efecto sea el de tran-

quilización e hipnosis; pero en algunos pacientes el sueño va acompañado de ensoñaciones; además, en animales de laboratorio, el tratamiento previo con reserpina potencializa varios de los efectos de la LSD.

Fig. 23

En el cuarto grupo se han ubicado alcaloides indólico-pentacíclicos, siendo sus representantes mejor conocidos la ibogaína y la ajmalina (Fig. 23). Las raíces y cortezas de la planta que contiene la ibogaína y otros alcaloides¹⁸³: la Tabernanthe iboga, ha sido utilizada por los aborígenes del Africa Occidental y el Congo, como drogas psiquedélicas así como estimulantes, para disminuir la fatiga y se le ha atribuido también efectos afrodisíacos⁵³.

Los dos alcaloides provocan alteraciones psíquicas, frecuentemente acompañadas de un estado catatónico el cual es muy evidente en algunas especies de animales de laboratorio, particularmente en el gato.

Fig. 24

Un crecido número de alcaloides con la estructura básica beta-carbolínica se han aislado de numerosas plantas (Fig. 24). Algunas de estas plantas han sido utilizadas como psiquedélicas y otras con varias aplicaciones en medicina popular. Aunque la investigación farmacodinámica de estas sustancias es escasa, como se mencionó ya, el más activo alcaloide, como psicotomimético sería la harmalina.

3. Serie III, relacionada con la acetilcolina

Las drogas relacionadas con la acetilcolina podrían dividirse por lo menos en dos grupos: de una parte las drogas anticolinérgicas o anticolinesterásicas no habituales ni adictivas y de otra, el grupo de sustancias habituales o adictivas.

Fig. 25

En el primer grupo (Fig. 25) estarían los derivados del tropano, como la atropina y sobre todo la escopolamina. Los dos alcaloides pueden provocar profundos disturbios psíquicos, hasta la fase de delirio; pero la atropina actúa más selectivamente como droga neurovegetativa, anticolinérgica, en tanto que la escopolamina produce menores efectos neurovegetativos y más intensos trastornos psíquicos. Entre las drogas anticolinérgicas de síntesis, Abood y Biel^{116, 184} y Giarman y Pepeu¹⁸⁵, han encontrado por lo menos dos derivados piperidilglicolatos, que son capaces de producir efectos psicotomiméticos tanto en los animales de laboratorio como en el hombre.

Dentro de este mismo grupo hemos ubicado a la andromedotoxina, que es la grayanotoxina más activa, sustancia que es capaz también de producir intensos efectos psíquicos con tendencia a la catatonía. La androm^{do}toxina, según nuestras propias investigaciones farmacológicas¹⁸⁶, actúa como bloqueante de la colinesterasa moderadamente activa y su estructura química recuerda a otra sustancia anticolinesterásica más potente, también de origen vegetal: la fisostigmina. Tanto la fisostigmina en dosis superiores a las que producen sólo efectos neurovegetativos, así como otras anticolinesterasas¹⁸⁷ son capaces de provocar trastornos psíquicos y varias de las plantas que contienen estas sustancias han sido utilizadas también con fines psiquedélicos.

Fig. 26

El segundo grupo abarcaría drogas habituales y adictivas, como la cocaína, la morfina, el cannabinol (Fig. 26). La cocaína es la que, químicamente, guarda más estrecho parentesco con la atropina y también produce efectos de tipo atropínico, es decir anticolinérgicos. La morfina actúa más bien como un anticolinesterásico débil. Los disturbios psíquicos que producen estas drogas son bastante bien conocidos. Aun a dosis

relativamente bajas, producen alteraciones afectivas, intelectuales, psicosensoriales y de la percepción, pero debido a la tolerancia que provocan, en los habituados y adictos, se requieren dosis sucesivamente mayores. La cocaína o más precisamente las hojas de coca, han sido utilizadas por los aborígenes de América del Sur como un estimulante psíquico, al cual se le han atribuido también efectos afrodisíacos. La morfina y la marihuana, de la cual, entre los tantos principios activos que contiene, el más activo sería el delta-1-trans-tetrahidrocannabinol¹⁸⁸, inducen en los habituados o adictos un estado eufórico en el cual predominan las fantasías e ilusiones, antes que las verdaderas alucinaciones.

IV. BIOQUIMICA DE LA MENTE Y DROGAS PSICOTOMIMETICAS

Estamos muy lejos todavía de poder definir en términos bioquímicos lo que constituye, para el proceso psíquico y mental, lo normal y menos aún lo patológico. Sobre la base de los conocimientos de la fisiología molecular de otros órganos, es obvio postular que cuanto ocurre en la mente, debe tener un substrato bioquímico, pero en la actualidad, apenas contamos con datos fragmentarios, con sugestivos indicios, con senderos tentadores pero que todavía se pierden en lo nebuloso.

En la investigación de la mente, por lo menos tres tipos de estudios se han desarrollado más o menos independientemente: los electrofisiológicos, los del cambio del comportamiento o conducta de los individuos y los bioquímicos. Por lo complicado de las técnicas y, en ocasiones, por la imposibilidad física -y aquí se vuelve aplicable el principio de la incertidumbre- no es posible el estudio simultáneo de los diferen-

tes cambios bioquímicos en los diversos núcleos o estructuras cerebrales y de los cambios fisiológicos y eléctricos y las modificaciones en el comportamiento o conducta así como su repercusión sobre el pensamiento y las emociones. En años recientes se han efectuado ya algunos trabajos de tipo integrativo de estos diferentes cambios, pero dista mucho todavía el conocimiento unitario de la mente. La técnica de implantación crónica de electrodos permite ya conocer, simultáneamente, los cambios electrofisiológicos de distintos núcleos o áreas cerebrales y los cambios concomitantes de comportamiento, tanto en el animal normal como en el sometido a estímulos de orden físico o estímulos farmacodinámicos, mediante la administración de drogas o la aplicación in-situ, en determinadas regiones del cerebro. La literatura sobre cambios electroencefalográficos por drogas psicotomiméticas es abundantísima²⁸⁹⁻²⁹⁵. En cambio, las investigaciones bioquímicas, generalmente son hechos a posteriori y sólo de modificaciones químicas bastante duraderas, como para que den tiempo al bioquímico para que obtenga la parte de cerebro en estudio y luego proceda a la extracción de las diferentes sustancias químicas.

A. INVESTIGACIONES ELECTROFISIOLOGICAS

La electrofisiología ha contribuido grandemente a establecer el importantísimo papel fisiológico del sistema reticular ascendente y del sistema límbico¹⁹⁶, su interrelación funcional, así como con otras estructuras y sistemas, al igual que el papel fisiológico normal de tales sistemas y sus cambios patológicos¹⁹⁷⁻²⁰². El sistema reticular, actuaría como filtro, como sistema codificador de todos los impulsos aferentes, permitiendo la percepción selectiva de determinados estímulos; tiene papel decisivo en el mantenimiento del estado

de vigilia, de alerta, de atención mental; el segundo, en cambio interviene en la tonalidad afectiva que acompaña a cada experiencia sensorial o perceptiva, permite la integración de los fenómenos afectivos. Alteraciones bioquímicas a estos niveles, ya sea de carácter patológico o de carácter farmacodinámico, mediante la administración de drogas, producen no solamente cambios en los potenciales recogidos en las correspondientes estructuras nerviosas, sino también profundas modificaciones de la actitud, el comportamiento, el pensamiento y las afecciones.

1. Electro-neurofarmacología

Se ha encontrado²⁰⁰⁻²⁰³, por ejemplo, que en los animales de laboratorio sometidos a estimulación sensorial múltiple (sonidos, luz, estímulos dolorosos, etc.) se altera la conducta o comportamiento de los animales. Estos se vuelven insomnes, irritables y agresivos. En el estudio electroencefalográfico, se observa que en este estado se produce facilitación a nivel del sistema reticular ascendente, con facilitación de las respuestas locales evocadas, en tanto que se produce inhibición a nivel de la corteza, el complejo amigdalino, el hipocampo y la región del septum (Fig. 27). Si a estos mismos animales se les administran drogas antipsicóticas, como la clorpromazina, en cuanto a su conducta, se vuelven indiferentes a los estímulos sensoriales múltiples y en cuanto a los cambios electrofisiológicos, se observa la inhibición de la substancia reticular y, en cambio, la facilitación de las otras 4 regiones antes mencionadas, al mismo tiempo que el aumento de potenciales extrapiramidales, especialmente en el núcleo pálido y en el cerebelo. Las drogas psicotomiméticas producen desincronización, facilitación reticular y sobre todo registros electroencefalográficos anormales a nivel de los núcleos septales, al propio tiempo que conducta de carácter

Fig. 27

psicótico²⁰⁴⁻²⁰⁷. La atropina produce un estado inicial de ansiedad, en general, desorganización de la conducta, facilitación de la sustancia reticular e inhibición de la banda media del cerebro, de la corteza, de la región septal, del complejo amigdalino y del hipocampo^{203,208,209}.

Las drogas ansiolíticas, en animales normales, producen inhibición de la sustancia reticular, facilitación de la banda media del cerebro, del complejo amigdalino y del hipocampo y no modifican la corteza ni el sistema extrapiramidal. Las drogas antidepresivas, en cambio, aumentan los potenciales evocados en la sustancia reticular y parte posterior del hipotálamo, inhiben la región de la banda media del cerebro, el complejo amigdalino, el hipocampo, la corteza y la región septal; no hay modificaciones en el sistema extrapiramidal.

En cuanto a la actividad eléctrica espontánea, las drogas antipsicóticas producen aumento de la actividad lenta de tipo cortical, en tanto que en el sistema límbico aumenta la actividad rápida del tipo beta. Las drogas antidepresivas producen también aumento, en la corteza, de ondas lentas con superposición de actividad rápida de tipo beta; en cambio, hay disminución de la actividad espontánea en el núcleo amigdaloides.

2. Otras alteraciones producidas por los alucinógenos

Las drogas psicotomiméticas²¹⁰⁻²¹⁶ actúan sobre todo a nivel sináptico, bloquean la descarga de neuronas aisladas, inhiben las respuestas postsinápticas, producen aumento de la actividad rápida de la corteza con el característico registro electroencefalográfico de "despertamiento" que es concomitante con la inhibición de las respuestas tálamo-corticales. Este fenómeno desaparece si se interrumpen las vías aferentes medulares²⁰⁴; en cambio que, comparativamente con la anfetamina,

la desincronización electroencefalográfica no desaparece por la supresión de dichas vías. También hay inhibición de las respuestas postsinápticas en las vías dependientes de los núcleos geniculados laterales y los talámicos de proyección de las fibras ópticas. En el hombre, la actividad alfa tiende a desaparecer bajo la acción de los alucinógenos, especialmente durante la fase alucinatoria o en los momentos de ansiedad. Cuando la actividad alfa se encuentra presente, es de tipo acelerado al igual que también las ondas beta¹⁶⁵. En la región del hipocampo en contraste con la desincronización de la corteza, los estímulos sensoriales o la estimulación eléctrica de la sustancia reticular, bajo acción de las drogas psicotomiméticas, producen ondas lentas de 5 a 6 ciclos por segundo. Monroe y colab.²¹⁷ han encontrado, en pacientes con electrodos crónicamente implantados que, al administrar LSD o mescalina se producían cambios electroencefalográficos que indicaban una actividad paroxística sobre todo a nivel del giro del hipocampo, el núcleo amigdalino y el septum; estos cambios electrofisiológicos fueron concomitantes con los cambios de conducta y selectivos para las drogas psicotomiméticas.

En gatos, Adey y colaboradores²¹⁸ han encontrado que los cambios de onda theta que la LSD produce en el hipocampo, pueden persistir hasta por 6 días después de una sola administración de la droga. Estas y muchas otras investigaciones revelan que existe un cierto balance fisiológico entre las distintas estructuras cerebrales, particularmente entre sistema reticular y sistema límbico; que las drogas psicotrópicas inducen cambios electrofisiológicos selectivos en determinadas regiones del cerebro y que algunas de estas manifestaciones electrofisiológicas son concomitantes con cambio de conducta²¹⁹⁻²²⁰.

Si estos hallazgos experimentales se trata de extrapolar hacia el campo bioquímico, puede preverse que el funcionamiento normal de la mente dependerá de un apropiado "equilibrio" de las posibles neuro-hormonas, las cuales unas pueden actuar como sustancias estimulantes o excitantes y otras, como inhibidoras. Postular un "equilibrio funcional" es no sólo lógico sino fácil, pero resulta sumamente difícil definir en qué consistiría dicho "equilibrio bioquímico", si en concentraciones óptimas de las respectivas neuro-hormonas a nivel de los diferentes núcleos y estructuras grises o en términos cinéticos de metabolismo o en conjunto, todos los diferentes aspectos.

B. TRANSMISION DEL IMPULSO NERVIOSO Y NEURO-HORMONAS.

1. La noradrenalina y la serotonina

El hallazgo de noradrenalina y acetilcolina en el cerebro, es tentador para el bioquímico y el farmacólogo, quienes se encuentran tan familiarizados con estos mediadores químicos, en los sistemas periféricos, sean neurovegetativos o de la vida de relación, en el caso de la acetilcolina.

Se conocen ya muchos e íntimos detalles acerca de la transmisión del impulso nervioso a lo largo de las fibras y la transmisión neurohumoral a nivel de los espacios sinápticos²²¹⁻²²³. El rayo de luz sobre la pupila, el estímulo doloroso o de presión sobre las terminaciones nerviosas sensitivas de la piel, se convierten en un impulso nervioso que se desplaza a lo largo de las fibras sensitivas; impulso que implica una serie de cambios químicos, metabólicos, con una manifestación física, el potencial eléctrico, característico de cada tipo de fibra y que puede volverse visible y registrarse gráficamente, mediante aparatos apropiados. Este estímulo, al invadir las terminaciones axonales, desencadena una

serie de eventos químicos que se manifiestan por una liberación cuántica del mediador químico; luego éste se difunde a través del espacio sináptico o de la unión mioneural, actúa sobre las membranas postsinápticas o membranas de las células efectoras, después, de una parte del mediador químico es detenido o reabsorbido y de otra se reinicia, en el caso de la sinapsis, un nuevo fenómeno electrogenético en la siguiente neurona a lo largo de la cadena nerviosa. Pero además se conocen también los otros aspectos metabólicos que implican la presencia del mediador químico, como es el ingreso de los precursores de las neuro-hormonas hacia las terminaciones nerviosas, el proceso de síntesis de la neuro-hormona, su acumulación en gránulos o vesículas, su desplazamiento hacia las membranas presinápticas, su destrucción metabólica; se conocen así mismo, los sistemas enzimáticos que intervienen en esta larga cadena de eventos químicos^{223a} (Fig. 28). Las terminaciones presinápticas, la brecha sináptica con sus enzimas y la membrana postsináptica o efectora, con sus receptores químicos, constituyen regiones de alta actividad bioquímica, que puede ser distorsionada patológicamente y que puede ser rectificada o corregida terapéuticamente. Contrasta pues lo amplio del conocimiento sobre la mediación química en las estructuras periféricas y lo poco que se conoce sobre el mismo fenómeno a nivel del sistema nervioso central y en particular la relación que estos hechos químicos tienen con los procesos psíquicos más altos y sobre todo con la producción del pensamiento. Sin embargo el hecho de que en el cerebro se encuentren los mismos mediadores químicos o neuro-hormonas, hace pensar que los fenómenos básicos deben ser también en el cerebro semejantes a los periféricos; es decir, que el impulso

nervioso se desplaza a lo largo de las fibras y se convierte en una transmisión química a nivel de las sinapsis pro, por ahora, no es posible aún precisar cuáles sinapsis son adrenérgicas y cuáles colinérgicas, cuáles excitantes y cuáles inhibitoras²⁰⁷.

Desde luego las investigaciones de los últimos años^{224,225}, relacionadas con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, parecen demostrar que la actividad cerebral no se reduciría exclusivamente a este sencillo esquema y mecanismo de transmisión de impulsos y mediación bioquímica a nivel de las sinapsis, sino que los fenómenos del conocimiento, de la memoria, implicarían, concomitantemente, la síntesis de ácidos ribonucleicos y las correspondientes proteínas.

2. Serotonina y otras sustancias

Pero aún en el esquema sencillo de la mediación química mediante noradrenalina y acetilcolina, se complica por la presencia, en el cerebro, de otra sustancia de gran actividad farmacodinámica, como es la 5-hidroxitriptamina o serotonina²²⁶.

También se encuentra en el cerebro el ácido gama aminobutírico, del cual se conoce ya que a nivel de la médula espinal se libera por activación de las neuronas de Renshaw²²¹ y actúa inhibiendo a las motoneuronas. El cerebro es así mismo rico en ácido glutámico y en ácido N-acetil-aspartico, sustancias que deben jugar algún papel fisiológico²⁰⁷.

C. DISTRIBUCION CEREBRAL DE LAS NEURO-HORMONAS

Para simplificar, si reducimos los aspectos bioquímicos a las tres sustancias mejor estudiadas: acetilcolina, noradrenalina y serotonina, se encuentra que mientras la primera se halla más uniformemente repartida por toda la corteza y estructuras grises del cerebro, la noradrenalina se encuentra

Tabla-V

más desigualmente repartida en el cerebro, siendo sobre todo abundante (Tabla V) en el hipotálamo, en el septum y en las otras formaciones grises que constituyen el sistema límbico²²⁷. La dopa-decarboxilasa, que interviene en la síntesis de la noradrenalina se distribuye también en forma parecida a la de la noradrenalina, pero no estrictamente en la misma proporción en todos los núcleos^{223a, 227}, lo que revelaría que en ciertas áreas como en el tálamo posterior o sobre todo en el núcleo caudado, la producción y consumo (turnover) de este mediador químico es más rápido que en otras áreas cerebrales. La serotonina se encuentra también altamente concentrada en el hipotálamo, en el sistema límbico, así como en la amígdala y en la corteza piriforme y en la especie humana se halla en muy alta concentración, en la sustancia negra (Cocuniger)²²⁸⁻²³⁰. El hecho de esta desigual distribución de neurohormonas, la alta concentración de noradrenalina y serotonina en el sistema límbico, que regula la vida afectiva, no pueden ser meras casualidades, por el contrario, sientan una base teórica para la investigación del papel que juegan estas sustancias en los procesos mentales.

La noradrenalina inyectada intraventricularmente o mediante micro-cánulas implantadas crónicamente, aplicada en la sustancia reticular, induce sueño prolongado, efecto que también aparece por la inyección de acetilcolina en el hipotálamo anterior. También se producen otros cambios vegetativos y de la conducta animal²³¹⁻²³³. En cambio, la inyección de la acetilcolina en la región septal, en pacientes humanos, produce un estado de vivacidad mental, juntamente con intensa sensación placentera^{207, 234}. Estos fenómenos psíquicos según las investigaciones de Heath²⁰⁷, se acompañaron de trazados electroencefalográficos de ondas de amplitud alta y actividad rápida. La inyección in-situ, en muchas otras áreas cerebrales, no

produjo ninguno de estos cambios. La inyección en esta misma región septal de noradrenalina, adrenalina o serotonina, sólo ocasionalmente produjo cambios parecidos a los de la acetilcolina, pero en forma transitoria y de muy baja intensidad. La atropina en inyección intraseptal, produjo signos catatónicos y psicóticos al propio tiempo que ondas en espiga u ondas lentas. La inyección de atropina en otras áreas cerebrales no produjo estos efectos.

El papel que la serotonina pueda jugar en la bioquímica del cerebro, es uno de los problemas más intrigantes²³⁵⁻²⁴⁰. La serotonina, en los animales de laboratorio, produce sedación, depresión psíquica; los animales disminuyen o pierden su agresividad; así mismo bloquea la adquisición de reflejos condicionados y reduce la auto-estimulación septal. Sin embargo, la administración de altas dosis de triptofán, no induce cambios en el comportamiento, aunque la concentración de 5-hidroxitriptamina o serotonina en el cerebro, aumente considerablemente.

La serotonina prolonga la hipnosis de los barbitúricos, fenómeno que también se observa mediante la administración de triptofán. También prolonga la analgesia de la morfina y en cambio, antagoniza parcialmente con la metil-anfetamina y la cocaína, bloqueando la hipermotilidad que producen estas drogas.

La serotonina produce hipotermia en ratones y ratas, fenómeno que es potencializado por la adrenalectomía previa, e hipotermia en el conejo y el gato, fenómeno que, en cambio, es potencializado por la administración previa de inhibidores de la monoamino-oxidasa, como la iproniazida. Es interesante

anotar que la adrenalina y la noradrenalina, en el ratón y mediante inyección subcutánea producen hipertermia e inversamente, es decir hipotermia, en caso se administren por vía intraventricular²⁴¹.

D. MECANISMOS DE ACCION DE LAS DROGAS PSICOTOMIMETICAS

Si aún es muy poco lo que se conoce sobre la bioquímica del cerebro, menos aún se conoce sobre el mecanismo íntimo de acción bioquímica de las drogas psicotomiméticas. Se sabe algo más, como se ha mencionado parcialmente ya, sobre los posibles sitios donde más selectivamente actúan estas sustancias. No obstante, el parentesco químico con las neuro-hormonas, incluyendo también en este grupo a la serotonina, los efectos neurovegetativos que provocan, hacen que sean sumamente atractiva la perspectiva de explicar la acción de las drogas psicotomiméticas por mecanismos relacionados con la bioquímica de las neuro-hormonas. Pero el hecho de que unas drogas actúen como simpaticomiméticas, mientras otras son anticolinérgicas y la mayoría tienen en común, de un lado actuar como drogas antiserotonínicas y de otra como drogas anticolinesterásicas, vuelve por hoy el problema bastante confuso y de difícil interpretación.

1. El mecanismo antiserotonínico

El descubrimiento de que la LSD era un potente antiserotonínico^{242,243} llevó, en los primeros momentos, a varios investigadores, a formular la hipótesis de que este alucinógeno y otras drogas psicotomiméticas actuarían por un mecanismo antiserotonínico. Las numerosas experiencias realizadas para demostrar ese posible mecanismo de acción probaron, de una parte que muchas sustancias que no producen ningún efecto psicotomimético pueden actuar como antiserotonínicos, entre ellos varios antihistamínicos, drogas bloqueantes ganglióni-

Fig. 29

cas, la dibenamina, etc.; y de otro, en un minucioso estudio farmacológico de 18 derivados semisintéticos del ácido lisérgico, en el que pudo establecerse algunas relaciones entre estructura química y efectos farmacodinámicos (Fig. 29), Cerletti²⁴⁴ pudo demostrar que la actividad psicotomimética no guardaba ninguna relación con la actividad antiserotonínica. Como puede verse en la Fig. 29 el síndrome de excitación y la hipertermia en el conejo, es casi la imagen en espejo de la actividad psicotomimética, en cambio la potencia antiserotonínica varía, en forma totalmente independiente, de la potencia psicotomimética. Para repetir el ejemplo mejor conocido y estudiado, el del 2-bromo-LSD (BOL), es decir la misma molécula de la LSD pero que en la posición 2 tiene un átomo de bromo, esta sustancia es tanto o más potente que la LSD, como antiserotonina y prácticamente está desprovista de efectos psicotomiméticos; se requieren dosis 200 veces mayores que la LSD para producir, en pacientes humanos, algunos efectos psíquicos.

La hipótesis del mecanismo antiserotonínico, en su forma simple e inicial de concepción, prácticamente se encuentra descartada. Desde luego, hay una estrecha interrelación entre la mayoría de las drogas psicotomiméticas y la serotonina, cosa que puede ser independiente de los efectos psíquicos, éstos pueden estar selectivamente relacionados con la acción de los alucinógenos sobre determinadas y específicas zonas quimorreceptoras ya sea de las enzimas que también, específicamente, actúan a dichos niveles, o las propias membranas neuronales o aun de receptores intracelulares²⁴⁵.

La mayoría de experiencias de laboratorio sobre antagonismos farmacológicos de las drogas psicotomiméticas, se refieren a efectos periféricos sean o no de carácter neurovegetativo, en

tanto que la acción psicotomimética se ejerce a nivel central y con toda probabilidad, específicamente, en muy limitadas áreas del cerebro y particularmente, del sistema límbico. Un ejemplo muy simple puede servir para aclarar este problema. Es bien sabido que la acetilcolina es el mediador químico, en el sistema parasimpático, tanto a nivel de los ganglios como a nivel de las terminaciones motoras. Así mismo la acetilcolina es la mediadora química en la unión mioneural, es decir entre la terminación motora de las fibras voluntarias y la fibra muscular estriada. Sin embargo, son diferentes sustancias las que antagonizan, de modo selectivo, en cada uno de estos tres sitios histológicos. La atropina y todo el grupo de las llamadas drogas anticolinérgicas actúan, selectivamente, bloqueando la acción de la acetilcolina a nivel de la fibra lisa. El hexametonio y las drogas ganglioplégicas, bloquean la acción del mediador químico a nivel de la sinapsis ganglionares, y por fin la tubocurarina, por un mecanismo, y el decametonio y otros relajantes musculares, por otro mecanismo, bloquean la acción de la acetilcolina a nivel de la unión mioneural. Esto puede interpretarse en el sentido de que los receptores colinérgicos son específicamente diferentes en los tres niveles histológicos y que por lo tanto diferentes sustancias pueden competir, selectivamente, por cada uno de estos quimioceptores.

2. Aumento de la serotonina intracelular

Numerosos trabajos²⁴⁶ han demostrado que la LSD así como otras drogas psicotomiméticas, producen un moderado pero consistente aumento de la 5-hidroxi-triptamina en el cerebro. Este aumento corresponde, sobre todo, a la serotonina ligada, es decir la que se acumula en los gránulos, antes que a su forma libre. Desde luego, como se mencionó ya el

simple aumento de concentración de serotonina en el cerebro, no implicaría, necesariamente, la producción de efectos psicotomiméticos, pues la administración de dosis altas de triptofán, produce dicho aumento sin los correspondientes cambios psíquicos. Lin, Ngaiy, Costa⁵⁸ han demostrado que mientras la LSD disminuye el ritmo de síntesis y utilización de serotonina en el cerebro, la 2-Br-LSD, aun a dosis 5 veces mayores no produce dicho fenómeno inhibitorio. La reserpina, como es muy conocido, produce una fuerte depleción de la serotonina cerebral, sin embargo, cuando se administra simultáneamente con LSD, puede más bien potencializar los efectos psicotomiméticos de la LSD. En animales a los que se les ha tratado previamente con serotonina, en días sucesivos, la administración de LSD determina un aumento de serotonina en el cerebro, no obstante no se producen ni los cambios térmicos característicos ni tampoco efectos de tipo psicotomimético^{217,247,248}.

Correlativamente a la acumulación de serotonina en los gránulos intracelulares del cerebro, hay una disminución de hasta el 50% de la eliminación de uno de sus principales metabolitos normales, el ácido 5-hidroxi-indol-acético²⁴⁹.

Aunque este aumento de serotonina, según varias investigaciones^{250,251}, sería bastante universal en la mayor parte del cerebro, el mayor aumento se produciría, selectivamente, en determinadas áreas, entre las cuales están el hipotálamo y el núcleo medio del tálamo; en cambio, prácticamente, no hay aumento en el núcleo amigdalino y en las zonas adyacentes del hipocampo²⁵². Desde luego no se han hecho investigaciones sobre las variaciones de concentración a nivel del septum. Este desigual aumento de la concentración de la serotonina ligada, ha sido denominado por algunos autores "redistribución de la serotonina cerebral". La mescalina, la yohimbina, la psiloc-

na, la dietiltriptamina y otras sustancias psicotomiméticas son capaces también de provocar esta redistribución de serotonina, con mayor aumento selectivo en el hipotálamo.

3. El mecanismo adrenosimil

La clorpromazina y algunos de los tranquilizantes fenotiazínicos son los más efectivos antagonistas de la LSD y las demás drogas psicotomiméticas²⁵³⁻²⁵⁶. Producen tanto inhibición de los cambios psíquicos, como visiones y alucinaciones, así como también inhiben las alteraciones electroencefalográficas y los cambios neurovegetativos. Este antagonismo se puede demostrar en el hombre y en los animales de laboratorio, dependiendo solamente de las dosis apropiadas de agonista y antagonista; desde luego, aunque la clorpromazina antagoniza las alucinaciones y otros efectos de la LSD, no sucede lo contrario, es decir, si primero se administra la clorpromazina, la LSD o los otros psicotomiméticos, no suprimen los efectos depresivo e hipnótico de dicho fenotiazínico²⁰⁵.

Se sabe que la clorpromazina inhibe la captación de la serotonina por diferentes tejidos e inhibe también el aumento de serotonina intracelular de ciertas áreas del cerebro que inducen los psicotomiméticos. Pero la clorpromazina es también un potente antiadrenérgico y la supresión de los efectos simpaticomiméticos de los alucinógenos podría corresponder a este mecanismo de acción; también otros antiadrenérgicos, como la dibencilina²⁵⁷, previenen parcialmente la fase alucinatoria y la agresividad que concomitantemente aparece en los ratones. Este antagonismo de clorpromazina y sustancias antiadrenérgicas, sugeriría, indirectamente, que los alucinógenos actúan también en algunos sitios por un mecanismo adrenosimil.

Otros autores²⁵⁸ han encontrado, de otra parte, administran-

do la LSD mediante microelectroforesis, que esta droga nunca antagonizó el efecto de la serotonina sin interferir, al mismo tiempo, la respuesta a la noradrenalina.

Estas y muchas otras experiencias parecen probar, por un lado, la estrecha interrelación que existe entre las diferentes neuro-hormonas y que el rompimiento de su equilibrio recíproco, en cualquiera de los puntos, puede acarrear profundas alteraciones fisiológicas y en este caso concreto, de orden psíquico y, por otro, que el mecanismo de interferencia de los alucinógenos con la serotonina, por sí solo, ni el mecanismo adrenosimil no explican el complejo cuadro de alteraciones que producen estas drogas.

4. El mecanismo anticolinesterásico

Habíamos mencionado anteriormente que los psicotomiméticos, tienen también acción anticolinesterásica y, por consiguiente, éste sería otro mecanismo de acción de dichas drogas.

En efecto, la LSD es un potente anticolinesterásico²⁵⁹⁻²⁶¹; particularmente antagoniza la pseudocolinesterasa sanguínea, aunque muy poco la colinesterasa de los glóbulos rojos, pero en cambio, parece tener una actividad más selectiva sobre la colinesterasa verdadera cerebral. Este mecanismo bioquímico tampoco, por sí solo, explicaría los efectos psicotomiméticos de este grupo de drogas, pues el BOL, es también una potente droga anticolinesterásica y como se ha indicado ya anteriormente, está desprovista de efectos psicotomiméticos²⁶².

En cuanto a los otros alucinógenos, si bien es verdad que la bufotenina, la psilocibina, la harmina, etc, son también drogas anticolinesterásicas, esta actividad no guarda relación directa con los fenómenos psicotomiméticos²⁶³; además también la propia serotonina tiene actividad anticolinesterásica.

Según las investigaciones de Tabachnick y Grelis²⁶⁴ y otros²⁶⁵, la colinesterasa cerebral de la especie humana podría tener ciertas características peculiares, pues encontraron que sólo la colinesterasa del cerebro humano y del ratón, eran capaces de hidrolizar el ester de la cadena lateral, parecido a la acetilcolina, de la dihidromurexina (imidazol propionilcolina), en tanto que la colinesterasa obtenida del cerebro del gato, el perro y el cobayo, no produjeron dicha respectiva hidrólisis.

Comparativamente a la colinesterasa de otros tejidos, se encuentra que la actividad colinesterásica del cerebro es muy alta, es decir su concentración es excesiva en relación a lo que se requiere, en tejidos periféricos, para la destrucción metabólica de la acetilcolina²⁴⁶.

De todos modos este mecanismo colinérgico está todavía poco estudiado y se desconoce si las drogas psicotomiméticas, producen, selectivamente, el aumento de acetilcolina en determinadas estructuras cerebrales.

De esta breve revisión de la relación que existe entre las drogas psicotomiméticas y las neuro-hormonas cerebrales (Fig. 30), puede concluirse que dichas drogas son capaces de inducir, sobre todo en los primeros momentos, fenómenos de carácter adrenérgico y que ésto se debería a movilización de la noradrenalina desde sus gránulos de reserva, produciéndose la caída de temperatura en el ratón o el aumento en el hombre y en el conejo; la piloerección, etc.; provocan así mismo fenómenos de carácter parasimpático, como náusea, vómito, etc., probablemente debido al efecto anticolinesterásico, que permitiría una mayor acción de la acetilcolina cerebral y por fin hay aumento de la serotonina ligada a los gránulos, que contribuiría a producir los fenómenos de carácter central

mientras periféricamente actúan como antiserotonínicas y contribuyen a la respuesta neurovegetativa. Si estas drogas producen un aumento selectivo de acetilcolina, a nivel del septum, de acuerdo a las investigaciones de Heath²⁰⁷, deberían provocar característicos cambios electroencefalográficos, al propio tiempo que sensaciones placenteras.

E. ALUCINOGENOS Y ESQUIZOFRENIA

La verificación experimental de que la LSD y las numerosas plantas utilizadas, por siglos, con fines psiquedélicos, eran capaces de provocar alucinaciones, delirio y otros trastornos mentales, como se indicó anteriormente, abrió un amplio campo a la farmacología y la psiquiatría, bajo la idea de que quizá la psicosis y en particular la esquizofrenia, eran afecciones debidas a "errores químicos" del metabolismo normal, que al establecerse claramente su naturaleza bioquímica, sería posible el desarrollo de mejores y más efectivas drogas antipsicóticas. El parentesco químico de los diferentes alucinógenos a sustancias que normalmente se producen en el metabolismo humano, daba margen a esta hipótesis del "error químico".

Se han explorado ya algunos caminos metabólicos, como el del adrenocromo, el de los derivados metoxilados de la noradrenalina, el de los derivados metilados de la serotonina y los compuestos beta-carbolínicos.

1. La hipótesis del adrenocromo

Hoffer y Osmond²⁶⁶ propusieron la hipótesis de que la psicosis y en particular la esquizofrenia se debería a una alteración del metabolismo de la adrenalina y la noradrenalina, con la producción de derivados cíclicos como el adrenocromo o el noradrenocromo, la adenolutina, etc.

Se considera, dentro del metabolismo normal de las melaninas, que a partir del dihidroxifenilalanina (DOPA), se produce la

Fig. 31

ciclización de la cadena lateral, formándose el correspondiente DOPA-cromo (Fig. 31) el cual luego es transformado en las diferentes melaninas. Hoffer y Osmond^{266,267} han especulado sobre la posibilidad de que ciertos trastornos de la pigmentación que se observa en pacientes psiquiátricos, estén íntimamente relacionados a trastornos del metabolismo de las catecolaminas. La adrenalina podría alterar la pigmentación normal de la piel, ya sea actuando sobre la glándula pineal y la secreción de su hormona melatonina o por sí misma, como fuente de pigmentos después de una posible conversión a adrenocromo. Pero sobre todo, de acuerdo a esta hipótesis, en los esquizofrénicos, habría un trastorno metabólico que dirigiría a la adrenalina y noradrenalina, en vez de la dirección normal hacia los caminos metabólicos que llevan a la formación de los respectivos ácidos fenil-acéticos, a la distorsionada transformación en adrenocromo y noradremocromo y, estas sustancias serían las responsables de los síntomas mentales y afectivos de la psicosis, incluida la esquizofrenia. Estos mismos autores han demostrado que el adrenocromo es capaz de provocar trastornos psicotomiméticos, aunque tal resultado no ha podido ser confirmado por todos los otros investigadores que han estudiado este problema. Los diferentes ensayos para demostrar la presencia del adrenocromo en la sangre o tejidos de pacientes psicóticos, han resultado hasta hoy infructuosos y por consiguiente se considera a esta hipótesis, sin la necesaria base experimental.

2. Trastorno del metabolismo de las catecolaminas

Friendhoff y Van Winkle^{268,269}, en un estudio sobre catabolitos eliminados en la orina de esquizofrénicos, aislaron la 3-4-dimetoxifeniletilamina, de la orina de 15 pacientes de un total de 19 estudiados; en cambio, no encontraron este derivado metoxilado de la noradrenalina en 14 pacientes normales

tomados como testigos. Otros autores²⁷⁰⁻²⁷² han encontrado cantidades variables de este derivado metabólico de la dopamina, lo que ha motivado la correspondiente controversia.

Según diferentes trabajos, la 3-4-dimetoxifeniletilamina puede encontrarse hasta en el 50% de los individuos considerados como normales y en más del 90% de los esquizofrénicos²⁷³.

Se sabe ya que parte de esta sustancia puede provenir de la ingestión de ciertos alimentos o del metabolismo bacteriano intestinal²⁷³, sin embargo, la presencia en tan elevado número de esquizofrénicos hace pensar que parte de este metabolito que difiere sólo por un grupo metoxilo de la mescalina y que por sí mismo tiene efectos psicotomiméticos, pueda producirse también en los propios esquizofrénicos. En experiencias in-vitro se ha encontrado²⁶⁹ que los microsomas del hígado de pacientes esquizofrénicos, de quienes se obtuvo dicho tejido por biopsia o necropsia, eran capaces de convertir en derivados metoxilados, varias catecolaminas, cosa que no sucedía con las muestras obtenidas de pacientes normales.

Se considera que en este metabolismo distorsionado, la metionina sería la donante de los grupos metílicos. Esto podría explicar la observación experimental de que los esquizofrénicos empeoran cuando se les administra metionina después de un pre-tratamiento con alguno de los inhibidores de la MAO^{274,275}.

En esta misma línea de investigación, es interesante anotar que Friendhoff y Van Winkle²⁶⁸ encontraron que administrando dopamina marcada a pacientes esquizofrénicos, se eliminaba no sólo el ácido dihidroxi-fenil-acético, sino también el ácido dimetoxilado, confirmando que el esquizofrénico metoxila la dopamina.

3. Errores químicos en el metabolismo del triptofán

Otra de las posibilidades de errores metabólicos, se relaciona con el triptofán, la triptamina y la serotonina.

Axelrod²⁷⁶ y otros²⁷⁷⁻²⁷⁸ han encontrado en el pulmón del conejo y otros tejidos una enzima que cataliza la metilación de la serotonina y la triptamina, dando respectivamente bufotenia y dimetiltriptamina. Clínicamente se ha observado en pacientes esquizofrénicos que la administración de triptofán y metionina²⁷⁵, produce exacerbación de sus síntomas psicóticos. Se especula sobre la posibilidad de que la metionina, también en este caso, actúe como donante de metilos y el triptofán administrado pueda convertirse en un catabolito psicotomimético. Desde luego faltan aún suficientes comprobaciones experimentales para demostrar que también en los pacientes esquizofrénicos existe esta enzima metiladora.

4. Errores químicos en el metabolismo betacarbolínico

Hay varias otras posibilidades de "errores metabólicos" en la transformación del triptofán o la serotonina en melatonina y en la síntesis de los compuestos beta-carbolínicos. En efecto, McIsaac²²⁴, ha encontrado que uno de los metabolitos de la melatonina sería el 10-metoxi-harmalán, el cual es capaz de producir cambios del comportamiento en los animales de laboratorio y efectos neurovegetativos.

La glándula pineal produce otra hormona beta-carbolínica, la arenoglomerulotropina, que es la que produce la liberación de aldosterona²²⁵. Estos compuestos beta-carbolínicos son muy cercanos a la harmina y harmalina. En relación con estos compuestos es interesante anotar que en pacientes psicóticos, es frecuente el aumento de pigmentación de la piel, también es evidente en los esquizofrénicos la mayor pigmentación de la piel y el pelo y la menor frecuencia de canicie.

Las posibilidades que se han enumerado no agotan el tema de los errores químicos en el metabolismo cerebral, pero ponen de relieve el hecho de que el organismo humano cuenta con mecanismos bioquímicos apropiados para, normal o patológicamente, producir sustancias que de por sí tienen ya algún efecto psicotomimético o que están químicamente muy próximas a éstas y que quizá un error metabólico podría inducir a la síntesis de metabolitos psicotomiméticos.

F. ERRORES QUIMICOS DE ORIGEN GENETICO

En otros campos de la patología se sabe ya que ciertos errores químicos dependen de alteraciones genéticas. En algunos casos, las alteraciones bioquímicas, fisiológicas o anatómicas se producen precozmente, tienen el carácter de congénitas y pueden determinar la muerte prematura del niño. En otros casos, las alteraciones patológicas se manifiestan tardíamente y a veces sólo después de la exposición a ciertas condiciones o a ciertas drogas que actúan como "detonantes", como sucede, por ejemplo, en la anemia hemolítica, en pacientes que sufren, hereditariamente, de deficiencia en sus glóbulos rojos, de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; en estos pacientes, portadores de esta anomalía genética, la anemia se desencadena casi sólo después de que en el organismo actúen sustancias químicas, como el cloanfenicol, la clorpromazina, los antimaláricos, las sulfonamidas y otras drogas²⁷⁹⁻²⁸². En otros casos, los trastornos patológicos, dependen de una anomalía genética que determina una alteración en la estructura química de ciertas proteínas del organismo humano. Es el caso, por ejemplo, de la hemoglobina denominada "Zurich" o de la hemoglobina H. En el caso de la hemoglobina Zurich²⁸³, la investigación electroforética ha demostrado una alteración estructural en las cadenas polipeptídicas beta, las cuales tienen arginina en vez de histidina;

la hemoglobina normal está constituida por dos cadenas polipeptídicas alfa y dos beta; y en el caso de la hemoglobina H, la molécula está constituida por 4 cadenas polipeptídicas beta²⁸⁴. En estos pacientes, la administración de sulfonamidas y otras drogas, desencadena la producción de anemia hemolítica grave. Hasta ahora se han descrito ya más de 30 variantes en la estructura de la hemoglobina, cada una caracterizada por la substitución de un aminoácido en una determinada posición. Así mismo, debido a anomalías genéticas, puede producirse déficit en la síntesis de una determinada enzima o estar completamente ausente del organismo. Se han descrito ya más de 40 síndromes, debidos a este déficit enzimático²⁸⁵. McKusick²⁸⁶ ha podido catalogar ya más de 1.000 síndromes clínicos, atribuibles a la anomalía de un solo gene.

Algunos de estos errores químicos, entre otros trastornos, producen también alteraciones neurológicas y mentales^{287,288}, como en el caso de la fenil-quetonuria, la idiosia amaurotica familiar, el síndrome de Marfan, el síndrome de Murdock, la enfermedad de Wilson, etc.

El interés científico que inicialmente despertaron las drogas psicotomiméticas, bajo la idea de que con ellas podían producirse cuadros de psicosis experimental o "modelos" de esquizofrenia ha disminuido considerablemente pues aunque Osmond y Smythies²⁸⁹ y otros autores han demostrado cierta semejanza entre los trastornos provocados por la mescalina, la LSD y otros alucinantes y las fases agudas de la esquizofrenia, se trataría más bien de hechos casuales (Tabla VI). De todos modos el estudio de las drogas psicotomiméticas, ha impulsado enormemente la investigación de los trastornos bá-

sicos que se operan en ciertas psicosis y en la propia esquizofrenia.

Por ahora hay que seguir considerando a la esquizofrenia como una entidad patológica en la que puede haber uno o más errores metabólicos de causa genética o adquirida, producidos por diferentes mecanismos, entre los cuales también hay que incluir el de inmunoagresión²⁴⁰. Esta entidad nosológica se caracteriza por muchos otros trastornos, varios de los cuales, en forma sistematizada, se presentan en la Tabla VII. Sólo algunos síntomas, insistimos, son semejantes a los que originan las drogas psicotomiméticas. Por otra parte, es posible que errores metabólicos en la biosíntesis o en la destrucción catabólica de las neuro-hormonas puedan ocasionar ciertas alteraciones psíquicas, particularmente de tipo psicótico, o el déficit de síntesis o de aprovechamiento de neuro-hormonas en específicas áreas cerebrales pueda estar relacionada con otros trastornos, como los depresivos por ejemplo.

G. TARAXEINA Y AUTOAGRESION

Heath y colab.²⁹¹⁻²⁹⁵, tras numerosas investigaciones a lo largo de dos décadas, han llegado a la conclusión de que existe una correlación directa entre la alterción de la actividad fisiológica normal, que se manifiesta también por alteraciones electroencefalográficas de zonas específicas del cerebro y el comportamiento psicótico y que la esquizofrenia sería una entidad patológica específica, probablemente de naturaleza autoinmune. Desde luego es bien sabido que ciertos cuadros esquizoideos y otros trastornos mentales reconocen diferente patogenia, como: infecciones, intoxicaciones, desnutrición o malnutrición (pelagra), trastornos vasculares, neoplásicos, etc.

Tabla-VII

En primer lugar, Heath y colab.²⁰⁷ lograron aislar, hace algunos años, una proteína anormal en el suero de los pacientes psicóticos, a la que denominaron taraxeína. En años recientes, dichos autores, han encontrado que la taraxeína es una inmunoglobulina G (IgG) que selectivamente ataca a las células nerviosas de la región septal. La administración de la taraxeína a monos y a pacientes humanos, es capaz de inducir un cuadro catatónico, al igual que algunos síntomas y signos de esquizofrenia aguda. Esta inmunoglobulina, a pesar de su peso molecular alto (160.000), según las investigaciones de Heath y Krupp²⁹⁶ mediante la técnica de volver fluorescente al anticuerpo, ha permitido demostrar que después de su administración intravenosa, logra pasar rápidamente la barrera hemato-encefálica y localizarse, en forma selectiva, en los núcleos septales. También dichos autores han podido encontrar tales anticuerpos en los núcleos de la región del septum, en pacientes esquizofrénicos, hasta después de 8 horas de su fallecimiento; en contraste con este hallazgo, en pacientes muertos por otras causas, no han encontrado esta particular inmunoglobulina G. Por fin, los mismos autores han podido registrar los trastornos electroencefalográficos característicos y observar los trastornos catatónicos que en los monos produjo la inyección de IgG obtenida de ovejas a las cuales se les había administrado un antígeno consistente en tejido de la región septal del cerebro de mono o del hombre.

Los diferentes hallazgos experimentales han llevado a Heath a postular que la esquizofrenia es una entidad de naturaleza inmunológica, la cual se debería quizá a auto-agresión debido a que, en ciertas circunstancias, las proteínas del septum podrían actuar como antígenos "prohibidos",

induciendo la producción de la específica IgG la cual, a su vez, reaccionaría con los antígenos, de la ya mencionada región septal. También en este caso, este error inmunológico, podría ser de carácter genético. Es ya bien conocido, por ejemplo, que en una raza especial de ratones negros de Nueva Zelanda, al llegar estos animales a una determinada edad, desarrollan una enfermedad autoinmune, que determina anemia hemolítica²⁹⁷.

No todos los autores están de acuerdo en que éste sea el único mecanismo patogénico de la esquizofrenia, pues la alteración tan selectiva de neuronas de núcleos septales, no explicaría los otros trastornos metabólicos que se observa en los esquizofrénicos. El mismo Heath y colab.²⁹⁴⁻²⁹⁵ ha encontrado que la administración de tetra-etil-tiuramo (antabús) produjo la intensificación de los síntomas y signos psicóticos excitatorios, al propio tiempo que se produjeron efectos neurovegetativos periféricos intensos en pacientes psicóticos, en tanto que en los pacientes normales estos efectos fueron mínimos. Como es sabido, el antabús interfiere el metabolismo de las catecolaminas y de otros compuestos químicos, mediante la inhibición de la deshidrogenasa aldehídica. También encontraron que la administración de metionina y sulfoximide (MSO), sustancia esta última que afecta a varios sistemas enzimáticos sobre todo relacionados con el metabolismo del glutamato, la glutamina y el ácido gama-aminobutírico, produjeron manifestaciones psicóticas y convulsiones en los individuos normales y ligera mejoría de los trastornos psicóticos en los pacientes esquizofrénicos. Como se ha mencionado anteriormente el ácido gama-aminobutírico tiene un papel esencial en la transmisión química a nivel de las sinapsis inhibitorias y quizá este hallazgo expe-

rimental podría significar el que en los esquizofrénicos está alterada o disminuida la síntesis de GABA.

En conclusión, aunque por el momento todavía no se pueda definir en términos bioquímicos ni los procesos psíquicos normales ni los patológicos, los progresos que se han efectuado, en los últimos veinte años, en la investigación de la mente son tan grandes y tan importantes que pueden ya explicarse ciertos mecanismos básicos, la interrelación o balance fisiológico entre varias áreas o sistemas cerebrales, etc. Sin embargo es muchísimo lo que queda por investigar y descubrir.

Tabla I

DROGAS PSICOTROPICAS Y SU CLASIFICACION

C l a s e	Sinonimias	Características
<u>Drogas psicotrópicas</u>	Drogas psicotropas, psicofrénicas, psicoactivas; psicofármacos	Substancias capaces de influenciar la mente o estado psíquico. La denominación abarca tanto a las drogas que inducen tranquilización como a las que producen excitación y aun alucinaciones.
<u>Drogas tranquilizantes</u> A. Tranquilizantes mayores B. Tranquilizantes menores	Neurolépticas, antipsicóticas, antiesquizofrénicas. También: neuropléjicas, psicopléjicas, psicolépticas, psicoinhibidoras. Simplemente tranquilizantes; drogas ataráxicas, atarácticas, ansiolíticas, (anti-anxiety agents).	"Tranquilizan", es decir, hacen disminuir la intensidad de los estados de agitación o excitación psicótica y psicomotora. Son capaces de producir otros efectos antipsicóticos. Los prototipos de este grupo son: la reserpina y la clorpromazina. "Tranquilizan", es decir, inhiben y suprimen la tensión, la ansiedad, la angustia. Tienden a estabilizar y normalizar el psiquismo, especialmente la reactividad emocional en las psiconeurosis. No producen efectos antipsicóticos. Los prototipos de este grupo son: el meprobamato, la hidroxicina, el clordiazepoxide.
<u>Drogas psicoestimulantes</u> A. Psicotónicas	Psicoestimulantes; analépticas; estimulantes psicomotores.	Elevan el tono psíquico, disminuyen la fatigabilidad, facilitan el trabajo intelectual y físico. Disminuyen la necesidad de dormir y el apetito. Los prototipos de este grupo serían la cafeína y la anfetamina.

<p>B. Antidepresivas:</p> <p>1. Timolépticas</p> <p>2. Timeréticas</p>	<p>Timoanalépticas, psicoanalépticas.</p> <p>Energizantes psíquicas o psicoanalépticas. (Inhibidoras de la monoaminoxidasa, IMAO).</p>	<p>Corrigen los estados depresivos, sobre todo en las formas agitadas, angustiadas. El prototipo de este grupo es la imipramina.</p> <p>Corrigen los estados depresivos ligeros y especialmente las formas retardadas. Elevan el tono psíquico. La mayoría pertenecen al grupo de los IMAO. Prototipos de este grupo serían: la iproniazida y el pipradol.</p>
<p><u>Drogas psicotomiméticas</u></p>	<p>Drogas alucinógenas o alucinantes, psicodislépticas, psicotomiméticas, psicofíticas, esquizógenas, psicotóxicas, despersonalizantes.</p>	<p>Substancias que producen disturbios de la personalidad y alteraciones psicosensoresiales y de la percepción, así como alteraciones intelectuales y afectivas. Se utilizan para producir "psicosis experimentales". Los prototipos de estas drogas son: la LSD, la mescalina y la harmina.</p>
<p><u>Drogas psíquedélicas</u></p>	<p>Drogas fantásticas, eidéticas, mágicas, sagradas, divinas.</p>	<p>Drogas psicotrópicas: psicotomiméticas o no, pero utilizadas con fines mágicos, mágico-terapéuticos, religiosos, hedonísticos y culturales.</p>

Tabla II

EFFECTOS PSIQUICOS Y SOMATOMOTORES PRODUCIDOS
POR LAS DROGAS PSICOTOMIMETICAS

	LSD	Mescalina	Harmina
<u>I. Funciones psíquicas</u>			
<u>A. Disturbios básicos primarios</u>			
<u>1. Alteraciones psicosensoriales y de la percepción</u>			
Parestesias (sobre todo inicialmente)	+	+	+
Ilusiones (pseudoalucinaciones)	+ + +	+ +	+ +
Alucinaciones (predominantemente visuales)	+ + +	+ +	+ +
Sinestesias (transformaciones en alucinaciones visuales)	+ +	+	+
Construcciones delirantes (delusiones)	+ +	+	+
Disturbios percepción témporo-espacial (desorientación)	+ +	+	+
<u>2. Alteraciones intelectuales</u>			
Perturbaciones de la atención	+ +	+	+
Perturbaciones del pensamiento e ideación	+ +	+	+
Alteración del estado de conciencia	+	+	+
Reminiscencias (especialmente bajo interrogatorio)	+	+	+
Perturbaciones de la relación con el mundo exterior	+	+	+
Cambios del lenguaje, neologismos	+ +	+	+
<u>3. Alteraciones afectivas</u>			
Excitación	+ +	+	+ +
Euforia	+ + +	+ +	+ +
Miedo, terror (depende de ideas previas o interrogatorio)	+	+	+
Sensaciones místicas, beatitud	+ +	+	+
Depresión, ansiedad (en no habituados)	+ +	+ +	+
Sensación de soledad	+ +	+	+
Síndrome esquizoideo	Hebefrénico	Catatónico, retardado	Paranoico

B. <u>Disturbios de la personalidad y el comportamiento</u>			
1. Distorsión de la imagen subjetiva del cuerpo (transformaciones corporales)	+	+	+
2. Despersonalización (impersonalización)	+	+	+
3. Tendencia analítica (crítica del otro yo)	+	+	+
4. Tendencia interpretativa	+	+	+
5. Negativismo y autismo	+	+	+
II. <u>Funciones somatomotoras</u>			
A. <u>Alteraciones psicomotoras</u>			
Movimientos sin objeto	+	+	+
Inmovilidad	+	+	+
Incoordinación	+	+	+
B. <u>Movimientos involuntarios</u> (con dosis altas)			
Sacudidas musculares	+	-	+
Temblores	+	-	+
Síntomas extrapiramidales	+	-	+
<u>En animales de laboratorio:</u>			
Dosis subtóxicas	Moderados síntomas pi- ramidales; temblor	Depresión motora; temblor	Salto; ca- rreras; tem- blor intenso
Dosis tóxicas: Combinación de trastornos piramidales y extrapiramida- les	Temblores; marcha atrás; incoordina- ción; hipo- cinesia, ata- xia, alternan- do con con- vulsiones; parálisis es- pástica	Depresión motora Fase termi- nal convul- siva	Temblores; marcha atrás; pérdida equi- librio; "carrera y nado" ^o Convulsiones clónicas

^o Estado en el cual el animal yace lateral o dorsalmente y muere con gran rapidez las extremidades, como si estuviese corriendo o nadando.

Tabla III

EFFECTOS NEUROVEGETATIVOS DE LAS DROGAS PSICOTOMIMETICAS

(en animales de laboratorio)

<u>Acción central sobre:</u> <u>mesencéfalo</u>	LSD	Harmina	Mesca- lina	Psilo- cibina
<u>De naturaleza simpática:</u>				
Ojo: midriasis	++	+	+ + +	+ Nistagnus
Corazón: taquicardia	+	+	+	+
Temperatura corporal: hombre, conejo, perro, gato, rata, ratón, paloma	Aumento +++ Disminuc. +++	+ + + +	+ + + +	+ +
Producción de calor (calori- metría), aumento	Primario - Secundario +	? ?	? +	+ +
Glicemia: aumento	+ +	+	Disminuc.	+
Piloerección	+ +	+	+ + +	+ +
Respiración: amplitud y frecuencia: aumento	+ +	+	+ +	+
<u>Bulbo: de naturaleza parasimpática:</u>				
Presión arterial: disminución	+	+	Aumento +	Aumento +
Corazón: bradicardia	+	+	+	+
Salivación	+	+ + +	+	+
Lacrimación	+	+ +	+	+
Sudoración	+	+	+	+
Náusea y vómito	+	+	+	+ +
Defecación	-	+	-	+ +
Micción	-	+	+	+
<u>Acción central y periférica</u>				
Ratón: protrusión testículos	+ + +	+ + +	+	+ +
Ratón: exoftalmus	+	+	+ +	+
Otros efectos farmacodinámi- cos:				
1. Antagonismo frente a:				
a) Serotonina	+ + + +	+ +	- +	+ +
b) Adrenalina	+ +	+	- +	+
c) Acetilcolina	+	+ +	-	+

d) Histamina	+	+	+	
e) Ba C12	+	+	+	+
2. Potenciación del efecto excitante de:				
a) Anfetamina	+	+	+	+
b) Cocaína	+	+	+	+
c) Metrazol	+	+	+	
3. Potenciación del efecto hipnótico de los barbi- túricos	+	+	+	+

Tabla IV

DOSIS Y DURACION DE LOS EFECTOS PSICOTOMIMETICOS

(pacientes humanos)

Droga	Vía de administración	Dosis en mg por persona	Comienzo (minutos)	Efectos psicotomiméticos		Referencias
				Máximo efecto (horas)	Duración total (horas)	
LSD	O	0,1 - 0,25	15 - 20	1½ - 2½	9 - 12	Naranjo ⁸⁸
	O	1 - 2 mcg/kg	?	?	8 - 10	Jacobsen ⁶⁴
	O	\bar{x} = 0,12	30 - 40	2 - 3	9 - 12	Hoch
	i-m	0,1 - 0,20	15 - 20	1 - 2	9 - 10	Naranjo ⁸⁸
	i-m	?	15 - 20	½ - 1½	9 - 10	Hoch ⁹⁹
	i-v	\bar{x} = 0,10	3 - 5	½ - 1	9 - 10	Hoch ⁹⁹
	i-r	0,02 - 0,06	1	½ - 1	9 - 10	Hoch ⁹⁹
LSM ¹	O	10 - 20			4 - 6	Jacobsen ⁶⁴
Ergina	i-m	0,5 - 2	15 - 20	1 - 2	5 - 7	
Dimetiltriptamina (DMT)	O	150	-	sin efecto	-	Szára ¹¹¹
	i-m	1 mg/kg			1	Jacobsen ⁶⁴
	i-m	75 - 150	10 - 20	20-30 minut.	3/4 - 1	Szára ¹¹¹
Bufotenina	i-v	16	2 - 3	10-20 minut.	1	Fabing ¹¹²
Psilocina	O	0,1 - 0,2 mg/kg			4 - 6	Jacobsen ⁶⁴
Psilocibina	O	0,1 - 0,2 mg/kg			2 - 4	Jacobsen ⁶⁴
	O	0,2	15 - 30	½ - 1	2 - 4	Hollister ⁷⁸
	i-m	0,05 - 0,10 mg/kg	5 - 10			
	i-m	6 - 11	5 - 10	1	2 - 4	Boszormenyi ¹¹⁴

Dietiltriptamina (DET)	0 i-m	150 60	20 - 30	sin efecto 60-80 minut.	2 - 3 2 - 4	Jacobsen ⁶⁴ Szára ¹¹¹
Harmina	0 i-m i-v	200 - 500 100 - 200 150 - 200	30 - 60 15 - 20 1 - 2	$\frac{1}{2}$ - 1 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	6 - 8 3 - 5 2 - 4	Naranjo ⁸⁸ Naranjo ⁸³ Ramos ¹¹⁴
Harmalina	0 i-v	4 mg/kg 1 mg/kg	40 - 60 1 - 2	? ?	? ?	Naranjo ¹¹⁵ Naranjo ¹¹⁵
Tetrahidroharmina	0	300	40 - 60	?	?	Naranjo ¹¹⁵
Mescalina	0 0 i-m	300 - 500 0,5 - 1 mg/kg 100 - 250	40 - 60 15 - 20	2 - 3 1	10 - 12 10 - 12 8 - 10	Naranjo ⁸⁸ Jacobsen ⁶⁴ Naranjo ⁸³
Alfa-metil-mescalina	0	0,5 - 1 mg/kg			10 - 12	Jacobsen ⁶⁴
Metilpiperidilbenzilato	0	5 - 15	40 - 60	2 - 3	10	Abood ¹¹⁶

1 = Monoetilamina del ácido lisérgico.

\bar{x} = Dosis promedio para producir efectos psicotomiméticos.

Tabla V

DISTRIBUCION DE LA NORADRENALINA Y LA SEROTONINA Y DE LA ACTIVIDAD
ENZIMATICA DECARBOXILADORA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Area o estructura cerebral	Concentración mcg/gm		Actividad decarboxilante		Serotonina (mcg/gm) hombre
	Noradrenalina	Serotonina	DOPA	5-HTF	
Hipotálamo anterior	3,6	2,4	750	185	0,3 - 1,5
Hipotálamo posterior	2,0	2,5	896	175	0,3 - 0,5
Septum	1,5	2,0	420	-	
Subst. reticular (mesencéf.)	1,4	2,6	810	85	0,4 - 1,0
Substancia gris central	1,2	1,6	519	-	
Neocortex	0,97	1,89	583	85	
Corteza frontal					0,01 - 0,08
Corteza temporo-occipit.					0,01 - 0,07
Uncus					0,2 - 0,3
Subst. perfor. anter.					0,5 - 1,5
Hipocampo					0,05 - 0,2
Substancia negra					0,4 - 1,85
Zona hipnógena de Hess	0,45	1,8	261	45	
Amígdala	0,30	1,6	291	35	0,15 - 0,7
Corteza piriforme	0,35	1,4	159	20	
Corteza auditiva	0,35	1,41	51	-	
Tálamo	0,17	0,43	231	50	0,3 - 2,7
Núcleo caudado	0,36	1,6	1.260	300	0,2 - 0,7
Putamen					0,3 - 0,9
Globus palidus					0,1 - 0,7
Protuberancia	0,25	0,33	300	40	0,5 - 1,0

Bulbo					0,2 - 0,5
Cerebelo					0,01 - 0,1
Médula espinal					0,1 - 0,2
Líquido céfalo-raquídeo					0,001

Unidades de la descarboxilasa de la dihidroxifenilalanina (DOPA), en mcg de dopamina/gm, en 3 horas y de 5-hidroxitriptofán, en mcg de serotonina/gm/hora.

La última columna se basa en los datos obtenidos por distintos técnicos (bioensayo, análisis fluorométrico) en material fresco de pacientes humanos, por Costa y Aprison¹⁷³, Bertler, Askcroft y Sharman¹⁷⁴ y Bernheimer y colaboradores¹⁷⁵. El resto se basa en los datos obtenidos en cerebros de gatos, por Kuntzman y colaboradores¹⁷².

Tabla VI

EFFECTOS DE LAS DROGAS PSICOTOMIMETICAS Y SINTOMAS Y SIGNOS
DE LA ESQUIZOFRENIA AGUDA

Efecto o síntoma	Drogas psico- tomiméticas	Esquizofrenia
<u>Alteraciones psicosensoresiales de la percepción</u>		
1. Parestesias	+ +	±
2. Ilusiones:	+ + +	+ +
3. Alucinaciones:		
Visuales	+ +	+ + +
Auditivas	+	+ + +
Olfatorias y gustativas	±	+ + +
4. Sinestesias	+ + +	±
5. Delusiones	+	+ +
<u>Alteraciones intelectuales</u>		
1. De la atención	+	+ +
2. Del pensamiento y la palabra (asociación)	+	+ +
3. Neologismos	+	+ + +
4. Reminiscencias	+ +	-
5. Bloqueo	±	+ +
<u>Alteraciones afectivas</u>		
1. Euforia	+ +	+
2. Sensaciones místicas	+ + +	±
3. Indiferencia, apatía	+	+ + +
4. Depresión, ansiedad	+	+ +
5. Miedo, terror	+	+ +
<u>Disturbios de la personalidad y el comportamiento</u>		
1. Distorsión imagen del cuerpo	+ +	+
2. Despersonalización	+ + +	+ +
3. Trastornos de la interpretación	+ +	+ + +
Ideas paranoicas	+	+ +
4. Negativismo y autismo	+	+ +
5. Conducta antisocial, violencia	+	+ + +
<u>Otros disturbios</u>		
1. Síndrome maniaco	±	+ + +
2. Catatonía	+	+ + +
3. Cambios neurovegetativos	+ + +	±
4. Cambios térmicos	Hiper	Hipo

± = Inconstante; + a +++ Intensidad del trastorno.

Tabla VII

TRASTORNOS PRINCIPALES QUE SE PRODUCEN EN LA ESQUIZOFRENIA

1. Psíquicos:

- a. Alteraciones de la percepción
- b. Incapacidad de integrar las sensaciones placenteras
- c. Expresión emocional defectuosa
- d. Alteraciones intelectuales: de la atención, de la ideación, del flujo del pensamiento y la locución
- e. Alteraciones intermitentes del estado de conciencia
- f. Aberraciones en la percepción de la propia imagen del cuerpo
- g. Alteraciones del comportamiento.

2. Inmunitarios:

- a. Presencia de una IgG especial (taraxeína), posible anticuerpo, en el plasma y en núcleos septales
- b. La taraxeína produce en los monos y pacientes normales síntomas psicóticos. Se localiza en el septum
- c. Reacción de rechazo tisular disminuida
- d. Escasa frecuencia de artritis reumatoidea
- e. Escasa frecuencia de afecciones alérgicas.

3. Endocrinos y de la pigmentación:

- a. Mayor frecuencia de trastornos tiroideos
- b. Escasa frecuencia de diabetes mellitus
- c. Aumento de la pigmentación de la piel y el cabello
- d. Disminución de la canicie.

4. Bioquímicos y farmacológicos:

- a. Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono
- b. Alteración de la fosforilización
- c. Alteración de la excreción de fosfatos
- d. Déficit de ácido ascórbico (por sobreutilización)
- e. Déficit de glutatión
- f. Tolerancia al adrenocromo: disminuida
- g. Tolerancia a la histamina: aumentada
- h. Presencia en orina (80 - 90% de pacientes) de 3-4-dimetoxifeniletamina
- i. Aumento de la eliminación urinaria de compuestos indólicos

- j. Poca tolerancia a triptofán más metionina (exacerban los síntomas)
- k. Poca tolerancia a los inhibidores de la MAO más metionina (exacerban los síntomas)
- l. Microsomas de hígado metoxilan a las catecolaminas
- m. In vitro, capacidad del plasma para oxidar adrenalina a adrenocromo y ocasionalmente a adrenolutín: aumentada
- n. Antabus hace disminuir eliminación de ácido vanillico mandélico y exacerba síntomas.

5. Electroencefalográficos (EEG):

- a. Alteraciones EEG profundas de la región septal, con ondas lentas o en espigas o ambos tipos, especialmente en las fases de comportamiento psicótico
- b. Estos cambios electroencefalográficos aparecen en estados psicóticos de cualquier origen, pero no en pacientes normales
- c. Estimulación eléctrica del septum produce estado de alerta y sensaciones placenteras de diversa intensidad

6. Otros:

- a. Tendencia a la hipotermia
- b. Ritmo nictemeral alterado: empeoran durante la noche
- c. Fluorescencia anormal de las proteínas plasmáticas
- d. Espectro infrarrojo anormal de las proteínas plasmáticas
- e. Aumento de la fragilidad eritrocitaria.

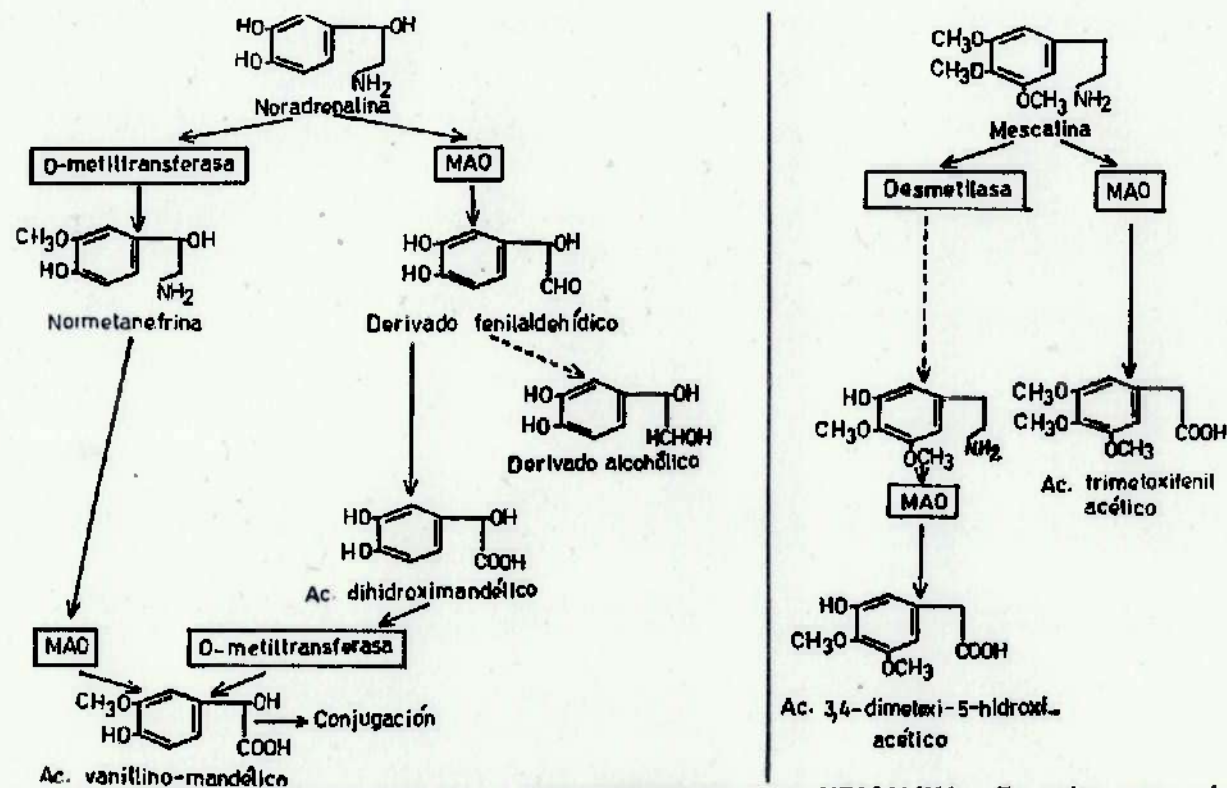


Fig. 11.—CAMINOS METABÓLICOS DE LA NORADRENALINA Y LA MESCALINA.—En ambos casos existen varios caminos de degradación metabólica, en la mayoría de los cuales el metabolito final es un ácido producido por deaminación y oxidación de la cadena lateral.

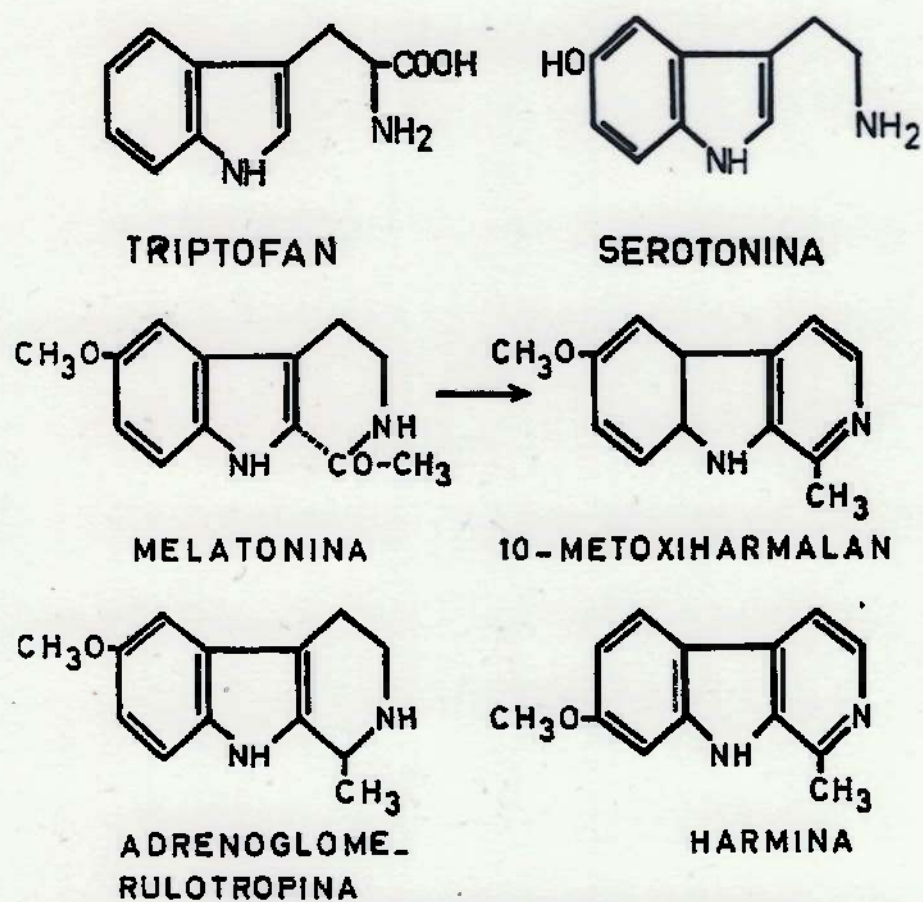


Fig. 13.—SEMEJANZA ESTRUCTURAL ENTRE LA HARMINA Y LAS HORMONAS PINEALES.—Camino metabólico de biosíntesis de la melatonina y la adrenoglomerulotropina, a partir del triptofán.

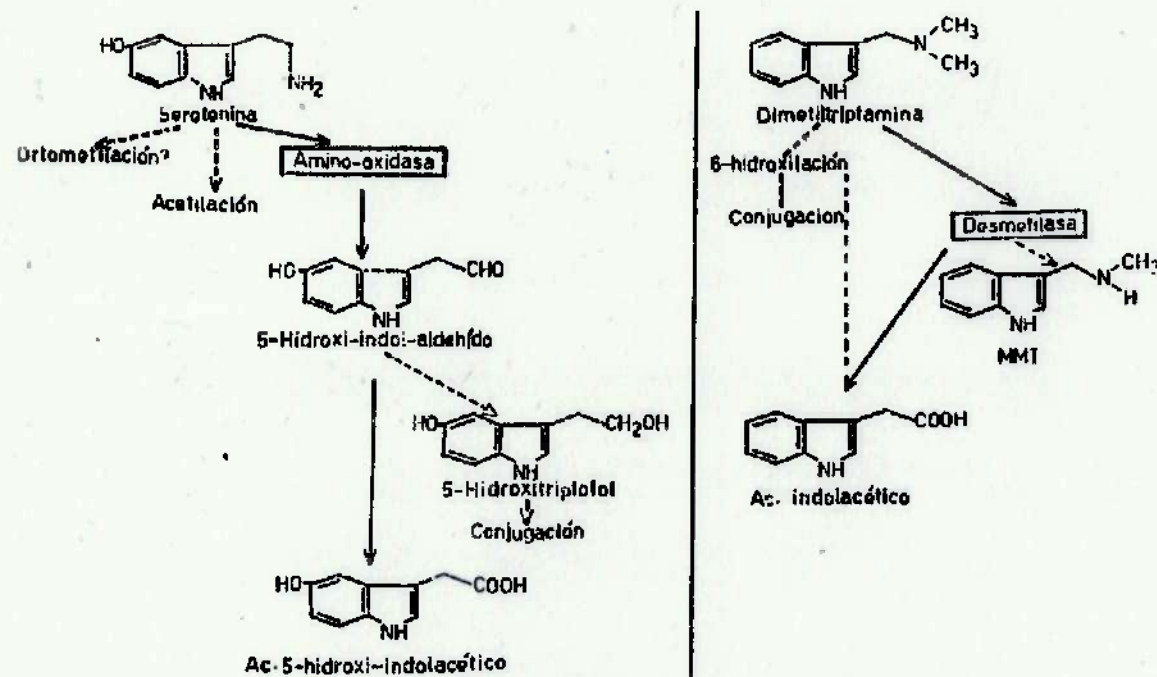


Fig. 14.—CAMINOS METABOLICOS DE LA SEROTONINA Y LA DIMETILTRIPTAMINA.—Las dos sustancias siguen caminos de degradación metabólica semejantes y los metabolitos finales, en la mayoría de los casos son derivados del ácido indolacético.

ESPECTRO DE EFECTOS PSÍQUICOS Y MOTORES DE DRUGAS PSICOTROPICAS

D R U G A S	DISTURBIOS PSÍQUICOS PRIMARIOS			DISTURBIOS DE LA PERSONALID.	ALTERACION SOMATOMOT.	
	Psicosensor. y perceptiv.	Intelec- tuales	Afectivos		Aumen.	Dismin.
Cafeína (Hábito)						
Nicotina "						
Cannabidiol (Adicción)						
Morfina "						
Cocaína "						
Atropina (Dosis tóxica)						
Escopolamina "						
Ajmalina, Ibogaina						
Grayanotoxinas						
Mescalina						
D M T, Psilocibina						
Harmina						
L S D						

Fig. 15.—Pueden observarse diferencias cuantitativas y cualitativas de efectos de varias drogas tomadas como representantes de los diferentes grupos de sustancias capaces de provocar trastornos psicotomiméticos o psiquedélicos.

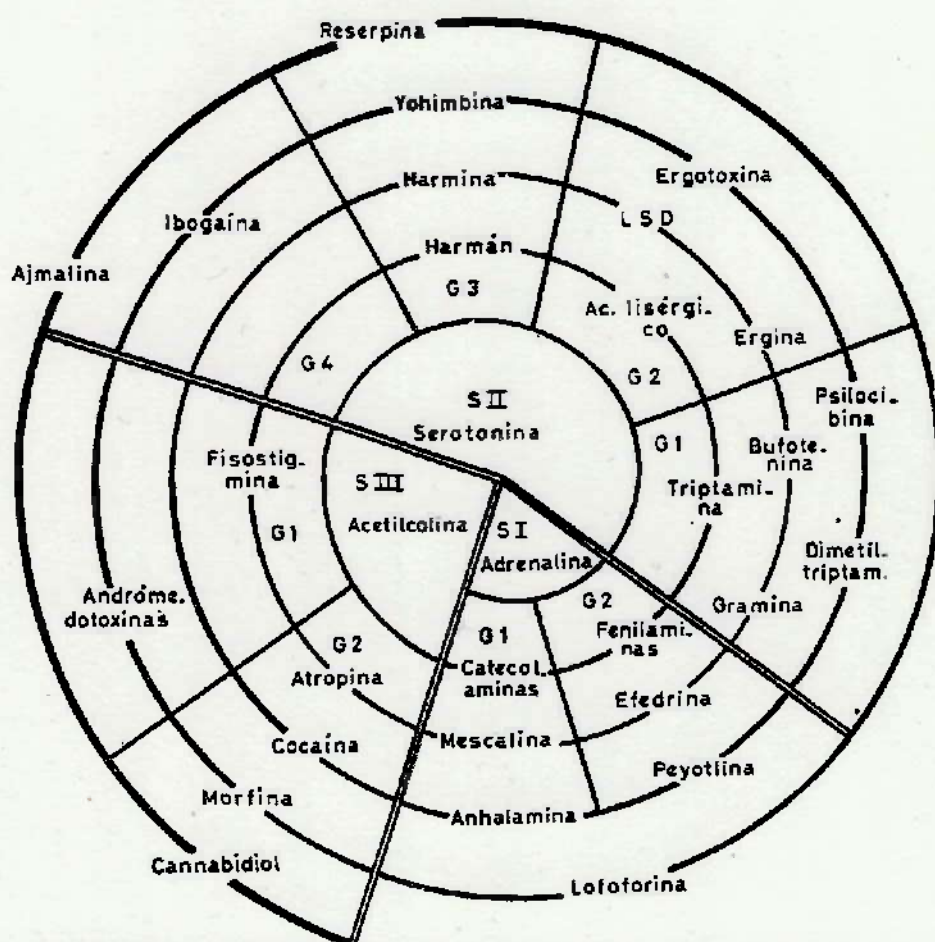


Fig. 16.—TABLA DE DISTRIBUCION QUIMICA DE LAS DROGAS PSICO-TOMIMETICAS.—La variedad de drogas que pueden provocar efectos psico-tomiméticos o psiquedélicos están químicamente relacionadas con la adrenalina, la acetilcolina y sobre todo con la serotonina pudiendo, por consiguiente, distribuirse en 3 series y en varios grupos y subgrupos.

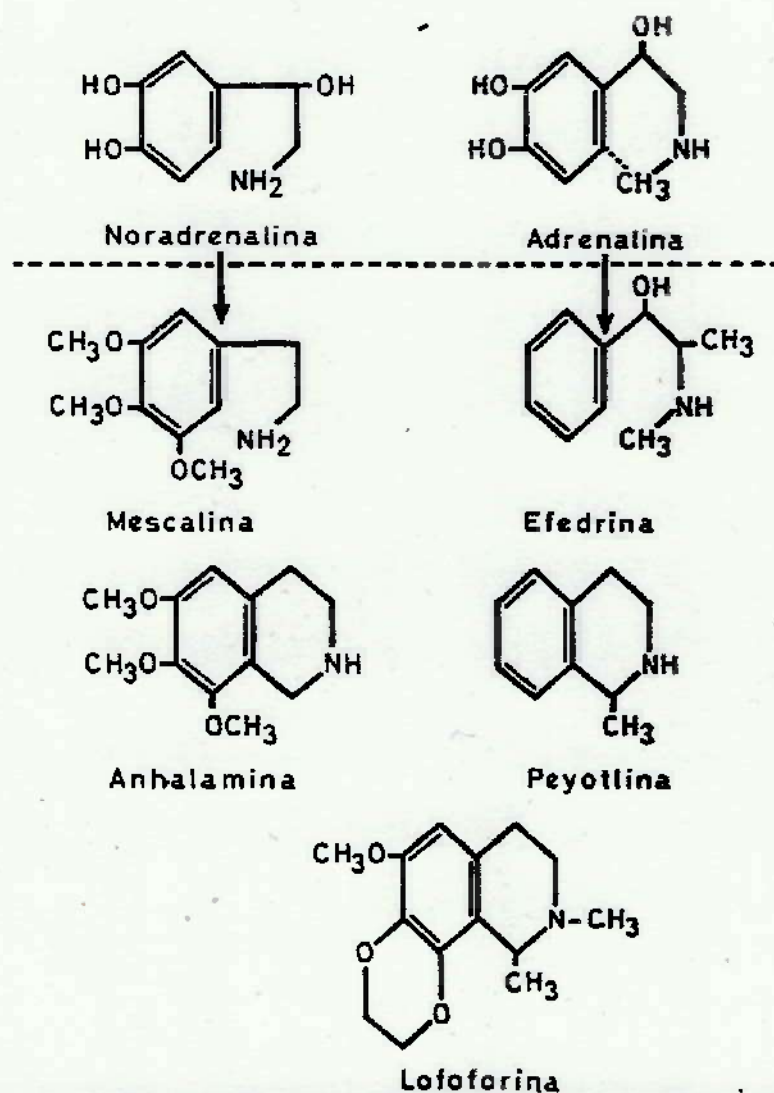


Fig. 17.—**DROGAS RELACIONADAS CON LOS MEDIADORES SIMPATI-COS.**—Algunas drogas están constituidas por un anillo fenílico y una cade-na lateral, mientras en otras la cadena lateral se cierra formando un hete-rocielo y otras tienen una estructura más compleja, tricíclica. El efecto psicotomimético depende de la estructura química; algunas drogas, como la mescalina, producen efectos intensos, mientras otras provocan efectos leves o están desprovistas de actividad psicotomimética.

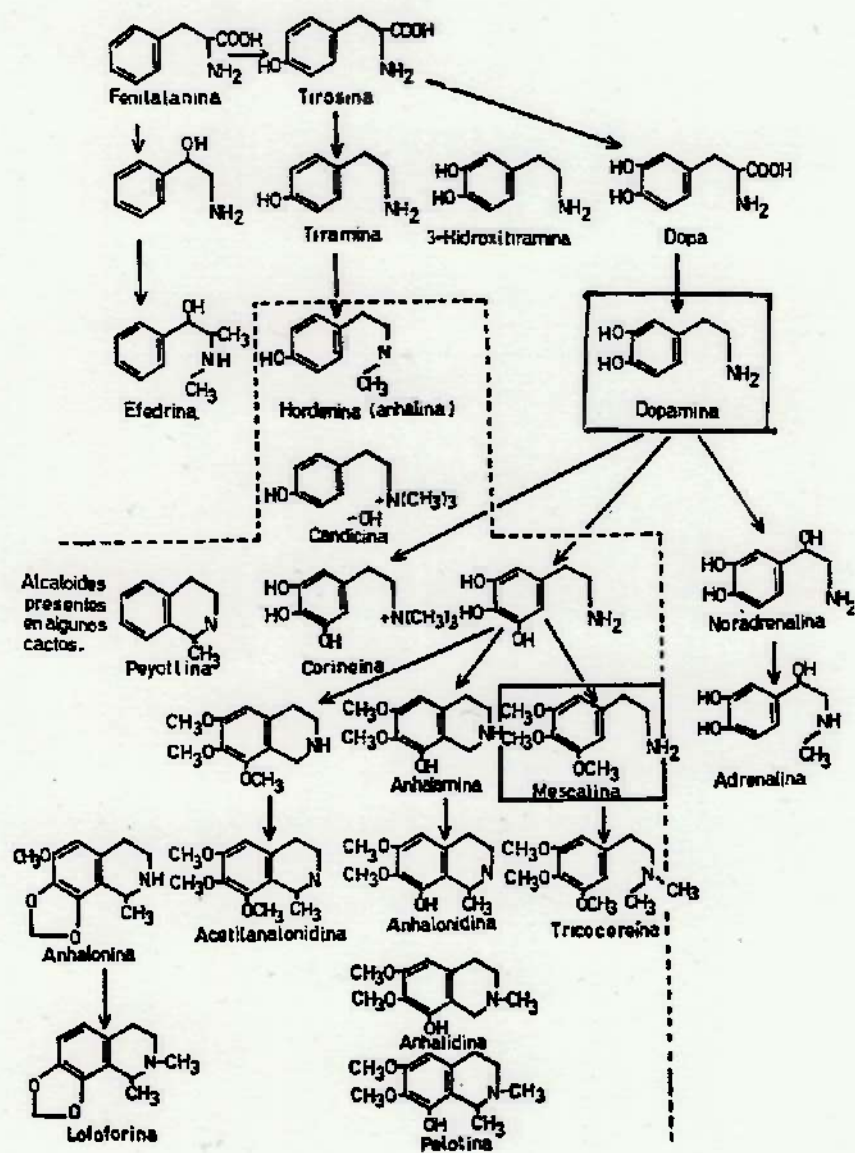


Fig. 18.—ALCALOIDES RELACIONADOS QUÍMICAMENTE CON LA MES-
CALINA.—A partir de la fenilalanina, la tirosina y la dopamina, varias

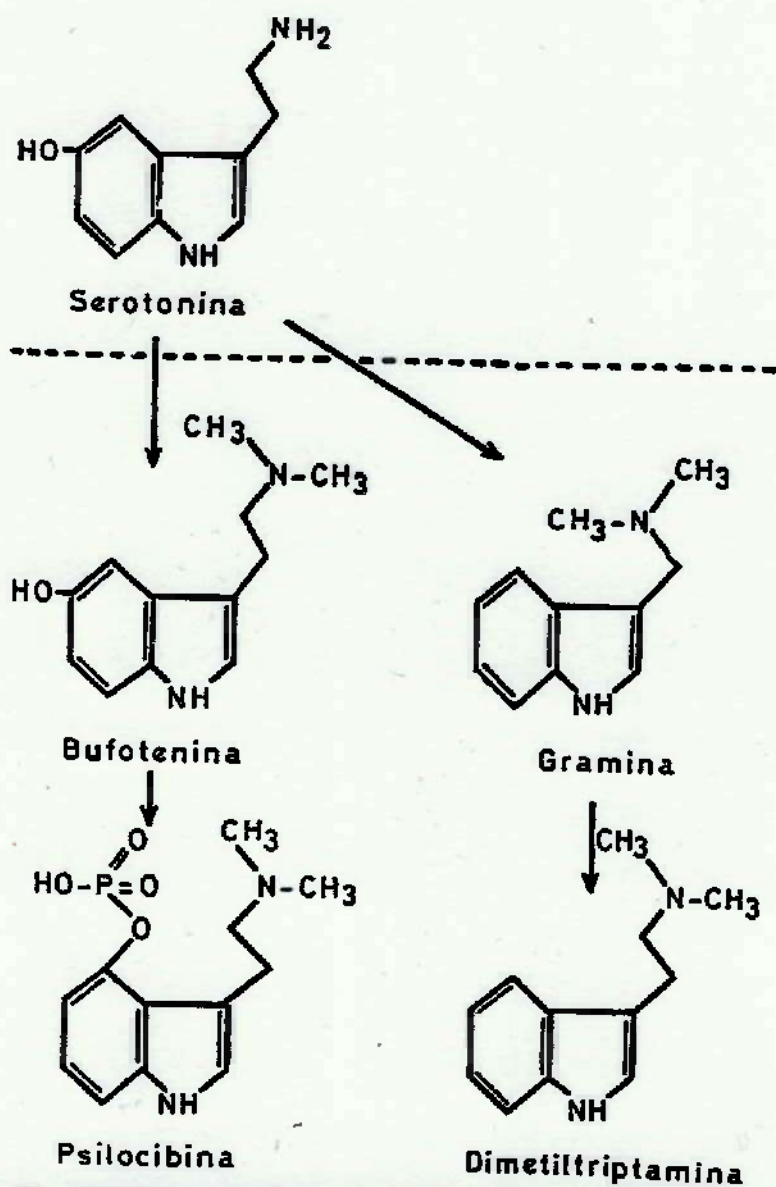


Fig. 20.—DROGAS RELACIONADAS CON LA SEROTONINA.—(Grupo I).
 Varias drogas psicotomiméticas, tanto de origen animal como de origen vegetal, están químicamente emparentadas con la serotonina y, posiblemente, influncian su metabolismo en el hombre. En este grupo estarían los derivados dicitlicos.

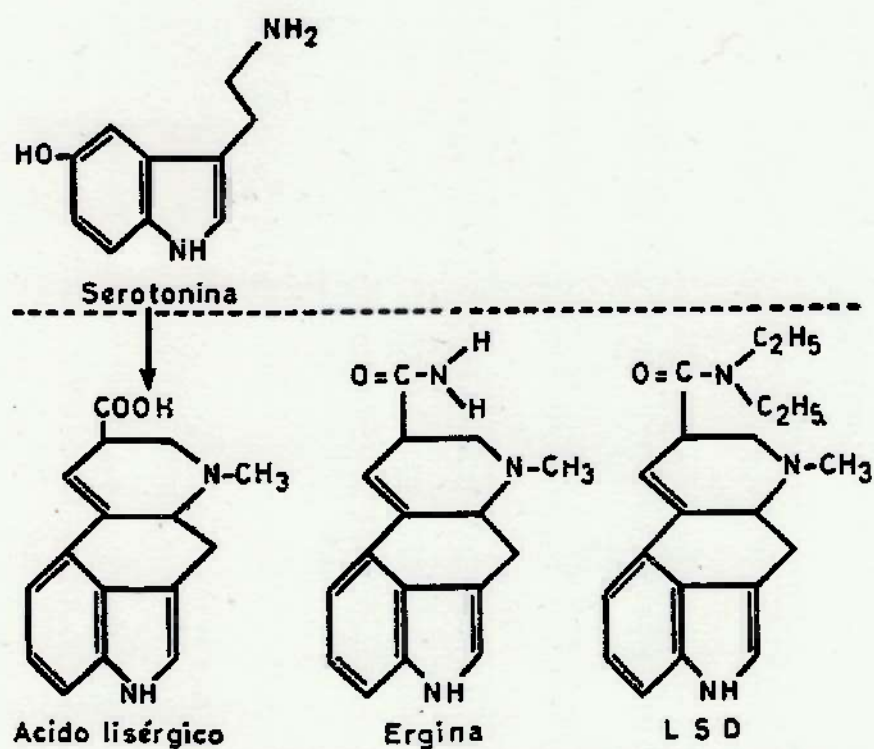


Fig. 21.—DROGAS RELACIONADAS CON LA SEROTONINA.—(Grupo 2).
 Se trata de un grupo de alcaloides de estructura más compleja, tetracíclica.
 Entre estas sustancias se encuentra la LSD que se obtiene en forma semi-
 sintética y es una de las más potentes drogas psicofarmacológicas.

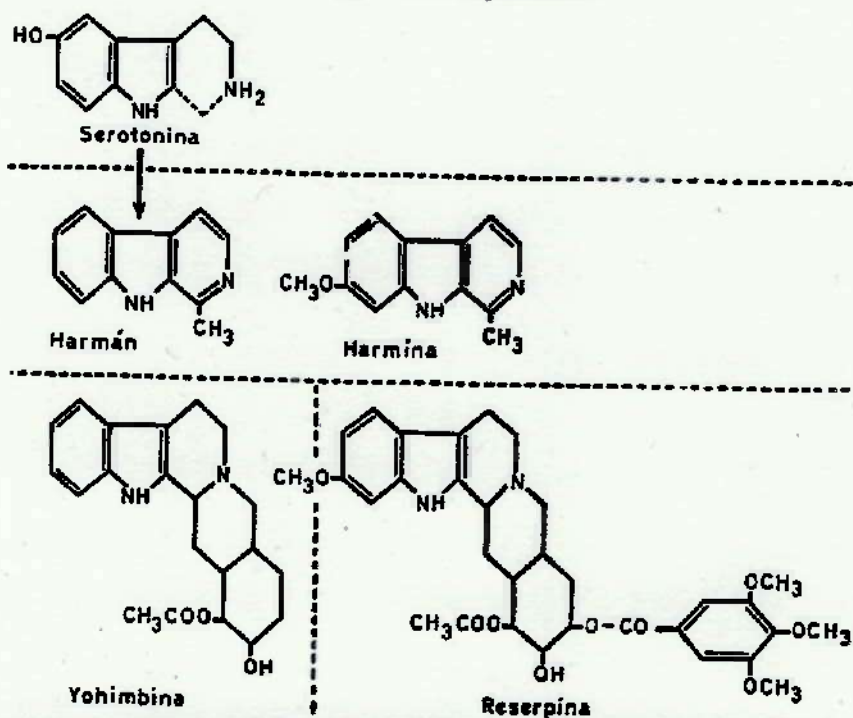


Fig. 22.—DROGAS RELACIONADAS CON LA SEROTONINA (Grupo 3).—
 En este grupo estarían, de una parte, derivados betacarbolínicos como la harmina y, de otra, compuestos más complejos en los cuales subsiste este mismo anillo pero formando parte de una molécula pentacíclica, como la yohimbina. En esta figura aparece también la reserpina, la cual tiene una parte de su molécula de estructura bastante semejante a la yohimbina. La reserpina tiene predominantemente efectos tranquilizadores.

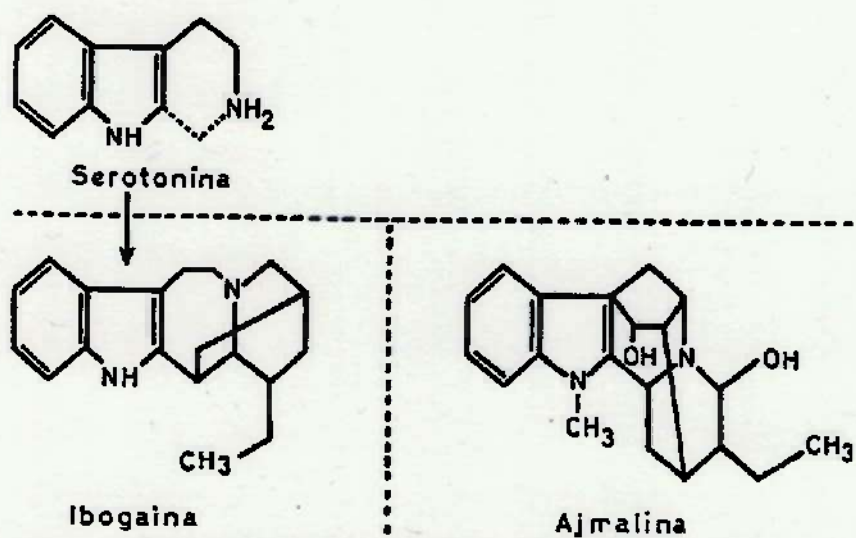


Fig. 23.—DROGAS RELACIONADAS CON LA SEROTONINA (Grupo 4).—
 En este grupo se ubicarían alcaloides de estructura aún más compleja, penta-
 cíclicos o hexacíclicos. Las plantas que contienen estos principios activos han
 sido utilizadas como psiquedélicas.

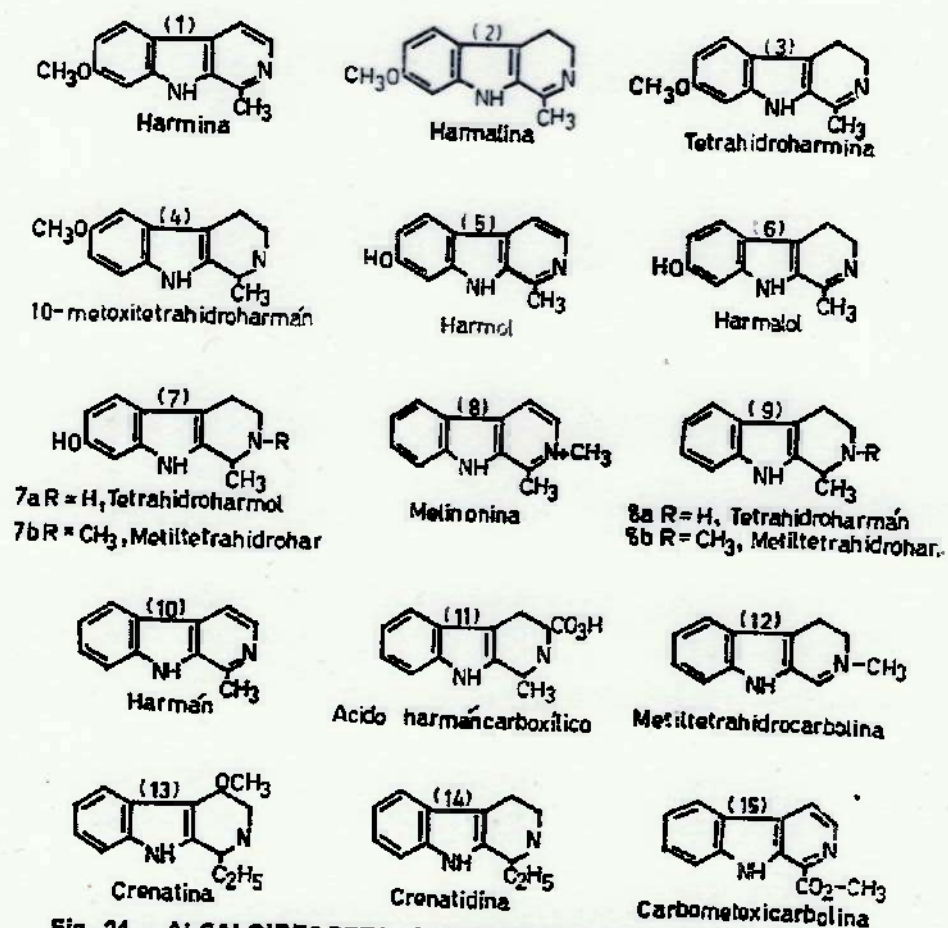


Fig. 24.—ALCALOIDES BETA-CARBOLINICOS.—La harmina es el alcaloi-
de más conocido pero la harmalina es más potente como psicotomimética. En
varias plantas existen muchos otros alcaloides pertenecientes a este grupo, de
los cuales unos son inactivos y otros poco potentes.

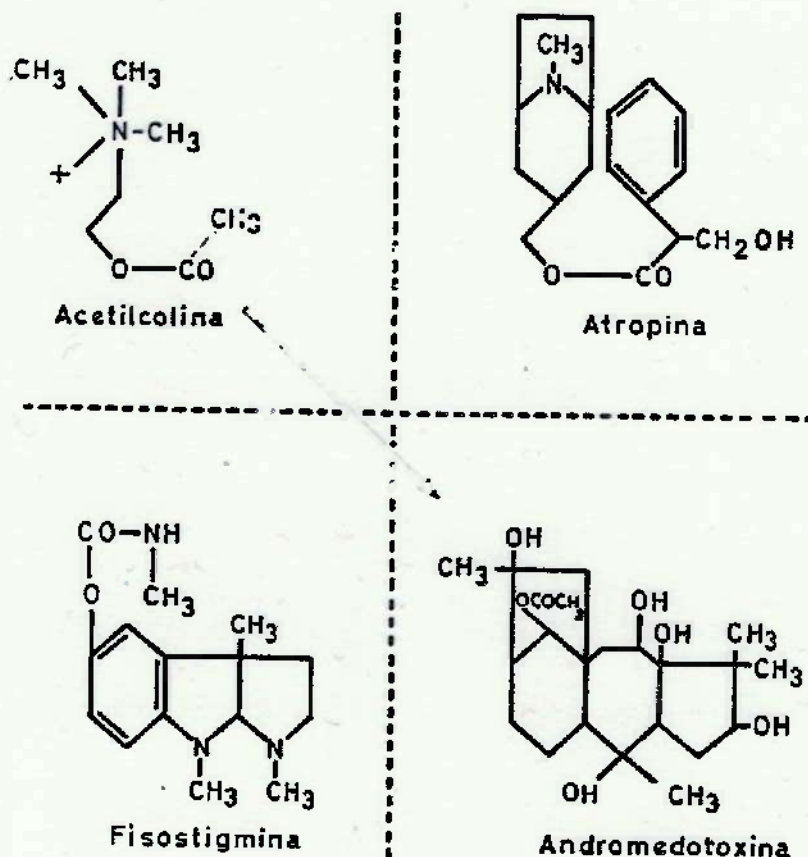


Fig. 25.—DROGAS RELACIONADAS CON LA ACETILCOLINA (Grupo 1).— Este grupo podría abarcar, de una parte, las drogas anticolinérgicas como la atropina y la escopolamina, que a dosis altas provocan intenso efectos psicotomiméticos y, de otra, sustancias anticolinesterásicas, particularmente, la andromedotoxina.

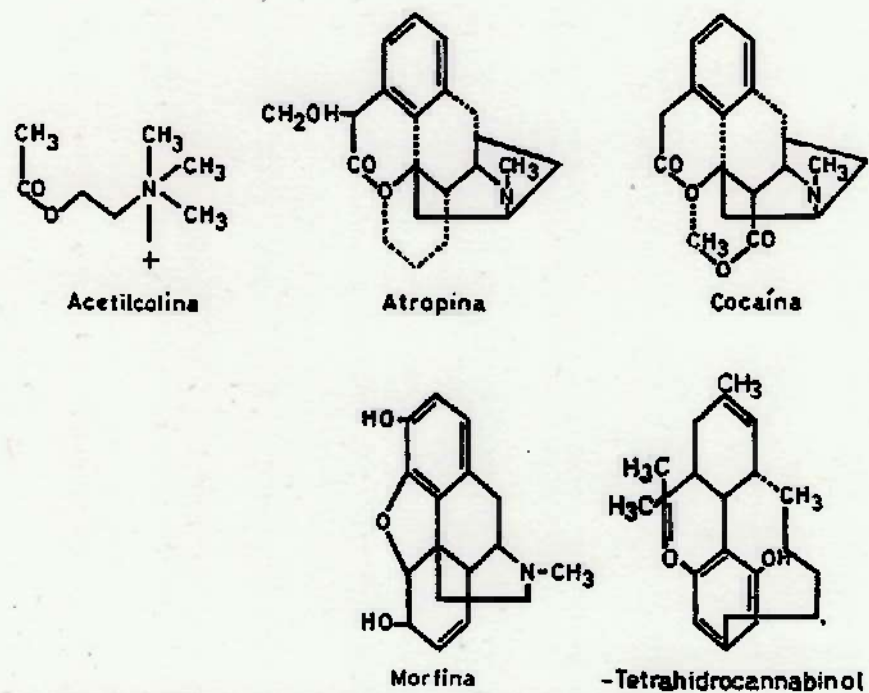


Fig. 26.—DROGAS RELACIONADAS CON LA ACETILCOLINA (Grupo 2).—
 En este grupo estarían drogas habituales y adictivas, cuya estructura química recuerda la de la atropina. A dosis altas producen también efectos psicotomiméticos.

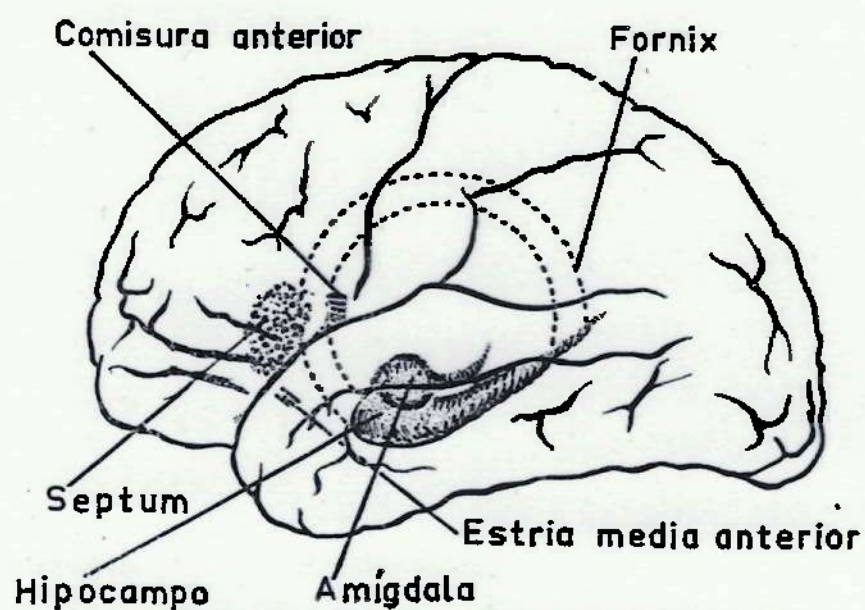


Fig. 27.—ESQUEMA DEL CEREBRO.—Puede verse en proyección parte del sistema límbico, particularmente, la amígdala y el septum, estructuras que contienen núcleos íntimamente relacionados con la actividad afectiva.

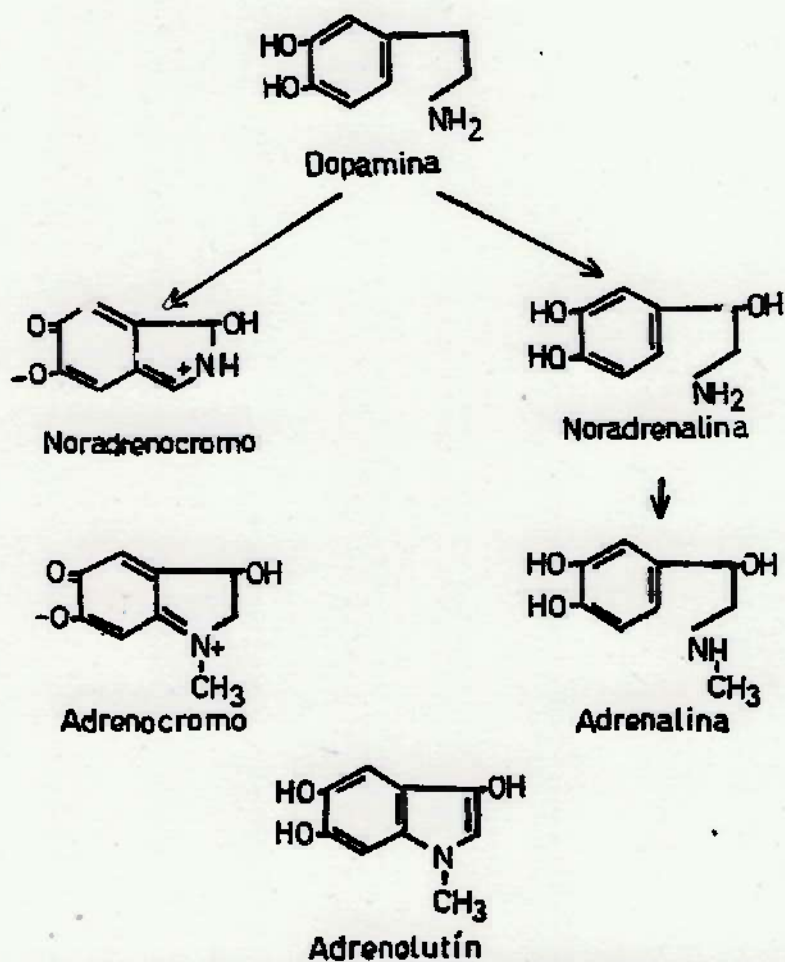


Fig. 31.—POSIBLE BIOSINTESIS DEL ADRENOCROMO.—Se ha sugerido que un error químico podría alterar el camino metabólico de la dopamina con producción de catecolaminas anormales como el adrenocromo.

MALPIGHIACEAS

AYAHUASCA, NATEM, YAGE.- *Banisteriopsis* (antes *Lanisteria*) *caapi*
Tetrapteryx methystica
Mascagnia psilophylla var. *antifebrilis*
Lophantera lactescens

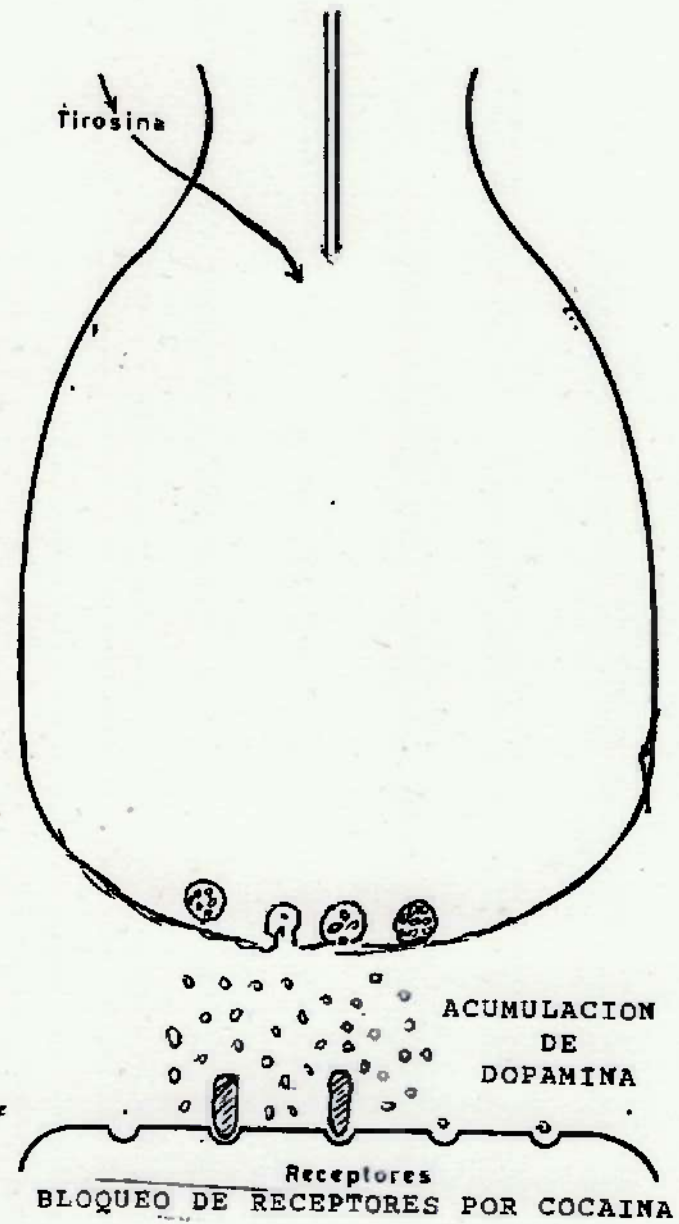
CABI paraensis

ERYTHROXYLIACEAS

Coca, hayo, ipadú: *Erythroxylon coca*

SOLANACEAS

GUANTUG, floripondio.- *Brugmansia sanguinea*
 BURUNDANGA, FLORIPONDIO.- *Brugmansia* sp.
 TOLOACHE, CHAMICO.- *Datura tatula*
 TABACO.- *Nicotiana tabacum*



PLANTAS PSICOACTIVAS DE AMERICA

CACTOS

PEYOTE o MESCAL.- Lophophora Williamsii sin. Anhalonium lewinii

KIKULL.- *Mammillari micromeris* y *M. fissurata*

OTROS CACTOS:

Gimnocalycium gibbosum

Lemaireocereus webery

Ariocarpus sps.

Astrophytum sps.

Dolichothele sps.

Aztekium sps.

Obregonia sps.

Pelecypora sps.

Solisia sps.

AGUACOLLA o SAN PEDRO.- *Trichocereus Pachanoi*
Trichocereus candidans
Trichocereus spachianus

LEGUMINOSAS

EPENA, YOPO O PARICA.-COHOBA, VILCA o WILLCA.- *Anadenanthera*
(anteriormente: *Piptadenia*) *peregrina*

CEBIL.- *Anadenanthera colubrina* var. *cebil*

OTRAS LEGUMINOSAS:

Mimosa hostilis

Dyctioloma incandescens

Prestonia amazonica

MIRISTICACEAS

EPENA, PARICA, YAKEE.-

Virola calophylla

Virola callophyloidea

Virola elongata

Virola cuspidata

Virola punctata

Virola rufula

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) ABRAMSON, H.A. (Edit.): Neuropharmacology. Transactions of the First Conference. Josiah Macy Foundation. 210 pp. New York, 1954.
- 2) ____: Largactil 4560 R.P. Bibliographie. Specia, 182 pp. Paris, 1955.
- 3) VARIOS AUTORES: The pharmacology of psychotomimetic and psychotherapeutic drugs. Ann. N.Y. Acad. Sci. 66: 648, 1957.
- 4) WOODSON Jr., R.E., YOUNGKEN, H.W., SCHLITTLER, E., and SCHNEIDER, J.A.: Rauwolfia: Botany, Pharmacognosy, Chemistry & Pharmacology. Little, Brown & Co., 149 pp. Boston, 1957.
- 5) ECCLES, C.J.: The physiology of nerve cells. The Johns Hopkins Press., 270 pp. Baltimore, Md., 1957.
- 6) GARATTINI, S., and GHETTI, V. (Edit.): Psychotropic drugs. Proceedings of the International Symposium on psychotropic drugs. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1957.
- 7) NACHMANSOHN, D. (Edit.): Chemical and molecular basis of nerve activity. Academic Press Inc. 235 pp., New York, 1959.
- 8) COLE, J.O., and GERARD, R.W. (Edit.): Psychopharmacology. Problems in evaluation. National Academy of Sciences. 662 pp. Washington, D.C., 1959.
- 9) WORTIS, J. (Edit.): Recent advances in biological psychiatry. Grune and Stratton. New York, 1960.
- 10) VARIOS AUTORES: Pavlovian conference on higher nervous activity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92: 1085, 1961.
- 11) VARIOS AUTORES: Psychopharmacology Abstracts. Vol. I, No. 1, 1961.
- 12) VARIOS AUTORES: Psychopharmacology Service Center Bulletin. Vol. I, 1961.
- 13) FURNES, F.N., WHITE, E.D., and EASTERLIN, M. (Edit.): Some biological aspects of schizophrenic behaviour. Ann. N.Y. Acad. Sci. 96: 490, 1962.
- 14) STEIMBERG, H., REUCK, A.V., and KNIGHT, J. (Edit.): Animal behaviour and drug action. J. & A. Churchill Ltd., 491 pp., London, 1964.

- 15) WEBER, E.: Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatric. Schweiz. med. Wschr. 83: 968, 1954.
- 15) a. ____: The Rauwolfia story. Ciba Pharmaceutical Products Inc., Summit, N.J., 63 pp., 1954.
- 16) CHOPRA, R.N., GUPTA, J.C., BOSE, B.C., and CHOPRA, I.C.: Hypnotic effect of Rauwolfia serpentina: The principle underlying this action, its probable nature, Indian J. M. Res. 31: 71, 1943.
- 17) HAMON, J., PARAIRE, J., VELLUZ, J.: Remarques sur l'action du 4560 R.P. sur l'agitation maniaque. Ann. méd. Psychol. (France) 110 (1): 331, 1952.
- 17) a. BERGER, F.M.: The pharmacological properties of Miltown, a new interneuronal blocking agent. J. Pharm. Exp. Ther. 112: 413, 1954.
- 17) b. SELLING, L.S.: A clinical study of a new tranquilizing drug. J.A.M.A. 157 (18): 1594, 1955.
- 17) c. BORRUS, J.C.: Study of effect of Miltown on psychiatric states. J.A.M.A. 157 (18): 1596, 1955.
- 17) d. HOFMANN, A.: Lysergic acid diethylamide and related compounds. Relationship between spatial arrangement and mental effects, in Rinkel, M., and Denber, H.C.B. Edit.: Chemical concepts of psychosis, Ivan Oblesky Inc., New York, 1958.
- 18) SCHULTES, R.E.: Peyote and plants used in the peyote ceremony. Harvard Univ. Mus. Leaflet. 4: 129, 1937.
- 19) WASSER, H.S.: Anthropological survey of the use of South American snuffs. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 233 pp., Washington, 1967.
- 20) SCHULTES, R.E.: The botanical origins of South American snuffs. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 291 pp., Washington, 1967.
- 21) ALTSCHUL, R.: Vilca and its use. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 307 pp., Washington, 1967.
- 22) NARANJO, P.: Etnofarmacología de las plantas psicotrópicas de América. Terapia 1: 5-62, 1969.
- 23) SCHULTES, R.E.: Hallucinogens of plant origin. Science 163: 245, 1969.
- 24) BELLONI, L.: The mandrake. En: Psychotropic drugs. Proceedings of the International Symposium of Psychotropic drugs. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1957.

- 25) BELLONI, L.: From hellebore to reserpine. Arch. Psicol. Neurol. Psichiat., 17 (Suppl.): 3, 1956.
- 26) MAJOR, R.H.: Storia della Medicina, Sandoni Edit., 2 Vol., Florencia, 1959.
- 27) GUNN, J.A.: The harmine group of alkaloids. En: Hefter, B.: Handbuck der Experimentelle Pharmakologie. Julius Springer, Vol. 5, Berlin, 1937.
- 28) GRANIER-DOYEUX, M.: Compendio de Farmacología. Ediciones de la Biblioteca, Impta. Universitaria, Tomo I, Caracas, 1965.
- 29) LORICHIUS, R.: Psychopharmakon, boc est: medicina animae. En: Compendio de Psicofarmacoterapia por Walter Pöldinger. 24 pp., Francfort del Meno, 1548.
- 30) PÖLDINGER, W.: Compendio de Psicofarmacoterapia. Ed. F. Hoffmann-La Roche & Cia, Basilea, Suiza, 1968.
- 31) RAJOTTE, P.: Review of psychodysleptiques. I. Classification of psychodysleptiques. Canadian Med. Ass. J., 91: 293-300, 1964.
- 32) JACOBSEN, E.: The classification of psychotropic drugs. J. Neuropsychiatry, 4: 241-246, 1963.
- 33) DELAY, J.: Psychopharmacologie-Symposium II. Internat. Kongress f. Psychiatrie, Zurich, 1957.
- 34) DELAY, J., DENIKER, P.: Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les Nouveaux Médicaments psychotropes. Masson, Paris, 1961.
- 35) KURTZ, P.L.: The current status of the tranquilizing drugs. Canad. M.A.J. 78: 209, 1959.
- 36) HOLLISTER, L.E. : The present status of tranquilizing drugs. California Medicine 89: 1, 1958.
- 37) GREBE, R.M.: Handbook of toxicology. Vol. IV: Tranquillizers, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1959.
- 38) WEATHERALL, M.: Tranquilizers. Brit. Med. J., 5287: 1219, 1962.
- 39) LEWIN, L.: Phantastica, narcotic and stimulating drugs. (Traducción de la edición alemana de 1924). Routledge & Kegan Paul, London, 1931.
- 40) GERARD, R.W.: En: Neuropharmacology. Transaction of the Second Conference. Josiah Macy Foundation. New York, 1956.

- 41) OSMOND, H.: A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. Ann. N.Y. Acad. Sci. 66: 418, 1957.
- 42) EFRON, D.H., HOLMSTEDT, B., and KLINE, N.S. (Edit.): Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. U.S. Government Printing Office, 468 pp., Washington, D.C., 1967.
- 43) NARANJO, P.: Etnobotánica de la ayahuasca (Banisteriopsis sps.): religión y medicina. Ciencia y Naturaleza, 10 (2): 3, 1969.
- 44) WASSON, V.P., and WASSON, R.G.: Mushrooms, Russia and history. Pantheon Books, New York, 1957.
- 45) GIARMAN, N.J., and FREEDMAN, D.X. : Biochemical aspects of the actions of psychotomimetic drugs. Pharmacol. Rev. 17: 1, 1965.
- 46) SHERWOOD, J.N., STOLAROFF, M.J., and HARMAN, W.W.: The psychedelic experience. A new concept in psychotherapy. J. of Neuropsychiatry, 4: 69-80, 1962.
- 47) DEL POZO, B.C.: Empiricism and magic in aztec pharmacology. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 59 pp., Washington, 1967.
- 48) WEIL, A.T.: Nutmeg as a psychoactive drug. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 188 pp., Washington, 1967.
- 49) SHULGIN, A.T., SARGENT, T., and NARANJO, C.: The chemistry and psychopharmacology of nutmeg and of several related phenylisopropylamines. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 202, pp., Washington, 1967.
- 50) HOLMES, L.D.: The function of Kava in modern samoan culture. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 107 pp., Washington, 1967.
- 51) PFEIFFER, C.C.: Effect of kava in normal subjects and patients. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 155 pp., Washington, 1967.
- 52) FREEDMAN, D.X.: Perspectives on the use and abuse of psychedelic drugs. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 77 pp., Washington, 1967.

- 53) HOFFER, A., and OSMOND, H.: The hallucinogens. Academic Press, 626 pp., New York, N.Y., 1967.
- 54) CERLETTI, A.: The hallucinogenic drugs. Pharmaceutical Journal, Winter Issue: 25-28, 1963.
- 55) LAVERNE, A.A. (Edit.): Compendium of neuropsychopharmacology. Psychotomimetic drugs. J. of Neuropsychiatry, 4: 63-67, 1962.
- 56) RYNEARSON, R.R., WILSON Jr., M.R., BICKFORD, R.G.: Psilocybin-induced changes in psychologic function, electroencephalogram, and light-evoked potentials in human subjects. Mayo Clin. Proc. 43: 191, 1968.
- 57) WEIL, A.T., ZINBERG, N.E., and NELSEN, J.M.: Clinical and psychological effects of marihuana in man. Science 162: 1234, 1968.
- 58) LIN, R.C., and NGAI, S.H.: Lysergic acid diethylamide: role in conversion of plasma tryptophan to brain serotonin (5-hydroxytryptamine). Science 166: 237, 1969.
- 59) CAMBRON, D.C.: Youth and drugs. A world view. J.A.M.A. 206: 1267, 1968.
- 60) NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH: Drug dependence, youth in rebellion: an historical perspective. U.S. Government Printing Office, 35 pp., Washington, D.C., 1969.
- 61) SNYDER, S.H., and GOLS, : 2,5 dimethoxy-4-methyl-amphetamine (STP): A new hallucinogenic drug. Science 158: 669, 1967.
- 62) MAYER-GROSS, W.: Experimental psychosis, Brit. M.J., 2: 317, 1951.
- 63) DELAY, J.: and BENDA, P.: L'expérience lysergique. A propos de 75 observations clinique, Encéphale 47: 169, 209, 309-344, 1958.
- 64) JACOBSEN, E.: The clinical pharmacology of the hallucinogens. Clin. Pharmacol. & Therap. 4: 480, 1963.
- 65) CHOLDEN, L. (Edit.): Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry. Grune & Stratton, 85 pp., New York, N.Y., 1956.
- 66) UYENO, E.T.: Effects of mescaline and psilocybin on dominance behavior of the rat. Archv. Int. Pharmacodyn. et Therap. 166: 60-64, 1967.
- 67) SOLOMON, H., SNYDER, and REIVICH, M.: Regional localization of lysergic acid diethylamide in monkey brain. Nature 209: 1093, 1966.

- 68) SCHWEIGERDT, A.K., and STEWART, H.: An electrographic study of d-lysergic acid diethylamide and nine congeners. *J. Pharmacol. & Exper. Ther.* 151: 353, 1966.
- 69) ROTHLIN, E.: Pharmacology of lysergic acid diethylamide (LSD) and some of its related compounds. In: *Psychotropic drugs*. Garattini, G. & Ghetti, V. Edit. Elsevier Publishing Co., 606 pp., Amsterdam, 1957.
- 70) NARANJO, P.: Plantas psicotrópicas de América y Bioquímica de la mente. En: *Psiquiatría en la América Latina*. Rosselli, H. Edit. p. 162, Bogotá, 1970.
- 71) MARIANI RAMIREZ, C.: Temas de hipnosis. Edit. Andrés Bello, Santiago de Chile, 1965.
- 72) HOLLISTER, L.E., and SJOBERG, B.M.: Clinical syndromes and biochemical alterations following mescaline, lysergic acid diethylamide, psilocybin and a combination of the three psychotomimetic drugs. *Comprehensive Psychiatry* 5 (3): 170-178, 1964.
- 73) LEVIS, D.J., and MAHLMAN, B.: Suggestion and mescaline sulphate, *J. of Neuropsychiatry*, 5 (3): 197-200, 1964.
- 74) SJOBERG, B.M. Jr., and HOLLISTER, L.E.: The effects of psychotomimetic drugs on primary suggestibility. *Psychopharmacologia*, 8 (4): 251-262, 1965.
- 75) HOLLISTER, L.E., and HARTMAN, A.M.: Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception and biochemical measures. *Comprehensive Psychiatry* 3 (4): 235-241, 1962.
- 76) ALHADEFF, B.W.: Les effets psychotomimétiques du Délyside (LSD 25) et de l'indocybine (Psilocybine) dans l'exploration clinique de la personnalité. *Médecine et Hygiène*, 20: 392-393, 1962.
- 77) LANTER, R., WEIL, J., and ROTH, M.: Note a propos de l'utilisation diagnostique et thérapeutique des drogues hallucinogènes (mescaline-LSD 25). *Annales Médico-Psychologiques*, 210: 244-252, 1962.
- 78) HOLLISTER, L.E., DEGAN, R.O., SCHULTZ, S.D.: An experimental approach to facilitation of psychotherapy by psychotomimetic drugs. *J. Mental Science* 108: 99-100, 1962.
- 79) SMART, R.G. & collab.: Lysergic acid diethylamide (LSD) in the treatment of alcoholism. (Folleto propaganda libre), University of Toronto Press,

- 80) REICHEL-DOLMATOFF, G.: Notas sobre la dimensión cultural del yagé (Banisteriopsis caapi) entre los indios del Vaupés, Colombia. (Trabajo presentado en el V Congreso Latinoamericano de Psiquiatría, Bogotá, 1968).
- 81) JARMAN, R.C.: The most astounding experience of my life. A sermon published in Chapel Bells South Gate, California, 1961.
- 82) UNGER, S.M.: Mescaline, LSD, psilocybin, and personality change, a review. *Psychiatry* 26 (2): 111-125, 1963.
- 83) GUTTMAN, E., y MacCLAY, W.S.: Mescaline and depersonalization: therapeutic experiments. *J. Neurol. Psychopat.* 16: 193, 1936.
- 84) ACKNER, B.: Depersonalization. I. Aetiology and phenomenology. *J. ment. Sci.* 100: 838, 1954.
- 85) ACKNER, B.: Depersonalization. II. Clinical syndromes. *J. ment. Sci.* 101: 12, 1955.
- 86) SAVAGE, C.: The LSD psychosis as a transaction between the psychiatrist and patient. En: *Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry*. Cholden, L. Edit., Grune & Stratton, 35 p., New York, 1956.
- 87) SPRUCE, R.: Notas de un botánico sobre el Amazonas y los Andes. (Condensada por A.R. Wallace), Impta. Universidad Central, Quito, 422 pp., 1938.
- 88) NARANJO, P.: Drogas psicotomiméticas. *Arch. Criminol. Neuropsiquiat.* 6 (23): 358, 1958. *Este compuesto de la serie de la diétilamida de LSD*
- 89) WITT, P.N.: Die Wirkung von Substanzen auf den Netzbau der Spinne als biologischer Test. Springer, Berlin, 1956.
- 90) CHRISTIANSEN, A., BAUM, R., and WITT, P.N.: Changes in spinner webs brought about by mescaline, psilocybin and an increase in body weight. *J. Pharm. & Exper. Therp.* 136: 31-37, 1962.
- 91) CHESSICK, R.D., KRONHOLM, J., and MAIER, G.: Effect of lysergic acid diethylamide (LSD-25) and other drugs on tropical fish. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 137: 389-394, 1963.
- 92) ABRAMSON, H.A., and EVANS, L.T.: Lysergic acid diethylamide (LSD-25). II. Psychobiological effects on siamese fighting fish. *Science* 120: 990, 1954.

- 93) BARUK, H., LAUNAY, J., BERGES, J., PERLES, R., and CONTE, C.: Etude préliminaire de l'action due LSD 25 chez le animaux, catatonie expérimentale chez le pigeon. Ann. méd. psychol. 116: 127-134, 1958.
- 94) WOLBACH, A.B. Jr., ISBELL, H., and MINER, E.J.: Cross tolerance between mescaline and LSD-25 with a comparison of the mescaline and LSD reactions. Psychopharmacologia, 3: 1-14, 1962.
- 95) ABRAMSON, H.A., SKLAROFKY, A.B., and BARON, M.O.: Lysergic acid diethylamide (LSD-25) antagonists. II. Development of tolerance in man to LSD-25 by prior administration of MLD-41 (1-methyl-d-lysergic acid diethylamide). A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat. 79: 201-207, 1958.
- 96) BALESTRIERI, A.: Studies on cross tolerance with LSD-25, UML-491 and JB-336, Psychopharmacologia 1: 257-259, 1960.
- 97) ISBELL, H., WOLBACH, A.B., WIKLER, A., and MINER, E.J.: Cross tolerance between LSD and psilocybin, Psychopharmacologia 2: 147-159, 1961.
- 98) COHEN, S.: Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. J. Nerv. & Ment. Dis. 130: 30-40, 1960.
- 99) HOCH, P.H., CATTELL, J.P., and PENNES, H.H.: Effects of mescaline and lysergic diethylamide (d-LSD-25), Am. J. Psychiat. 108: 579-584, 1952.
- 100) JACKSON, H. DeS., RINKEL, M., and SOLOMON, H.C.: Mental changes experimentally produced by LSD, Psychiat. Quart. 26: 33-54, 1952.
- 101) STAHELIN, H., and TAESCHLER, M.: Beitrag zur Differenzierung der Fieberwirkung von Lipopolysaccharid - Pyrogen und D-lysergäurediethylamid (LSD). Helvet. Physiol. acta 17: 23-33, 1959.
- 102) HOFFMAN, R.A.: Effect of and interaction between tranquilizers, serotonin and lysergic acid diethylamide on body temperature of pigeons. Am. J. Physiol. 195: 751-758, 1958.
- 103) ELDER, J.T., and KENT SHELLENBERGER, M.: Antagonism of lysergic acid diethylamide (LSD); induced hyperthermia. J. Pharm. & Exper. Therp. 136: 293, 1962.
- 104) PARKER, J.M., and HILDEBRAND, N.: Mescaline blocking effects of dibenamine. Federation Proceedings 21: 419, 1962.

- 105) CARLINI, E.A., SAMPAIO, M.R.P., SANTOS, M., and CARLINI, G.R.S.: Potentiation of histamine and inhibition of diamine oxidase by catatonic drugs. *Biochemical Pharm.* 14: 1657-1663, 1965.
- 106) EBLE, J.N., and RUDZIK, A.: The effects of harmine and tranlylcypromine on the pressor responses to biogenic amines in the reserpine-pretreated dog. *Life Sciences* 5: 1125-1131, 1966.
- 107) SOOLLEY, D.W., and CAMPBELL, N.K.: Serotonin-like and antiserotonin properties of psilocybin and psilocin. *Science* 136: 777-778, 1962.
- 108) GREENBERG, R., and SABELLI, H.C.: Drug effects on epinephrine release from rat adrenal medulla homogenates and granule preparations. *Proc.Soc. Exper. Biol. & Med.* 116: 705-712, 1964.
- 109) HOCH, P.: Studies in routes of administration and counteracting drugs. En: *Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry*. Cholden, L. Edit., Grune & Stratton, 8 p., New York, 1956.
- 110) NARANJO, P.: Datos aún no publicados.
- 111) SZARA, S.: The comparison of the psychotic effect of tryptamine derivatives with the effects of mescaline and LSD-25 in self-experiments. En: *Psychotropic drugs*. Garattini, S., Ghetti, V. Edit. Elsevier Publishing Co., 460 p., Amsterdam, 1957.
- 112) FABING, H.D., and HAWKINS, J.R.: Intravenous bufotenine injection in the human being. *Science* 123: 886, 1956.
- 113) HIDALGO, W.T.: Estudio comparativo psico-fisiológico de la mescalina, dietilamida del ácido ;D-lisérgico y psilocibina. *Act. Med. Venez.* 8:56-62, 1960.
- 114) BÖSZIMENYI, Z.: Psilocybin and diethyltryptamine, two tryptamine hallucinogens, in Rothlin, editor: *Neuropharmacology*, Elsevier Publishing Co., Vol. II, pp. 226-229, Amsterdam, 1957.
- 115) NARANJO, C.: Psychotropic properties of the harmala alkaloids. En: *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*. Public Health Service Publication No. 1645, 385 p., Washington, 1967.
- 116) ABOOD, L.G., OSTFELD, A.M., and BIEL, J.: A new group of psychotomimetic agents. *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.* 97: 483, 1958.

- 117) HOLMSTEDT, B., and LINDGREN, J.E.: Chemical constituents and pharmacology of South American snuffs. In: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 339 p. Washington, 1957.
- 118) BLOCK, W., BLOCK, K., and PATZIG, P.: Zur Physiologie des ^{14}C -radioaktiven Mescalins im Tierversuch. II Verteilung der Radioaktivität in den Organen in Abhängigkeit von der Zeit, Ztschr. physiol. Chem. 290: 230-236, 1952.
- 119) COCHIN, J., WOODS, L.A., and SEEVERS, M.H.: The absorption, distribution and urinary excretion of mescaline in the dog. J. Pharmacol. & Exper. Therap. 101: 205-209, 1951.
- 120) BOYD, E.S.: The metabolism of lysergic acid diethylamine. Arch. int. Pharmacodyn. 120: 292-311, 1959.
- 121) GESSNER, P.K., KHAIRALLAH, P.A., McISAAC, W.M., and PAGE, I.H.: The relationship between the metabolic fate and pharmacological actions of serotonin, bufotenine and psilocybin. J. Pharmacol. 130: 126-133, 1960.
- 122) ARNOLD, O.H., HOFMANN, G., and LEUPOLD-LÖWENTHAL, H.: Untersuchungen zum Schizophrenieproblem. IV. Mitteilung: Die Verteilung des C-14-radioaktiven Lysergsäurediethylamids im tierischen Organismus, Ztschr. Nervenheilk. Wien, 15: 15-17, 1958.
- 123) AXELROD, J., BRADY, R.O., WITKOP, B., and EVARTS, E.V.: The distribution and metabolism of lysergic acid diethylamide. Nature 178: 143-144, 1956.
- 124) STOLL, A., ROTHLIN, E., RUTSCHMANN, J., and SCHALK, W.R.: Distribution and fate of ^{14}C -labeled lysergic acid diethylamide (LSD-25) in the animal body. Experientia 11: 396-397, 1955.
- 125) AXELROD, J., BRADY, R.O., WITKOP, B., and EVARTS, E.V.: The distribution and metabolism of lysergic acid diethylamide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 66: 435-444, 1957.
- 126) FISCHER, R.: Pharmacology and metabolism of mescaline. Rev. Canad. Biol. 17: 389-409, 1958.
- 127) RICHTER, D.: Elimination of amines in man. Biochem. J. 32: 8763-1769, 1938.

- 128) SALOMON, K., GABRIO, B.W., and THEBLE, T.: A study of mescaline in human subjects, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 95: 455-459, 1949.
- 129) FRIEDHOFF, A.J., and GOLDSTEIN, M.: New developments in metabolism of mescaline and related amines. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 96: 5-12, 1962.
- 130) SLOTTA, K.H., and MULLER, J.: On the catabolism of mescaline and mescaline-like substances in the organism. *Hoppe-Seyl. Z.* 238: 14-22, 1936.
- 131) NEFF, N., ROSSI, G.V., CHASE, G.D., and RABINOWITZ, J.L.: Distribution and metabolism of mescaline-C¹⁴ in the cat brain. *J. Pharmacol.* 144: 1-7, 1964.
- 132) GORDON, M.: Psychopharmacological agents. In: *Medicinal Chemistry*, ed. by A. Burger, 397-418 pp. Inter Science Publ., Inc., New York, 1960.
- 133) SZARA, S.: Enzymatic formation of a phenolic metabolite from lysergic acid diethylamide by rat liver microsomes. *Life Sci.* 1: 662-670, 1963.
- 134) SPECTOR, E.: Identification of 3,4,5,-trimethoxyphenyl acetic acid as the major metabolite of mescaline in the dog. *Nature* 189: 751-752, 1961.
- 135) STEENSHOLT, G.: On an amine oxidase in rabbit's liver. *Acta physiol. scandinav.* 14: 356-362, 1947.
- 136) McISAAC, W.M.: Formation of 1-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-carboline under physiological conditions. *Biochim. biophys. Acta* 52: 607-608, 1961.
- 137) FARRELL, G.: Adrenoglomerulotropin. *Circulation* 21: 1009-1015, 1960.
- 138) HORITA, A., and WEBER, L.J.: Dephosphorylation of psilocybin to psilocin by alkaline phosphatase, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 106: 32-34, 1962.
- 139) AHLBORG, U., HOLMSTEDT, B., and LINDGREN, J.E.: Fate and metabolism of some hallucinogenic indolealkylamines. *Advances in Pharmacol.* 6 (Part B): 213, 1968.
- 140) KALBERER, F., KREIS, W., and RUTSCHMANN, J.: The fate of psilocin in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 11: 261-269, 1962.
- 141) SZARA, S.: The comparison of psychotic effect of tryptamine derivatives with the effects of mescaline and LSD-25 in self-experiments, in Garattini and Ghetti, editors: *Psychotropic drugs*, Amsterdam, Elsevier Publishing Co., pp. 469-466, 1957.

- 142) LEVINE, J., and LUDWIG, A.M.: The LSD controversy. *Comprehensive Psychiatry* 5 (5): 314-321, 1964.
- 143) EISNER, B.G.: Notes on the use of drugs to facilitate group psychotherapy. *Psychiatric Quarterly* 38 (2): 310-328, 1964.
- 144) LANTER, R., WEIL, J., and ROTH, M.: Note a propos de l'utilisation diagnostique et thérapeutique des drogues hallucinogènes (mescaline-LSD 25). *Annales Médico-Psychologiques* 210 (2): 244-252, 1962.
- 145) ARNOLD, O.H., HIPT, St., and HOFF, H.: The role of psychotropic drugs in current psychiatric therapy. *Comprehensive Psychiatry* 3: 330-342, 1962.
- 146) GUBEL, I.: Hallucinogenic drugs and hypnosis in psychotherapy. *British. J. of Medical Hypnotism* 13 (1): 26-31, 1961.
- 147) JOST, F., and GEERTZ, U.W.: Modernos tratamientos en Psiquiatría con alucinógenos: Psicosis por LSD. *Folia Clínica Internacional (Barcelona)*, 11 (8): 440 y 443-445, 1961.
- 148) GOLDBERG, L.: Drug abuse in Sweden. *Bull. Narcotics* 20: 1-31 (Jan-March); 9-36 (April-June), 1968.
- 149) HOFFER, A.: D-lysergic acid diethylamide (LSD): review of its present status. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 6: 183-255, 1965.
- 150) SARETT, M., CHEEK, F., and OSMOND, H.: Reports of wives of alcoholics of effects of LSD-25 treatment of their husbands. *Arch. Gen. Psychiat.* 14: 171-178, 1966.
- 151) KURLAND, A.A., UNGER, S., SAVAGE, C., and PAHNKE, W.N.: Unpublished data.
- 152) BALL, T.R., and ARMSTRONG, J.J.: Use of LSD-25 (lysergic acid diethylamide) in the treatment of sexual perversions. *Canad. Psychiat. A.J.* 6: 231-236, 1961.
- 153) LOURIA, D.B.: Current concepts: Lysergic acid diethylamide. *New Eng. J. Med.* 278: 435-438, 1968.
- 154) SMART, R.G., and BATEMAN, K.: Unfavourable reactions to LSD: a review and analysis of the available case reports. *Canad. M.A.J.* 97: 1214-1221, 1967.
- 155) LEARY, T.: Introduction. In: *L.S.D. the consciousness expanding drug*, edited by D. Solomon, G.P. Putman's Sons, New York, p. 1, 1964.

- 156) COHEN, S., and DITMAN, K.S.: Prolonged adverse reactions to lysergic acid diethylamide. Arch. Gen. Psychiat. 8: 475-480, 1963.
- 157) LOURIA, D.B.: Medical complications of pleasure-giving drugs. Arch. Intern. Med. 123: 82, 1969.
- 158) AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION'S COMMITTEE ON ALCOHOLISM AND DRUG DEPENDENCE AND THE COUNCIL ON MENTAL HEALTH: Dependence on LSD and other hallucinogenic drugs. J.A.M.A. 202: 47-50, 1967.
- 159) DiGIACOMO, J.N.: Toxic effect of stramonium simulating LSD trip. J.A.M.A. 204: 173, 1968.
- 160) COHEN, M.M., MARINELLO, M.J., and BACK, N.: Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide. Science 155: 1417-1419, 1967.
- 161) IRWIN, S., and EGOZCUE, J.: Chromosomal abnormalities in leukocytes from LSD users. Science 157: 313-315, 1967.
- 162) COHEN, M.M., HIRSCHORN, K., and FROSCHE, W.A.: In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LSD-25. New Eng. J. Med. 277: 1043-1049, 1967.
- 163) AUERBACH, R., and RUGOWSKI, J.A.: Lysergic acid diethylamide: effect on embryos. Science 157: 1325, 1967.
- 164) ALEXANDER, G.J., MILES, B.E., GOLD, G.M., and ALEXANDER, R.B.: LSD: injection early in pregnancy produces abnormalities in offspring of rats. Science 157: 459, 1967.
- 165) ABBO, G., NORRIS, A., and ZELLWEGER, H.: Lysergic acid diethylamide (LSD-25) and chromosome breaks. Humangenetik 6: 253-258, 1968.
- 166) LOUGHMAN, W.D., SARGENT, T.W., and ISRAELSTAM, D.M.: Leukocytes of humans exposed to lysergic acid diethylamide: lack of chromosomal damage. Science 158: 508-510, 1967.
- 167) GEBER, W.F.: Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster. Science 158: 265-267, 1967.
- 168) AUERBACH, R., and RUGOWSKI, J.A.: Lysergic acid diethylamide; effect on embryos. Science 157: 1325-1326, 1967.
- 169) IDANPAAN-HEIKKILA, J.E., and SCHOOLAR, J.C.: LSD: autoradiographic study on the placental transfer and tissue distribution in mice. Science 164: 1295-1297, 1969.

- 170) MEYER, H.J.: Pharmacology of Kava. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 133 p., Washington, 1967.
- 171) TRUITT Jr., E.B.: The Pharmacology of myristicin and nutmeg. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 215 p., Washington, 1967.
- 172) WASSON, R.G.: Fly agaric and man. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 405 p., Washington, 1967.
- 173) WASER, P.G.: The pharmacology of Amanita muscaria. En: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 419 p., Washington, 1967.
- 174) WIELAND, T.: Poisonous principles of mushrooms of the genus Amanita. Science 159: 946-952, 1968.
- 175) MARDEROSIAN, A.: Current status of hallucinogens in the cactacea. Am. J. Pharmac. 138: 204, 1966.
- 176) ERSPARMER, V.: Occurrence of indolealkylamines in nature. En: 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Eichler, O., Farah, A., Edit. Springer-Verlag, p. 132, Heidelberg, 1966.
- 177) HEIM, R., HOFMANN, A.: Isolement de la psilocybine a partir du "Stropharia cubensis" earle et d'autres especes de champignons hallucinogenes mexicains appartenant au genre "Psilocybe". Compt. Séanc. Acad. Sci. 1247: 447-461, 1958.
- 178) HEIM, R., BRACK, A., KOBEL, H., HOFMANN, A., CAILLEUX, R.: Déterminisme de la formation des carpophores et des sclérotés dans la culture du "Psilocybe mexicana" Heim, agaric hallucinogene du mexique, et mise en évidence de la psilocybine et de la psilocine. Compt. Séanc. Acad. Sci. 1246: 1346-1351, 1958.
- 179) MARDEROSIAN, A.H., PINKLEY, H.V., and DOBBINS, M.F.: Native use and occurrence of N. N-dimethyltryptamine in the leaves of Banisteriopsis rusbyana. Am. J. Pharmacy 140(5): 137, 1968.
- 180) NARANJO, P., DE NARANJO, E., LASCANO, C.: Estudio de una especie psicotomimética: Ipomoea carnea. Arch. Crimin. Neuro-Psiqu. y Discipl. Conexas 14: 3, 1966.

- 181) HOFMANN, A.: Psychotomimetic substances. The Indian J. of Pharmacy 25 (8): 245, 1963.
- 182) DEULOFEU, V.: Chemical compounds isolated from Banisteriopsis and related species. In: Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. Public Health Service Publication No. 1645, 393 pp., Washington, 1967.
- 183) DOWNING, D.F.: Alkaloids from iboga plant. Quart. Rev. (Londres) 16: 133, 1962.
- 184) ABOOD, L.G.: Some new approaches to studying the mode of action of central nervous system poisons. J. med. Pharm. Chem. 4: 469-481, 1961.
- 185) GIARMAN, N.J., and PEPEU, G.: The influence of centrally acting cholinolytic drugs on brain acetylcholine levels. Brit. J. Pharmacol. 23: 123-130, 1964.
- 186) CHAVEZ, L., DE NARANJO, E. y NARANJO, P.: Estudio fitoquímico de una planta psicotomimética Pernettya parvifolia. Benth. Ciencia y Naturaleza 9: 16, 1967.
- 187) DEAN, E.S.: Self-induced stramonium intoxication. J.A. M.A. 185: 882, 1963.
- 188) GRINSPOON, L.: Marihuana. Scien. Am. 221 (6): 17, 1969.
- 189) OCHS, S., DOWELL, A.R., and RUSSELL, I.S.: Mescaline convulsive spikes triggered by direct cortical stimulation. Electroencephalography and Clin. Neurophysiol. 14: 472-484, 1962.
- 190) ASSAEL, M., BEN-DAVID, M., NISHKINSKY, Y., STEINER, J.B. and SULMAN, F.G.: The effect of mescaline on blood sugar, serotonin metabolism, electrical activity of the brain, light stimuli reaction and behavioural pattern in the wake rabbit. Arch. Int. Pharmacodyn. 146 (3): 537-548, 1963.
- 191) MONROE, R.R., HEATH, R.G.: Effects of lysergic acid and various derivatives on depth and cortical electrograms. J. Neuropsychiatry 3: 75-82, 1961.
- 192) MISON-CRIGHEL, N., LUCA, N., and CRIGHEL, E.: The effect of an epileptogenic focus, induced by topical application of mescaline, on glutamic acid, glutamine and GABA in the neocortex of the cat. J. Neurochemistry 11: 333-340, 1964.

- 193) LANG, W.J., and GERSHON, S.: The analeptic activity and EEG effects of some indole alkaloids. *Psychiat. Neurol.* Basel 146: 276-286, 1963.
- 194) ADEY, W.R., BELL, F.R., and DENNIS, B.J.: Effects of LSD-25, psilocybin, and psilocin on temporal lobe EEG patterns and learned behavior in the cat. *Neurology* 12: 591, 1962.
- 195) GOLDSTEIN, L., MURPHREE, H.B., SUGERMAN, A.A., PFEIFFER, C.C., and JENNEY, E.H.: Quantitative electroencephalographic analysis of naturally occurring (schizophrenic) and drug-induced psychotic states in human males. *Clin. Pharm. & Ther.* 4 (1): 10-21, 1963.
- 196) AKERT, K., y HUMMEL, P.: Anatomía y fisiología del sistema límbico. F. Hoffmann-La Roche & Cie S.A., 32 pp., Basilea, 1963.
- 197) STOLL, J., AJMONE-MARSAN, C., and JASPER, H.: Electrophysiological studies of subcortical connections of the anterior temporal region in the cat. *J. Neurophysiol.* 14: 305, 1951.
- 198) HERNANDEZ-PEON, R., and DONOSO, M.: Influence of attention and suggestion upon subcortical evoked electric activity in the human brain, in the First International Congress of Neurological Sciences, Bruxelles, 1957, Pergamon Press, Vol. 3, 385-396 pp., New York, 1959.
- 199) MacLEAN, P.D.: Contrasting functions of limbic and neocortical systems of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. *Amer. J. Med.* 25: 611, 1958.
- 200) GUERRERO-FIGUEROA, R., and HEATH, R.G.: Evoked responses and changes during attentive factors in man. *Arch. Neurol.* 10: 74-84, 1964.
- 201) GUERRERO-FIGUEROA, R., BARROS, A., and DE BALBIAN VERSTER, F.: Some inhibitory effects of attentive factors on experimental epilepsy. *Epilepsia* 4: 225-240, 1963.
- 202) GUERRERO-FIGUEROA, R., and HEATH, R.G.: Alterations of α interhippocampal impulses in man during natural sleep and distraction. *Perceptual & Motor skills*, 21: 591-594, 1965.

- 203) GUERRERO-FIGUEROA, R.: Comunicaciones personales, 1969.
- 204) BRADLEY, P.B., and ELKES, J.: Effects of amphetamine and d-lysergic acid diethylamide (LSD-25) on the electrical activity of the brain. *J. Physiol.* 120: 13P-14P, 1953.
- 205) BRADLEY, P.B., and HANCE, A.J.: The effect of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity of the brain in the cat. *Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol.* 9: 191-215, 1957.
- 206) DELAY, J., L'HERMITTE, F., VERDEAUX, G., and VERDEAUX, J.: Modifications de l'électrocorticogramme du lapin par la diéthylamide de l'acide d-lysergique (LSD 25). *Rev. Neurol.* 86: 81-88, 1952.
- 207) HEATH, R.G.: Biological and clinical aspects of the central nervous system. Schizophrenia: studies of pathogenesis. Symposium to commemorate the 50th Anniversary of the Pharmaceutical Department of SANDOZ LTD., 189-223 pp., Basle, 1967.
- 208) BOHMER DALY, Y.: Disruptive effects of scopolamina on fear conditioning and on instrumental escape learning. *J. Compar. & Physiol. Psychol.* 66 (3): 579-583, 1968.
- 209) HAMILTON, L.W., McCLEARY, R.A., and GROSSMAN, S.P.: Behavioral effects of cholinergic septal blockade in the cat. *J. Compar. & Physiol. Psychol.* 66 (3): 563-568, 1968.
- 210) GASTAUT, H., FERRER, S., and CASTELLIS, C.: Action de la diéthylamide de l'acide d-lysergique (LSD 25) sur les fonctions psychiques et de l'électroencéphalogramme. *Confinia Neurol.* 13: 102-120, 1953.
- 211) SCHMITT, H.: Action de l'harimine et de l'harmaline sur l'électro-encéphalogramme du Lapin. *Arch. int. Pharmacodyn.* 162: 84, 1966.
- 212) APTER, J.T.: Changes in spontaneous and evoked potentials in the eyes of cats induced by drugs. *Am. J. Ophth.* 46: 238-246, 1957.
- 213) ROVETTA, P.: Effects of mescaline and LSD on evoked responses, especially of the optic system of the cat. *Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol.* 8: 15-24, 1956.

- 214) BISHOP, P.O., BURKE, W., DAVIS, R., and HAYKOW, S.R.:
Drugs as tools in visual physiology with particular
reference to (a) the effect of prolonged disuse, and
(b) the origin of the electroencephalogram, Tr.
Ophth. Soc. Australia 20: 50-65, 1960.
- 215) BISHOP, P.O., FIELD, G., HENNESSY, B.L., and SMITH, J.R.:
Action of d-lysergic acid diethylamide on lateral ge-
niculate synapses. J. Neurophysiol. 21: 529-549, 1958.
- 216) MARRAZZI, A.S., and HART, E.R.: The possible role of
inhibition at adrenergic synapses in the mechanism of
hallucinogenic and related drug actions. J. Nerv. &
Ment. Dis. 122: 453-457, 1955.
- 217) MONROE, R.R., HEATH, R.C., MICKLE, W.A., and LLEWELLYN,
R.C.: Correlation of rhinencephalic electrograms with
behaviour. A study on humans under the influence of
LSD and mescaline. Electroencephalog. & Clin. Neuro-
physiol. 9: 623-642, 1957.
- 218) ADEY, W.R., PORTER, R., WALTER, D.O., and BROWN, T.S.:
Prolonged effects of LSD on EEG records during discri-
minative performance in cat: evaluation by computer
analysis. Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol.
18: 25-36, 1965.
- 219) DOTY, R.W.: Electrical stimulation of the brain in beha-
vioral context. Ann. Rev. Psychol. 20: 289-320, 1969.
- 220) MCKEARNNEY, J.W.: The relative effects of d-amphetamine,
imipramine and harmaline on tetrabenazine suppression
of schedule-controlled behavior in the rat. J. Pharm.
& Exper. Ther. 159: 429-440, 1968.
- 221) ECCLES, J.C.: The physiology of nerve cells. The Johns
Hopkins Press, 270 pp., Baltimore, Md., 1957.
- 222) NACHMANSOHN, D.: Chemical and molecular basis of nerve
activity. Academic Press. 235 pp., New York, 1969.
- 223) NARANJO, P.: La sinapsis. Arch. Criminol. Neuropsiquiat.
10: 3, 1962.
- 224) a. BLOOM, F.B., and AGHAJANIAN, G.K.: An electron micros-
copic analysis of large granular synaptic vesicles of
the brain in relation to monoamine content. J. Pharm
& Exper. Therp. 159: 261-273, 1968.
- 224) BRESTER, D.E., and BITTERMAN, M.E.: Learning in fish with
transplanted brain tissue. Science 163: 590, 1969.
- 224) a. (Editorial): Mechanisms of memory. Lancet I: 140, 1969.

- 225) YOUNG, J.Z.: What can we know about memory?. Brit.Med. J. 1: 647-652, 1970.
- 226) EICHLER, O., and FARAH, A. (Edit.): Handbuch der experimentellen Pharmakologie. 5 Hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Springer Verlag, 928 pp., Heidelberg, 1966.
- 227) KUNTZMAN, R., SHORE, P.A., BOGDANSKI, D., and BRODIE, B.B.: Microanalytical procedures for fluorometric assay of brain DOPA-5HTP decarboxylase, norepinephrine and serotonin, and a detailed mapping of decarboxylase activity in brain. J. Neurochem. 6: 226-232, 1961.
- 228) COSTA, E., and APRISON, M.H.: Studies on the 5-hydroxytryptamine (serotonin) content in human brain. J. Nerv. Ment. Dis. 126: 289-293, 1958.
- 229) BERTLER, A.: Occurrence and localization of catecholamine in the human brain. Acta Physiol. Scand. 51: 97-107, 1961.
- 230) BERNHEIMER, H., BIRKMAYER, W., MORNYKIEWICZ, O.: Verteilung des 5-hydroxytryptamins im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-syndrom. Klin. Wochr. 39: 1056-1059, 1961.
- 231) FELDBERG, W., and MALCOLM, J.L.: Experiments on the site of action of tubocurarine when applied via the cerebral ventricles. J. Physiol. 149: 58-77, 1959.
- 232) FELDBERG, W., and SHERWOOD, S.L.: Injections of drugs into the lateral ventricles of the cat. J. Physiol. 123: 148-167, 1954.
- 233) MYERS, R.D., and YAKSH, T.L.: Feeding and temperature responses in the unrestrained rat after injections of cholinergic and aminergic substances into the cerebral ventricles. Physiol. & Behav. 3: 917-928, 1968.
- 234) HEATH, R.G., JOHN, S.B., and FONTANA, C.J.: The pleasure response: studies by stereotaxic technics in patients. Computers & Elect. Devic in Psychiat. 178-189 pp., 1968.
- 235) MANTEGAZZINI, P.: Pharmacological actions of indolealkylamines and precursor aminoacids of the central nervous system. In: 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Eichler, O, and Farah, A, Edit. Springer-Verlag, p. 424, Heidelberg, 1966.

- 236) STACEY, R.S.: Clinical aspects of cerebral and extracerebral 5-hydroxytryptamine. En: 5-hydroxytryptamine. En: 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Eichler O., and Farah, A., Edit. Springer-Verlag, p. 744., Heidelberg, 1966.
- 237) GARATTINI, S., KATO, R., LAMESTA, L., and VALZELLI, L.: Electroshock, brain serotonin and barbiturate narcosis. *Experientia (Basel)* 16: 156-157, 1960.
- 238) GEIGER, R.S.: Effect of lysergic acid diethylamide (LSD 25) and serotonin on adult cortical brain cells in tissue culture. *Fed. Proc.* 16: 44-54, 1957.
- 239) EVARTS, E.V.: Effects of a series of indoles on synaptic transmission in the lateral geniculate nucleus of the cat. In: H.H. Pennes, Ed. *Psychopharmacology*, p. 173-194, New York: A Hoeber-Harper Book, 1958.
- 240) REVZIN, A.M., and COSTA, E.: The effects of monoamine oxidase substrates on evoked potentials. *Fed. Proc.* 19: 265, 1960.
- 241) ESCALERAS, R.: Modificaciones de la temperatura corporal por administración intracerebral de aminas simpáto-miméticas. *Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol.* 7 (3): 153, 1969.
- 242) GYERMEK, L.: Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. En: 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Eichler, O., and Farah, A. Edit. Springer-Verlag. 471 p., Heidelberg, 1966.
- 243) CARLSSON, A.: Drugs which block the storage of 5-hydroxytryptamine and related amines. En: 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Eichler, O., and Farah, A., Edit. Springer-Verlag, 529 p., Heidelberg, 1966.
- 244) CERLETTI, A.: Neuropsychopharmacology. Bradley, P.B., and Deniker, P., Radouco-Thomas, C., Ed. Elsevier Publishing Co., p. 117-123, 1959.
- 245) ANDEN, N.E., CORRODI, H., FUXE, K., and HOFKELT, T.: Evidence for a central 5-hydroxytryptamine receptor stimulation by lysergic acid diethylamide. *Br. J. Pharmac.* 34: 1-7, 1968.

- 246) BIARMAN, N.J., and FREEDMAN, D.X.: Biochemical aspects of the actions of psychomimetic drugs. *Pharmacol. Rev.* 17 (1): 1-25, 1965.
- 247) BURTON, R.M.: The analeptic action of lysergic acid diethylamide on reserpine-sedated mice. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 66: 695-697, 1957.
- 248) ROTHLIN, B., CERLETTI, A., KONZETT, H., SCHALCH, W.R., and TAESCHLER, M.: Zentrale vegetative LSD-Effekte, *Experientia* 12: 154-155, 1956.
- 249) CHAK, I.M., and DE, N.N.: Effect of lysergic acid diethylamide on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in rat. *J. Sci. Industr. Res.* 17c: 191-192, 1958.
- 250) SIVA SANKAR, D.V., SANKAR, D.B., PHIPPS, E., and GOLD, E.: Effect of administration of lysergic acid diethylamide on serotonin-levels in the body. *Nature, Lond.* 191: 499-500, 1961.
- 251) GLENN, T.M., and GREEN, V.A.: Steroid alteration of LSD-induced change in brain serotonin levels. *Pharmacologist* 6 (2): 191, 1964.
- 252) FREEDMAN, D.X., and GIARMAN, N.J.: LSD-25 and the status and level of brain serotonin. In: Some biological aspects of schizophrenic behavior. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 96: 98, 1962.
- 253) CLARK, L.D., and BLISS, E.L.: Psychopharmacological studies of lysergic acid diethylamide (LSD-25) intoxication. Effect of premedication with BOL-148 (2-bromo-d-lysergic acid diethylamide), mescaline, atropine, amobarbital and chlorpromazine. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.* 78: 653-655, 1957.
- 254) DENIKER, P.: Biological changes in man following intravenous administration of mescaline. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 125: 427-431, 1957.
- 255) ISBELL, H.: Effects of various drugs on the LSD reaction in Kline, N.S., editor: *Psychopharmacological frontiers*, Boston, Little, Brown & Co., pp. 361-364, 1959.
- 256) VINAR, O.: Analogien zwischen Schizophrenen Erkrankungen und der LSD psychose, *Psychiatrie (Leipzig)* 10: 162-166, 1958.
- 257) ELDER, J.T., GOGERTY, J.H., and DILLE, M.J.: Survey of d-lysergic acid diethylamide antagonists. *Fed. Proc.* 16: 293, 1957.

- 258) BLOOM, F.E., COSTA, E., and SALMOIRAGHI, G.C.: Analysis of individual rabbit olfactory bulb neuron responses to the microelectrophoresis of acetylcholine, norepinephrine and serotonin synergists and antagonists. *J. Pharmacol.* 146: 16-23, 1964.
- 259) FRIED, G.H., and ANTROPOL, W.: Effects of psychotomimetic compounds on human pseudocholinesterase. *J. Appl. Physiol.* 11: 25-29, 1957.
- 260) THOMPSON, R.H.S., TICKNER, A., and WEBSTER, G.R.: Cholinesterase inhibition by lysergic acid diethylamide. *Biochem. J.* 58: 19-20, 1964.
- 261) ZEHNDER, K., and CERLETTI, A.: Inhibition of pseudocholinesterase of human serum by lysergic acid diethylamide and 2-bromylsergic acid diethylamide. *Helv Physiol. Acta* 14: 264-268, 1956.
- 262) BERTINO, J.R., KLEE, G.D., and WEINTRAUB, W.: Cholinesterase, d-lysergic acid diethylamide, and 2-bromo-lysergic acid diethylamide. *J. clin. exp. Psychopath.* 20: 218-222, 1959.
- 263) ZSIGMOND, E.K., FOLDES, V.M., and FOLDES, F.F.: In vitro inhibitory effect of psilocybin and related compounds on human cholinesterases. *Psychopharmacologia* 4: 232-234, 1963.
- 264) TABACHNICK, I.I.A., and GRELLIS, M.E.: Inhibition of cholinesterase hydrolysis of dihydromeruxine by lysergic acid diethylamide and its 2-bromo derivative: a selective relationship. *Nature, Lond.* 182: 935, 1958.
- 265) EVANS, F.T.: The effect of several psychotomimetic drugs on human serum cholinesterase. *Psychopharmacologia* 1: 231-240, 1960.
- 266) HOFFER, A., and OSMOND, H.: The chemical bases of clinical psychiatry. Thomas, Springfield, Ill., 1960.
- 267) HOFFER, A.: In: Molecules and mental health. F.A. Gibbs Ed., p. 44, Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1959.
- 268) FRIEDHOFF, A.J., and VAN WINKLE, E.: Conversion of dppamine to 3,4-dimethoxyphenylacetic acid in schizophrenic patients. *Nature, Lond.* 199: 1271-1272, 1963.

- 269) FRIEDHOFF, A.J., and VAN WINKLE, E.: A biochemical approach to the study of schizophrenia. Presented at Meeting of Amer. Psychiat. Ass., 1964.
- 270) KUEHL, F.A., Jr., HICHENS, M., ORMOND, R.E., MESSINGER, M.A.P., GALE, P.H., CIRILLO, V.J., and BRINK, N.G.: Para-O-methylation of dopamine in schizophrenic and normal individuals. *Nature, Lond.* 203: 154-155, 1964.
- 271) SEN, N.P., and McGEER, P.L.: 4-methoxyphenylethylamine in human urine. *Biochem. biophys. Res. Comm.* 14: 227-232, 1964.
- 272) PERRY, T.L., HANSEN, S., and MacINTYRE, L.: Failure to detect 3,4-dimethoxyphenylethylamine in the urine of schizophrenics. *Nature, Lond.* 202: 519-520, 1964.
- 273) TAKESADA, M., KAKIMOTO, Y., SANO, I., and KANEKO, Z.: 3,4-dimethoxyphenylethylamine and other amines in the urine of schizophrenic patients. *Nature, Lond.* 199: 203-204, 1963.
- 274) BRUNE, G.G., and HIMWICH, H.E.: Indole metabolism in schizophrenic patients' urinary excretion. *Arch. gen. Psychiat.* 6: 324-328, 1962.
- 275) POLLIN, W., CARDON, P.V., Jr., and KETY, S.S.: Effects of amino acid feedings in schizophrenic patients treated with iproniazid. *Science* 133: 104-105, 1961.
- 276) AXELROD, J.: Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds. *Science* 134: 343, 1961.
- 277) SZARA, S.: Hallucinogenic effects and metabolism of tryptamine derivatives in man. *Fed. Proc.* 20: 885, 1961.
- 278) SZARA, S.: Behavioral correlates of 6-hydroxylation and the effect of psychotropics tryptamine derivatives or brain serotonin levels. In: *Comparative Neurochemistry*, ed. by D. Richter, Pergamon Press, 425 pp., Oxford, 1964.
- 279) RAMONT, B., SZEINBERG, A., ADAM, A., SHEBA, C., and GAFNI, D.: A study of subjects with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: investigation of platelet enzymes. *J. Clin. Invest.* 38: 1659, 1959.

- 280) NARANJO, P.: Reacciones indeseables por drogas. 2a. ed. Prensa Méd. Mex., Edit. Talleres Gráficos de Editorial Fournier, S.A., 246 pp., México, 1968.
- 281) CHILDS, B., ZINKHAM, W., BROWNE, E.A., KIMBRO, E.L., and TORBET, J.V.: A genetic study of defect in glutathione metabolism of the erythrocytes. Bull. John Hopkins Hosp. 102: 21, 1958.
- 282) EVANS, D.A.: Pharmacogenetics. Am. J. Med. 34: 639, 1963.
- 283) HITZIG, H.W., PRIK, P.G., BETKE, K., and HUISMAN, H.T.J.: Hämoglobin Zurich: eine neue Hämoglobinanomalie mit Sulonamidinduzierter Innenkörperanämie. Helvet. Paediat. Acta 15: 499, 1960.
- 284) RIGAS, D.A., and KOLER, R.D.: Decreased erythrocyte survival in hemoglobin H disease as a result of the abnormal properties of hemoglobin H: the benefit of splenectomy. J. Hemat. 18: 1, 1961.
- 285) HARRIS, H.: Molecular basis of hereditary disease. Brit. Med. J. 2: 135-141, 1968,
- 286) McKUSICK, V.A.: Mendelian Inheritance in man, Baltimore, 1966.
- 287) RENUART, A.W.: Screening for inborn errors of metabolism associated with mental deficiency or neurologic disorders or both. New Eng. J. Med. 274: 384, 1966.
- 288) BEADLE, G.W.: Biochemical genetics. Chem. Rev. 37: 15, 1945.
- 289) OSMOND, H., and SMYTHIES, J.: J. Ment. Sci. 98: 309, 1952.
- 290) NARANJO, P.: Timo, inmunición y alergia. Impta. Universidad Central, Quito, 1969, 250 pp.
- 291) HEATH, R.G.: Physiological and biochemical studies in schizophrenia with particular emphasis on mind-brain relationships. Int. Rev. Neurobiol. 1: 299, 1959.
- 292) HEATH, R.G., LEACH, B.E., and COHEN, M.: Relationship of psychotic behavior and abnormal substances in serum. In: The effect of pharmacologic agents on the nervous system. Vo. 37, Proceedings of the Association for Research in nervous and mental disease, Williams & Wilkins Co., 397-411 pp., Baltimore, 1959.
- 293) HEATH, R.G., MARTENS, S., LEACH, E.B., COHEN, M., and ANGEL, C.: Effect on behavior in humans with the administration of taraxen. Amer. J. Psychiat. 114: 14-24, 1957.

- 294) HEATH, R.G., and MICKLE, W.A.: Evaluation of seven years' experience with depth electrode studies in human patients. In: Electrical studies on the unanesthetized brain, ed. by Ramey, E.R., and O' Doherty D.S., Paul B. Hoeber Inc., 214-247 pp., New York, 1969.
- 295) HODES, R., HEATH, R.G., and MILLER, W.H.: Electroencephalograms and subcorticograms made before stimulation. In: Studies in schizophrenia. Harvard University Press, 151-155, pp., Cambridge, 1954.
- 296) HEATH, R.G., and KRUPP, I.M.: Schizophrenia as an immunologic disorder. I. Demonstration of antibrain globulins by fluorescent antibody techniques. Arch. Gen. Psychiat. 16: 1-33, 1967.
- II. Effects of serum protein fractions on brain function. Arch. Gen. Psychiat. 16: 10-23, 1967.
- III. Effects of antimonkey and antihuman brain antibody on brain function. Arch. Gen. Psychiat. 16: 24-33, 1967.
- 297) HOLMES, M.C., and BURNET, F.M. Ann. inter. Med. 59: 265, 1963.