

ORIGEN, NATURALEZA Y POSIBLE FORMACION ENDOGENA DE LOS ALUCINOGENOS

Por ROBERTO GALAN PONCE

Departamento de Biología
Universidad de los Andes

SINOPSIS

En el siguiente artículo se discuten el origen, naturaleza, forma de acción y posible formación endógena de algunos alucinógenos en el hombre. Se resume el conocimiento actual sobre sus estructuras químicas, los factores principales que determinan los cambios sensoriales y perceptuales durante las alucinaciones y las diferentes evidencias de tipo bioquímico que permiten sospechar que algunos de los alucinógenos se pueden producir en concentraciones críticas, por alteraciones en ciertas rutas metabólicas regulares, dando origen endógenamente a metabolitos que serían factores etiológicos en la génesis de algunas enfermedades mentales, así como a ciertos procesos psicológicos que consideramos normales. Finalmente se hace un breve resumen de las investigaciones que se adelantan en la Universidad de los Andes.

INTRODUCCION

La popularización creciente de los compuestos alucinógenos en ciertos sectores de la sociedad contemporánea y en especial entre la gente joven, ha producido un impacto cultural de importancia, no obstante existir el hecho de que el uso de los alucinógenos es, posiblemente, casi tan antiguo como el hombre mismo.

No debe extrañarnos, por lo tanto, la inquietud que este tema ha despertado y la extraordinaria importancia que la investigación científica tiene y tendrá en la elucidación de los complejos problemas que el uso de los alucinógenos ha producido en el mundo.

I - Origen y efecto de los principales alucinógenos.

Las sustancias alucinógenas fueron clasificadas inicialmente por Lewin (1924) y posteriormente dentro del término general de agentes psicofarmacológicos. (Ver apéndice A). Tenemos que reconocer, sin embargo, que la nomenclatura actual

es bastante confusa todavía y que se usan indiscriminadamente los términos *droga, narcótico, analéptico, drogas fenotrópicas, psicomiméticos, energizantes psíquicos, etc., etc.*

Se ha conservado aquí el término alucinógeno, aplicado a un compuesto químico capaz de producir cambios sensoriales y/o cambios perceptuales (visuales y auditivos), con modificaciones fundamentales en los niveles de la conciencia.

Estamos familiarizados con procesos que producen modificaciones substanciales en nuestros niveles de conciencia, ya sean naturales (el sueño o la fiebre alta), o artificiales (efectos del alcohol), bajo los cuales el sentido de lo que llamamos la realidad, aparece distorsionado por cambios notables.

Una gran cantidad de los alucinógenos conocidos tiene origen vegetal (plantas y hongos), pero se conocen algunos de origen animal, tales como la Bufoteína, aislado inicialmente de ciertas glándulas del sapo *Bufo marinus* y posteriormente, por Horning y colaboradores (1959), de las semillas de la *Piptadenia peregrina*.

Existen además alucinógenos sintéticos como la dietil-amida del ácido lisérgico (LSD-25), descubierto accidentalmente por el químico suizo Albert Hofman en 1943, aun cuando éste tiene precursores químicos vegetales como la D-amida del ácido lisérgico y la D-amida del ácido isolisérgico, los cuales se encuentran principalmente en ciertas partes de plantas como la *Rivea corymbosa*, en un tipo de patata, la *Ipomea violacea*, pero principalmente, en el hongo microscópico del trigo y y otros cereales llamado vulgarmente "cornezuelo del centeno" (*Claviceps purpurea*).

Las referencias sobre alucinógenos puramente minerales son escasas y se reducen principalmente a suposiciones.

El origen cultural de los alucinógenos se pierde en las fronteras de la historia, pero existen algunos datos que parecen indicar que su uso se remonta al paleolítico (Reichel-Dolmatoff, 1969).

En términos generales, se puede decir que el uso y estudio de muchos compuestos considerados ocasionalmente como drogas, están sometidos regularmente a cinco fases socio-culturales. Estas fases son aplicables a los alucinógenos y las describiremos brevemente:

i) Fase mágico - religiosa.

Durante esta primera fase el compuesto —preparado por métodos rituales generalmente complejos— es utilizado solamente por elegidos (sacerdotes, shamanes, etc.) en ritos secretos y mágicos y con la finalidad principal de buscar una comunicación con las fuerzas sobrenaturales: divinidades, espíritus, ancestros, etc. Durante esta fase, íntimamente relacionada con la revelación, sólo estos elegidos pueden utilizar el compuesto y su uso está vedado a una gran mayoría de los individuos de una comunidad. Existe, fuera de toda duda, una íntima relación entre el uso de estos compuestos durante la fase mágico-religiosa y las sustancias consideradas como néctares de los Dioses (Soma, Ambrosia, Nepentes, etc.), pero estas relaciones no están en todos los casos suficientemente estudiadas.

ii) Fase de la secularización.

Durante esta fase el compuesto se populariza gradualmente y su uso se permite a un número mayor de individuos, generalmente con fines utilitarios, tales como la curación de enfermedades, adivinación de acontecimientos futuros, etc. En el caso de tratarse de Magia Negra, ejercida por un especialista, considerado como brujo, nos aproximaríamos a un concepto de delincuencia ocasional.

En las sociedades llamadas "primitivas" esta secularización no se efectúa siempre en forma indiscriminada; por el contrario, el uso de un compuesto determinado está sometido muchas veces a rituales tan complejos como los utilizados por los elegidos y que incluyen casi como regla general, selección individual, iniciación a determinada edad, abstinencia sexual y alimenticia y casi siempre, al uso exclusivo por parte de los hombres. Se observa una presión hacia la delincuencia, por la cual el compuesto es usado para producir algún mal a los enemigos, incluyendo la muerte.

iii) Fase de la popularización, no aprobada socialmente.

En esta fase el uso del compuesto se escapa de la esfera del especialista profesional y como sucede con los alucinógenos, se populariza entre ciertos sectores de las generaciones jóvenes, siendo éstos considerados por la sociedad como delincuentes.

Esta tercera fase lleva obligatoriamente a una cuarta fase en la cual los efectos del compuesto se investigan científicamente, con el fin de determinar los efectos nocivos que podrían justificar el rechazo social.

iv) Fase de la investigación científica.

Esta fase debemos considerarla como moderna, ya que las técnicas avanzadas de la bioquímica, farmacología, neurobiología, etc. son relativamen-

te nuevas. Tenemos que reconocer que en el caso concreto de los alucinógenos, se reduce a los últimos 30 años y en una forma intensiva y con técnicas muy modernas, a los últimos 10 años. Comprende las investigaciones en campos muy variados (etnobotánicos, antropológicos, bioquímicos, psiquiátricos, farmacológicos, etc.).

Ocasionalmente la interpretación de los resultados nos parece caótica y dispersa y muchos de los datos obtenidos, inconsistentes. La razón de esto parece radicar principalmente en la falta de estudios multidisciplinarios correlacionados y algunos aspectos fundamentales, tales como los efectos citogenéticos de muchos compuestos, están prácticamente inexplorados.

v) Fase de la aceptación.

Esta última fase, por lo menos en teoría, debe ser una consecuencia de la investigación científica. El compuesto es o aceptado socialmente o limitado en cuanto a su uso a la forma de droga propiamente dicha.

Estas cinco fases no se refieren en forma exclusiva al uso de los alucinógenos; por ejemplo, el tabaco, el alcohol, el café y muchas sustancias tales como la reserpina, sedante del sistema nervioso obtenido originalmente de la planta de la India *Rawolfia serpentina*, han estado o están sometidas a estas fases secuenciales.

Aparentemente el alcohol siempre jugó un papel de importancia en ritos mágico-religiosos y fue secularizado mucho tiempo antes de que se estudiara su acción sobre el hombre en forma científica. Aun todavía, se investigan algunos de sus efectos, tales como las llamadas "alucinaciones alcohólicas" (Scott, 1967), cuyos mecanismos son muy oscuros.

Por otra parte, el tabaco fue restringido en Europa durante varios siglos y su uso por las mujeres es relativamente reciente, aun cuando existen normas socio-culturales que impiden el uso generalizado por parte de éstas en forma de puro o fumado en pipa. También, como en el caso del Alcohol, muchos de sus efectos sobre el cáncer pulmonar, las enfermedades cardíacas o su acción sobre el sistema nervioso, se están sometiendo todavía a investigaciones muy rigurosas.

En lo que se refiere a los alucinógenos propiamente dichos, su forma de acción es casi totalmente desconocida. El tipo específico de cambios perceptuales y sensoriales producidos en quienes los usan, depende de factores muy variados y de alta complejidad. Hasta donde sabemos hoy en día, los principales de éstos son: a) Naturaleza química y grado de pureza del alucinógeno; b) Concentración a la cual es usado (dosis); c) Sinergismo con otros compuestos; d) Características biológicas del individuo que lo usa, incluyendo ciertas características fenotípicas como el peso, estatura, estado nutricional, etc.; e) Contexto social y psicológico de la persona; f) Nivel inte-

lectual y estabilidad emocional y g) Forma como el alucinógeno es usado (comido, en bebida, en forma de rapé o inyectado).

El tipo de experiencia alucinatoria y los cambios perceptuales en lo referente a procesos cromáticos, extraordinaria brillantez de ciertos colores, sensibilización hacia los reflejos luminosos, pautas y tipos de las figuras geométricas, gamas complejas de sonidos, etc., dependen, además, de: a) Lugar donde el alucinógeno es usado; b) Hora (día o noche); c) Fines culturales a los que está destinado. Este último punto tiene una extraordinaria importancia, que no podemos menospreciar; así vemos, por ejemplo, que en ciertas culturas mexicanas los ritos religiosos estaban basados en el consumo de algunas partes del cactus Peyote (*Lophophora williamsii*), fuente principal de la mescalina, mientras los guerreros escandinavos masticaban un hongo venenoso (posiblemente *Amanita muscaria* o *A. pantherina*) para lograr cierto grado de agresividad y ánimo guerrero. Por otra parte Mitchell (1896) y Ellis (1898, 1902) consideraron algunos alucinógenos como un recurso para aumentar el conocimiento del mundo que los rodeaba o de su psique particular, mientras algunos psiquiatras modernos siguen la pauta del farmacólogo francés Moreau de Tours (1845), quien supuso que el uso de algunos alucinógenos podría producir "psicosis modelos" que reproducían aspectos fundamentales de ciertas enfermedades mentales. Finalmente, tenemos la posición adoptada por Huxley (1954, 1956) para quien la modificación de los estados de la conciencia durante las alucinaciones, guardaba una estrecha relación con los procesos mentales que determinan grados superiores de las percepciones sensoriales, factores esenciales en la génesis de los procesos artísticos, literarios y religiosos.

Parecen existir algunos patrones generales aplicables a la mayoría de los alucinógenos. Estos patrones son principalmente los siguientes:

1º Las alucinaciones que se producen pueden ser agradables o desagradables con tipos extremos de alta intensidad y valores intermedios, que dependen de los factores descritos anteriormente. Ocasionalmente dentro de una misma experiencia, se pueden producir cambios de patrones agradables a desagradables y viceversa. La razón de esto es prácticamente desconocida.

2º La intensidad de las alucinaciones, depende casi siempre de una abstinencia alimenticia previa y muy frecuentemente el mismo alucinógeno produce vómito y/o diarrea previas, antes de actuar en forma completa. Las relaciones con una posible deshidratación necesaria, no están estudiadas hasta la fecha.

3º En forma casi general, la oscuridad o semi-oscuridad complementada por efectos cromáticos, kinestéticos o auditivos, aumenta el efecto alucinógeno.

4º Algunos de los alucinógenos estudiados hasta ahora, se eliminan posteriormente por la orina, pudiéndose recobrar en forma casi total y sin que hayan sufrido modificaciones en su estructura química o física. Esto indica que no existen, aparentemente, cambios bioquímicos básicos o asimilación tisular. Se desconoce casi completamente la forma como actúan sobre el cerebro y las investigaciones se están adelantando principalmente sobre hipótesis de trabajo.

5º Los alucinógenos no son adictivos en el sentido fisiológico, tal como sucede con ciertas drogas (morfina, heroína, etc.), pero pueden producir adición psicológica definida.

6º La predisposición a una psicosis y muchas veces el temor a ella, pueden desencadenarla y ocasionalmente, en forma irreversible.

7º No se ha encontrado suficiente evidencia que indique que los alucinógenos sean, en sí, afrodisíacos; sin embargo, su efecto puede estar condicionado a la finalidad buscada.

II - Naturaleza química de los principales alucinógenos.

Recientemente Farnsworth (1968) ha hecho una clasificación tentativa de los principales alucinógenos, basada en dos grupos mayores: A) Los compuestos nitrogenados sustituidos y B) Los compuestos nitrogenados no sustituidos. Su clasificación se encuentra resumida y comentada a continuación:

A) Compuestos nitrogenados sustituidos.

i) *Di-benz-alfa-pirans*. Marihuana (compuestos derivados de la planta *Cannabis sativa*, antes *C. indica*), la cual contiene principalmente cannabinalol, delta-tetrahidrocannabinalol y delta-tetrahidrocannabinalol ácido carboxílico. Se han aislado otros compuestos como el ácido cannabidífolico y el cannabigerol los cuales se han manifestado como antimicrobiológicos potentes. Muchos de estos compuestos tienen, en el laboratorio, bastante inestabilidad. Por ejemplo el ácido cannabidífolico se convierte gradualmente en cannabidiol (inactivo como alucinógeno), luego en tetra-hidrocannabinalol (activo) y finalmente en cannabinalol (inactivo). (Ver apéndice B).

ii) *Fenil-propenos*. Los cuales se encuentran en ciertas especias, como la nuez moscada (*Myristica fragans*) "descubierta" recientemente como compuesto alucinógeno y cuyo uso parece más extendido de lo que se pensó inicialmente.

Sus relaciones bio-químicas "in vivo" son inciertas, pero existen en los vertebrados algunos precursores o derivados de los fenil-propenos tales como el ácido beta-fenilpropiónico que actúa

en inhibición competitiva con la enzima dehidrogenasa del ácido succínico y en la inhibición de la enzima carboxipeptidasa.

B) Compuestos nitrogenados no substituidos.

Este grupo representa el más importante y a él pertenece una gran cantidad de los alucinógenos conocidos.

i) *Beta-feniletilaminas*: El principal de estos compuestos es la 3,4,5 Trimetoxi-feniletilamina (Mescalina), aislado principalmente del cactus Peyote (*Lophophora williamsii*) planta del género *Cereus*, clasificada inicialmente como *Anhalonium lewinii*, la cual ha sido usada durante cientos de años por los indígenas de México como planta sagrada. Los indígenas mexicanos adoraban una tríada de plantas (Teonanacatl, Ololiuqui y Peyotl) pero parece que la más importante de ellas fue el peyote. Su uso se extendió a los Estados Unidos (Apaches, Omahas, Kiowas y Comanches), hasta el norte de Wisconsin, donde todavía perdura su uso en la secta llamada "The Native American Church", con más de 200.000 adeptos.

La palabra Mescalina tiene un origen bastante confuso ya que también parece derivarse del nombre de una bebida (mescal) obtenida del pulque o maguey.

ii) *Indoles simples*. Estos compuestos se encuentran en muchas de las plantas usadas como rapés alucinógenos por algunas tribus suramericanas con el nombre de paricá, yopo, epéna, etc. Su fuente principal es la planta *Piptadenia peregrina*, pero se ha encontrado en otras plantas tales como la *Mimosa hostilis* y la *Virola calophylla*. El componente activo principal (*Holmsted y Lindgren 1967*) es la 5-Hidroxi-N, N-dimetil-triptamina (Bufoteina) compuesto aislado inicialmente de ciertas glándulas del *Bufo marinus*, tal como se mencionó anteriormente.

iii) *Indoles*. Los cuales se encuentran en muchos de los hongos sagrados de México, principalmente el nti-ni-se (Angelito) *Psilocybe Mexicana*; nti-si-tho (Honguillo de San Isidro Labrador) *Stropharia cubensis* y el Yante (*Conocybe siliginoides*) hongo sagrado, casi extinguido, que crecía sobre la madera de un árbol muerto. Es curiosa la relación que podría existir entre este último hongo con la Ambrosía de los antiguos griegos ya que existe un hongo suculento, poco estudiado en cuanto a sus características alucinogénicas, que crece en las galerías de un árbol muerto y formada por un insecto de la familia *Scolytidae*, llamado "escarabajo ambrosía".

A este grupo pertenecen también las sustancias alucinógenas silocina (4-Hidroxi-dimetil-triptamina) y la silocibina (éster fosfórico de la silocina), obtenidos de varias especies de *Psilocybe* y *Stropharia*.

iv) *Beta-carbolinos*. Estos compuestos han sido aislados de algunas plantas como el yajé (Aya-huasca, caapi, etc.). El yajé es un bejuco perteneciente al género *Banisteriopsis* (*B. caapi*, *B. rusbiana*, *B. inebrians*) *Schultes (1963)*.

También se han encontrado estos compuestos en las plantas del género *Leptactinia* y *Peganum harmala*. Los estudios recientes resumidos por *Naranjo (1967)*, parecen indicar que el alcaloide llamado inicialmente harmina tiene en realidad dos compuestos: el 6-metoxiharman y la tetrahidro harmina.

v) *Isonúclidos*. El principal representante de los cuales es la ibogaina, obtenida principalmente de la planta *Tabernante iboga*.

vi) *Ergolineas*. Compuestos derivados principalmente del hongo "Cornezuelo del centeno" (*Claviceps purpurea*), entre los cuales se encuentran los precursores del LSD-25 (D-amida del ácido isolisérgico, D-amida del ácido lisérgico, etc.). Estas ergolineas se han encontrado además en un cierto tipo de patata (*Ipomea violacea*), en los compuestos alucinógenos obtenidos de la flor "Gloria de la mañana" (*I. purpurea*) y en algunas especies de Rivea (*R. corymbosa*).

vii) *Tropanos*. Compuestos derivados de algunas especies de *Methysticodendron Amesianum* y *Datura* (Borrachero). De este último se conocen varias especies de acción alucinogénica muy definida (*D. meteloides*, *D. inoxia*, *D. candida*, *D. vulcanicola*, etc.) aun cuando su alta toxicidad limita su uso como alucinógeno en forma notable.

viii) *Isoxazoles*. Los cuales se encuentran principalmente en el hongo *Amanita muscaria* (Fly Agaric). Recientemente *Wasson (1967)* ha descrito en detalle el uso de este hongo y ha presentado evidencia de que el "soma" (bebida de los dioses de la antigua India) era posiblemente la orina de los sacerdotes que habían ingerido este hongo, la cual era repartida a ciertos asistentes a ceremonias religiosas. El paso por tres o cuatro individuos en forma sucesiva y bebida en la orina, no le hace perder sus propiedades alucinógenas.

III - Fundamentos teóricos y experimentales de la formación endógena de algunos alucinógenos en el hombre.

Desde hace algunos años se sospechó que algunos de los compuestos activos en los alucinógenos, podrían producirse en forma endógena en el hombre como resultado de cambios bio-químicos en ciertas rutas metabólicas conocidas, dando origen a compuestos que serían factores etiológicos en la génesis de la esquizofrenia y otras enfermedades mentales.

Esta posibilidad, considerada por muchos científicos como fascinante, ha abierto dos líneas investigativas principales de alcances insospecha-

dos: primera determinar si algunas de las enfermedades mentales son el resultado de trastornos bioquímicos que alteran el funcionamiento normal del cerebro, lo cual permitiría investigar compuestos que hicieran reversibles las condiciones patológicas; y segunda, por medio de compuestos alucinógenos de composición química y forma de acción conocidas, producir "psicosis modelo" que permitiera investigar compuestos nuevos en el tratamiento de estas enfermedades.

Una tercera posibilidad, sobre la cual se ha especulado mucho pero se ha investigado relativamente poco, sería la de que en condiciones normales, se produzcan pequeñas concentraciones de alucinógenos, cuya acción sobre el cerebro produciría a su vez ciertos cambios de percepción cromática, auditiva o cambios sensoriales, responsables de una gama muy variada de estímulos artísticos, literarios, etc.

En 1931 Lewin y algunos otros, hicieron notar la semejanza entre las alucinaciones esquizofrénicas y la experiencia con la mescalina. Posteriormente, *Osmond* y *Smythies* (1952) notaron la semejanza química entre la mescalina y la adrenalina (epinefrina) desde el punto de vista de su estructura y en 1954 *Hoffer* y colaboradores, propusieron la hipótesis de que la epinefrina podría degradarse por medio de una fenolasa, dando origen a aminocromos tales como el adenocromo y la adrenolutina, los cuales se encontraban en la sangre de los esquizofrénicos en concentraciones anormales.

Muchos años antes *Vaulpin* (1856), había podido comprobar que la epinefrina oxidada "in vitro" con I_2 , Oxígeno, MnO_2 y otros oxidantes, daba origen al compuesto rojo adrenocromo. En 1945, (1945a, 1945b) *Cohen* pudo comprobar estas experiencias y demostró que en condiciones anaeróbicas, se producía a partir del adrenocromo, una sustancia verde fluorescente que se identificó como adrenolutina y que cuando la reacción se hacía en medio alcalino, la introducción posterior de oxígeno, daba lugar a la formación melanina, pigmento oscuro de ciertas células del hombre y otros animales. Estas experiencias fueron confirmadas en 1949 (1949a, 1949b), por *Lord*, usando técnicas más refinadas.

En 1955 *Hoffer* y asociados, formularon en forma definida la hipótesis del adrenocromo, basados principalmente en que una gran mayoría de los alucinógenos conocidos eran indoles y el adrenocromo era un indol quinona y además, que en aquel entonces el adrenocromo era el único derivado de la epinefrina disponible para las investigaciones de laboratorio. Esta hipótesis fue confirmada posteriormente por *Hoffer* (1957), *Feldstein* (1959) y otros.

Basadas principalmente en esta idea, se desarrollaron otras líneas investigativas como las de *Friedhoff* y *van Winkle* (1962a, 1963a, 1963b) *Takesada* y colaboradores (1963), *Kuhel* y cola-

boradores (1964), *Kety* (1961, 1967), etc. quienes investigaron, principalmente, la existencia en la orina de pacientes esquizofrénicos, del compuesto 3,4-dimetoxi-feniletilamina, precursor de la 3,4,5-trimetoxi-feniletilamina (mescalina), el cual no se encontraba en la orina de los controles.

Otros investigadores como *Husztli* (1956) descubrieron en el hígado de algunos vertebrados superiores (en las mitocondrias principalmente), la presencia de una enzima específica, la mescalina oxidasa, cuya función es degradar la mescalina, permitiendo especular sobre la hipótesis de que una falla operacional o de concentración de esta enzima, permitiría la acumulación gradual de la mescalina formada endógenamente como derivada de la 3-4, dihidroxi-fenilalanina (DOPA), hasta valores críticos que podrían producir fenómenos inherentes a la esquizofrenia.

Las evidencias de este tipo de enzimopatía, se han ido acumulando en forma muy gradual pero sólida, gracias a los trabajos de *Friedhoff* (1967), *Faurbye* (1967), *Ehnresvärd* y colaboradores (1967), *Frohman* y colaboradores (1967), *Bergen* (1967), *Heath* y colaboradores (1967), *Gottlieb* (1967), *Hofmann* y *Arnold* (1967) y muchos otros, estableciendo un puente muy definido entre la neuro-química y la psiquiatría.

En general, un estudio sistemático de la bibliografía, indica que la utilización de ciertas técnicas modernas en la investigación de los alucinógenos, están permitiendo correlacionar resultados que antes nos parecían inconsistentes. Así, por ejemplo, la aplicación de la espectrografía de masas aplicada a los componentes de los rapés alucinógenos (*Holmsted* y *Lindgren*, 1967) y los estudios teóricos de la química cuántica sobre las sustancias alucinógenas en general, resumidos por *Malrieu* (1967) y *Green* (1967), están clarificando puntos de gran importancia.

Se puede decir que la investigación actual está principalmente dirigida al estudio de las rutas canalizadas de los amino-ácidos esenciales triptófano y fenilalanina, utilizados regularmente en los procesos nutricionales. Esta canalización se produce mediante enzimas (via-gene-enzima) y muchas de las etapas intermedias y finales se conocen, lo mismo que se ha logrado aislar algunas de las enzimas que toman parte en algunas de estas reacciones bioquímicas complejas.

De las rutas canalizadas derivadas del triptófano, pueden producirse la 4-Hidroxi-dimetil-triptamina (Silocina) y el éster fosfórico de este compuesto (Psilocibina) por fosforilación. También de las rutas de este amino-ácido y a partir de la Serotonina (5-Hidroxi-triptamina) puede formarse la 5-Hidroxi-N, N, dimetil-triptamina (Bufoteina) y su presencia en la orina de pacientes psiquiátricos ha sido demostrada por *Bourdillon* (1967), no obstante los resultados negativos obtenidos por *Nishimura* y *Gjessing* (1967) en un caso de catatonia periódica a los cuales les falta

obviamente consistencia estadística (1 caso de catatonía periódica de Nishimura y Gjessing contra 800 casos presentados por Bourdillon).

De las rutas canalizadas derivadas de la fenilalanina se pueden producir los compuestos alucinógenos adreno-cromo y adrenolutina y además la 3-4,5 trimetoxi-feniletilamina (mescalina) por transmetilación.

El resultado de los trabajos exploratorios en algunos de estos campos son los datos casi espectaculares obtenidos por *Hoffer* (1967) en el tratamiento de la esquizofrenia por medio del ácido nicotínico y la nicotinamida, derivados de las hipótesis de *Hoffer* y *Osmond* (1955) de que la inhibición de la transmetilación por medio de un aceptor metílico, impediría la formación endógena de mescalina. Estas conclusiones coinciden con lo observado por *Huxley* (1956) de acuerdo con el cual las alucinaciones producidas por la mescalina y que había descrito anteriormente (*Huxley* 1954), se suspendían en forma instantánea por la ingestión de ácido nicotínico.

De esta misma ruta canalizada de la fenilalanina, se puede producir a partir del DOPA, la melanina (pigmento oscuro de ciertas células) y algunos investigadores como *Greiner* (1967) han sugerido una relación posible entre la melanosis y la esquizofrenia, la cual consiste principalmente en cambios del color de la piel y otros tejidos, observados en ciertos enfermos mentales. Las relaciones de estos fenómenos con las experiencias en embriología química de *Koecke* (1959, 1967), por las cuales parece demostrado que el origen de los melanocitos es un cordón de la parte alta de la estructura cerebro-médula espinal (cresta neural), son indudablemente de importancia, pero requerirán investigaciones más completas.

De las dos rutas metabólicas descritas anteriormente en forma muy resumida, existen rutas colaterales de un alto valor investigativo. Se ha encontrado, por ejemplo, que la adrenoglomerulotropina, hormona producida por el cuerpo pineal y cuya estructura química corresponde al 2,3,4,9-tetrahidro-6-metoxi-1-metil-1H-pirido (3,4,6)-indol, es idéntica al 6-metoxi-tetra-hidro-harman, isómero de la tetra-hidro-harmina, uno de los compuestos alucinógenos activos del yajé (*Naranjo*, 1967). Por otra parte, se ha demostrado que este compuesto puede formarse "in vivo" en los vertebrados superiores y a partir de la 5-metoxi-triptamina y el acetaldehído.

Se ha demostrado además que otro compuesto existente en el yajé y de acción alucinogénica, el 6-metoxi-harmalán, puede formarse, por lo menos "in vitro" a partir de la melatonina, compuesto resultante de la metilación de la acetilserotonina. (*McIsaac* y colaboradores, 1961). La enzima que hace posible esta metilación es la hidroxindol-O-metil-transferasa (HIOMT) existente sólo en el cuerpo pineal. Son extraordinariamente interesantes las posibles interrelaciones de estos resultados con los de *Wurtman* y colaboradores (1963,

1964), *Axelrod* y colaboradores (1965) y otros, sobre la inhibición de esta hormona en animales de laboratorio mantenidos en la oscuridad, las investigaciones de *Ganong* y colaboradores (1963) sobre la penetración de la luz por el cráneo y activación de ciertas estructuras cerebrales y los resultados de *Greiner* (1967) sobre curación de esquizofrénicos mantenidos en la oscuridad y en los cuales se observó, además, depigmentación de la piel.

Muchos datos adicionales sobre estos problemas pueden encontrarse en los trabajos de *Ramwell* y colaboradores (1964), *Blaschko* (1944, 1967), *Zeller* y colaboradores (1958), etc.

IV - Investigaciones que se adelantan en la Universidad de los Andes.

Hemos iniciado desde hace algún tiempo una investigación en el Departamento de Biología de la Universidad de Los Andes, sobre tres grupos de individuos: a) Individuos normales desde el punto de vista psiquiátrico; b) Individuos esquizoides o de diagnóstico psiquiátrico no definido y c) Esquizofrénicos recluidos en sanatorios mentales y con diagnóstico psiquiátrico definido. Las investigaciones exploratorias están dirigidas principalmente hacia la aplicación de algunas técnicas nuevas a la determinación de adrenocromo, adrenolutina y epinefrina, en sangre y orina de los grupos mencionados. Se ha modificado la técnica propuesta por *Altschule* (1967), usando polarografía en la determinación de los amino-cromos, paralelamente con la determinación de la velocidad de oxidación de la sangre por la fenol-oxidasas, seguida también, polarográficamente y de acuerdo con la técnica propuesta por *Wiesner* (1943) y descrita en forma completa por *Brezina* y *Zuman* (1967).

Se busca, además, correlacionar estos datos con la relación hematocrítica y la excreción de melanina en la orina; además, se está midiendo la relación sodio/potasio en plasma y orina, ya que los trabajos de *Kirk* (1967), hechos sobre el sudor térmico, indican que esta relación varía en forma notable en pacientes psiquiátricos. Para ellos se está usando la espectrofotometría de llama por técnicas suficientemente conocidas.

Adicionalmente se están controlando algunas separaciones cromatográficas en la sangre y en la orina y comparándolas con los componentes del yajé, también aislados cromatográficamente. Para estas determinaciones se están usando las técnicas propuestas por *Stahl* (1965) para la separación de indoles simples en capa delgada.

Se ha pensado en hacer comparaciones con otros alucinógenos conocidos, por medio de técnicas similares, ya que en la opinión de muchos Colombia es posiblemente uno de los países más ricos en plantas alucinógenas en el mundo (ver trabajos de *Schultes*, 1957, 1962, 1963, 1965, 1967, 1968a, 1968b).

AGRADECIMIENTO

El autor agradece muy sinceramente la colaboración y sugerencias que le han dado el doctor Gerardo Reichel - Dolmatoff y la doctora Alicia Dussán de Reichel, en el planteamiento general de esta publicación, así como el material que le han suministrado para las investigaciones.

APENDICE A

Según la clasificación de Lewin (1924), existían cinco agentes que influían sobre la inteligencia y las emociones: *euphorica*, *phantastica*, *inebriantia*, *hypnotica* y *excitantia*. La terminología actual se ha modificado notablemente. Los medicamentos productores de sueño son clasificados como *sedantes* y aquellos capaces de producir tranquilidad sin producir sueño, están clasificados como *ataráxicos*; los estimulantes del sistema nervioso se conocen generalmente como *analépticos* y finalmente el término *alucinógenos* ha reemplazado al de *phantastica*.

APENDICE B

Puesto que la marihuana es uno de los alucinógenos más antiguos, pero también uno de los más usados en la actualidad, se ha entrado en este apéndice en algunos detalles que se consideran de importancia para la discusión general.

El origen de la marihuana, marijuana o marihuana se remonta a la antigüedad; según Taylor la marihuana era conocida por el emperador chino Sheng Neng, quien la menciona en un libro de farmacia escrito 2.737 años antes de Cristo. Ha recibido nombres muy variados: *hashish* en Arabia, de donde parece derivarse la palabra asesino; *beng*, en Persia; *kif*, en Marruecos; *dagga*, en Africa del Sur; *charas*, *gangha*, en la India y *marihuana*, en México y los Estados Unidos. Se trata de un cáñamo de 2 o 3 metros de altura, pero este factor depende de la localización geográfica y de otros factores, tales como el clima, etc. El principio de mayor actividad se encuentra en la resina producida por la flor femenina (espíritu de cáñamo) y ha sido usada durante siglos en Yarkanda (Asia Central) con el nombre de *charas*. Los colectores de arroz usan allí delantales de cuero, a los cuales se adhiere la resina. Esta es raspada posteriormente y fumada luego de secada o mezclada con ciertas bebidas alcohólicas y tomada.

Otra forma usada en los llamados "ritos infernales" es la *momea*, que es una mezcla de *charas* importado de la India, vía Tibet, el que se mezcla con grasa humana y se bebe en cráneos en las ceremonias religiosas secretas. En contraste con esto, se encuentra en Bombay una mezcla de *charas* y una cierta clase de dulce (maajun), comido como bocadillo por una parte considerable de la población.

La marihuana fue introducida a Europa por Moreau de Tours, con el nombre de Dawamesc, en la mitad del siglo XIX y procedente de Argelia. Esto dio origen al "Club de los Hashishins", en el Hotel Pimodan, del Barrio Latino de París, al que asistieron muchos de los intelectuales de la época, tales como Baudelaire, Teófilo Gautier, Dumas, Verlaine, Oscar Wilde y muchos otros.

Según los farmacólogos se considera un alucinógeno débil, pero sus efectos dependen del grado de pureza y de otros descritos en el texto. Uno de los primeros estudios de sus efectos fue hecho por el farmacólogo francés Pascal Brotteaux, quien describió cuatro períodos principales: a) Período de excitación nerviosa; b) Período alucinatorio y de inestabilidad mental; c) Período de éxtasis y profunda tranquilidad y d) Período de sueño profundo. Según este farmacólogo, la marihuana debía fumarse o ingerirse "en ausencia de preocupaciones y angustias y no para aminorarlas". En la actualidad se considera que el número de adeptos sólo en los Estados Unidos es superior a los cuatro millones. Existen opiniones en pro y en contra por las autoridades que han estudiado sus efectos. Por ejemplo, el doctor Tod. H. Mikuriya, consultor del National Institute of Mental Health de los Estados Unidos, quien ha revisado la bibliografía de los últimos 100 años, afirma que la marihuana no es un narcótico, que no produce adicción y que su toxicidad es inferior a la del alcohol. Según Mikuriya para matar a un hombre sería necesaria una dosis de 40.000 unidades, en relación a 20 unidades de alcohol que le producirían la muerte. Por otra parte, individuos de una autoridad indiscutible como el doctor Jasinski del "Federal Adiction Research Center" asegura que sí existe dependencia (por lo menos psicológica) y que puede ocasionar frecuentemente desequilibrios mentales que conducen fácilmente al homicidio, suicidio y actos delictivos de alta peligrosidad social.

Se ha asegurado también que pueden producirse trastornos fisiológicos de importancia, incluyendo trastornos cromosómicos y lesiones cerebrales.

Esta diversidad de opiniones y muchas más que podrían mencionarse, indican que los estudios realizados no son suficientes y que existen factores de alta complejidad que ignoramos todavía, los cuales sólo podrán dilucidarse por medio de una investigación multidisciplinaria sistemática.

BIBLIOGRAFIA

- ALTSCHULE M. D. (1967). "Preliminary Observations on the Measurement of Aminochromes in the Blood". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 415 - 433. Academic Press, London, New York.
- AXELROD J., R. J. WURTMAN and S. SNYDER. "Control of hydroxyindole-O-methyl transferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting". *J. Biol. Chem.* 240: 949 - 954 (1965).

- BERGEN J. R. (1967). "Possible Relationships of Plasma Factors to Schizophrenia". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 257-267. Academic Press, London, New York.
- BLASCHKO H. (1944). *J. Physiol*, 103 - 13 P.
- BLASCHKO H. (1967). "Amine Oxidases". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 404-415. Academic Press, London, New York.
- BOURDILLON R. (1967). Ver discusión en la referencia de Nishimura y Gjessing.
- BREZINA M. and ZUMAN P. (1968). *Polarography*, pp. 193-196. Interscience Publishers. New York.
- COHEN G. (1945a). *Comp. rend. Acad. Sci.* 220-297.
- COHEN G. (1945b). *Bull. Soc. Chim. Biol.* 28-104.
- EHRESNSVÁRD G., LILJEKVIST J. and NILSSON H. T. (1967). "Studies of Human Serum Constituents in Relation to Schizophrenia. In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Vol. 2, pp. 231-240. Academic Press, London, New York.
- ELLIS H. (1898). "Mescal a new Artificial Paradise". *Annual Report of the Smithsonian Institution*. pp. 537-548.
- ELLIS H. (1902). "Mescal, a study of a Divine Plant". *Popular Science Monthly*. 41: 52-71.
- Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs*. Proc. of a Symposium held in San Francisco (California). Jan. 28-30 (1967). U. S. Department of Health, Education and Welfare Section N.I.M.H. pub. N° 2.
- FARNSWORTH. N. R. (1968). "Hallucinogenic Plants". *Science*. Vol. 162, pp. 1086-1092.
- FAURBYE A. and PIND K. (1967). "The Catechol Amines Metabolism in Schizophrenia". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Vol. 2, pp. 221-223, Academic Press, London, New York.
- FELDSTEIN A. (1959). *Am. J. Psychiat.* 116-454.
- FRIEDHOFF A. J. and VAN WINKLE (1962). *Nature*, London, 194:897.
- FRIEDHOFF A. J. and VAN WINKLE (1963a). *Nature*, London, 199:204.
- FRIEDHOFF A. J. and VAN WINKLE (1963b). *Nature*, London, 199:1271.
- FRIEDHOFF A. J. (1967). "Significance of Transmethylation in Schizophrenia". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 241-255. Academic Press, London, New York.
- FROHMAN C. E., LATHAM L. K., BECKETT P. G. S. and GOTTLIEB J. S. (1967). "Biochemical Studies of a Serum Factor in Schizophrenia". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 241-255.
- GANONG W. F., SHEPHERD N. D., WALL J. R., VAN BRUNT E. E. and CLEGG M. T. (1963). *Endocrinol.* 72:962.
- GOTTLIEB J. S. (1967). "The Biological Correlates of the Serum Factor in Schizophrenia". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Vol. 2, pp. 347-364. Academic Press, London, New York.
- GREINER A. C. (1967). "Melanosis: Side effect or Basic Defect?". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Vol. 2, pp. 187-189. Academic Press, London, New York.
- GREEN J. P. (1967) "The application of Quantum Mechanics to Pharmacology: Some Substances active in the Nervous System". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Vol. 2, pp. 95-111. Academic Press, London, New York.
- HEATH R. G. AND KRUPP I. M. (1967). "The Biological Basis of Schizophrenia: An Autoimmune Concept". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*. Vol. 2, pp. 313-344. Academic Press, London, New York.
- HOFMANN G. and ARNOLD O. H. (1967). "Results of Biochemical Investigations in Schizophrenia". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Vol. 2, pp. 381-396. Academic Press, London, New York.
- HOFFER A., OSMOND H. and SMYTHIES J. (1954). *J. Mentl. Sci.* 100:29.
- HOFFER A. and OSMOND H. (1955). *J. Nerv. Mentl. Dis.* 112:448.
- HOFFER A. (1957). *J. Clin. Exptl. Psychopat.* 18:27.
- HOFFER A. (1967). "Treatment of Schizophrenia with a Therapeutic Program based on Nicotinic Acid as the Main Variable". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 435-456. Academic Press, London, New York.
- HOLMSTED B. and LINDGREN J. E. (1967). "Chemical Constituents and Pharmacology of South American Snuffs". In: *Ethnopharmacological Search for PSYCHOACTIVE DRUGS*". Ver referencia correspondiente.
- HORNING E. C., MOSCATELLI E. and SWEeley C. C. (1959). *Chem. Indust.* 751.
- HUSZTI Z. (1965). In: "International Neurochemical Conference; Oxford. *Preliminary Abstracts of Communications*", p. 50. Pergamon Press, Oxford.
- HUXLEY A. (1954). *"The Doors of Perception"*. Chatto & Windus. London.
- HUXLEY A. (1956). *"Heaven and Hell"*. Chatto & Windus. London.
- KETY S. S. (1961). *Fed. Proc.* 20:894.
- KETY S. S. (1967). "Catecholamines in Neuropsychiatric States". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 193-213. Academic Press, London, New York.
- KIRK L. (1967). "The Sodium-Potassium Ratio of Thermal Sweat in Different psychiatric Patients". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 465-473. Academic Press, London, New York.
- KOECKE H. U. (1959). *Verh. Dtsch. Zool. Ges-Zool. Anz. Suppl.* 23:127-135.
- KOECKE H. U. (1967). *Experientia.* 13:294.
- KUHEL F. A., HICHENS M., ORMOND R., MEISINGER A. P., GALE P. H., CIRILIO V. J. and BRINK N. G. (1964). *Nature*. London. 203:154.
- LEWIN L. (1924). *"Phantastica: die betäubenden und erregenden Genussmittel für Ärzte und Nichtärzte"*. G. Stilke, Berlin.
- LEWIN L. (1931). *"Phantastica. Narcotic and Stimulating Drugs"*. E. P. Dutton & Co. New York.
- LORD A. (1949a). *Acta. Pharmacol.* 5:75.
— (1949b). *Ibid.* 5:121.

- MALRIEU J. P. (1967). "Quantum Chemistry and Pharmacology: Applications to Phenothiazines and Other Neuroactive Drugs". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Volume 2, pp. 84- 93. Academic Press, London, New York.
- MCISAAC W. M., KHAIRALLAH P. A. and PAGE I. H. (1961). "10-methoxiharmalan a potent serotonin antaiginist wich affects conditioned behaviour". *Science* 134: 674 - 675.
- MITCHELL S. WEIR (1896). "The effects of Anhalonium Lewinii (the Mescal button)". *British Med. Journ*". 2:1625.
- Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*. Proc. of a NATO Advanced Study Institute Held at Drammen, Norway 2 - 14 August. 1965. Edited by Otto Walaas. Academic Press, London and New York 1967.
- MOREAU J. (1845). "Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale". *Études Psychologiques*. Librairie de Fortin, Masson et. Co. Paris.
- NARANJO C. (1967). "Psychotropic Properties of The Harmala Alkaloids". In: *Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs*". (Ver referencia correspondiente).
- NISHIMURA T. and GJESSING L. R. (1967). "Failure to detect 3,4, dimethoxyphenyl-ethylamine and Buffoteine in the Urine from a case of Periodic Catatonia". In: *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*". Vol. 2, pp. 225 - 227. Academic Press, London, New York.
- OSMOND H. and SMYTHIES J. (1952). *J. Mentl. Sci.* 98: 809.
- REICHEL - DOLMATOFF, G. (1969). Comunicación personal.
- RAMWELL P. W. and SHERRAT H. S. A. (1964). "The Physiology and Pharmacology of Phenolic Compounds in Animals". In: *Biochemistry of Phenolic Compounds*". Edited by J. B. Harborne, Academic Press, London, New York.
- SCOTT D. F. (1967). "Alcoholic Hallucinosi - An Aetiological Study". *Br. J. Addict*, Vol. 62, pp. 113 - 125. Pergamon Press Ltd. London.
- SHULTES R. E. (1957). *Bot. Museum Leaflets*. Harvard University, Vol. 19, Nº 10.
- SHULTES R. E. and ROMERO R. (1962). *Bot. Museum Leaflets*, Harvard University, Vol. 19, Nº 10, pp. 235 - 286.
- SHULTES R. E. (1963). "Botanical Sources of the New World Narcotics". *Psychedelic Rev.* 1:2, pp. 145 - 166.
- SHULTES R. E. (1965). *Acta. Bot. Nerlandica*. 15; pp. 178 - 189.
- SHULTES R. E. (1967). "The place of Ethnobotany". In: *Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs*. Ver referencia correspondiente bajo la E.
- SHULTES R. E. and HOLMSTED B. (1968a). *De plantis Toxicaris e Mundo Novo*. Tropicales Commentationes". II. Rhodora 70:781, pp. 113 - 160.
- SHULTES R. E. (1968b). "The Plant Kingdom and Modern Medicine". *The Herbarist*. pp. 18 - 26.
- STAHL. E. (1965) "*Thin Layer Chromatography*". Springer-Verlag-Berlin.
- TAKESADA M., KAMIMOTO Y., SANO I. and KANESKO Z. (1963). *Nature*. London 119:203.
- VAULPIN M. (1856). *Compt. rend. Soc. Biol.* 3:223.
- WASSON G. (1967). "Fly Agaric and Man". In: *Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs*. pp. 405 - 414. (Ver referencia correspondiente).
- WIESNER K. (1943). *Biochem. Z.* 314:214.
- WURTMAN R. J., AXELROD J. and FISHER J. (1964). *Science* 43:3612.
- WURTMAN R. J., AXELROD J., PHILIPS L. (1963). *Science* 142:1071.
- ZELLER E. A., BARSKY J., BERMAN E. R., CHERKAS M. S. and FPOUTS J. R. (1958). *J. Pharmacol.* 124:282.