

ECUADOR

Estudio comparativo de la Harmina, la Dietilamida del ácido Lisérgico (LSD-25) y la Mescalina

Dr. Plutarco Naranjo

Departamento de Farmacología, Universidad
Central y Departamento de Medicina
Experimental, Laboratorios LIFE, Quito

AUNQUE la denominación de drogas psicotrópicas o psicofrénicas, ha sido acuñada en los últimos años, para designar aquellas substancias capaces de influenciar, en alguna forma, la mente, el conocimiento de drogas vegetales con estas propiedades data de muchos siglos atrás.

Breves antecedentes históricos. Desde hace muchos siglos se han conocido plantas tanto "para la locura" (psicoterapéuticas) como plantas capaces de producir disturbios mentales. Así por ejemplo en los escritos de Plinio y especialmente en la *Materia Médica*, de Dioscórides¹, se encuentran precisas referencias sobre los efectos sedantes y sicoterapéuticos de la *mandrágora* y del *elébora*. Se sabe asimismo que los nativos de la India, han utilizado la *Sauwolfia*², cuyas raíces han sido denominadas raíces "para la locura" como una droga con múltiples propiedades terapéuticas, entre ellas, con propiedades sedantes e hipotensivas. Pero no sólo drogas sedantes fueron conocidas desde esa época, también lo fueron algunas drogas capaces de provocar aberraciones mentales.

La *Harmala* (*Peganum harmala*): probablemente una de las plantas con propiedades alucinogénicas más viejamente conocida ha sido la *harmala*³. Ya en la *Materia Médica* de Dioscórides se encuentra la descripción de algunos de los disturbios mentales producidos por esta droga. Fritzsche, en 1847, aisló un alcaloide de esta planta al cual le denominó *harmina*. Lawin, en 1928, descubrió los efectos centrales observados en pacientes humanos. Por otra parte, los aborígenes del Ecuador conocieron una planta la *ayahuasca* (*Banisteria* sps.), a la cual atribuyeron muchas propiedades fantásticas. Tanto la planta como algunos de sus propiedades alucinogénicas fueron conocidas ya por los naturalistas y botánicos que visitaron el país hace mucho tiempo, como Humboldt, Spruce, Jameson, etc. De esta especie se obtuvo un alcaloide al que se le denominó *banisterina* o *telepatina*, este último nombre hace referencia a las supuestas propiedades de provocar fenómenos telepáticos en las personas que toman los conocimientos o las chichas preparadas con la *ayahuasca*. Posteriormente se ha encontrado que la constitución química de la molécula de la *banisterina* o *telepatina* es exactamente la misma que de la *harmina*, en consecuencia se trata de un solo alcaloide.

El *mescal* o *peyote* (*Lophophora cactus*): es un cactus que ha sido utilizado, durante muchos siglos, por los aborígenes del sur de los Estados Unidos y México. El cocimiento o la chicha preparada con estos cactus la han utilizado especialmente como el licor apropiado para la ce-

lebración de ciertas ceremonias religiosas⁴. Heffter, en 1896, aisló del mescal un alcaloide: la *mescalina*. Knauer y Maloney, en 1913, describieron por primera vez, las propiedades alucinogénicas de la *mescalina*; pero es Klüver (1928)⁵, a quien se debe un estudio muy detallado sobre los efectos farmacodinámicos y psicotrópicos, en general, producidos por este alcaloide.

La *dietilamida del ácido lisérgico* (LSD-25): es un compuesto semisintético, obtenido a partir de alcaloides del cornezuelo del centeno. Fue sintetizado por Stoll y Hofmann en 1938. Hofmann⁶, en 1943, descubrió por casualidad los intensos efectos alucinogénicos de este compuesto, constituyendo su descubrimiento uno de los jalones más importantes en la historia de la psicofarmacología.

En los últimos años y en parte gracias a los éxitos terapéuticos de las drogas "tranquilizantes", las drogas "alucinogénicas" han dejado de ser consideradas como simples "novedades de laboratorio", habiéndose comenzado a utilizarlas como herramientas de investigación, en el difícil estudio del proceso fisiopatogénico de las afecciones mentales. Esto ha abierto un campo fascinante e insospechado que, a pesar del poco tiempo transcurrido, ha sido ya muy rico en resultados. Tanto estos resultados como los obtenidos con métodos electrofisiológicos ha arrojado nueva e interesante luz acerca del mecanismo de los procesos mentales tanto normales como patológicos. En los últimos años se ha avanzado, asimismo, en el estudio de los procesos bioquímicos del cerebro y quizá no está lejano el día en que conozcamos, con precisión, el mecanismo fisiopatológico expresado en términos bioquímicos, de la esquizofrenia y otros síndromes mentales y podamos, al mismo tiempo disponer de una terapia apropiada.

Definición de drogas psicotomiméticas. Diferentes denominaciones habían sido propuestas para designar genéricamente a las drogas capaces de producir aberraciones mentales parecidas a las que se observan en la psicosis, entre estas: drogas alucinogénicas, psicodélicas, fantásticas, esquizógenas, psicossomiméticas, psicotomiméticas, etc. La denominación de droga alucinogénica, hace referencia solo a una de sus propiedades y por lo tanto es incompleta. La Academia de Ciencias de Nueva York⁷, para convocar a un simposium sobre estas drogas, el cual se realizó en Nueva York en abril de 1956, escogió la denominación propuesta por Gerard⁸, de drogas *psicotomiméticas*⁷, cuya definición fue encargada a Osmond⁹, quien ha definido a estas drogas en la siguiente forma: "Substancias que producen cambios mentales (del pensamiento), perceptua-

les, emocionales, del comportamiento y a veces alteraciones motoras; cambios que se producen independientemente entre sí o en concierto. Estas drogas no producen grandes disturbios en el sistema neurovegetativo ni imperiosa necesidad de ellas, por hábito. Con sobredosisificación pueden ocasionar también desorientación, disturbios de la memoria, estupor, y aun narcosis, pero estas reacciones no son características". Esta definición excluye a la morfina, la co-

caina, la atropina y sus derivados, los analgésicos, anestésicos e hipnóticos.

Procedimiento

En el presente estudio no se intenta describir, en detalles, los resultados de las investigaciones originales, sino que se pretende más bien hacer un resumen de las propiedades psicomiméticas y más efectos farmacodinámicos de

T A B L A I
Efectos centrales de las drogas psicotomiméticas:
psíquicos y somatomotores

		LSD-25	HARMINA	MESCALINA
Funciones psíquicas	Disturbios básicos primarios	1. Excitación ++ 2. Trastornos percepción ++ 3. Parestesias + 4. Alucinaciones +++ (generalmente agradables) 5. Sinestesias + 6. Deluciones ++ 7. Cambios emocionales: a. Euforia b. Ansiedad 8. Sensación de soledad	++ ++ + + (A veces horro- rificas) + + Variable +	+ ++ + ++ (generalmen- te agradables) ++ +
	Disturbios de la personalidad	1. Despersonalización o impersonalización +++ 2. Distorción de la imagen subjetiva del cuerpo +++ 3. Tendencia analítica (crítica del otro yo) + 4. Tendencia interpretativa + 5. Autismo - 6. Cambios del lenguaje +	+ + + + Tendencia agresiva -	++ ++ ++ ++ + -
Síndrome "esquizofrenoideo"		Hebefeórico	Paranoico	Catátnico
Funciones somatomotoras	Pacientes humanos (dosis terapéuticas)	Moderada incoordinación de movimientos.	1. Jerk * 2. Temblores extremidades	Temblores leves
	Animales: 1. Dosis subtóxicas	Moderados síntomas piramidales	1. Saltos 2. Carreras 3. Temblor intenso generalizado	Depresión motora Temblores
	2. Dosis Tóxicas: Combinación de trastornos piramidales y extrapiramidales.	1. Temblores 2. Marcha atrás 3. Incoordinación 4. Hipocinesia, ataxia, alternando con convulsiones 5. Parálisis espástica	1. Temblores 2. Marcha atrás 3. Pérdida del equilibrio 4. "Carrera y nado" ** 5. Convulsiones clónicas	Depresión motora Fase terminal convulsiva

(*) Palabra inglesa que indica: contracciones musculares espasmódicas con movimientos rápidos como en los reflejos Aquileo, rotuliano, etc., pero sin haber sido provocado mecánicamente.

(**) Estado en el cual, el animal yace lateralmente y mueve con gran rapidez las extremidades como si estuviese corriendo o nadando.

la harmina en comparación con la LSD-25 y la mescalina. Por esta razón omitiremos todo detalle relacionado con los métodos de investigación.

Se utilizó harmina obtenida (*) de ayahuasacas tanto de la costa —más ricas en alcaloides—, como del oriente ecuatorianos. Los ensayos se realizaron (**) tanto en distintos animales de laboratorio o en su órganos aislados, como en pacientes humanos. Con el objeto de obtener datos cuantitativos comparables, se utilizó también LSD-25 (***) y mescalina.

Los cambios somatomotores provocados por estas drogas se estudiaron especialmente en ratones, en tanto que los cambios neurovegetativos, en gatos, conejos, y ratas. Los cambios psíquicos y emocionales se estudiaron en pacientes humanos, normales y psicópatas.

(*) La extracción del alcaloide lo realizó el departamento Químico de los Laboratorios LIFE.

(**) Algunos ensayos fueron realizados en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Utah (EE.UU.)

(***) Suministrada gentilmente por los Laboratorios Sandoz (Basilea, Suiza).

Resultados

I. Efectos Psicotomiméticos.

Siguiendo el esquema de Rothlin¹⁰, podrían dividirse los efectos de las drogas psicotomiméticas en: a) efectos psíquicos y somatomotores, y b) efectos neurovegetativos; pudiéndose añadir los efectos recíprocos en relación a otras drogas.

Los cambios psíquicos producidos por estas drogas. Tabla I, podrían dividirse a su vez en: a) disturbios básicos primarios y b), disturbios de la personalidad.

No es nuestra intención hacer una detallada descripción de los efectos psicotomiméticos de cada una de estas drogas. Especialmente en relación a la LSD-25 y la mescalina, la literatura es muy rica y a ella remitimos al lector interesado en tales detalles.¹¹⁻¹³

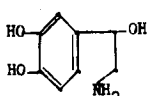
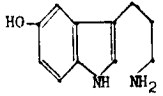
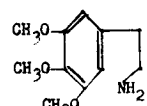
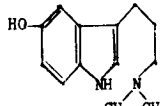
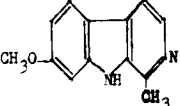
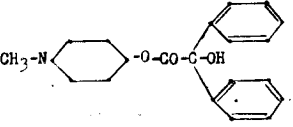
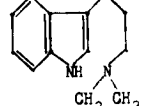
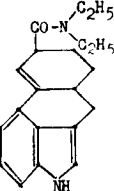
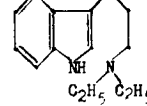
Revisaremos a continuación, sólo en forma comparativa, los cambios psíquicos más importantes.

1. *Disturbios básicos primarios.*—*Alucinaciones, sinestesias y deluciones.* A pesar de la distinta estructura química de las tres drogas, Tabla II, los cambios psíquicos que producen son bastante semejantes en su forma y contenido. Las diferencias observables son más de orden cuantitativo antes que cualitativo.

Después de la fase inicial de "excitación", precedida o coincidente con cambios neurovegetativos: rubefacción de la cara, salivación, etc., el paciente entra en la fase de alucinamiento en el cual predomina un estado de conciencia de difícil definición, debido a que a pesar de cier-

TABLA II

ESTRUCTURA Y RELACION QUIMICA DE LAS DROGAS PSICOTOMIMETICAS CON LOS MEDIADORES QUIMICOS

Mediadores Químicos			
 Noradrenalina	 Serotonina*	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ Acetilcolina	
Substancias Psicotomiméticas			
Simpaticomiméticas	Derivados indólicos		anticolinérgicos
	Simples	Complejos *	
 Mescalina	 Bufotenina	 Harmina	 Metilpiperidilbenzilato
	 Dimetiltriptamina	 LSD-25	
	 Dietiltriptamina		

* Aunque la serotonina se encuentra normalmente en ciertas formaciones del sistema nervioso central, no es un hecho definitivamente establecido el que dicha substancia sea un verdadero "mediador" químico.

ta preservación del sentido de la realidad, el paciente puede llegar, hasta un estado dilucivo. Las alucinaciones son predominantemente visuales. Inclusive los estímulos sonoros, táctiles, etc., provocan alucinaciones visuales (sinestias).

Menos frecuentes son las alucinaciones auditivas, que aparecen como "conciertos maravillosos" o ritmos "indefinibles". La mescalina parece provocar más alucinaciones auditivas que las otras dos drogas. Las alucinaciones visuales son más vividas y abundantes cuando el paciente permanece con los ojos cerrados, aumentando aún más después de una breve estimulación fótica.

Las alucinaciones son ricamente policromas y de naturaleza cinética, especialmente con la LSD-25: todo aparece en movimiento, las paredes, los asientos, las mesas; todo se vuelve curvo y ondulante.

Aunque la intensidad de los efectos depende de la dosis de cada droga, si se considera una dosis equiefectiva para desencadenar la fase de alucinamiento, se encuentra que la LSD-25 provoca un cuadro más rico y variado de alucinaciones, le sigue la mescalina y en último término está la harmina.

El contenido y la naturaleza de las alucinaciones, no depende exclusivamente de la droga en sí, cualquiera que ella sea, sino que depende de muchos otros factores: el individuo en experimentación, sus experiencias previas, su estado psíquico y emocional actual, su relación con el médico investigador, su nivel cultural, etc. Depende asimismo del tipo de interrogatorio que va haciendo el experimentador; el medio ambiente actual y los estímulos a los que se somete al paciente. Consecuencia del influjo de tantos factores es que el tipo de alucinaciones varía en un mismo individuo de una experiencia a otra, varía grandemente según los individuos y los experimentadores que conducen la investigación. De todos modos, cualesquiera que sean las imágenes que desfilen por la mente del paciente, las alucinaciones producidas por LSD-25 y por la mescalina, son agradables, cuando no maravillosas. La policromía, el detalle estructural, las figuras geométricas, embelesan extraordinariamente al paciente a tal punto que a veces suspenden sus relatos para no perturbar la subjetiva percepción de esas imágenes.

Al parecer este rico cuadro de alucinaciones y sinestias con figuras nuevas e inesperadas, conduce a la invención de neologismos que tendrían significación sólo para cada paciente. Este último fenómeno aparece casi sólo con la LSD-25. La harmina, en cambio, no produce constantemente alucinaciones agradables y no es raro que más bien sean horrorizantes, como el sentirse perseguido por el demonio, o hallarse ante animales salvajes y agresivos.

Las tres drogas producen rápida taquifilaxis con desaparecimiento de los efectos psicotomiméticos. Se necesita un lapso de siquiera cinco días, entre una y otra experiencia a fin de que el cuadro de alucinamiento sea de una intensidad parecida. Además se observa cierta tolerancia cruzada entre las tres drogas en cuanto a los efectos psicotomiméticos se refiere.

Cambios emocionales. Los cambios emocionales son quizá más variables que los cambios psíquicos. Varía grandemente de un individuo a otro y de una experiencia a otra. Parece, inclusive, que la dosis influye en el tipo de cambio emocional. Así por ejemplo Beringer¹⁴ ha encontrado que la mescalina en dosis de 0.1 a 0.2 gm por vía parental, produce más regularmente euforia, antes que dosis mayores (0.3 a 0.55 gm.). De todos modos, si se considera la totalidad de experiencias, se encuentra que sobre todo la LSD-25 y la mescalina producen más regularmente una sensación inicial de euforia. La fase final de la experiencia, cuando las alucinaciones tienden ya a desaparecer, generalmente es desagradable y se acompaña de ansiedad, de angustia. Con la harmina los cambios emocionales son aún menos marcados que con la LSD-25 y menos frecuentemente de tipo eufórico. El estado angustioso especialmente en el caso de la LSD-25, se agrava si el

paciente se siente solo. Mientras mayor número de personas asisten a la experiencia, el paciente parece experimentar más sensaciones eufóricas, es capaz de hacer relatos jocosos e inversamente, mientras más solo se siente experimenta mayor sensación de angustia acompañada de cierta "sensación de soledad". Tanto con mescalina como especialmente con LSD-25 en la fase final de la experiencia el paciente comienza a ser presa de la idea y la sensación de que nunca más va a salir de este estado anómalo de su mente y su estado afectivo, lo cual tiende a aumentar su angustia. Este es el momento más apropiado para terminar la experimentación, administrando al paciente un barbitúrico.

2. *Disturbios de la personalidad.* Los disturbios de la personalidad corresponden, fundamentalmente, al fenómeno denominado "despersonalización o impersonalización". Guttman y Mac Clay¹⁵ definen despersonalización como: "Un estado subjetivo en el cual el paciente siente que ya no es el mismo" Ackner,¹⁶⁻¹⁷ considerando que el término ha sido utilizado en diferentes sentidos por varios autores, lo concreta en la siguiente definición:

"Un trastorno consistente en el cambio de la relación del paciente con su mundo, su cuerpo y su propio funcionamiento psíquico, siendo éstos 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 acepta como dentro del marco de su experiencia no son aún expresados en términos delucionales".

El fenómeno de la despersonalización, llamado por otros autores impersonalización, se produce por acción de cualquiera de las tres drogas en estudio.

Generalmente aparece primero una cierta distorsión de la imagen subjetiva del cuerpo, sintiendo el paciente que, por ejemplo, una pierna se le alarga grandemente mientras un brazo lo siente contrahecho, produciéndose en general una enorme distorsión subjetiva de su organismo. El otro fenómeno bastante común, es ese del "desdoblamiento" de la personalidad. El paciente se siente como si fuese él mismo pero al propio tiempo como si fuese también otro u otros, en otras ocasiones sólo siente como si él fuera otras personalidades a las cuales observa, asumiendo una posición crítica. Al parecer, dependiendo, en parte siquiera, del tipo de personalidad del paciente y también de un elevado nivel cultural esta posición crítica y analítica del otro "yo", es más manifiesta pudiendo aparecer también una cierta tendencia interpretativa de todo cuanto rodea al paciente. Trata de interpretar el por qué y el para qué de la existencia de todo lo que toca o mira. Es difícil cuantificar los cambios que se operan en esta esfera, sin embargo, parece que la LSD-25 es la que produce mayores cambios de la personalidad, siguiéndole la mescalina y colocándose en último lugar la harmina. Ciertos cambios son más característicos de cada una de estas drogas, así por ejemplo hay más tendencia artística con la mescalina: el paciente trata de sumirse en su mundo interior y es menos comunicativo que cuando recibe LSD-25. Con la harmina en cambio, aparece con más frecuencia cierta tendencia agresiva del paciente.

A este respecto hay que anotar, además, que la harmina en ciertos animales provoca también ciertos fenómenos que podríamos catalogarles como "tendencia agresiva". Así por ejemplo, en los ratones, con dosis por encima de 50 mg/kg, subcutáneo, los animales se atacan mutuamente, se muerden. Fenómenos semejantes se observan con determinadas razas de perros, aunque aquí notoriamente depende de la raza ya que en ciertas razas la misma substancia provoca más bien un cuadro depresivo. En la raza de perros llamada "mestizos", la harmina provoca un agudo cuadro agresivo. El animal ladra y ataca violentamente a todo lo que se le presenta.

Todo este rico y variado cuadro de efectos psíquicos provocados por estas diferentes drogas, ha sido denominado por algunos autores "psicosis experimental". Otros lo han llamado "psicosis modelo"¹⁸. En cierta forma semejante a una de las psicosis: la esquizofrenia. Algunos autores¹⁹

han creído encontrar una semejanza entre estos cuadros experimentales y los diferentes tipos de esquizofrenia. Si se toma en cuenta, en realidad, algunos de los síntomas provocados en forma más selectiva, por cada una de estas drogas, podría considerarse que la LSD-25 produce un síndrome esquizofrenoideo del tipo hebefrénico, con un cuadro más interesante alucinogénico, fuerte despersonalización, cambios en el lenguaje, neoglismos, etc., La harmina, provoca un síndrome de tipo paranoico, especialmente con delirios de persecución y tendencia agresiva. La mescalina, en cambio, provoca un síndrome de tipo catatónico, con tendencia autística.

3. *Disturbios somatomotores.* En las dosis que se utilizan para provocar trastornos psíquicos se observan muy pocos cambios motores. Con la LSD-25, puede observarse apenas cierta incoordinación de los movimientos, pero casi exclusivamente cuando el paciente está con los ojos cerrados. Con la mescalina, puede observarse muy leves temblores de las extremidades. La harmina, provoca un cuadro somatomotor más rico. Hay temblores de las extremidades y ciertas contracciones espasmódicas, que semejan a los reflejos Aquileo o rotuliano y que los autores ingleses les denominan jerks.

En los animales de laboratorio, utilizando dosis progre-

sivas, pueden provocarse alteraciones motoras mucho más marcadas.²⁰ La harmina es entre las tres drogas, la que provoca más intensas alteraciones motoras. En relación a la dosis pueden aparecer fenómenos como los siguientes: carrera de los animales, grandes saltos; luego el animal entra en un período de temblores generalizados. A dosis mayores, aparece cierta impotencia de las extremidades anteriores y el animal realiza una muy característica "marcha hacia atrás". Después, hay una pérdida del equilibrio, de los reflejos posturales, el animal yace sobre el dorso o de lado, pero continúa con temblores y con un agitado movimiento de las extremidades como si estuviera corriendo o nadando.

La fase final consiste en convulsiones que alternan con este período de pérdida del equilibrio. Las convulsiones son del tipo clónico, muy excepcionalmente tónico-clónica. La LSD-25 produce un cuadro de trastornos motores menos intensos, en cierta forma, parecido al de la harmina; el cuadro final está constituido también por convulsiones y parálisis espástica. La mescalina, produce más bien un cuadro de depresión motora. Los animales se quedan inmóviles en un determinado sitio, con gran erizamiento del pelo, moderado temblor generalizado y la fase final es, igualmente, de tipo convulsivo.

T A B L A I I I
Posología y duración de los efectos
psicotomiméticos

(pacientes humanos)

DROGA	VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS EN MG.	EFECTOS PSICOTOMIMETICOS			REFERENCIAS
			COMIENZO (MINUTOS)	MAXIMO EFECTO (HORAS)	DURACION TOTAL (HORAS)	
LSD-25	o	0.1 a 0.25	30 a 40	1½ a 2½	9 a 12	Hoch 21
	i-m	0.1 a 0.20	15 a 20	1	9 a 10	
	i-v	0.04 a 0.18	5 a 10	1	8 a 9	
	i-r	0.02 a 0.06	inmediatamente	½	6 a 8	
Harmina	o	20 a 50	20 a 30	½ a 1	6 a 8	
	i-m	10 a 20	5 a 10	½	3 a 5	
Mescalina	o	300 a 500	30 a 40	1 a 2	10 a 12	
	i-m	100 a 250	15 a 20	1	8 a 10	
Bufotenia	i-m	10, a 20	10 a 15	25 a 30 minut.	1 a 3	22 Fabing.
	i-v	6 a 8	2 a 3	8 a 10 minut.	1	
Dimetiltrip-tamina	o	150	—	—	—	23 Szára
	i-m	50 a 80	10 a 20	20 a 30 mint.	¾ a 1	
Dietiltrip-tamina	o	150	—	—	—	23 Szára
	i-m	50 a 80	10 a 20	60 a 80 minut.	2 a 4	
Metilpi-peridil-benzilato	o	5 a 15	40 a 60	2 a 3	10	Abood et al 24

O = Oral; i-m = intramuscular; i-v = intravenosa; i-r = intrarraquídea.

Curva de efectos psicotomiméticos

En la tabla III se presentan los datos relacionados con la posología y duración de los efectos psicotomiméticos de las tres drogas en estudio, así como de otras, cuyos datos han sido tomados de la literatura. Tanto la intensidad como

la duración del efecto, depende, por lo menos en parte de la dosis y vía de administración.

Si se comparan los efectos producidos por las tres drogas, cuando se administran por vía intramuscular, se encuentra que los efectos psicotomiméticos aparecen un poco más pronto con la harmina, llegando a su acmé o

"pico de efecto" también en forma más breve de lo que sucede con las otras dos drogas, la duración del efecto es menor para la harmina y es más largo para la LSD-25. No todos los efectos psicomiméticos desaparecen simultáneamente. Las alucinaciones desaparecen pronto, no obstante persisten los disturbios de la percepción y el individuo no queda por entero libre del efecto de estas drogas, sino después de unas cuantas horas después de que han desaparecido las alucinaciones. Por consiguiente, debe seguir sometido a observación y cuidado durante varias horas adicionales.

II Efectos Neurovegetativos.

Las tres drogas provocan complejos efectos neurovegetativos, debido a que pueden actuar tanto sobre los núcleos centrales como directamente sobre las células efectoras. La LSD-25 y la harmina, producen efectos semejantes, cualitativamente, aunque hay diferencias cuantitativas. Las dos sustancias, en parte, producen efectos parecidos a los de la serotonina. La tabla IV presenta los principales efectos neurovegetativos de estas drogas. La mescalina produce efectos tanto centrales como periféricos semejantes a los de las aminas simpaticomiméticas;

T A B L A I V
Efectos neurovegetativos de las drogas psicomiméticas,
por acción central y periférica

		LSD-25	HARMINA	MESCALINA
Acción central sobre:	Mesodiencefalo	1. Ojo, pupila Dilatación ++ 2. Corazón Taquicardia 3. Temperatura corporal: Aumento +++ Hombre, conejo, perro, gato Rata Disminución 4. Producción de calor (calorimetría), aumento Primario — Secundario + 5. Glicemia Aumento ++ 6. Piloerección ++	Dilatación + Taquicardia Aumento + Disminución ? ? Aumento +	Dilatación +++ Taquicardia Aumento ++ Disminución ? ? Aumento +++
	Bulbo	1. Respiración: amplitud y frecuencia Aumento + 2. Presión arterial Disminución + 3. Corazón Bradicardia 4. Glándulas salivales Salivación + 5. Glándulas lacrimales Lacrimación + 6. Náusea —	Aumento + Disminución ++ Bradicardia Salivación +++ Lacrimación +	Aumento ++ Aumento Taquicardia Salivación + Lacrimación + ++
Acción periférica directa sobre:		1. Utero (coneja) Contracción ++ 2. Vasos sanguíneos: Animal intacto Dilatación Organos aislados Constricción 3. Bronquios (grandes dosis) Constricción 4. Intestinos: Animal intacto Contracción (diarrea) Intestino aislado Relajación	Contracción + Dilatación Constricción Constricción Contracción (diarrea) Relajación	Contracción + Contracción Constricción Dilatación Relajación Relajación
		Otros efectos farmacodinámicos: 1. Antagonismo frente a: a. Serotonina +++ b. Adrenalina ++ c. Acetilcolina + d. Histamina + e. Ba Cl ² + 2. Potenciación del efecto excitante de: a. Anfetamina ++ b. Cocaína + c. Metrazol + 3. Potenciación del efecto hipnótico del pentobarbital ++	++ ++ ++ ++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++ ++ ++ ++

sus efectos, en comparación a los de LSD-25 y los de la harmina, no sólo difieren cuantitativamente sino, en algunos aspectos, también cualitativamente. Así por ejemplo, mientras la LSD-25 y la harmina producen caída de la

presión arterial, la mescalina, es capaz de producir aumento; sobre la fibra lisa de los bronquios, la LSD-25 y la harmina provocan contracción, en tanto que la mescalina produce relajación (broncodilatación).

Un hecho muy llamativo lo constituyen, los cambios de la temperatura; aun dosis muy pequeñas que no provocan mayores cambios neurovegetativos son capaces de provocar grandes cambios de la temperatura en el hombre, en el conejo, el perro y el gato; pero especialmente en el conejo, hay un gran aumento de la temperatura, en tanto que en la rata sucede todo lo contrario, la temperatura disminuye. Este fenómeno es quizá una indicación de la acción directa de estas drogas sobre los centros de la termorregulación.

III. Otros efectos farmacodinámicos.

En relación a los defectos recíprocos de cada una de estas tres drogas con otras sustancias, hay ciertas diferencias tanto cualitativas como cuantitativas. Frente a la serotonina la LSD-25 especialmente y también la harmina actúan como antagonistas de esta sustancia, en cambio, la mescalina no presenta esta propiedad. Frente a la adrenalina, las dos primeras sustancias tienen efectos antagónicos en tanto que la mescalina tiene propiedades simpaticomiméticas y no ofrece ningún antagonismo. Las diferencias cuantitativas frente a otras sustancias pueden observarse en la tabla IV. En relación con sustancias excitantes del sistema nervioso central, las tres sustancias potencializan el efecto de éstas, como la amfetamina, la cocaína, el metrazol. En cuanto a la potencialización del efecto hipnótico de barbitúricos, especialmente del tiopental es, exclusivamente, la LSD-25 la que puede provocar este efecto.

Otras drogas psicomiméticas

Derivados indólicos. Los descubrimientos realizados especialmente con LSD-25 han estimulado nuevos estudios de drogas tanto naturales como sintéticos y que producen efectos psicomiméticos. Las drogas que han despertado mayor atención, son aquellas cuya constitución química está en más estrecha relación con la serotonina, entre éstas se hallan algunas sustancias que se extraen de la especie vegetal *Piptadenia peregrina*, la cual contiene *bufotenina* y algunos derivados alquilíticos de la triptamina. Estas sustancias pueden producirse también en forma metabólica a partir de triptamina o de serotonina, por lo cual algunos autores²⁵⁻²⁶ piensan, inclusive, que ciertas psicosis podrían deberse a alteraciones del metabolismo de la serotonina.

Fabing y Hawkins²² y otros²⁷ han estudiado los efectos de la bufotenia y Szára²³ los de un grupo de derivados alquilíticos de la triptamina. Entre las características más salientes de estas drogas, de acuerdo a los autores mencionados, estaría la rapidez con la que aparecen los efectos tanto psicomiméticos como neurovegetativos. En el caso de la LSD-25, la harmina y la mescalina los efectos neurovegetativos aparecen mucho más antes de los psicomiméticos. Cuando se administra la bufotenia o alguno de los derivados triptamínicos los efectos neurovegetativos y psicóticos aparecen simultáneamente.

Otro carácter importante consiste en el breve período de efecto de estos derivados indólicos, siendo la dietiltriptamina, de entre los tres en referencia, la que da un período un poco más largo de acción. El breve período de acción, es un indicio de que estas sustancias son metabolizadas mucho más rápidamente por el organismo que la LSD-25 o la harmina.

La bufotenia produciría efectos psicomiméticos, con alucinaciones policromas, parecidos a las de LSD-25, pero de muy breve duración. En cuanto a los derivados triptamínicos, en un auto-experimento, Szára, descubrió que provocan entre otros síntomas, movimientos atetoideos, no producidos por otras drogas. El derivado dimetilico, produjo un fuerte disturbio de la percepción espacio-temporal con predominio de deluciones y una tendencia al autismo mucho más marcada que con mescalina. Es de anotarse que la triptamina es capaz de producir en gatos, catalepsia y negativismo.

Derivados del piperidilbenzilato. Abood y colabora-

dores²¹ han estudiado una serie de derivados alquilíticos del piperidilbenzilato, cuya estructura química recuerda la de las drogas anticonérgicas de síntesis. Efectivamente estos derivados benzilíticos actúan como anticolinérgicos y son capaces de provocar, además, efectos psicomiméticos, que se caracterizan por una fuerte alteración de la percepción espacio-temporal, con tendencia a fijar los hechos en el pasado remoto. Las alucinaciones son tanto visuales, como auditivas; con cierto predominio de deluciones megalomaniacas y paranoides. En cuanto a los trastornos emocionales, éstos van desde moderada angustia hasta el extremado terror. La droga más activa del grupo, en cuanto a los efectos psicóticos se refiere, es la metilpiperidilbenzilato.

Discusión

Conforme se ha escrito anteriormente, los efectos psicomiméticos de la LSD-25, la harmina y la mescalina, difieren más cuantitativa que cualitativamente, no obstante, los "síntomas esquizofrenoides", pueden ser catalogados como del tipo hebeférico, paranoico y catatónico, respectivamente. En cierta forma, es extraño que sustancias de naturaleza química distinta, como la LSD-25 y la harmina, por una parte, y la mescalina, por otra, produzcan efectos tan semejantes.

En cuanto a los derivados indólicos —que constituyen el grupo más numeroso de drogas psicomiméticas— se ha especulado bastante sobre la posibilidad de que interfieran en alguna forma: compitiendo por receptores químicos, o bloqueando ciertos sistemas enzimáticos, etc., el metabolismo normal de la serotonina o 5-hidroxitriptamina. Investigaciones recientes revelan que esta sustancia se encuentra principalmente en los núcleos diencefálicos y estructuras cerebrales que constituyen el llamado "sistema límbico"²⁸, así como en sistema reticular ascendente,^{29,30} que a su vez serían los sitios primarios de acción tanto de las drogas psicomiméticas en estudio, como de muchas drogas tranquilizantes. Pero en estas formaciones anatómicas no sólo se halla serotonina sino, como lo han demostrado Vogt³ y von Euler³², también se halla noradrenalina, lo que permite relacionar este mediador químico con la mescalina, no sólo desde el punto de vista de la estructura química sino también en relación al sitio primario de acción.

Es probable que la noradrenalina y la serotonina tengan un papel importante en la regulación de la transmisión de los impulsos nerviosos a través de estos dos importantes sistemas de cuya actividad dependería, en buena parte, según recientes descubrimientos, el mantenimiento del estado de vigilia, la correcta percepción de los fenómenos, la ideación, etc., y la reacción emocional y tono afectivo que acompaña a todo fenómeno psicológico.

Desde luego hay evidencia experimental de que la acetilcolina es el mediador químico no sólo en las sinapsis periféricas, sino también en las sinapsis centrales.³³ Podría suponerse, entonces, que la transmisión normal de los impulsos nerviosos a través de los sistemas reticular y límbico depende no sólo de la concentración de noradrenalina y serotonina sino de un equilibrio entre éstas y la acetilcolina, y tal punto que alterado dicho equilibrio, por parte de cualquiera de los tres componentes químicos, pueden provocarse efectos psicomiméticos. Es posible que ésta sea la explicación para los efectos de los derivados del piperidilbenzilato que, como se mencionó ya, son sustancias fundamentalmente anticolinérgicas.

Las drogas psicomiméticas interesan antes que por sus posibles aplicaciones terapéuticas, por su valor como herramientas de investigación. En este sentido, hay, por lo menos, dos aspectos importantes: a) el de los efectos psicóticos, que aunque mucho hay de común entre el creciente número de drogas, especialmente sintéticas, van apareciendo ya ciertas diferencias cualitativas, en relación a la estructura química de la molécula, que es de suponerse que en el futuro podríamos disponer de sustancias capaces de provocar psicosis modelos de tal o cual tipo, en

forma selectiva; y b) muchas de estas drogas provocan trastornos extrapiramidales, bastante característicos, como el temblor generalizado, la marcha hacia atrás, el "correr y nadar" producidos por la harmina o la atétosis por los derivados alquílicos de la triptamina, lo que hace suponer que estas substancias podrían servir como un recurso experimental, para aclarar el mecanismo de algunos de los llamados síndromes extrapiramidales.

Resumen

Los efectos producidos tanto en pacientes humanos como en animales de laboratorio, por la harmina, alcaloide obtenido de varias especies ecuatorianas de *Banisteria* (Ayahuasca) son estudiados comparativamente a los de las dos substancias psicomiméticas más conocidas, como son la dietil-amida del ácido lisérgico (LSD-25) y la mescalina.

Los múltiples y variados efectos de estas drogas pueden clasificarse en: efectos centrales psíquicos y somatomotores, comprendiendo los efectos psíquicos, a su vez, los llamados básicos primarios y los disturbios de la personalidad; efectos neurovegetativos, por acción central y periférica y efectos dependientes de las relaciones recíprocas con otras drogas.

En dosis equiefectivas para desencadenar el estado de alucinamiento, la LSD-25 produce cambios psíquicos más variados e intensos, le sigue en actividad la mescalina, siendo la harmina la menos potente.

La forma y contenido de las alucinaciones no sólo varía en relación a la droga, sino en relación a múltiples factores circunstanciales, personalidad del paciente, etc., pero tienen de común el ser predominantemente visuales, muy ricas en colorido y movimiento.

Considerados en conjunto, los cambios psíquicos, las diferencias entre las tres drogas son más del orden cuantitativo que cualitativo, no obstante, ciertos efectos un tanto selectivos de cada droga permiten calificar el tipo de síndrome "esquizofrenóide" como: hebeférico, al producido por LSD-25, paranoico, por harmina y catatónico, por mescalina.

Los cambios somatomotores son tanto de naturaleza piramidal como especialmente, extrapiramidal. Son mucho más intensos y variados con la harmina que con la LSD-25. La mescalina, a excepción del temblor generalizado, produce más bien depresión motora.

Los efectos neurovegetativos, en el animal in-toto, es el complejo resultado de la acción de la droga tanto sobre núcleos centrales como sobre células efectoras periféricas. La harmina y la LSD-25, recuerdan parcialmente, los efectos farmacodinámicos de la serotonina, en tanto que la mescalina se comporta como una amina de débil acción simpacomimética. En ciertos efectos como midriasis, salivación, piloerección, etc., las tres drogas son sinérgicas; en otros, como las modificaciones de la presión arterial la mescalina es antagónica en relación a los otros dos alcaloides.

Frente a otras drogas, la LSD-25 y la harmina, se comportan como antiserotoninas, en tanto que la mescalina no presenta esta propiedad. Las tres drogas potencian el efecto de substancias excitantes del sistema nervioso central, como la anfetamina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Dioscóridos: *Materia Médica*. Citado por Belloni, L. en la introducción de: *Psychotropic Drugs*, editado por S. Garattini y V. Ghetti, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1957.
- Belloni, L.: From hellebore to reserpine. *Arch. psicol. neurol. psychiat.*, 17 (Suppl.): 3, 1956.
- Gunn, J. A.: The harmine group of alkaloids. En: *Hefter, B.: Handbuch der Experimentelle Pharmakologie*. Vol. 5. Julius Springer, Berlin, 1937.
- Huxley, A.: *The doors of perception* Harper and Brothers, New York, 1954.
- Klüver, H.: Mescal. The "divine" plant. Kegan Paul, Londres, 1928.
- Stoll, W. A.: Lysergsäure-diethylamid, ein Phantastikum ans der Mutter Korn-gruppe. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 60: 279, 1947.
- Kety, S. S.: The conference and its aims. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66: 417, 1957.
- Gerard, R. W.: En: *Neuropharmacology*. Transaction of the Second Conference. Josiah Macy Foundation. New York, 1956.
- Osmond, H.: A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66: 418, 1957.
- Rothlin, E.: Lysergic acid diethylamide and related substances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66: 668, 1957.
- Cholden, L., (editor): *Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry*. Grune & Stratton, New York, 1956.
- Garattini, S. y Ghetti, V., (editor): *Psychotropic drugs*. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1957.
- Wikler, A.: The relation of psychiatry to pharmacology. *William & Williams*, Baltimore, 1957.
- Beringer, K.: *Der Meskalinrausch*. *Monogr. Neurol. Psychiat.*, pp. 1-315. 1927.
- Guttman, E. y MacClay, W. S.: Mescaline and depersonalization: therapeutic experiments. *J. Neurol. Psychopat.*, 16: 193, 1936.
- Ackner, B.: Depersonalization. I. Aetiology and phenomenology. *J. ment. Sci.*, 100: 838, 1954.
- Ackner, B.: Depersonalization. II. Clinical syndromes. *J. ment. Sci.*, 101: 12, 1955.
- Fischer, R.: Factors involved in drug-produced model psychosis. *J. ment. Sci.* 100: 623, 1954.
- Fischer, R. y Georgi, F., y Weber, R.: *Psychophysische Korrelationen*. VIII. Modellversuche zun Schizophrenieproblem. LSD-25 und mezcalin. *Schweiz. med. Wschr.* 81: 817, 1951; 81: 837, 1951.
- Naranjo, P. y Banda de Naranjo, E.: Un método gráfico para el estudio de drogas tranquilizantes. *Ciencia y Nat.* 1: 2, 1957.
- Hoch, P.: Studies in routes of administration and counteracting drugs. En: *Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry*, editado por: L. Cholden. Grune & Stratton, New York, 1956.
- Fabing, H. D. and Hawkins, J. R.: Intravenous bufotenine injection in the human being. *Science* 123:886, 1956.
- Szára, S.: The comparison of the psychotic of triptamine derivative with the effects of mescaline and LSD-25 in self-experiments. En: *Psychotropic Drugs*, editada por: S. Garatti y V. Ghetti. Elsevier, Amsterdam, 1957.
- Abood, L. G., Ostfeld, A. M. and Biel, J.: A new group of psychotomimetic agents *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, 97: 483, 1958.
- Page, I. H. *Neurochemistry and Serotonin: A. chemical fugue*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66: 502, 1957.
- Woolley, D. W. y Shaw, E. N.: Evidence for the participation of serotonin in mental process. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66: 1957.
- Evarts, E. V.: Some effects of bufotenine and LSD-25 on the monkey. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75: 49, 1956.
- Paasonem, M. K., MacLean, P. D. y Giarman, N. J.: 5-Hydroxytryptamine (serotonin). Content of structures of the limbic system. *J. Neurochem.* 1: 362, 1957.
- Costa, E. y Aprison, M. H.: Studies on the 5-Hydroxytryptamine (serotonin) content in human brain. *J. Nerv. Ment. Disease*, 126: 289, 1958.
- Brodie, B. B.: Storage and release of 5-hydroxytryptamine (HT). En: "5-Hydroxytryptamine" Pergamon. Press, Londres, 1957.
- Vogt, M.: Norepinephrine and epinephrine in the central nervous system. *Pharm. Rev.* 6: 31, 1954.
- Euler, V. S. von.: Adrenaline and noradrenaline distribution and action. *Pharm. Rev.* 6: 15, 1954.
- Marrazi, A. S.: Cholinergic excitation and adrenergic inhibition common to peripheral and central synapses. En: *Biology of Mental Health and Disease*. Hoeber, New York, 1952.