CIENCIA Y CULTURA

elementos

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
No. 60 Vol. 12 octubre-diciembre 2005 $25.00

60
7 52435 06402 6
10-01-2006

Cannabinoides: neurobiología y usos médicos U. **Rodríguez *et al.*** **O**pioides... R. **Vega** **T**eonanácatl, la carne divina C. **Velázquez** **D**e la nave de los locos a los fármacos de la razón F. **Pellicer** **S**índromes neurológicos... F.J. **Carod** **E**nsayo fotográfico C. **Flores**

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
rector, Enrique Agüera Ibáñez
secretario general, Armando Valerdi Rojas
vicerrector de investigación y estudios de posgrado, Pedro Hugo Hernández Tejeda

ELEMENTOS
www.elementos.buap.mx
revista trimestral de ciencia y cultura
número 60, volumen 12, octubre-diciembre de 2005
director, Enrique Soto Eguibar
subdirector, José Emilio Salceda
consejo editorial, Beatriz Eugenia Baca
María de la Paz Elizalde, Enrique González Vergara
Francisco Pellicer Graham, Leticia Quintero Cortés
José Emilio Salceda, Raúl Serrano Lizaola
Enrique Soto Eguibar, Cristóbal Tabares Muñoz
Gerardo Torres del Castillo
edición, Elizabeth Castro Regla
José Emilio Salceda, Enrique Soto Eguibar
diseño y edición gráfica, Elizabeth Castro Regla
Sergio Javier González Carlos
fotografías de portada e interiores
César Flores
impresión, Lithoimpresora Portales S.A. de C.V.
redacción, 14 Sur 6301, Ciudad Universitaria
Apartado Postal 406, Puebla, Pue., C.P. 72570
email: elemento@siu.buap.mx
Revista registrada en Latindex (www.latindex.unam.mx)
catalogada en red alyc (http://redalyc.uaemex.mx) y miembro
de la Federación Iberoamericana de Revistas Culturales
Certificados de licitud de título y contenido 8148 y 5770
ISSN 0187-9073

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.
Portada: de la serie *La sociedad del espectáculo*, 2004.

S U M A R I O

Cannabinoides: neurobiología y usos médicos **3**
Uxmal **Rodríguez,** Elisa **Carrillo,** Enrique **Soto**

Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción **11**
Rosario **Vega**

La experiencia del opio **25**
Thomas **de Quincey**

Teonanácatl, la carne divina **31**
Christian **Velázquez Vargas**

César Flores **37**

De la nave de los locos a los fármacos de la razón **39**
Francisco **Pellicer**

Albert Hofmann y el descubrimiento del LSD **45**
Martin A. **Lee,** Bruce **Shlain**

Síndromes neurológicos asociados con el consumo de hongos y plantas alucinógenos **49**
Francisco Javier **Carod Artal**

"Luego, ¿venta es ésta?" **59**
Noé **Blancas**

Libros **62**

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.

Cannabinoides:

NEUROBIOLOGÍA y usos médicos

Uxmal **Rodríguez**

Elisa **Carrillo**

Enrique **Soto**

La planta de mariguana, *Cannabis sativa*, ha sido utilizada por el hombre desde la antigüedad con varios fines: obtención de fibras textiles, propósitos curativos, recreativos, en la gastronomía, en lienzos para pintura al óleo (la palabra *canvas*, es decir, lienzo, deriva de cannabis, *oil on canvas*) entre otros.[1] Su cultivo es relativamente simple y constituye la planta con más alto potencial para la generación de biomasa en el planeta, por lo que su uso industrial es muy importante, aunque lamentablemente es desaprovechado ya que su cultivo está prohibido en prácticamente todos los países. Sus efectos biológicos se deben a un conjunto de compuestos presentes en la resina secretada por las hojas y brotes florecidos de la planta (Figura 1), la que produce cerca de cuatrocientos compuestos químicos, de los cuales unos sesenta se consideran dentro del grupo de los cannabinoides.[2] No se conoce bien la función de los cannabinoides en las plantas, aunque se ha propuesto que tienen un efecto protector contra los insectos. En animales, las principales acciones de los cannabinoides son sobre los sistemas cardiovascular, inmunológico y nervioso central (SNC). En el sistema cardiovascular producen disminución de la presión arterial debido a la vasodilatación, aumento subsecuente de la frecuencia cardiaca e hipotensión ortostática. En altas dosis, muy por arriba de las que se usan para consumo recreativo, producen una depresión significativa del sistema inmunológico. A nivel del SNC sus acciones se

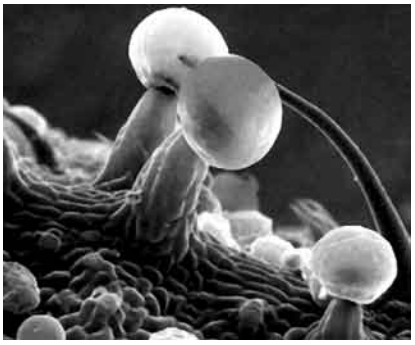


FIGURA 1. Microscopía electrónica de barrido de una glándula pedunculada de una hoja de la planta *Cannabis sativa*.

caracterizan principalmente por una importante reducción de la movilidad, disminución de la temperatura y analgesia, además de sus bien conocidos efectos de tipo cognitivo.[1]

Los cannabinoides son substancias que tienen una estructura carboxílica con veintiún carbonos y están formados por tres anillos, ciclohexano, tetrahidropirano y benceno (Figura 2). Los principales cannabinoides son el Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC), el Δ^8-tetrahidrocannabinol (Δ^8-THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). Otros cannabinoides presentes en la planta aparecen en cantidades diferentes según la variedad de *Cannabis*. El ácido cannabidiólico, que tiene actividad antibiótica, es un constituyente del cáñamo.[3]

En 1964 el grupo de Mechoulam, en Israel, encontró que el principal compuesto psicoactivo de la mariguana –y el de mayor potencia– es el Δ^9-THC. Éste presenta propiedades hidrofóbicas, por lo que es muy soluble en lípidos. Esto hace que su distribución en el organismo y su eliminación presenten diferencias con respecto a lo descrito para otras drogas de abuso. El Δ^8-THC tiene un perfil farmacológico muy parecido al del Δ^9-THC, aunque sus efectos son más débiles; sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es pequeña en comparación con la del Δ^9-THC.[4]

De manera análoga a lo sucedido con los opioides, en particular la morfina y sus derivados, donde su estudio llevó a proponer la existencia de receptores específicos para estas substancias en el SNC –hecho que finalmente permitió identificar las encefalinas y endorfinas como ligandos endógenos de dichos receptores–,[5] ocurrió que el estudio de los mecanismos de acción de los cannabinoides, en particular del Δ^9-THC, llevó a pensar que en el cerebro realmente existían receptores para cannabinoides. Finalmente se demostró que éstos ejercen su efecto a través de receptores específicos de membrana y, en 1990, se clonó e identificó el primer receptor a cannabinoides en tejido nervioso, el cual se conoce como CB1 (*cannabinoid binding* 1).[6] En 1993 se clonó, en células del sistema inmunológico, otro receptor a cannabinoides, el receptor CB2.[7]

En consonancia con la idea de que existían receptores a cannabinoides, en 1992 Devane y colaboradores reportaron a la etanolamida del ácido araquidónico como el primero de los endocannabinoides, los cuales son ligandos endógenos de los receptores a cannabinoides (Figura 2).[8] A esta substancia, los investigadores que la descubrieron la denominaron "anandamida", que deriva de una palabra en sánscrito, *ananda*, que quiere decir "el bienestar interior", "la gloria", "la bienaventuranza". Posteriormente se encontraron otros ligandos endógenos de los receptores a cannabinoides, como el 2-araquidonil-glicerol, la palmitoiletanolamida y otros lípidos relacionados. Los endocannabinoides se producen principalmente en el hipocampo, el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal.

Cabe destacar que lípidos del tipo de los cannabinoides endógenos no son exclusivos del cerebro de los vertebrados superiores, y algunas plantas producen estas substancias. De hecho, se discute si parte de los procesos que determinan el apetito peculiar que algunas personas tienen por el chocolate es debido a que el cacao contiene pequeñas concentraciones de anandamida y 2-araquidonil-glicina, por cierto, también presentes en muy bajas concentraciones en la leche materna.

Los cannabinoides endógenos se sintetizan a partir de la N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina en la membrana celular, y son degradados aparentemente por hidrolasas de ácidos grasos (Figura 2). La síntesis de los cannabinoides es modulada por las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} aunque, a diferencia de otros neurotransmisores, los endocannabinoides no se almacenan en vesículas sinápticas, sino que se liberan directamente de la membrana celular. Se discute además,

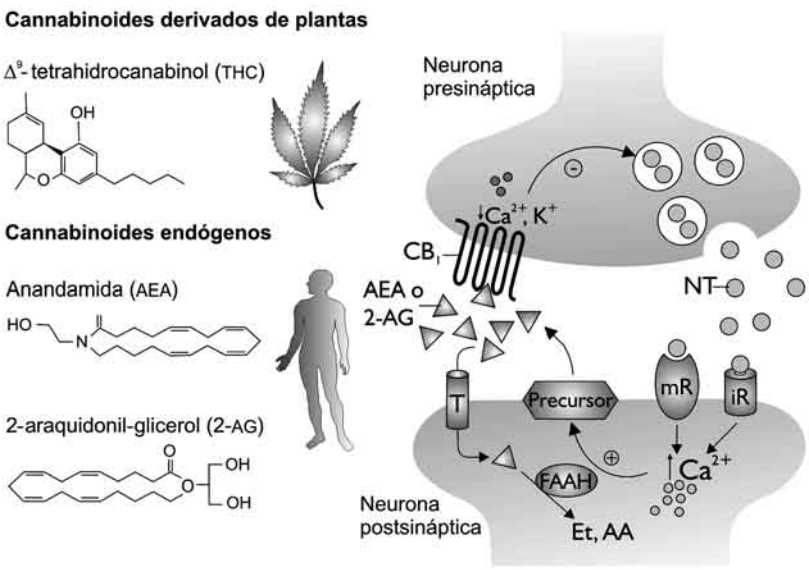


FIGURA 2. A la izquierda, la estructura del principal cannabinoide psicoactivo, el Δ^9-tetrahidrocannabinol y la estructura de los principales cannabinoides endógenos: la anandamida (araquidonil-etanolamida) y el 2-araquidonil-glicerol. A la derecha, principales acciones de los cannabinoides a nivel neuronal. Los cannabinoides se sintetizan a partir de lípidos de membrana, se producen bajo demanda y no se almacenan en vesículas como ocurre con otros neurotransmisores. Los endocannabinoides se producen como consecuencia de aumentos en el Ca^{2+} intracelular e interactúan con receptores CB1 ubicados en las neuronas presinápticas, modulando la liberación del neurotransmisor (NT). Éste activa a receptores ionotrópicos (iR) y/o metabotrópicos (mR). Los endocannabinoides son removidos del espacio sináptico por un transportador específico (T); ya en el citoplasma, son degradados por la hidrolasa de la amida de ácidos grasos (FAAH) a etanolamina (Et) y ácido araquidónico (AA). (Modificado de Guzmán, 2003.)

aunque no se ha corroborado de forma definitiva la existencia de un mecanismo de transporte específico que pudiera permitir a las neuronas transportar los endocannabinoides.[9]

En conjunto, estos resultados han llevado a postular que en el cerebro de los mamíferos superiores existe un sistema endocannabinérgico que participa en la transmisión de información en el sistema nervioso central. Se han descrito receptores específicos, ligandos endógenos, los mecanismos de síntesis de dichos ligandos, así como de la eliminación y recaptura de éstos a nivel sináptico.

RECEPTORES A CANNABINOIDES

Hasta el momento se han identificado dos tipos de receptores para cannabinoides: los receptores CB1 y CB2, ambos pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, caracterizados por tener siete dominios transmembrana (Figura 3). El receptor CB1 se localiza fundamentalmente en el sistema nervioso central; el receptor CB2, en el bazo, amígdalas y células del sistema inmunológico. Entre ambos receptores, CB1 y CB2, hay una homología de alrededor del 48%.[10] Existen evidencias que sugieren la existencia de un subtipo de receptor a cannabinoides que, se ha propuesto, es una variante por empalmes alternativos (*alternative splicing*) del receptor CB1. En el humano y en la rata, este receptor tiene 61 aminoácidos menos en el extremo amino terminal que el CB1, y de acuerdo con ello se nombraría CB1b.[11] En ratones en los que por medio de biología molecular se elimina la expresión de los genes que codifican para el receptor CB1 (ratones *knock-out* CB1 -/-), se ha estudiado el efecto que tienen los agonistas y antagonistas de estos receptores midiendo la activación de proteínas G. La anandamida y el agonista a cannabinoides Win 55212-2 demostraron tener actividad en estos ratones.[12] Estos resultados refuerzan la idea de la existencia de un subtipo de receptor CB1. Sin embargo, hay también evidencias que sugieren la expresión de receptores a cannabinoides distintos de CB1/CB1b y CB2 en las células gliales de la corteza cerebral en la rata.[13]

El receptor CB1 es muy abundante en el sistema nervioso central, pero no está distribuido de manera homogénea ya que se expresa principalmente en la corteza cerebral, hipocampo, núcleo caudado-putamen, substancia *nigra pars reticulata*, globo pálido y cerebelo. Además, se encuentra en bajos niveles en los centros respiratorios del tallo cerebral y también se expresa en

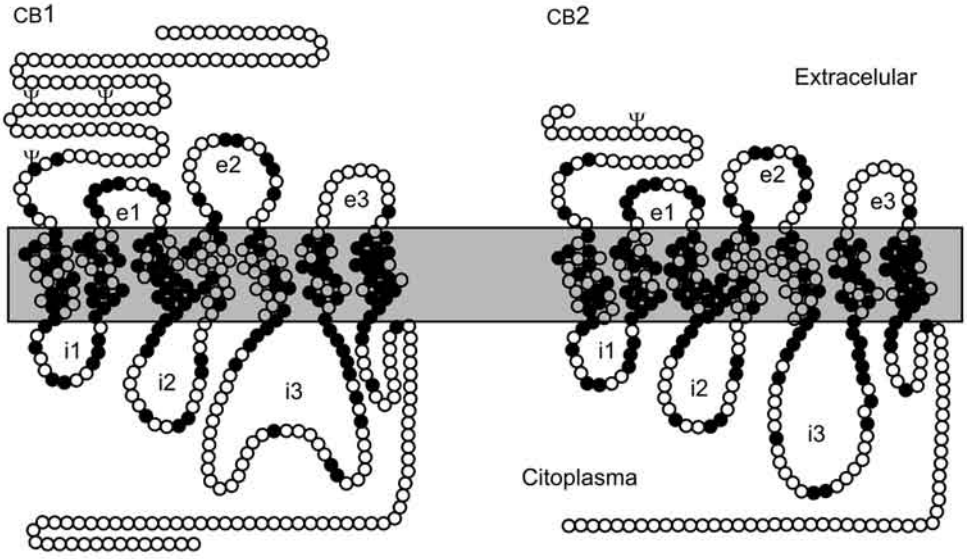


FIGURA 3. Representación esquemática de los receptores CB1 y CB2. Los receptores tienen siete segmentos transmembrana. ● Aminoácidos comunes a los dos receptores; O aminoácidos diferentes; Ψ sitios consenso de glicosilación. **e1**, **e2**, **e3** son asas extracelulares; **i1**, **i2**, **i3** son asas intracelulares.

las células gliales. Fuera del SNC el receptor CB1 se ha detectado en el bazo y, curiosamente, también en los testículos.[10] Cabe destacar que los receptores CB1 son los más abundantes de todos los receptores acoplados a proteínas G en el cerebro, hecho que indica un papel funcional altamente relevante en una gran diversidad de circuitos y sistemas neuronales.[14]

El receptor CB2 se encuentra fundamentalmente en células del sistema inmunológico y, en menor grado, en nódulos linfáticos y en el bazo.[10] En el SNC se expresa principalmente en las células gliales y su expresión en neuronas es mínima, por lo que el papel funcional de los receptores tipo CB2 en el SNC parece limitado a la modulación de las respuestas inmunológicas.

La unión de los cannabinoides a sus receptores desencadena una cascada de segundos mensajeros. Inicialmente activan una proteína G que, a través de la subunidad α, modula la actividad de la adenilato ciclasa, la cual, a su vez, regula los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que modula la actividad de la proteína cinasa A (PKA).[10] Finalmente, la activación de cinasas lleva a la fosforilación de diversas proteínas, incluyendo canales iónicos, proteínas de vesículas sinápticas, proteínas que regulan la transcripción genética y enzimas. Se ha demostrado que los cannabinoides inhiben canales de calcio dependientes de voltaje tipo N, P, Q y L, y que pueden también activar o inhibir corrientes de potasio. El efecto combinado sobre estos dos tipos de canales parece la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen en la liberación de otros neurotransmisores.[15]

Otros efectos que pueden producir los cannabinoides son el aumento de la producción de óxido nítrico (NO) y la activación de la proteína cinasa C (PKC); también hay reportes que indican la activación de la cinasa activada por mitógenos, la proteína cinasa B, fosfolipasas y el aumento de los niveles de calcio a expensas de los compartimentos intracelulares.[10]

Por ejemplo, se ha demostrado que en el hipocampo la producción de endocannabinoides y su unión a receptores tipo CB1 funciona como un mecanismo de neurotransmisión retrógrada que media la inhibición de la liberación de ácido gamma amino butírico (GABA, principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC). De hecho, se ha establecido la posibilidad de que dicha función como neurotransmisor retrógrado tenga un papel importante en el desarrollo de la potenciación de larga duración que, a nivel celular, constituye un elemento fundamental en los procesos de aprendizaje.[9]

En suma, tenemos compuestos de origen vegetal como el Δ^9-THC, Δ^8-THC y cannabidiol, y compuestos de origen endógeno en organismos animales, como la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol, todos ellos con acción sobre los receptores a cannabinoides. A ellos se agrega una serie importante de compuestos de origen sintético como el Win 55212-2 (derivado de aminoal-

quilindoles) y el SR141716A (rimonabant) entre muchos otros, todos, naturales y sintéticos, con potenciales usos médicos y que constituyen una fuente importante de investigación en busca de nuevos fármacos.[16]

CANNABINOIDES Y NOCICEPCIÓN

La nocicepción es una modalidad sensorial somática que tiene una importante función protectora, ya que focaliza la atención en un estímulo nocivo que amenaza la integridad del organismo y que debe, por ende, ser evitado. La capacidad para responder a estímulos nocivos es una característica básica de todos los organismos de la escala filogenética, desde los unicelulares hasta los mamíferos. Por ejemplo, en anélidos existe un grupo celular (células N) considerado como nociceptor; los pulpos tienen vías nerviosas que conducen información nociceptiva. En otros *phyla* (platelmintos, artrópodos, moluscos) se han descrito conductas que pueden considerarse antinociceptivas.[17] En algunos moluscos se ha encontrado que los opioides modulan la respuesta ante estímulos térmicos nociceptivos así como la actividad de algunos grupos neuronales.[18] Los mecanismos más complejos de respuesta a los estímulos dolorosos se encuentran en los vertebrados, sobre todo en los mamíferos, en los cuales procesos antialgésicos sumamente complejos producen un control fino de la aferencia nociceptiva. En este sentido, el sistema cannabinérgico parece tener un papel importante, ya que cannabinoides endógenos y sintéticos producen analgesia. Agonistas CB1 aplicados localmente disminuyen la nocicepción ejerciendo su acción de manera periférica.[19] También se produce analgesia al microinyectar cannabinoides intracerebralmente en la zona gris periacueductal y en la región rostral ventromedial del bulbo. Esto plantea la posibilidad de que los cannabinoides tengan una acción a nivel central en las zonas donde ejercen su acción analgésica los opioides.[20] De hecho, se han localizado receptores tipo CB1 en áreas del cerebro que procesan información nociceptiva.[16] Todo esto ha llevado a proponer un sistema analgésico cannabinérgico similar al opioide y que podría actuar de forma sinérgica o alternativa al mediado por encefalinas.[5]

USOS MÉDICOS DE LOS CANNABINOIDES

Un campo sumamente activo de investigación relacionado con los cannabinoides tiene que ver con su uso potencial en medicina. El hecho de que hoy se discuta seriamente en varios países la legalización de la mariguana para el tratamiento de las náuseas y el vómito en pacientes bajo tratamiento antineoplásico, para prevenir la pérdida de peso en pacientes con SIDA, o para aliviar la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple, constituye un aliciente para que diversas compañías farmacéuticas dediquen un esfuerzo a la búsqueda de derivados activos de los ligandos cerebrales de los receptores a cannabinoides. Actualmente están disponibles el dronabinol y la nabilona como cannabinoides para uso clínico, pero existen pocos estudios acerca de su efectividad real. La idea detrás de los estudios que pretenden desarrollar nuevos fármacos, es disociar los diversos efectos de la molécula original. Por ejemplo, resulta atractivo obtener un fármaco que mantenga el poder antiemético de la mariguana, sin producir efectos de tipo psicológico, o lograr un derivado susceptible de consumo oral, ya que en individuos sin experiencia previa en su uso y sin experiencia en el fumar, la mariguana como tal resulta inútil, ya que amén del rechazo que causa por los efectos psicológicos, está el daño pulmonar secundario al hecho de fumar. Como resultado de estas investigaciones se tienen ya algunos derivados químicos sintéticos de los cannabinoides con mayor potencia que el Δ^9-THC y que además constituyen, para bien o para mal, una fuente potencial de compuestos de uso recreativo.

Los cannabinoides se han utilizado con múltiples indicaciones, incluyendo el tratamiento de las náuseas y el vómito, la anorexia, el dolor, alteraciones del movimiento, epilepsia, glaucoma, espasticidad muscular, asma, insomnio y como inmunosupresores (Tabla I).[21] Por el momento, las aplicaciones clínicas más prometedoras parecen ser el alivio de las náuseas y la estimulación del apetito. En relación con el efecto inmunosupresor, se ha propuesto que los cannabinoides pudieran ofrecer una alternativa terapéutica (quizá la única) en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Recientemente se ha reportado que análogos sintéticos de los cannabinoides

Emesis asociada a quimioterapia	Dronabinol (EE.UU.) y nabilona (Reino Unido) están autorizados como terapia auxiliar.
Anorexia en pacientes con VIH	El Dronabinol está autorizado como terapia auxiliar.
Esclerosis múltiple y espasticidad muscular	En dos estudios controlados con THC, otro con nabilona y en otro con *Cannabis* fumada, realizados en pacientes con esclerosis múltiple, se han observado mejorías en cuanto a la espasticidad y temblor.
Enfermedad de Parkinson y alteraciones del movimiento	En un estudio realizado sobre un escaso número de pacientes con enfermedad de Parkinson, el *Cannabis* fue poco eficaz para disminuir el temblor. En otros dos estudios el cannabidiol fue moderadamente eficaz para controlar las alteraciones de movimiento distónico.
Dolor	Algunos estudios muestran una eficacia del THC similar a la codeína.
Traumatismo encefálico	El dexabinol ha resultado favorable para disminuir la presión intracraneal en pacientes con trauma e isquemia cerebral, en estudios clínicos en fase I.
Síndrome de Tourette	Algunos de pacientes asocian el fumar *Cannabis* con la disminución de tics motores y vocales. Este efecto también se observó en un estudio abierto realizado con THC.
Glaucoma	Se ha observado que fumar *Cannabis* reduce la presión intraocular alrededor de un 45%.
Antineoplásico	Se ha reportado un importante potencial de cannabinoides para inhibir el crecimiento de células tumorales tanto en cultivo como en modelos animales. En España se ha aprobado el uso de cannabinoides en pacientes con tumores cerebrales del tipo glioblastoma multiforme.

TABLA I. Usos terapéuticos del cannabis y derivados. (Modificado de CADIME, 2002.)

reducen la inflamación cerebral y previenen el deterioro mental en estos pacientes. Por otra parte, se ha demostrado que los receptores CB1 y CB2 están significativamente disminuidos en la microglía (tejido con funciones inmunológicas en el sistema nervioso central) del cerebro de pacientes con Alzheimer, lo que podría ser uno de los factores que promueven un proceso inflamatorio en el sistema nervioso de estos pacientes. Experimentos en ratas en que se ha inyectado la proteína amiloide (típica de las placas amiloides de los pacientes con Alzheimer), demuestran que la administración de cannabinoides previene la activación del tejido inmunológico (microglía) en el SNC con la consecuente reducción en los procesos inflamatorios y en el deterioro en la ejecución de tareas de discriminación.[22] Por otra parte, se ha descrito también un importante potencial antineoplásico de los cannabinoides, hecho que ha creado otro foco de interés por estos fármacos.[23] Estos resultados han determinado que los cannabinoides aparezcan hoy como uno de los campos de investigación con mayor potencial de expansión a futuro.

Es importante destacar que el consumo de la mariguana o sus derivados no está exento de efectos secundarios. Se han reportado de forma sistemática casos de episodios psicóticos agudos en individuos sanos que consumen mariguana. Por ejemplo, en Pakistán y en la India, donde la mariguana se consume de forma ritual en una bebida con nueces y leche, se ha reportado que frecuentemente se presentan manifestaciones psicóticas caracterizadas por megalomanía, excitación incontrolable, hostilidad, falta de cooperatividad, conducta alucinatoria y alteraciones del contenido del pensamiento. En adolescentes, el uso de *Cannabis sativa* se asocia con un incremento de dos a tres veces en la probabilidad de desarrollar esquizofrenia.[24] Se estima que una de cada 10 personas que usan mariguana experimentan eventualmente síntomas psicóticos (oír voces, convencimiento de que alguien les quiere dañar o de que son perseguidas). Recientemente, en estudios bien controlados en sujetos que consumen *Cannabis* de forma regular, se han reportado casos de síntomas psicóticos que incluyen también despersonalización, sentimientos paranoides y desrealización.[24] Estos reportes merecen atención especial e implican una limitación importante en los potenciales usos médicos de los cannabinoides, ya que es evidente que en algunos pacientes el daño que producen podría ser mayor que el beneficio. De ahí la importancia de desarrollar fármacos en que pudieran disociarse las diferentes acciones de los cannabinoides y reducir al mínimo sus efectos psicoactivos. Adicionalmente, estos estudios sobre eventuales alteraciones psiquícas en usuarios de la mariguana demuestran que su consumo con fines recreativos no es totalmente inocuo, y debe desaconsejarse su uso cotidiano, especialmente en sujetos con antecedentes de tipo esquizoide. Esto por ningún motivo debe entenderse como que los

autores tenemos una posición favorable a la prohibición existente sobre la mariguana para usos recreativos. Como todas las prohibiciones, ésta parte de un principio equivocado e impone una limitante a la libertad humana de elegir lo que más conviene a cada individuo en su circunstancia y de acuerdo a su experiencia individual.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Iversen L. *The science of marijuana*. Oxford University Press (2000).

[2] Dewey WL. Cannabinoid Pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 38 (1986) 151-178.

[3] Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituent of *Cannabis sativa* L. A review of the natural constituent. *J. Nat. Prod.* 43 (1989) 169-234.

[4] Mechoulam R, Devane WA, Glaser R. *Cannabinoid geometry and biological activity in marijuana/Cannabinoids: neurobiology and neurophysiology* (Murphy L, Bartke A. eds.), CRC Press, Boca Raton, FL (1992) 1-33.

[5] Véase en este mismo número de *Elementos*: Vega R. Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción, 11-23.

[6] Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor ans functional expression of the coned cDNA. *Nature* 346 (1990) 561-564.

[7] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular caracterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365 (1993) 614-618.

[8] Devane WA, Hanus L, Brever A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Madelbound A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of the brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258 (1992) 1946-1949.

[9] Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Nsci. Revs.* 4 (2003) 873-884.

[10] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felser CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International union of pharmacology, XXVII. Clasification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54 (2002) 161-202.

[11] Shire D, Carillon C, Kaghad M, Calandra B, Rinaldi Carmona M, Le Fur G, Caput D, Ferrara P. An amino-terminal variant the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 3726-3731

[12] Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin BR. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol. Pharmacol.* 60 (2001) 155-163.

[13] Berrendero F, García Gil L, Hernández ML, Cebeira M, de Miguel R, Ramos I, Fernández Ruiz JJ. Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development* 125 (1998) 3179-3188.

[14] Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Nsci.* 8 (2005) 585-589.

[15] Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in neurobiology* 58 (1999) 315-348.

[16] Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog. Neurobiol.* 63 (2001) 569-611.

[17] León Olea M. Evolución filogenética del dolor. *Elementos* 46 (2002) 19-23.

[18] León Olea M, Miller Pérez C, Cruz R, Antón B, Vega R y Soto E. Immunohistochemical localization and electrophysiological action of nociceptin/orphanin-FQ in the snail (*Helix aspersa*) neurons. *Neuroscience letters* 316 (2001) 141-144.

[19] Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Pomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394 (1998) 277-281.

[20] Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesic circuit activated by cannabinoids. *Nature* 395 (1998) 381-383.

[21] CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Derivados del cannabis: papel en terapéutica. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 9 (2002) 401-404.

[22] Ramírez B, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediaded by blockade of microglial activation. *J. Neuroscience* 25 (2005) 1904-1913.

[23] Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Revs. Cancer* 3 (2003) 745-755.

[24] Farvat B, Ménétrey A, Augsburger M, Rothuizen LE, Appenzeller M, Buclin T, Pin M, Mangin P, Giroud C. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry* 5 (2005) 17.

Uxmal Rodríguez, Elisa Carrillo, Enrique Soto,
Instituto de Fisiología de la BUAP.
uxmalr@yahoo.com.mx

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción

Rosario **Vega**

Si pudiéramos inhalar o comer algo que por cinco o seis horas cada día aboliera nuestra soledad como individuos, reconciliándonos con el prójimo en una brillante exaltación de cariño y realizando la vida en todos sus aspectos, no sólo en el valor de vivirla, divina, hermosa e importante, y si esta droga celestial que transfigura el mundo fuera tal que pudiésemos despertar al día siguiente con la cabeza clara y sin daños, esto, me parece, podría resolver totalmente todos nuestros problemas (y no simplemente el pequeño problema de descubrir un nuevo placer) y la tierra podría llegar a convertirse en un verdadero paraíso.

ALDOUS HUXLEY (1894-1963)*

Las preparaciones curativas obtenidas de la planta de la amapola *Papaver somniferum* de la que se extrae el opio han sido utilizadas desde hace cientos de años para aliviar el dolor. El cultivo de amapola está documentado ya en Mesopotamia (3400 AC). Los sumerios la referían como la planta de la felicidad (*Hul Gil*). El cultivo de la amapola pasó de los sumerios a los asirios, continuó con los babilonios y finalmente su conocimiento llegó a los egipcios. En Grecia, Hipócrates (460 AC), "padre de la medicina", reconoció su uso como narcótico y recomendó su empleo en el tratamiento de enfermedades de mujeres y en epidemias. Para el año 1020 Avicenia la consideró como el más poderoso de los estupefacientes y, alrededor del año 1500, los portugueses introdujeron en Europa el hábito de fumar el opio. Ya para inicios del siglo XVII barcos de Elizabeth I transportaban opio a Inglaterra y a mediados del mismo siglo la Compañía Inglesa de las Indias Orientales tomó el control de la producción de opio en la In-

dia asumiendo, en 1793, el monopolio del mercado del opio. Linneo (1707-1778) clasificó a la amapola como *Papaver somniferum* –inductora de sueño– en su libro *Genera Plantarum* (1737).

En 1803, el farmacólogo alemán W. Sertürner (1783-1841) purificó a la morfina, que es el principal constituyente alcaloide de los extractos de opio y el responsable de producir su efecto analgésico. La denominó como morfina en honor a Morfeo –dios del sueño–. En 1827, E. Merck & Company, de Darmstadt en Alemania, inició la producción y comercialización de la morfina. En 1874, el químico londinense Alder Wright descubrió la heroína, la cual fue sintetizada y comercializada como tratamiento para diversos males pulmonares por la compañía Bayer en el año de 1897. No fue sino hasta 1925 cuando Gulland y Robinson demostraron la estructura química de la morfina. Desde entonces se han producido distintas substancias químicas derivadas de la morfina y se inició el descubrimiento de los opioides endógenos, así como de compuestos capaces de antagonizar su actividad, abriendo uno de los campos de mayor interés en la neurociencia contemporánea.

DESCUBRIMIENTO DE LAS ENDORFINAS

La idea de que en los animales superiores existen receptores a opioides deriva del descubrimiento de que la naloxona tritiada (radioactiva) desplaza a la morfina de sus sitios de unión. Estos resultados fueron corroborados cuando se demostró la presencia de receptores opiáceos en el íleon del cobayo y en el conducto deferente del ratón.[1] Estudios posteriores demostraron que la estimulación de la substancia gris periacueductal producía analgesia, resultados que llevaron a pensar que existía en el cerebro una substancia endógena "similar a la morfina"[2] y que el efecto de la morfina era revertido por la administración de naloxona.[3] En experimentos con homogenados de cerebro de cerdo, se encontró una substancia que en el íleon de cobayo producía efectos similares a los de la morfina; se trataba de oligopéptidos que difieren sólo en el aminoácido C-terminal que, por encontrarse en el cerebro, fueron denominadas encefalinas: metionina-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) y leucina-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu).[4] Este descubrimiento marca un

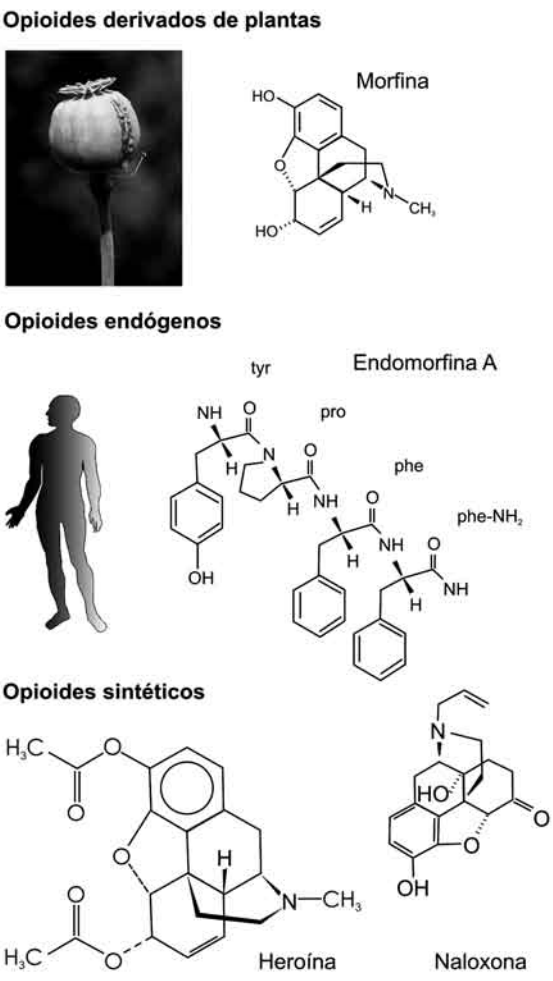


FIGURA 1. Los péptidos opioides pueden tener su origen en las plantas, particularmente en la amapola, pero no exclusivamente. Existen en animales en toda la escala filogenética, desde los moluscos hasta los mamíferos superiores, y pueden ser sintetizados en el laboratorio obteniéndose substancias de muy alta especificidad.

hito en la historia de la neurobiología. A partir del uso tradicional del opio se llegó hasta el hallazgo de que existen substancias en el cerebro que realizan una función específica que es "usurpada" por alcaloides derivados de la planta de la amapola (Figura 1). Posteriormente se ha demostrado que este caso no es único y que también la planta de la mariguana y su principal producto activo, el delta-9-tetrahidrocannabinol, se une en el cerebro a receptores específicos para los que existen ligandos endógenos denominados endocannabinoides.[5]

En el año de 1974, el grupo de Goldstein identificó una substancia, también de tipo polipeptídico, en la glándula

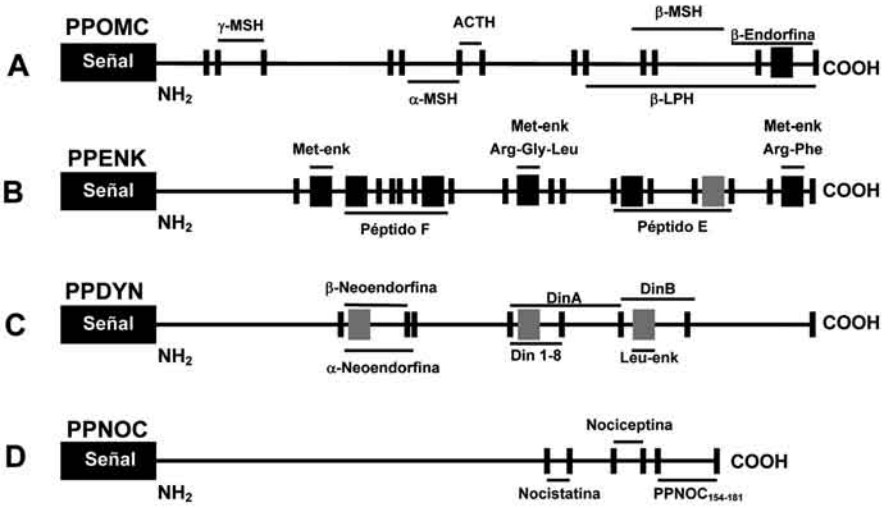


FIGURA 2. Esquema de los genes que codifican para péptidos opioides. En A, se observa la preproopiomelanocortina (PPOMC) y sus fragmentos β-endorfina, hormona estimulante de los melanocitos α, β y γ (α, β y γ-MSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona lipotrópica β (β-LPH). En B, la preproencefalina (PPENK) y sus fragmentos metionina-encefalina (Met-enk), leucina-encefalina (Leu-enk), péptido E y F. En C, la preprodinorfina (PPDYN) y sus fragmentos α y β neoendorfina, dinorfina A, B y 1-8 (DinA, DinB y Din1-8). Y en D la prepronociceptina (PPNOC) y sus fragmentos nocistatina, nociceptina y prepronociceptina$_{154-181}$, (PPNOC$_{154-181}$). (Modificado de Feldman y cols., 1997.)

pituitaria (hipófisis) de bovino a la que denominaron β-endorfina. Posteriormente se caracterizó a la β-endorfina como un péptido de treinta y un aminoácidos que se une a los receptores opioides y que tiene un potente efecto analgésico.[6] Finalmente se descubrió una tercera clase de péptidos opioides, las dinorfinas.[7] La purificación de la dinorfina A demostró que es un péptido de diecisiete aminoácidos.[8]

Como ya dijimos, el descubrimiento de las encefalinas[9] en la primera mitad de la década de los setenta sentó las bases para el desarrollo de un importante campo de conocimiento del sistema nervioso central que ha llevado al descubrimiento de más de cuarenta péptidos neuroactivos.

Actualmente se sabe que los péptidos neuroactivos son sintetizados a partir de moléculas precursoras; se ha identificado a cuatro proteínas precursoras de los péptidos opioides (Figura 2): la proopiomelanocortina (POMC), la proencefalina A (PENK) y la prodinorfina o proencefalina B (PDYN), y recientemente se encontró a la pronociceptina/orfanina FQ (PNOC).[10]

La proopiomelanocortina contiene 265 aminoácidos. De su procesamiento postraduccional en la hipófisis se genera la hormona adenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimulante de los melanocitos (α-MSH, β-MSH, γ-MSH) y la beta lipotropina (β-LPH), las cuales no tienen actividad opioide. A partir del fragmento de β-LPH se producen la β-endorfina (β-end) y la met-encefalina (met-enk), conocidas como potentes opioides.

Los péptidos de naturaleza opioide producidos por la proencefalina se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso, desde la corteza hasta la médula espinal. La proencefalina contiene cuatro copias de Met-encefalina, una Leu-encefalina, una Met-encefalina-Arg^6-Phe^7 y una Met-encefalina-Arg^6-Glu^2-Leu^8.

El gene de la prodinorfina es una prohormona de 254 aminoácidos la cual, al ser cortada enzimáticamente, puede producir tres copias de Leu-encefalina, o bien una copia de dinofina A, dinorfina B, α neoendorfina y β neoendorfina.

Del nuevo precursor pronociceptina se obtienen tres péptidos, una copia de nociceptina/orfanina FQ (noc/o FQ), una de nocistatina (prepronociceptina$_{125-132}$) y una de prepronociceptina$_{154-181}$.[11]

MORFINA ENDÓGENA

Curiosamente, estudios posteriores han demostrado que el cerebro humano y varios otros órganos producen morfina como tal. De hecho, se ha encontrado que el mecanismo de producción de esta morfina endógena en animales superiores es muy parecido, desde el

punto de vista bioquímico, al que se encuentra en las plantas con producción de otros alcaloides como la codeína y la tebaína.[12]

En el cerebro, las terminales nerviosas en la corteza cerebral, los núcleos caudado y putamen, el hipocampo y las células granulares del cerebelo presentan inmunorreactividad a morfina.[13] Dicha morfina parece liberarse de las terminales sinápticas en función de la concentración de calcio intracelular.

Se ha propuesto que este sistema bioquímico de comunicación intercelular mediado por la morfina está relacionado con la nocicepción y con la amnesia relacionada con eventos estresantes. Se ha demostrado que su inactivación mediante anticuerpos específicos antimorfina induce una disminución en el umbral al dolor en ratas y que, en pruebas de evitación pasiva, también en ratas, la inactivación de este sistema evita el decremento en la adquisición del condicionamiento que se asocia al estrés. De hecho, la idea es que en el hipocampo la producción de esta morfina endógena disminuye la capacidad del sujeto para aprender y recordar eventos en condiciones de estrés.[14] De algún modo en el hombre, si es que este sistema es análogo al de la rata, estaría relacionado con el manejo de situaciones estresantes. No es fácil resistir la tentación de imaginar que este proceso esté relacionado con la represión subconsciente establecida en la teoría freudiana.

Un caso extremo de acoplamiento evolutivo que utiliza a este sistema de neuromensajeros y que ilustra su potencial es el del *Ascaris summ*, parásito de los mamíferos que produce importantes cantidades de morfina, de forma tal que su presencia no produce ninguna molestia –cuando no cierto placer– ya que la morfina deprime la respuesta inmune del hospedero, asegurando así para el parásito productor de morfina una larga y tranquila estancia en el organismo de su hospedero .[15]

Cabe hacer una nota de cautela respecto a la existencia de la morfina endógena en los tejidos de mamíferos, ya que algunos autores consideran que dicha morfina no es producida en el organismo a partir de elementos más simples –*de novo*–, sino que es derivada de algunos productos de la dieta que contienen morfina, o debida a la existencia de parásitos productores de morfina en los tejidos.[16,17]

RECEPTORES A PÉPTIDOS OPIOIDES

Estudios farmacológicos llevaron a la conclusión de que existen diversos tipos de receptores a opioides.[1, 9, 18, 19, 20] Inicialmente se propusieron tres tipos de receptores a los opioides: μ, para los receptores a los que se unen compuestos similares a la morfina; κ, para los receptores a los que se unen compuestos como la ketazocina y γ, para los receptores a los que se unen drogas como la N'alilnormetazocina. Además de estos receptores, Kosterlitz y sus colaboradores aportaron evidencias de un cuarto receptor al que denominaron δ.[21] Estudios posteriores corroboraron que los receptores μ, δ y κ eran sitios de unión específicos y que se encontraban ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central de diferentes especies animales (Tabla I). Para los receptores γ no existen evidencias tan claras de su existencia y han quedado desechados de la clasificación principal.

El receptor μ se define operacionalmente como el sitio de alta afinidad en que los opioides producen analgesia, aumento del tono muscular, constipación, oliguria, fuerte depresión respiratoria e intensa dependencia física. La morfina se une principalmente al receptor μ y sus efectos son antagonizados por la naloxona. Se han identificado dos tipos de receptores μ: el μ_1, de alta afinidad a la morfina y que se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, y el μ_2, de baja afinidad a la morfina, descrito en el sistema nervioso periférico.[22] Se ha clonado un tercer subtipo de receptor μ, el receptor μ_3 que parece específico para la unión de morfina endógena.

Recientemente, en estudios en el cerebro de humanos y de bovinos, se ha reportado la existencia de dos péptidos endógenos de alta selectividad y afinidad para los receptores μ: la endomorfina 1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2) y la endomorfina 2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2). Estos dos nuevos péptidos han demostrado un potente poder analgésico.[23]

En la médula espinal, los péptidos opioides están presentes en grandes concentraciones. A este nivel las encefalinas ejercen una de sus principales funciones que es el control de la aferencia nociceptiva. La activa-

	μ	δ	κ
Agonistas	Dermorfina[1] Morfina Morficeptina[2] DAGO o DAMGO endorfina	Deltorfina encefalinas D-Pen-D-Pen-encefalina	Dinorfina U50488, U69593,C1977 Salvinorina A
Antagonistas	Naloxona Flunaltrexamina CTOP	Naloxona Naltrindole (NTI) Naltriben (NTB) 7-benzylidenenaltrexona (BNTX) N,N-dialil-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu-OH (ICI174864) derivados[4] de Dmt[5] y Tic[3] N,N(CH_3)$_2$-Dmt-Tic-Ala-OH N,N(CH_3)$_2$-Dmt-Tic-OH	Naloxona Nor-binaltorfimina

TABLA I. Agonistas y antagonistas de receptores a opioides.
[1] H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly.
[2] H-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2.
[3] Ácido 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic).
[4] Los derivados de Dmt y Tic forman un amplio grupo de antagonistas con alta selectividad y potencia para los receptores δ (Bryant y cols., 1998). Los dos que señalamos son los que mantienen una buena relación entre potencia y selectividad.
[5] 2', 6'-dimetiltirosina (Dmt), DAMGO: Tyr-DAla-Gly-[NMetPhe]-NH(CH_2)$_2$-OH mismo que [D-Ala2,N-Me-Phe4,Gly-ol5]-Encefalina-DAGO, CTOP: DPhe-Cys-Tyr-DTrp-lys-Thr-Pen-Thr-NH_2, U50488: *trans*-(±)-3,4-dicloro-N-Methyl-N-[2(1-pyrrol-idinyl)-ciclohexil-benzeneacetamida, U69593:5α,7α,β-(-)-N-Metil-N-[7-(pirrolidinil-1-oxaspiro(4, 5)dec-8-yl]benzeno acetamida, C1977: (5R)-(5α,7α,8β)-N-Metil-N(7-[1-pirrolidinil]-1-oxaspirol[4, 5]dec-8-yl)-4-benzofuranacetamida mono hidrocloruro.

ción de receptores μ produce una modulación inhibitoria de las corrientes de calcio dependientes de voltaje, modulando así muy probablemente la liberación de otros neurotransmisores.

El receptor δ tiene gran afinidad por todos los péptidos derivados de la proencefalina. A este receptor se unen principalmente las encefalinas, seguidas por el octapéptido que tiene igual afinidad por el receptor μ, y finalmente la dinorfina 1-8. La naltrexona, fue el primer antagonista selectivo y potente del receptor δ que se ha sintetizado. La deltorfina es un péptido opioide descubierto en la piel de los anfibios y también se une al receptor δ.[24]

Con base en la potencia de los agonistas se ha sugerido la existencia de dos subtipos de receptores δ. El receptor δ_1, al que se une con alta afinidad la [D-pen, D-pen]encefalina (DPDPE) y el δ_2 que tiene como agonista preferencial a la [D-Ser, Leu]encefalina-trionina (DSLET).[25] Los receptores δ juegan un papel importante en la depresión respiratoria y no parecen participar en la producción de analgesia. En diversos sistemas celulares se ha demostrado que los receptores δ modulan la excitabilidad celular modificando corrientes iónicas de membrana.

Los receptores κ se han postulado para drogas del tipo de la ketazocina; su acción analgésica es pobre. El primer agonista para el receptor κ fue descrito por el grupo de Kosterlitz en 1981. Ellos encontraron que cuando un péptido crece en longitud hacia el carboxilo terminal de la leu-encefalina va perdiendo selectividad por el receptor δ e incrementándola hacia el κ. La dinorfina, la alfa y la beta-neoendorfina son agonistas de estos receptores. Posteriormente se han descrito tres tipos de receptores κ: el κ_1, al que se une el U50488, y los receptores κ_2 y κ_3, que ligan preferencialmente al benzomorfán.

Los receptores κ participan en funciones como la diuresis, la nocicepción, la alimentación y las secreciones endócrinas. El U50488, que es un agonista del receptor κ, modula en forma inhibitoria a los canales de calcio en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, lo que indica su papel en el control de la aferencia sensorial. En las células ciliadas del sistema vestibular y en las células cocleares del oído interno, los receptores κ modulan negativamente la corriente de calcio (Figura 3), contribuyendo al control del flujo de información al sistema nervioso central.[26]

En relación con el uso de las drogas es especialmente notable el hecho de que algunos agonistas de los receptores opioides κ tienen un notable potencial alucinogénico. En particular, en años recientes se ha demostrado que la salvinorina-A, que es el principal producto activo de la *Salvia divinorum* (hojas de pastora o hierba de la virgen) es un potente agonista de los

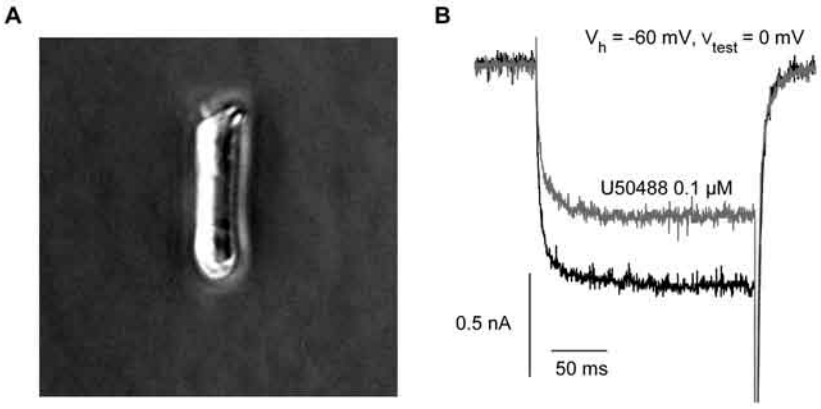


FIGURA 3. Modulación de la corriente de calcio en las células cocleares externas por la activación de receptores opioides tipo κ. En A, microfotografía de una célula aislada de la cóclea de la rata. En B se observa un registro de la corriente de calcio en condición control y luego de la aplicación de U-50488 en concentración 0.1 µM.

receptores κ, y que es la activación de dichos receptores lo que explica el alto potencial alucinogénico de la *Salvia divinorum*.[24]

La clonación de los genes que codifican los péptidos opioides ha proporcionado pruebas claras de la existencia de los receptores µ, δ, y κ. La clonación del receptor δ dio como resultado la identificación de las subfamilias de genes de los diferentes receptores. Las secuencias del receptor δ codifican proteínas con siete dominios hidrofóbicos transmembranales similares a los encontrados en otros receptores acoplados a proteínas G.[28] Los estudios moleculares han permitido la identificación de una nueva secuencia para otro miembro de la familia de receptores opioides. Debido a que al momento de identificar esta nueva secuencia no se conocía su ligando endógeno se le denominó receptor parecido a opioide 1 o huérfano (ORL-1 por sus siglas en inglés).[29] El receptor ORL-1 presenta una homología de entre 63 y 65 % en su secuencia de aminoácidos con respecto a los otros tres receptores, pero su segunda asa extracelular posee una característica ácida que lo asemeja más al receptor κ. Posteriormente se encontró un péptido de 17 aminoácidos, denominado nociceptina[30] u orfanina FQ el cual fue identificado como el agonista endógeno, selectivo para este receptor. No obstante las similitudes estructurales del ORL-1 con los otros receptores a opioides y la nociceptina con los péptidos opioides (especialmente la dinorfina A), la noc/o FQ y su receptor constituyen un nuevo sistema de neurotransmisión, ya que se ha mostrado como regulador de un gran número de procesos conductuales y fisiológicos. Farmacológicamente la noc/o FQ es única, ya que se ha reportado que produce hiperalgesia, o en otras preparaciones o condiciones experimentales, analgesia. La noc/o FQ tiene propiedades ansiolíticas y participa en el aprendizaje espacial, además incrementa la ingesta de alimento, reduce la presión y la frecuencia cardiaca y produce diuresis.

Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (Figura 4), modulan conductancias de canales iónicos en la membrana celular modificando asi la excitabilidad celular.[31] Sus acciones a nivel celular son mediadas por segundos mensajeros cuya activación produce muy diversas modificaciones tanto de la excitabilidad celular como del metabolismo y la expresión genética.

La activación de receptores a opioides involucra segundos mensajeros celulares entre los que se encuentran: la activación de fosfolipasa A_2 (PLA_2); la fosfolipasa Cβ (PLCβ), posiblemente a través de la activación directa de la subunidad βγ de la proteína G e incrementan la actividad de la cinasa MAP. En algunos casos, participan en la potenciación de corrientes glutamatérgicas por medio de la proteína cinasa C (PKC) o bien, inhiben la liberación de neurotransmisor (Figura 4).

USOS MÉDICOS Y ADICCIÓN A LOS OPIOIDES

Durante el siglo XIX el uso de opiáceos y de la cocaína fue relativamente difuso, y ambas, la cocaína y la tintura de

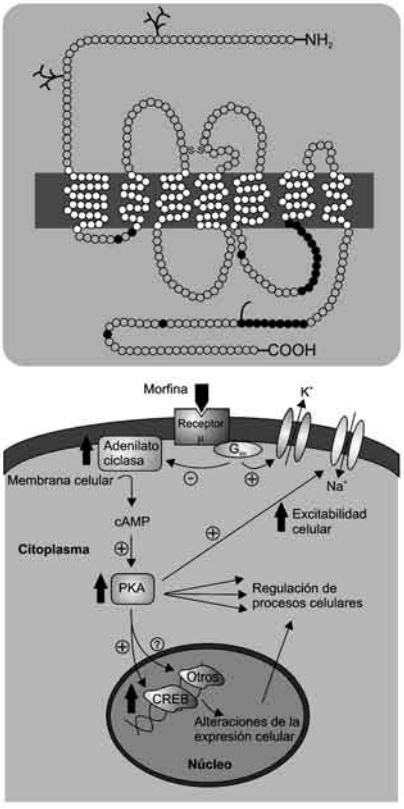


FIGURA 4. Estructura del receptor δ; cada círculo representa un aminoácido. La barra negra representa la membrana celular. Los siete dominios transmembranales son típicos de receptores acoplados a proteínas G, con la terminal amino en la región extracelular y la carboxi en la intracelular. Los círculos obscuros representan sitios de fosforilación para proteínas cinasas A y C (PKA y PKC). Abajo, la activación de un receptor opioide (μ) por la morfina, por ejemplo, produce una cascada de segundos mensajeros que inicia con la activación de una proteína G que puede modular directamente canales iónicos de la membrana celular o activar la adenilato ciclasa. Esto produce un aumento en los niveles de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) lo cual a su vez modula la actividad de la protein cinasa A (PKA). La PKA regula diversos procesos celulares, es capaz de modificar la actividad de canales iónicos y de regular la expresión genética uniéndose a la proteína CREB y a otros reguladores de expresión genética.

opio fueron consideradas como fármacos sumamente útiles. Sin embargo, tal como ya mencionamos, la morfina fue identificada a principios del siglo XIX y, en 1874, se sintetizó la acetilmorfina (heroína) que fue introducida al mercado en 1898 por la compañía Bayer (Figura 5). Su uso y los reportes de adicciones (incluyendo los de algunos notables como Coleridge y de Quincey, entre otros) llevaron a un cambio significativo en la actitud de la sociedad ante estas substancias, que pasó de una cierta aceptación a una completa intolerancia para las primeras décadas del siglo XX.

El opio es un exudado que se obtiene de las cápsulas de la semilla de la planta de la amapola (*Papaver somniferum*). Los principales narcóticos opioides cuyo uso está severamente restringido en la actualidad son: heroína, morfina, codeína, hidrocodeína, hidroximorfina, oxicodeína, metadona, fentanil y sus análogos. Los opioides tienen su principal uso médico en la terapia del dolor, en el tratamiento de la tos, la diarrea y como anestésicos. Después del siglo XVI, el opio era ampliamente consumido en Europa, frecuentemente bajo la forma de láudano, solución quizás inventada por Paracelso. En 1660 Thomas Sydenham creó el láudano de Sydenham y popularizó la siguiente receta:

> Tómese vino de España, una libra; opio, dos onzas; azafrán, una onza; canela y clavo en polvo, de cada uno un poco; hágase cocer todo esto a fuego lento, al baño María, durante dos o tres días, hasta que el líquido tenga la consistencia necesaria; fíltrese luego y guárdese para hacer uso.

Sydenham escribía en 1680:

> De entre todos los remedios que Dios Todopoderoso le ha dado al hombre para aliviar sus sufrimientos, no hay ninguno que sea tan universal y tan eficaz como el opio.

Los alcaloides derivados del opio se dividen en dos grandes grupos químicos: fenantrenos e isoquinolinas. Los principales fenantrenos son la morfina, codeína y tebaína. Las isoquinolinas no tienen un efecto significativo en el sistema nervioso central, el principal de ellos es la papaverina, que ha tenido un amplio uso como vasodilatador. Un dato interesante es que la jeringa hipodérmica se inventó en 1853 y se usó por primera vez para inyectar morfina intravenosa en un paciente.

Los efectos del opio comienzan entre los 15 y los 30 minutos después de su ingestión o entre los 3 y los 5 minutos después de ser fumado, y duran entre 4 y 5 horas. En el cerebro, los alcaloides del opio ocupan los receptores específicos a endorfinas que, como ya mencionamos, se producen de forma natural en el cerebro. Actúan como agonistas uniéndose a las tres categorías de receptores de opioides μ, δ y κ. Producen muy diversos efectos incluyendo analgesia, sueño, constipación y alteraciones cognitivas muy importan-

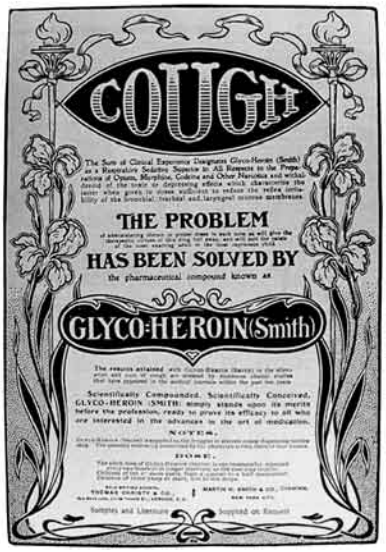


FIGURA 5. Jarabe para la tos a base de heroína. Fue introducido por la compañía Bayer en 1898.

tes que forman parte de lo que se ha denominado como "el viaje".[32] Los opioides provocan tolerancia y dependencia física y psíquica.

El uso crónico de morfina produce cambios en el funcionamiento en diversas regiones del sistema nervioso. Durante el proceso de adicción, la producción de segundos mensajeros del tipo del AMP cíclico y la fosforilación de varias proteínas blanco de este mensajero se deprimen severamente. Posteriormente, durante la abstinencia, el AMP cíclico se dispara muy por arriba de los niveles normales. Estos cambios son particularmente acentuados en algunas regiones cerebrales como el *locus ceruleus*, relacionado con la dependencia física y el desarrollo del síndrome de abstinencia, y el área tegmental ventral, que contribuye a la sensación de recompensa y a las respuestas locomotoras determinadas por la droga.

El síndrome de abstinencia puede surgir con 15 y 30 mg diarios administrados durante dos o tres meses. Sus síntomas se presentan entre las 48 y las 72 horas posteriores al retiro de la droga; se caracterizan por ansiedad, inquietud, irritabilidad, lagrimeo, dolores articulares, insomnio, transpiración excesiva, dilatación de pupilas, escalofrío, diarrea y calambres musculares. Estos síntomas duran alrededor de una semana.[33]

Según podemos apreciar en el texto de Thomas de Quincey en este mismo número de *Elementos*,[34] para un buen número de usuarios del opio éste actúa como un estimulante. Según la edición de 1911 de la Enciclopedia Británica:

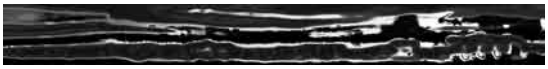
> [...] si el fumador efectúa mucho trabajo activo, parece que el opio no es más pernicioso que el tabaco. Cuando se toma en exceso, se convierte en un hábito arraigado; pero esto sucede principalmente en individuos de poca fuerza de voluntad, que sucumbirían igualmente ante bebidas intoxicantes, y prácticamente imbéciles morales, a menudo adictos a otras formas de depravación.

Quizá la descripción más acuciosa y escalofriante de la adicción a la morfina es la que nos ofrece Mijail Bulgakov en su libro *Morfina*.[35] En los siguientes párrafos, tomados de este texto, podemos apreciar la evolución desde el uso placentero inicial hasta la adicción y la compulsión absoluta que produce la droga. En palabras del doctor Poliakov, personaje principal que se aficiona a la morfina luego de recibirla como tratamiento para el dolor:

> El primer minuto: una sensación de que algo roza el cuello. Ese roce se vuelve cálido y se extiende. En el segundo minuto una onda fría atraviesa repentinamente la cavidad estomacal e inmediatamente después comienza una extraordinaria lucidez en las ideas y se produce un estallido de la capacidad de trabajo. Es el punto más alto de la expresión de la fuerza espiritual del hombre. Si yo no estuviera maleado por mi formación de médico, afirmaría que normalmente el ser humano sólo puede trabajar después de una inyección de morfina. [...]
>
> Ana K. tiene miedo. La tranquilicé diciéndole que desde la niñez me he distinguido por una extraordinaria fuerza de voluntad.

Páginas más adelante leemos:

> —¡Déme las llaves! Y se las arrebaté de las manos.
>
> Por una pasarela podrida y temblorosa me dirigí hacia el blanco edificio del hospital.



En mi alma hervía la cólera, sobre todo porque no tengo idea de cómo preparar una solución de morfina para una inyección subcutánea. ¡Soy médico, no una enfermera!

Caminaba y temblaba.

Cuando en la novela han transcurrido tan solo algunos día leemos:

No, yo, que he contraído esta terrible enfermedad, advierto a los médicos para que sean compasivos con sus pacientes. No es un "estado depresivo" sino una muerte lenta la que se apodera de un morfinómano si se le priva de la morfina, aunque sólo sea por una o dos horas. El aire pierde consistencia y se hace irrespirable... No hay una sola célula del cuerpo que no esté ansiosa [...] No desea nada, ni piensa en nada que no sea la morfina. ¡Morfina!

Dice luego:

Debo darle las gracias a la morfina por haber hecho de mí un valiente. No me asusta ningún tiroteo. Después de todo, ¿acaso hay algo que pueda asustar a un hombre que sólo piensa en una cosa: en los maravillosos y divinos cristales?

Es muy clara en la descripción de Bulgakov la transición habida desde un efecto placentero de la droga hasta una obsesión, aparentemente controlable. Finalmente, la búsqueda y uso de la droga constituyen una compulsión absoluta en que la droga recibe toda la atención del individuo. Esta descripción corresponde bastante bien con el proceso de adicción descrito en el modelo denominado I-RISA por sus siglas en inglés (*impaired-response inhibition and salience attribution*), que implica la participación de regiones orbitofrontales y alteraciones cognitivas y no sólo de orden emocional en el proceso adictivo.[36]

En la modernidad tiene mucho más importancia la adicción a algunos derivados puros del opio que al opio mismo. Tal es el caso de la adicción a la heroína que es, quizá, la de más relevancia por ser una de las drogas de uso recreativo con más alto consumo en el mundo y cuyo poder adictivo y destructividad están bien documentados.

HEROÍNA

De todas las drogas que se consumen hoy en el mundo, la heroína es quizá la única que verdaderamente no tiene ningún uso médico. En el año de 1924 la producción o

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

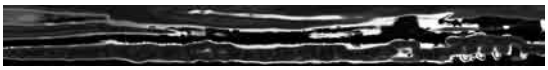
© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

posesión de heroína fue declarada ilegal en los Estados Unidos. En el año de 1971 cerca de 10-15% de los soldados americanos en servicio en Vietnam eran adictos a la heroína. Estamos hablando de que las tropas americanas en Vietnam tuvieron acceso a la droga a pesar de lo "estricta" que históricamente ha sido la institución militar en su obediencia a la ley. Una pregunta importante es si la adicción a la heroína es un fenómeno fundamentalmente biológico o existen elementos importantes de tipo social en la adicción. En opinión de los expertos se trata en cierto sentido de una farsa, probablemente encaminada a fustigar a la familia y al medio social inmediato, ya que antes de la prohibición no existían, o eran contadas y eventuales las adicciones tan intensas y destructivas como las que observamos hoy. Esto no quiere decir que no exista un proceso de adicción con importantes cambios en la actividad de diversos neurotransmisores y segundos mensajeros en las neuronas del cerebro, sino significa que, además, hay un componente de tipo social.

El efecto de la heroína aparece rápidamente después de una dosis única y dura algunas horas. Luego de la inyección de heroína se reporta un estado de euforia acompañado de rubor de piel (*rush*), boca seca y pesantez en las extremidades. Siguiendo a esta euforia inicial el usuario entra en un peculiar "viaje" (*on the nod*), que en este caso consiste en estados alternados de despertar y somnolencia. La actividad mental es nebulosa debido a la intensa depresión del sistema nervioso. Los usuarios crónicos presentan problemas vasculares por la inyección repetida, que en casos extremos llevan a enfermedad valvular del corazón, abscesos, etc. Las complicaciones pulmonares son frecuentes debido a que la heroína ejerce un efecto depresor de la respiración y a las malas condiciones generales de salud de los adictos. Con el uso repetido se desarrolla tolerancia, por lo que los usuarios deben consumir dosis crecientes para obtener el efecto esperado. Posteriormente se desarrolla el proceso de adicción severa y, en caso de no tener acceso a la droga, se produce un síndrome de abstinencia muy grave que alcanza su máxima intensidad alrededor de las 48-72 horas de suspender el uso de la droga y puede durar hasta una semana. La seriedad de este asunto radica en que, tan sólo en los Estados Unidos, se estima que existen alrededor de 250,000 adictos a la heroína.

La heroína es una droga muy tóxica. Por ejemplo, se han reportado casos de leucoencefalopatía tóxica luego de la inhalación de heroína. Las manifestaciones clínicas de esta severa afección, que puede llevar a la muerte, se pueden presentar unos días luego del consumo de heroína. Los hemisferios y pedúnculos cerebelares y el tracto piramidal son los más afectados. Se produce una desmielinización vacuolar que puede aparecer como una lesión hipodensa en la tomografia cerebral. La sintomatología está dominada por un síndrome cerebeloso. Los síntomas iniciales son dificultades en el habla y la marcha; los usuarios de heroína que presenten dichas alteraciones deben ser atendidos como una emergencia médica.[37]

La metadona es un opiáceo sintético obtenido durante la Segunda Guerra Mundial por los laboratorios alemanes Axis. Y esto sí que vale la pena hacerlo notar, originalmente fue llamado Dolofina en honor a Adolfo Hitler. Se utilizaba como analgésico en casos de dolor extremo. Después se descubrió que obstaculiza los efectos de la heroína durante unas 24 horas. Actualmente se emplea en casi todo el mundo como "rehabilitación y tratamiento" para adictos a los opiáceos.



CONCLUSIÓN

No cabe duda que la historia de los opioides representa uno de los casos más singulares de interacción del hombre con la naturaleza. Desde el uso primitivo de la amapola como medicamento, hasta sus usos médicos y, finalmente, a la prohibición y a la práctica desaparición de la amapola en el mundo. En México existen desde finales del siglo pasado regiones con importantes cultivos de amapola. Especialmente en el estado de Sinaloa ha habido grandes sembradíos que alcanzaron a tener una producción significativa a nivel mundial.[38] Al respecto de la prohibición y sus efectos en México, escribe Luis Astorga:

> A casi un siglo del comienzo de la prohibición contra las drogas que conocemos hoy en día, y a juzgar por los resultados, la invariabilidad de los fundamentos que la sostienen lleva necesariamente a su autoperpetuación. El fin mismo de esta llamada guerra parece ser el mantenerla. Las guerras sin fin no las ganan las sociedades. Además de los traficantes, quienes han sido autorizados para combatirlos tampoco están interesados en que la guerra se termine: es su razón de ser. Hay que tener sin duda una fe de cruzado para continuar una política de fracasos con efectos multiplicadores e insistir en ella.[...] Desafortunadamente, la espiral de la violencia está asegurada, pues la lógica misma de la represiva política antidrogas de inspiración estadounidense es un callejón sin salida.

Hoy la producción de opio y sus derivados para el mercado mundial proviene principalmente de medio oriente; aunque la heroína del mercado americano proviene principalmente de Colombia y México. En México, diferentes investigaciones reportan que la cocaína, la mariguana y los inhalables son las substancias de mayor consumo, especialmente entre adolescentes. Se observa un incremento muy significativo (hasta 75% de incremento en 4 años) en el uso de la cocaína. Entre los adictos, sólo el 1.4% usa heroína y el 0.3% otros opiáceos.[36]

Como sea, y sin importar de dónde provengan las drogas, la curiosidad del hombre, aunada a la anomia y la enajenación –hace ya tanto no se usa esta muy preci-

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

sa y significativa palabra– del hombre moderno aseguran un futuro pleno de fármacos y drogas. Para terminar, bien vale la pena citar a Thomas Szasz:

> En pocas palabras, aunque sea verdad que, en cierto sentido, la cocaína y la heroína son drogas peligrosas, esta verdad ha sido tan radicalmente tergiversada por su propio contexto farmacológico y social que se ha convertido en una gran mentira. Afirmo esto porque entre todos los productos químicos potencialmente peligrosos de nuestro entorno ninguno es más difícil de evitar que un elemento radioactivo en el aire, el agua o la tierra; y ninguno es más fácil de evitar que la cocaína y la heroína.[40]

NOTA

* *If we could sniff or swallow something that would, for five or six hours each day, abolish our solitude as individuals, atone us with our fellows in a glowing exaltation of affection and make life in all its aspects seem not only worth living, but divinely beautiful and significant, and if this heavenly, world-transfiguring drug were of such a kind that we could wake up next morning with a clear head and an undamaged constitution-then, it seems to me, all our problems (and not merely the one small problem of discovering a novel pleasure) would be wholly solved and earth would become paradise*.

ALDOUS HUXLEY (1894-1963)

BIBLIOGRAFÍA

[1] Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 179 (1973) 1011-1014.

[2] Mayer DJ, Liebeskind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res.* 68 (1974) 73-93.

[3] Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 191 (1976) 961-962.

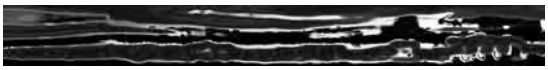
[4] Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258 (1975) 577-580.

[5] Véase en este mismo número de *Elementos*: Rodríguez U, Carrillo E y Soto E. Cannabinoides: neurobiología y usos médicos, 3-9.

[6] Cox BM, Gentleman S, Su TP, Goldstein A. Further characterization of morphine-like peptides (endorphins) from pituitary. *Brain Res.* 115 (1976) 285-296.

[7] Cox BM, Opheim KE, Teschemacher H, Goldstein A. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. 2. Purification and properties. *Life Sci.* 16 (1975) 1777-1782.

[8] Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 6666-6670.



[9] Kosterlitz HW, Hughes J. Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand. *Life Sci.* 17 (1975b) 91-96.

[10] Lynch DR, Snyder SH. Neuropeptides: multiple molecular forms, metabolic pathways, and receptors. *Annu. Rev. Biochem.* 55 (1986) 773-799.

[11] Mollereau C, Simons MJ, Soularue P, Liners F, Vassart G, Meunier JC, Parmentier M. Structure, tissue distribution, and chromosomal localization of the prepronociceptin gene. Proc. *Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 8666-8670.

[12] Donnerer J, Oka K, Brossi A, Rice KC, Spector S. Presence and formation of codeine and morphine in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 4566-4567.

[13] Gintzler AR, Gershon MD, Spector S. A nonpeptide morphine-like compound: immunocytochemical localization in the mouse brain. *Science* 1999 (1978) 447-448.

[14] Guarna M, Ghelardini C, Galeotti N, Stefano GB y Bianchi E. Neurotransmitter role of endogenous morphine in CNS. *Med. Sci. Monitor* 11 (2005) 190-193.

[15] Goumon Y, Casares F, Pryor S, Ferguson L, Brownawell B, Cadet P, Rialas CM, Welters ID, Sonetti D, Stefano GB. Ascaris suum, an intestinal parasite, produces morphine. *J. Immunol.* 165 (2000) 339-343.

[16] Poeaknapo C. Mammalian morphine: de novo formation of morphine in human cells. *Med. Sci. Monit.* 11 (2005) 6-17.

[17] Poeaknapo C, Schmidt J, Brandsch M, Drager B, Zenk MH. Endogenous formation of morphine in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 14091-14096.

[18] Pert CB, Snyder SH. Identification of opiate receptor binding in intact animals. *Life Sci.* 16 (1975) 1623-1634.

[19] Terenius L. Endogenous peptides and analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18 (1978) 189-204.

[20] Kosterlitz HW, Waterfield AA. In vitro models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics. *Annu. Rev. Pharmacol.* 15 (1975) 29-47.

[21] Kosterlitz HW. Opioid peptides and their receptors. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 16 (1980) 3-10.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

[22] Pasternak GW, Wood PJ. Multiple mu opiate receptors. *Life Sci.* 38 (1986) 1889-1898.

[23] Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature* 386 (1997) 499-502.

[24] Kreil G, Barra D, Simmaco M, Erspamer V, Erspamer GF, Negri L, Severini C, Corsi R, Melchiorri P. Deltorphin, a novel amphibian skin peptide with high selectivity and affinity for delta opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 162 (1989) 123-128.

[25] Portoghese PS. Chemical tools in opioid research. *NIDA Res. Monogr.* 119 (1992) 27-33.

[26] Vega R, Soto E. Opioid receptors mediate a postsynaptic facilitation and a presynaptic inhibition at the afferent synapse of axolotl vestibular hair cells. *Neuroscience* 118 (2003) 75-85.

[27] Chavkin C, Sud S, Jin W, Stewart J, Zjawiony JK, Siebert DJ, Toth BA, Hufeisen SJ, Roth BL. Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage salvia divinorum is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: structural and functional considerations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308 (2004) 1197-1203.

[28] Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 258 (1992) 1952-1955.

[29] Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier JC. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett.* 341 (1994) 33-38.

[30] Mollereau C, Simons MJ, Soularue P, Liners F, Vassart G, Meunier JC, Parmentier M. Structure, tissue distribution, and chromosomal localization of the prepronociceptin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 8666-8670.

[31] Standifer KM, Pasternak GW. G proteins and opioid receptor-mediated signalling. *Cell Signal* 9 (1997) 237-248.

[32] Soto E. El cerebro drogado. *Espacios* 20 (1996) 153-158.

[33] Nestler EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacol. Sci.* 25 (2004) 210-218.

[34] De Quincey T. La experiencia del opio. *Elementos* 60 (2005) 25-29.

[35] Bulgakov M. *Morfina*. Anagrama, Barcelona (1991).

[36] Goldstein RZ y Volkow ND. Drug addiction and its underlaying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvemente of orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry* 159 (2002) 1642-1652.

[37] Koussa S, Zabad R, Rizk T, Tamraz J, Nasnas R, Chemaly R. Vacuolar leucoencephalopathy induced by heroin: 4 cases. *Rev. Neurol.* (Paris) 158 (2002) 177-182.

[38] Astorga L, *El siglo de las drogas*, Plaza & Janés, México (2005).

[39] Ortiz A, Soriano A, Galván J y Meza D. Tendencias y uso de cocaína en adolescentes y jóvenes de la ciudad de México. Sistema de reporte de información en drogas. *Salud Mental* 28 (2005) 91-97.

[40] Szasz T. *Nuestro derecho a las drogas*. Anagrama, Barcelona (1993).

Sitios de internet recomendados:

http://www.erowid.org/chemicals/opiates/opiates.shtml
http://opioids.com/index.html
En español: *Las drogas tal cual*, Karina Malpica en http://www.mind-surf.net/drogas/

Rosario Vega, Instituto de Fisiología de la BUAP.
axolotl@siu.buap.mx

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.

Thomas de Quincey (1785-1859), escritor británico, llevó en Londres una vida bohemia y desordenada. Para calmar sus frecuentes neuralgias se habituó a consumir opio, cada vez en mayor cantidad, sin que durante el resto de su vida pudiera evitar dicha adicción. En 1820 inició su carrera literaria publicando *Confesiones de un opiómano inglés*. Ésta sigue siendo, más de un siglo después, una de las obras más interesantes escritas sobre la droga y pieza literaria clave en la modernidad. A continuación, la descripción que De Quincey hace acerca de los efectos del opio en sus sueños.

La experiencia DEL OPIO

Thomas
de Quincey

La primera noticia de cambios importantes en este aspecto de mi economía física fue el resurgir de visiones hipnagógicas propias de la niñez, o de estados exaltados de irritabilidad. No sé si el lector es consciente de que muchos niños, tal vez la mayor parte de ellos, tienen la facultad de pintar, por así decir, en la oscuridad, todo tipo de fantasmas; en suma, esa facultad es, simplemente, una afección mecánica del ojo; algunos tienen una capacidad voluntaria o semivoluntaria de eliminar esas visiones o evocarlas; o, como me dijo en cierta ocasión un niño al preguntarle: "Puedo decirles que se vayan y se van; pero a veces vienen sin que se los mande". Y yo le dije que él tenía un mando casi tan ilimitado sobre las apariciones como el que tenía un centurión romano sobre los soldados. Creo que fue a mediados de 1917 cuando esa capacidad me resultó positivamente molesta: por la noche, tendido en la cama, desfilaban vastas procesiones con pompa siniestra; frisos de historias inacabables, que para mi sensibilidad eran tan tristes y solemnes como si fuesen historias de los tiempos de antes de Edipo o Príamo, de antes de Troya, de antes de Memfis. Y al pro-

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.

pio tiempo, se dio un cambio correlativo en mis sueños; como si se hubiese inaugurado repentinamente un teatro dentro de mi cerebro, para presentar espectáculos nocturnos de esplendor más que terráqueo. Como más notables de esta época, puedo mencionar los cuatro hechos siguientes:

1. Que conforme iba en aumento la visión hipnagógica creativa, parecía establecerse una simpatía entre los estados cerebrales de vigilia y de sueño en un punto: que todo lo que evocaba mediante un acto voluntario en la oscuridad, podía transferirse perfectamente a mis sueños; de modo que temía ejercer esa facultad, pues así como Midas tornaba todo en oro, pero arruinó sus esperanzas y vio frustrados sus deseos humanos, también yo, con sólo pensar en cualquier cosa visualmente representable, provocaba que tomase forma su fantasma en la oscuridad inmediatamente, y mediante un proceso, al parecer no menos inevitable, una vez evocada así con colores lánguidos y fantásticos, como escrita con tinta simpática, quedaba trasladada por la terrible química de mis sueños, adoptando un insufrible esplendor que me helaba el corazón.

2. Éstos y otros cambios en mis sueños iban acompañados por una profunda ansiedad y una sombría melancolía, totalmente incomunicables mediante palabras. Cada noche sentía que bajaba, no metafórica, sino literalmente, a grietas y abismos sin sol, profundidades insondables, de las que parecía no haber esperanza de salir. Y al despertar no sentía que hubiese vuelto a subir. No me entretengo en esto, porque no hay palabras que puedan sugerir siquiera el estado de sombra que se daba en esos imponentes espectáculos, equivalente al menos a la oscuridad total, como una desesperación suicida.

3. Quedaron profundamente afectados el sentido del espacio y, a la larga, el sentido del tiempo. Edificios, paisajes, etc., aparecían con proporciones tan vastas que el ojo es incapaz de percibir. El espacio se henchía y ampliaba hasta alcanzar una infinidad inexpresable. Sin embargo, esto no me turbaba tanto como la enorme expansión del tiempo. A veces me parecía haber vivido 70 o 100 años en una noche; y peor, a veces en ese tiempo tenía sensaciones que representaban un milenio, o una duración que excedía los límites de cualquier experiencia humana.

4. Revivía con frecuencia los incidentes más mínimos de la niñez, o escenas olvidadas de los últimos

años. No se puede decir que lo recordase, pues si me hubiesen hablado de eso despierto, no habría sido capaz de reconocerlo como parte de mi experiencia pasada. Pero, tal como aparecían ante mí, en ensueños que eran como intuiciones, y envueltos de todas sus circunstancias evanescentes y de las sensaciones que los acompañaban, los reconocía al instante. En cierta ocasión, una pariente cercana me contó que habiendo caído de niña a un río, y estando al borde mismo de la muerte de que le salvó el auxilio en el momento crítico, vio en un momento toda su vida, con los menores detalles, y toda desplegada a la vez ante sus ojos, como en un espejo; y, repentinamente, se vio dotada de la facultad de comprender todo y cada parte. Y esto puedo yo creerlo basándome en ciertas experiencias más del opio; y, en realidad, he visto dos libros modernos que afirman lo mismo, añadiendo una observación que estoy convencido es cierta, a saber, que el temido libro de cuentas de que hablan las Escrituras es, en realidad, la propia mente de cada individuo. Al menos, estoy seguro de que no puede haber para la mente ningún posible olvido; mil accidentes pueden interponer e interpondrán un velo entre nuestra conciencia presente y las inscripciones secretas en la mente; accidentes del mismo tipo pueden también apartar ese velo; en cualquier caso, con el velo o sin él, la inscripción permanece para siempre; igual que las estrellas parecen retirarse ante la luz del día, mientras que en realidad todos sabemos que la luz las cubre como un velo, y están aguardando a ser reveladas cuando se retire la luz enceguecedora del día.

Reseñados esos cuatro hechos como diferencias más notables entre esos ensueños y sueños y los que tenía estando sano, citaré ahora un caso ilustrativo del primer hecho, y luego otros casos que pueda recordar, bien en orden cronológico, bien en cualquier otro orden que pueda dar mayor viveza al cuadro para el lector.

Desde joven, y para entretenerme ocasionalmente, he sido un gran lector de Livio, y confieso que le prefiero tanto por el estilo como por la materia a cualquier otro historiador romano; y, con frecuencia, he sentido que las resonancias más solemnes y vibrantes, más enfáticamente representativas de la majestad del pueblo romano hay que buscarlas en dos palabras que aparecen muy a menudo en Livio: *Consul Romanus*; sobre todo cuando el cónsul aparece revestido de su carácter militar. Quiero decir que las palabras rey, sultán, regente, etc., o cualquier otro título de los que encarnan en sus personas la majestad colectiva de un gran pueblo, tienen menos impacto en mis sentimientos de reverencia. Y aun no siendo un gran lector de historia, me familiaricé, también minuciosa y críticamente, con un período de la historia inglesa, el de la Guerra del Parlamento, sintiéndome atraído por la grandeza moral de algunas figuras destacadas de aquella época, y por muchos recuerdos interesantes que sobrevivieron a aquellos revueltos tiempos. Esos dos fragmentos de mis lecturas ligeras, que muchas veces me habían ofrecido materia de reflexión, me proporcionaron ahora materia para soñar. Con frecuencia, estando despierto, tras pintar en

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.

la vacía oscuridad una como escena introductoria, veía una multitud de mujeres, y tal vez una fiesta, y bailes. Y oía decir, o me decía yo mismo: "–Son damas inglesas de los desdichados tiempos de Carlos I. Son las esposas e hijas de aquellos que en la paz se reunían y se sentaban a la misma mesa, y estaban ligados por el matrimonio o por la sangre; pero que a partir de cierto día de agosto de 1642, no se dirigieron ya una sola sonrisa mutua, ni se encontraron más que en el campo de batalla; y en Marton Moor, en Newbury, o en Naseby, cortaron a tajos de cruel sable todos los vínculos de amor, y borraron con sangre cualquier recuerdo de antiguas amistades–". Las damas danzaban, y parecían tan esplendentes como la corte de Jorge IV. Pero, incluso en sueños, sabía yo que llevaban cerca de dos siglos en la tumba... Súbitamente, aquel desfile se desvanecía, y, con unas palmadas, se oía el imponente estruendo del *Consul Romanus*, e inmediatamente aparecían avasalladores, con sus majestuosos paludamentos, Paulo o Mario, rodeados por una compañía de centuriones, con la túnica carmesí en la punta de una lanza, seguidos por el *alalagmos* (nombre onomatopéyico de los gritos de guerra romanos) de las legiones romanas.

Hace muchos años, mientras observaba las *Antigüedades romanas* de Piranesi, Mr. Coleridge, que estaba a mi lado, me describió una serie de láminas de ese artista, llamada *Sueños*, que recogía los escenarios de sus propias visiones durante un delirio de fiebre. Algunas de ellas (describo sólo recordando lo que me contó Mr. Coleridge) representaban grandes estancias góticas, con el suelo lleno de toda especie de ingenios y máquinas, ruedas, cables, poleas, palancas, catapultas, etc., expresión de una enorme potencia y de una resistencia derrotada. Siguiendo las paredes, veíais una escalera, y en ella, tratando de abrirse paso hacia arriba, estaba el propio Piranesi; seguíais las escaleras hacia arriba y al poco percibíais que se acababan bruscamente, sin ninguna balaustrada, y sin poder dar ni un paso más, como no fuese a los abismos de abajo. Fuese la que fuese la suerte de Piranesi, uno suponía que en cualquier caso allí acababan sus trabajos. Pero levantabas la mirada y veías más arriba un segundo tramo de escaleras, y en ellas estaba otra vez Piranesi, esta vez en pie al borde mismo del abismo. Mirabas otra vez hacia arriba, y había otro tramo de escaleras, y otra vez estaba el pobre Piranesi empeñado en subir, y así sucesivamente, hasta que las escaleras inacabadas y Piranesi se perdían en la oscuridad de lo alto de la estancia... Mi arquitectura desplegaba en sueños idéntica potencia de crecimiento y autorreproducción infinitos. En la primera fase de mi enfermedad, los esplendores de los sueños y ensueños eran, sobre todo, arquitectónicos, y contemplaba tal pompa de ciudades y palacios como nunca vieran estos ojos, a no ser en la magnitud de las nubes.

Citaré un pasaje de un gran poeta moderno (Wordsworth) que describe como aparición vista realmente en las nubes lo que en muchos aspectos veía yo con frecuencia en sueños:

> La aparición, revelada en un instante,
> era de poderosa ciudad... di resuelto
> que era desvarío de edificio, hundido lejos
> por propio impulso, en sublime abismo,
> lejos hundido en esplendor... ¡sin fin!
> Fábrica de diamante semeja, y de oro,
> cúpulas de alabastro y agujas de plata,
> y claras galerías sobre galerías, arriba
> se elevaban; aquí, serenos luminosos pabellones
> formaban avenidas; allí torres ceñidas
> de almenas que en sus inquietas frentes
> llevaban estrellas... ¡Fulgor de toda gema!
> Terrenal natura modelara en ese modo
> los oscuros materiales de tormenta
> pacificada ya: sobre ellos y las ojivas,
> y escarpados montes y cimas, hasta donde
> los vapores se habían retirado... asentando
> allí sus reales bajo cielo cerúleo, etcétera.

Esa sublime circunstancia de "almenas que en sus inquietas frentes llevaban estrellas" podría haber sido copiada de mis sueños arquitectónicos, en los que aparecía con frecuencia... En época moderna hemos oído contar que Dryden y Fuseli consideraban conveniente comer carne cruda para tener sueños espléndidos; pero mucho mejor sería para tal propósito tomar opio, aunque no recuerdo de ningún poeta que se sepa lo haya hecho, a excepción del dramaturgo Shadwell, y en épo-

© **César Flores,** de la serie *La huella del jaguar*, 2002.

ca antigua creo que llevan razón los que le atribuyen a Homero el haber conocido las virtudes del opio.

A mi arquitectura sucedieron sueños de lagos... y de argénteas extensiones de agua, que me agobiaron tanto que temía (aunque a algún médico pueda tal vez parecerle tontería) que con ello era posible que se hiciese objetivo (por usar una palabra metafísica) algún estado o tendencia hidrópica del cerebro, y este sensible órgano se proyectase como objeto de sí mismo... Pasé dos meses con grandes dolores de cabeza, una parte de mi estructura corporal que hasta entonces había sido completamente respetada por los achaques (físicos, me refiero), hasta el punto de que solía decir de ella lo que el último Lord Orford de su estómago: que me sobreviviría al resto de mi persona... Nunca había sentido jaqueca hasta entonces, ni el dolor más leve, excepto algunos reumatismos causados por mi propia locura. Sin embargo, superé ese ataque, que estaba tomando una dirección muy peligrosa. Las aguas entonces cambiaron de carácter. De lagos traslúcidos, que brillaban como espejos, se tornaron mares y océanos. Y se dio entonces una mutación enorme, que, al desarrollarse lentamente como un rollo de pergamino durante muchos meses me procuró un tormento incesante; y que en realidad no me dejó ya hasta que resolvió mi problema. Hasta ese momento el rostro humano se había entremezclado con frecuencia en mis sueños, pero no despóticamente, ni con ninguna potencia torturadora particular. Pero ahora empezó a hacer estragos lo que he llamado tiranía de la cara humana. Tal vez alguna parte de mi vida londinense pueda tener parte de culpa en ello. El hecho es que sobre las ingentes aguas del océano empezó a aparecer el rostro humano: el mar parecía empedrado de innumerables rostros vueltos hacia los cielos: caras suplicantes, llenas de rabia, desesperadas, que emergían por miles, por miríadas, por generaciones, por siglos... Mi ansiedad era infinita, la mente me bailaba, y se levantaba con el océano.

Texto tomado del libro de Thomas de Quincey,* Confesiones de un opiómano inglés, *Fontamara, México (1998).

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

Teonanácatl, la carne DIVINA

Christian
Velázquez Vargas

Si las puertas de la percepción quedaran depuradas
todo se habría de mostrar al hombre tal cual es, infinito,
pues el hombre se ha encerrado en sí mismo
hasta ver todas las cosas a través de las estrechas rendijas de su caverna.
WILLIAM BLAKE. *LAS BODAS DEL CIELO Y EL INFIERNO*.

El hombre, a través de distintas vías, ha encontrado los elementos activos que lo han conducido a producir las situaciones idóneas para comulgar con sus divinidades. Diferentes civilizaciones han recurrido a una diversidad de alucinógenos como muestra concreta de su sabiduría, concerniente al conocimiento de la herbolaria; en este sentido, es la naturaleza la que proporciona los elementos que propician el viaje de los chamanes y sacerdotes al mundo de las percepciones.

En algunas de las primeras crónicas sobre la Nueva España ya existen referencias a los hongos y al peyote. Proscritas por considerarse asunto diabólico, las drogas mágicas siguieron en poder de las culturas prehispánicas, no obstante la persecución del Santo Oficio contra todos aquellos que las ingerían. Ya en el siglo XX, Aldous Huxley y Antonin Artaud suscitaron el interés del mundo hacia estas plantas despreciadas y temidas durante centurias, cuyos poderes le permitieron al hombre experimentar profundamente en el conocimiento de sí mismo y de su realidad; debido a su capacidad para provocar alucinaciones, los hongos tuvieron un lugar sagrado en los rituales de la medicina mágica.

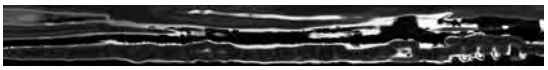
Haciendo un poco de historia, debemos recordar el uso de la *Amanita muscaria* por los pueblos del norte de Eurasia; el del hachís en el Oriente Medio, y el del peyote por las culturas americanas. El libro de Moreau de Tours (*Du haschisch et de l'alienation mentale*) abre en 1855 la era científica del estudio de estas dro-

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

gas. Los faraones del antiguo Egipto tenían tal estima por los hongos que convirtieron su consumo en privilegio exclusivo de la clase dirigente; para los caldeos eran manjares delicados, en tanto que los chinos e hindúes aprendieron a desecarlos y preservarlos en forma de polvo. En muchos países de Asia se empleaban los hongos como droga medicinal para combatir diferentes males. En celta se denomina al hongo como "hijo de una noche". Un druida de la Galia describe reverentemente cómo un hongo sagrado que creció hasta alcanzar la altura de 30 cm, iluminó el bosque con una luz dorada. Los hongos fosforescentes modernos incluyen al "fuego fatuo" (*Pleurotus olearius*) y a una especie australiana de la cual se desprende una luz verde tan intensa que, se dice, se puede leer con ella. Los antiguos griegos consideraban a los hongos como alimento de dioses. Juvenal pone en boca de un sibarita esta rapsodia: "guarda tu maíz, ¡Oh Libia!, desata tus bueyes, siempre que nos envíes hongos". Éstos eran clasificados y vendidos según leyes estrictas y preparados en utensilios especiales. La muy difundida creencia de que los hongos brotan en una noche parece provenir de una antigua leyenda que se conserva en Rusia, según la cual, después de un trueno aparecen súbitamente nuevas cosechas. Un viejo relato inglés cuenta que cuando cae un rayo sobre la pradera hace brotar un círculo perfecto de hongos, donde bailan los duendes a la luz de la Luna. En *La tempestad* de Shakespeare, Próspero pretende poseer poderes mágicos obtenidos de duendes cuyo pasatiempo consiste en cosechar hongos de media noche.

Pero, ¿qué hay de los hongos alucinógenos, mismos que hicieran famosa a la curandera María Sabina y a Huautla de Jiménez, Oaxaca? Mucho antes de la llegada de Cortés, las culturas mesoamericanas, desde el Valle de México hasta el Istmo de Tehuantepec, atribuían a una serie de hongos alucinógenos una naturaleza divina; los consumían durante las ceremonias religiosas que fueron descritas por los cronistas españoles. Los monjes franciscanos que acompañaron a Hernán Cortes durante la conquista de México, referían que los aztecas practicaban una comunión demoníaca después de ingerir el hongo llamado *teonanácatl* (carne de Dios); Motolinía, al comienzo del siglo XVI escribe:

> [...] tenían otra manera de embriaguez que los hacía más crueles, era con unos hongos o setas pequeñas,



> que en esta tierra los hay como en Castilla; más los de esta tierra son de tal calidad, que comidos crudos y por ser amargos, deben tras de ellos o comer con ellos un poco de miel de abejas; de allí a poco rato veían mil visiones y en especial culebras; y como salían fuera de todo sentido, parecíales que las piernas y el cuerpo tenían lleno de gusanos que los comían vivos, y así medio rabiando se salían fuera de casa, deseando que alguno los matase, y con esta bestial embriaguez y trabajo que sentían, acontecía alguna vez ahorcarse, y también eran contra los otros más crueles. A estos hongos llámanles en su lengua teonanacatl, que quiere decir carne de Dios o del demonio que ellos adoraban y de la dicha manera con aquel amargo manjar, su cruel dios los comulgaba.

A los textos o fuentes de este tipo se añaden testimonios arqueológicos reunidos por Robert Gordon Wasson. Los frescos de Teotihuacan (que pertenecen al periodo III, o sea, del 300 al 600 de nuestra era) representan al hongo cerca del dios de la lluvia, Tláloc, con cuyo culto estaría relacionado; en las tierras mayas se han descubierto numerosas estatuillas de piedra que aluden al hongo sagrado (asociado a la imagen del sapo) que datan del periodo que abarca desde el segundo milenio antes de Cristo hasta los años 300-600 de nuestra era.

En sus inicios, los estudios acerca de los hongos sagrados fueron muy escasos; existen algunas publicaciones al respecto de finales de los años cuarenta, como la del etnobotánico R. E. Shultes, que atrajo de nuevo la atención sobre el teonanácatl, pero corresponde a los norteamericanos V. Pavlovna y R. G. Wasson, estudiosos en etnomicología, el mérito del descubrimiento de las cualidades de los hongos alucinógenos. Sus trabajos sobre el papel desempeñado por estos hongos en las culturas prehispánicas fueron reunidos en una obra monumental. En 1953 emprendieron una expedición a México y pudieron comprobar que el culto al hongo sagrado persiste entre los mazatecos. Diferentes variedades son utilizadas por los indios que pretenden poseer facultades adivinatorias (curanderos, chamanes) durante determinadas ceremonias nocturnas, según constataron y describieron los esposos Wasson. Sus posteriores visitas en 1954 y 1955 a las regiones mije, mazateca, zapoteca y pahua, es decir, a las zonas montañosas del México meridional, les permitieron profundizar sus conocimientos y recoger muestras que fueron confiadas para su identificación a Roger Heim, director del Museo Nacional de Historia Natural en Francia. En 1956 Heim y el etnólogo Strasser Pean, acompañaron a los Wasson

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

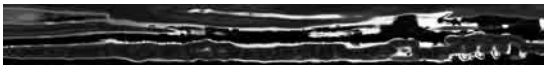
en una nueva expedición, circunscrita principalmente a Huautla de Jiménez, en la Sierra Mazateca. En esa ocasión pudieron asistir a las sesiones adivinatorias nocturnas en la casa de una curandera ahora mundialmente famosa, María Sabina, y así lograron reunir numerosos documentos etnológicos y micológicos. Cabe puntualizar que generalmente los rituales o ceremonias se efectúan precisamente bajo el cobijo nocturno, debido a que existe la creencia de que es más fácil para el curandero, el "desprenderse" de su cuerpo e ir en busca del conocimiento, ayudado por el hongo sagrado.

En 1958, Albert Hoffman obtuvo de los esclerotes de *Psilocybe mexicana*, dos compuestos químicos de acción psicotrópica que denominó psylocybina y psilocina. Ulteriormente fueron descubiertos estos compuestos en otras variedades de *Psilocybes* y en la *Stropharia cubensis*. Estas substancias aisladas son drogas neurodislépticas de naturaleza indólica. La farmacología animal muestra que se trata de substancias de acción estimulante neuro-vegetativa compleja, con importantes efectos sobre el sistema nervioso central. En el humano la psilocybina moviliza la serotonina aumentando considerablemente la excreción urinaria de sus productos de degradación. Las reacciones fisiológicas a la ingestión o a la inyección de 10 mg de psilocybina son: midriasis, congestión facial, modificaciones variables del pulso y de la tensión arterial, hiperreflexia tendinosa, manifestaciones somáticas subjetivas y profundas modificaciones de la actividad eléctrica cerebral. La psilocybina puede provocar una psicosis artificial con alteraciones de la apreciación de la realidad y reducción de la capacidad de juicio. Aproximadamente a los 45 minutos de haber ingerido de 4 a 8 mg de psilocybina, se produce un estado de alucinación caracterizado por el relajamiento corporal y la pesadez de las extremidades, que se alterna con una mayor o menor atención hacia el mundo exterior e interior, desaparecen las inhibiciones y se recuerdan vívidamente hechos aparentemente olvidados.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

La acción terapéutica principal de la psilocybina parece que es su influencia sobre el humor y la afectividad. Es notable cómo esta droga puede estimular la memoria afectiva. Se trata a veces de simples reminiscencias en las cuales las escenas son rememoradas en el contexto emocional en el que habían sido vividas inicialmente; pero en ocasiones se convierten en verdaderas vivencias, en las que el pasado es revivido como presente, desvaneciéndose el mundo exterior a favor de los trastornos de la conciencia; es decir, la recuperación de la memoria de acontecimientos olvidados.



Recordemos también que en *Alicia en el país de las maravillas*, Lewis Carroll describe los efectos cognitivos de los hongos: deformaciones somestésicas, alucinaciones liliputienses y alteraciones fantásticas de la imagen corporal experimentadas por su heroína, después de ingerir trozos del hongo de la oruga.

Me pregunto si cabría la posibilidad de estudiar más a fondo la acción de estas substancias en los procesos de memoria a largo plazo, con el fin de analizar su efecto terapéutico para retardar la pérdida de la memoria en los enfermos de Alzheimer.

Desde hace algunas décadas, ha aumentado el interés sobre substancias como la psylocibina. Tal curiosidad es explicable porque, por un lado, los progresos de la química nos podrían llevar a una situación en que sea posible relacionar directa y estrictamente los efectos psíquicos con las fórmulas estructurales de las substancias, y por otro, se ha descubierto una serie de medicamentos que restauran la normalidad mental en las psicosis, y que tienen alguna correlación con los que la perturban. La coincidencia de estos dos caminos ha hecho que la atención de los investigadores se centre en estos problemas que pueden conducir o, incluso, estar ya conduciendo a resultados trascendentales para la psiquiatría clínica.

Los hongos consumidos por placer, adorados como plantas sagradas, usados como remedios y temidos por su veneno, han mantenido una inequívoca relación con el hombre hasta nuestros días, conservando también, en su aspecto fundamental, aquel carácter intrínseco: el misticismo, la magia y una vía para el autoconocimiento.

Finalmente, nos queda claro que el estudio de los alucinógenos utilizados por antiguas culturas en todo el mundo y su acción en el ser humano, nos ayudará en buena medida a la comprensión más allá de nuestras propias fronteras, de aquellos mundos, en nuestro caso el prehispánico, cuyo pensamiento y simbolismo nos es aún parcialmente desconocido; por otro lado, su uso en la psiquiatría podría ser la llave para la investigación de ciertos recovecos de nuestra mente y las alteraciones que presenta al interactuar con diferentes estímulos; en ambos casos, se abre ante el hombre una plenitud insospechada.

alfal_fa@hotmail.com

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

© **César Flores,** de la serie *Más hombre que usted...*, 1998-2000.

César FLORES

César Flores nace en la ciudad de México el 29 de noviembre de 1972. Fotógrafo desde 1996, ha participado en varias publicaciones y exposiciones tanto colectivas como individuales.

En uno de sus últimos proyectos ensaya con la fotografía estenopeica para conseguir una atmósfera ajena a la que suele vivirse en la ciudad de México. Este proyecto lo hizo acreedor a la beca *Jóvenes Creadores* otorgada por el Fondo Nacional para la Cultura y las Artes en su emisión 2002-2003. El resultado de este año de trabajo fue la exposición *Ciudad desierta*. La colección fue presentada en la galería del Centro Cultural El Juglar como parte de las actividades del evento Fotoseptiembre Internacional 2003 y, posteriormente, en enero de 2004, en la Galería Nacho López de la Casa del Lago Juan José Arreola de la UNAM.

César Flores también participó en el proyecto *Arte para la selva*. *La huella del jaguar*, al lado de reconocidos fotógrafos. La exposición del mismo nombre se presentó en diciembre de 2002 en el Palacio de Bellas Artes. Luego fue exhibida en la comunidad de Vernio-Cantagallo de la región toscana de Italia en junio de 2003. En septiembre de este año se expuso en el Museo de Arte Contemporáneo Alfredo Zalce en Morelia, Michoacán, y recientemente en la Fototeca del Puerto de Veracruz, en el marco del Segundo Encuentro Internacional de la Cámara Estenopeica.

Más hombre que usted... es el nombre de uno de sus proyectos documentales que trata sobre el boxeo femenil. La colección consta de 25 imágenes impresas en blanco y negro, plata sobre gelatina. Fue seleccionada para la IV Bienal de Fotoperiodismo, en el año 2000, y se exhibió en la muestra de este evento en el Centro de la Imagen.

En los últimos años, César Flores ha enfocado su trabajo creativo en la experimentación del proceso fotográfico combinando técnicas alternativas y digitales, como lo muestra en las series: *Ciudad desierta*, *La sociedad del espectáculo*, *Para construir un presidente*, *Más hombre que usted…*, *La huella del jaguar*, o su más reciente producción, *Porno*. En este último portafolio toma imágenes de internet para procesarlas digitalmente e imprimirlas en un soporte de tela, con la técnica antigua de la calitipia.

cessar@cevisual.com

De la nave DE LOS LOCOS a los fármacos de la razón

Francisco
Pellicer

Desde tiempos inmemoriales el hombre ha utilizado substancias que inciden en su estado de ánimo alterando, de forma deliberada, sus niveles de conciencia. Si bien el uso de estas substancias ha tenido diversas justificaciones personales y sociales, que van desde la búsqueda de la novedad hasta las relacionadas con rituales mágicos y religiosos, el punto de partida de su utilización es por el placer que producen. ¿Esto implica que existen en el cerebro sitios que están relacionados o cuya activación produce placer?

EPICURO EN EL CEREBRO

Estos sitios funcionales de lo que denominaré como el hedonismo cerebral están constituidos por redes complejas de neuronas y neurotransmisores, razonablemente definidas, si bien no totalmente estudiadas.

¿Por qué me refiero a sitios funcionales? En realidad no son sitios definidos anatómicamente en el cerebro, sino que su arreglo produce una función, y la función tiene asociados varios constructos fisiológicos como los procesos de memoria, retribución, aprendizaje, y uno particularmente complejo que comprende en cierta forma a los antes mencionados y que está relacionado con las emociones y los afectos.

Uno de los principales sitios funcionales relacionado con los elementos que nos llevan a realizar acciones o conductas para la

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

obtención de una recompensa o retribución es el sistema mesolímbico dopaminérgico. Dicho sistema está constituido por un grupo de neuronas productoras de dopamina que se originan en el área tegmental ventral o también denominada área A 10.[1] Este sitio se encuentra en el cerebro medio y envía proyecciones hacia la parte frontal del cerebro, mediante el haz medial del cerebro anterior; una de las estructuras donde hace blanco es el núcleo accumbens.[2]

El núcleo accumbens es otro ejemplo de una estructura funcional ya que en él se integran de forma primordial la retribución y el reforzamiento, que después se transformarán en conductas de búsqueda o evitación cuando se asocian a otras estructuras funcionales que van agregando no solamente calidad sensorial o *qualia*, sino complejidad en el nivel cognoscitivo.

Hasta ahora se ha esbozado una estructura funcional que es la base de conductas que se encuentran en la norma de todo ser humano. A continuación plantearé un eje en cuyo centro se encuentran los mecanismos antes citados, en un extremo la avidez irrefrenable por las conductas de recompensa ligadas al placer, la cual se denomina adicción; y en el otro, una patología psiquiátrica en la cual se encuentra implicada la misma estructura funcional y que se denomina esquizofrenia; formando un *continuum* conductual en el cual un gran conjunto de conductas comparten un factor común: el neurotransmisor llamado dopamina.

VISITA AL TERRITORIO DE LA ADICCIÓN

Para considerarnos adictos a algo se tiene que cumplir con varias condiciones: tolerancia, dependencia, abstinencia y el deterioro en la homeostasis entre las tres esferas de interacción: la biológica, la psicológica y la social.

Una explicación para que el hecho de que substancias tan diferentes en estructura, desde el punto de vista farmacológico, se conviertan en drogas de abuso con una fuerte capacidad adictiva está en que actúan sobre la misma estructura funcional ligada a la recompensa placentera. ¿Cómo es que la cocaína –que es en parte un estimulante cardíaco– y, por otro lado, la heroína –con potentes cualidades analgésicas y sedantes–, substancias disímiles desde el punto de vista farmacológico, producen formas de adicción análogas? Buena parte de la respuesta radica en que estas substancias determinan que el núcleo accumbens reciba una marea de dopamina; cuando esta acción se repite de forma sucesiva o en cantidades mayores a los rangos fisiológicos, el sistema experimenta cambios

tanto en las células productoras como en aquéllas que tienen los receptores a dopamina en las neuronas del núcleo accumbens. Estos cambios plásticos y adaptativos se traducen en que los individuos necesitan dosis cada vez mayores de una droga para experimentar el mismo efecto hedónico, a esto es a lo que se le denomina tolerancia. La dependencia es un proceso de mayor complejidad que involucra el asociar los efectos hedónicos con situaciones, personas, afectos, es decir, con el entorno del consumo. Finalmente, los cambios producidos en la maquinaria molecular íntima de las neuronas son la base para la cadena de cambios sucesivos que culminan con alteraciones en la esfera social del individuo adicto; ello hace que la suspensión súbita de la droga produzca cambios sistémicos en este nuevo equilibrio, lo que se conoce como abstinencia. La abstinencia es en realidad un sistema de alarma fisiológico tan desagradable que alerta al individuo a reponer al cuerpo las substancias que hacen falta en este nuevo arreglo homeostático.[3]

EL ANILLO DE LAS EMOCIONES, CÓMPLICE DE LA ADICCIÓN

El sistema límbico juega un papel determinante en la generación de las emociones, de hecho se constituye *per se* en el cerebro emocional, y yo agregaría que en el primario, lo cual implica que existe un proceso ulterior de las emociones o, más aún, emociones generadas desde lo que llamamos las esferas de la racionalidad.[4]

Es en esta última implicación que se puede fundamentar el consumo de substancias que parecieran no ser adictivas, que podrían no actuar de primera instancia en centros hedónicos; estas substancias producen una gran exaltación de las esferas afectiva y emocional, las cuales a su vez están más relacionadas con los procesos de conciencia. En realidad, este otro tipo de adicción se relaciona más con el afecto y las emociones, generadoras de placer en segunda instancia, y no nada más con las placenteras *per se* o con lo que el común de los individuos considera grato, sino con lo que de manera personal, cultural y cognitiva el individuo considera interesante y, por ende, placentero.

EN EL OTRO EXTREMO DEL EJE SE ENFERMAN LAS EMOCIONES Y LA REALIDAD

En el otro lado se encuentra una entidad de patología psiquiátrica compleja, denominada *dementia praecox* por Emil Kraepelin en 1887.[5] El término esquizofrenia se deriva de las palabras griegas *schizo* (dividido, escindido) y *phrenos* (mente), y fue acuñado posteriormente por Eugene Bleuler para referirse a la falta de interacción entre los procesos cognoscitivos y las percepciones.

Brevemente: la enfermedad por lo general inicia en la adolescencia o en adultos jóvenes y perdura toda la vida. Los pacientes presentan alucinaciones auditivas (usualmente escuchan voces que conversan con el enfermo y le dan órdenes) y delusiones (pensamiento paranoide, es decir, la creencia de que fuerzas externas conspiran contra él). Para los pacientes representa un gran conflicto el reconocer la realidad o veracidad de las voces, así como las actitudes atribuidas a los demás. También manifiestan problemas de atención, aplanamiento afectivo, anhedonia, disfunción cognoscitiva. Todo lo anterior produce lo que se denomina dishabilidad social.

Una de las hipótesis de la fisiopatogenia de la enfermedad es la relacionada con el aumento de la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal. Esto se sustenta en el hecho de que los agonistas de la dopamina, substancias que ocupan los mismos receptores, inducen o incrementan un cuadro psicótico muy parecido al que experimentan los pacientes esquizofrénicos. Por otro lado, el bloqueo de los receptores a dopamina mejora o revierte este cuadro. De forma paradójica, estos sujetos presentan anhedonia a pesar de tener incrementado el tono dopaminérgico.

Un episodio psicótico agudo en un paciente con esquizofrenia se precipita por la convergencia de varios procesos patogénicos que inducen un aumento en la neurotransmisión dopaminérgica, por lo tanto, el tratamiento farmacológico se centra en el control de la neurotransmisión. El primer antipsicótico o neuroléptico utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia fue la cloropromazina y, posteriormente, el haloperidol, con mayor potencia, ambos son bloqueadores del receptor D2 dopaminérgico. Hoy en día contamos con antipsi-

cóticos de tercera generación, además de los denominados nuevos, de segunda generación, o atípicos. Si bien no se pretende ahondar en la farmacología fina del tratamiento, lo importante es que estos fármacos restablecen en buena medida la relación con la realidad, mejoran el aplanamiento afectivo, revierten la anhedonia y sacan al paciente del episodio psicótico agudo.

He elegido los ejemplos anteriores con el fin de explicar el hecho de que un mismo sistema fisiológico puede participar en una serie de funciones que generan conductas con un amplio rango de complejidad, pero que dentro de ciertos parámetros se constituyen en patrones normales de la vida del individuo. En parte, el problema radica en establecer los linderos de la norma; esa tarea corresponde al individuo, a los núcleos cercanos al individuo (familia o clan) y a la sociedad en la que se encuentra inmerso; implica, pues, cultura y temporalidad. Hace algunas décadas no existía un arsenal farmacológico para poder contender de manera racional con la enfermedad mental en general. Los enfermos mentales han sido tratados de diversas formas por la sociedad, muchas de las cuales hoy diríamos que no cumplen con los mínimos umbrales éticos. Cito brevemente dos casos a continuación.

STULTIFERA NAVIS

A finales de la Edad Media, las ciudades europeas distinguían con precisión entre los locos "propios" y los "forasteros". Los primeros recibían un trato diferente debido a que estos personajes continuaban siendo

apoyados por la red familiar, finalmente eran hermanos, padres, madres, hijos o tíos que no podían ser abandonados a su suerte.[6] Esta salvaguarda se preservaba mientras los enfermos mentales no fueran agresivos. En cambio, los forasteros eran puestos en una pequeña embarcación sin mando llamada la nave de los locos, para ser expulsados de las ciudades y abandonados en cualquier lugar a su suerte, lejos de ellas, y donde la naturaleza se haría cargo, de forma piadosa, de su inmunda existencia.

INSTITUCIONES DE ENCIERRO

En el siglo XVII se crearon grandes internados. En ellos se mezclaban locos, pobres, desocupados, pequeños y medianos infractores de la ley. En contra de lo que podemos pensar, el Hospital General de París en el siglo XVII, por ejemplo, no tenía una relación propiamente con la enfermedad y el quehacer médico; fue una institución para preservar el orden y la justicia desde el punto de vista burgués y monárquico. Estas instituciones de encierro proliferaron por toda Europa; la práctica del encierro se generalizó, animada por la condena a la ociosidad, por los imperativos de trabajo y no precisamente por criterios terapéuticos. La patria de la locura será el confinamiento, la locura es percibida en relación con la pobreza, con la incapacidad para trabajar, con la falta de valores éticos. La razón y la moral funcionarán

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

como criterio de exclusión social, y van a fundamentar la práctica del confinamiento.

A MANERA DE CONCLUSIÓN

En este acotado ensayo, se ha echado mano de conceptos de la neuroanatomía, de la farmacología emanada de la investigación básica y de la que tiene que ver con los medicamentos que recetan los médicos, fármacos modernos que pretenden reencausar el funcionamiento normal quebrantado por enfermedades ancestrales.

Un punto importante para reflexionar es acerca de la materia que se enferma. Por citar un ejemplo, la enfermedad úlcero-péptica; si bien las causas que la generan pueden tener naturalezas diversas (desde una bacteria, la dieta, la motilidad del intestino, hasta factores de índole neurogénico y ambiental como el estrés), de manera sintomática, ésta se puede resolver clínicamente mediante fármacos que inhiben la producción de ácido clorhídrico en el estómago. Finalmente se puede cuantificar el pH de las secreciones gástricas y establecer las correlaciones que tiene con la mejoría clínica e inclusive radiológica o endoscópica. Cuando "lo que se enferma" es el proceder del individuo, es decir, su comportamiento, su afecto y las relaciones que establece con la sociedad, lo que se enferma es la percepción de la realidad, los parámetros para restablecer el buen funcionamiento en estos ámbitos se tornan complejos, entre otras cosas porque los parámetros de comportamiento entre culturas se constituyen en variaciones normales y, por lo tanto, establecer dicha norma es un problema complicado. Sin embargo, el cerebro adicto y el cerebro esquizofrénico, en principio, operan básicamente de la misma forma en todos los individuos del planeta. El reto está en encontrar las diferencias culturales que hagan que el tratamiento y el manejo de estos males sea exitoso para todos, que los tratos y las normas para con estos individuos cubran la ética de manera más que elemental.

REFERENCIAS

[1] Jones HM y Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *British J. Psychiat.* 181 (2002) 271-275.

[2] Nester EJ y Malenka RC. The addicted brain. *Sci. Amer.* March (2004) 50-57.

[3] Soto E. El cerebro drogado. *Espacios* 20 (1996) 153-158.

[4] Panksepp J. *Affective neuroscience*, Oxford University Press, NY (1998).

[5] Freedman R. Schizophrenia. *New England J. Med.* 349 (2003) 1738-1749.

[6] Foucault M. *Historia de la locura en la época clásica*, FCE, México (1967).

Este trabajo está parcialmente financiado por el proyecto PAPIIT-UNAM IN401305-3.

Francisco Pellicer, director de Investigación en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría* Ramón de la Fuente*. Catedrático de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. pellicer@imp.edu.mx

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005 .

Albert Hofmann y el descubrimiento del LSD

Martin **A. Lee**
Bruce **Shlain**

Octubre de 1977. Miles de personas atestaban el auditorio de la Universidad de California en Santa Cruz. Quienes no pudieron entrar permanecían afuera y presionaban sus caras contra las ventanas, esperando vislumbrar a alguno de los dignatarios visitantes. Una alineación estelar de poetas, científicos, periodistas y celebridades de los medios se encontraba reunida para la inauguración de una conferencia de fin de semana titulada "LSD: una generación después". Encabezándola estaba el hombre al que llamaron "el padre de la era psicodélica".

A sus 71 años de edad, el doctor Albert Hofmann parecía no encajar en su papel de héroe de tal reunión. Su pelo blanco, casi a rape, y su atuendo conservador contrastaban claramente con la abigarrada apariencia de sus jóvenes admiradores, quienes fácilmente podrían haber salido de un concierto de rock o de una manifestación antinuclear. Pero conforme avanzaba hacia el podio para hacer la introducción a los temas que se discutirían por la tarde, el doctor Hofmann fue recibido por una prolongada y estruendosa ovación de pie.

"Estarán decepcionados", advirtió a la audiencia, "quizá esperaban a un gurú y en cambio conocieron sólo a un químico". A continuación, Hofmann se lanzó en una seria discusión científica acerca del proceso que llevó al descubrimiento del LSD-25, la más potente droga de la mente conocida por la ciencia hasta ese momento. A veces mostraba un diagrama sobre la pantalla y

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

se explayaba en las sutilezas moleculares de las drogas alucinógenas. Si bien muchos de los datos técnicos planeaban sobre las cabezas de sus oyentes, éstos parecían amar cada minuto de ello.

El doctor Hofmann sintetizó inicialmente el LSD (dietilamida del ácido lisérgico) en 1938, mientras investigaba las propiedades químicas y farmacológicas del ergot, un hongo del centeno rico en alcaloides medicinales, para Laboratorios Sandoz, en Basilea, Suiza. Estaba buscando un compuesto analéptico (un estimulante circulatorio) y el LSD era el vigésimo quinto en una serie de compuestos derivados del ergot que él había obtenido, de ahí la denominación LSD-25. Estudios preliminares en animales de laboratorio no aportaron datos significativos, y los científicos de Sandoz rápidamente perdieron el interés en la droga. Durante los siguientes cinco años el recipiente con LSD acumuló polvo en un armario, hasta la tarde del 16 de abril de 1943.

"Tuve un sentimiento extraño", dijo Hofmann a la audiencia, "de que sería bueno efectuar estudios más profundos con este compuesto". Mientras preparaba un lote fresco de LSD absorbió accidentalmente una pequeña dosis a través de las yemas de sus dedos, y pronto fue invadido por

> [...] un extraordinario, aunque no desagradable, estado de intoxicación [...] caracterizado por una intensa estimulación de la imaginación y un estado alterado de conciencia del mundo.

Un coro de risas cómplices emanaba de la audiencia conforme Hofmann continuaba leyendo sus notas de diario.

> Caía en una condición de aturdimiento con los ojos cerrados cuando se apoderó de mí una sucesión de imágenes fantásticas, rápidamente cambiantes, de un impresionante realismo y profundidad, alternando con un vívido, caleidoscópico juego de colores. Esta condición terminó gradualmente luego de tres horas.

El doctor Hofmann estaba desconcertado por su primera excursión no planeada al extraño mundo del LSD. No podía comprender cómo esta substancia había

encontrado su camino dentro de su cuerpo en cantidad suficiente para producir tan extraordinarios síntomas. En interés de la ciencia, aseguró a su audiencia, decidió experimentar en sí mismo. Otra tumultuosa ronda de aplausos llenó el auditorio.

El 19 de abril, tres días después de su viaje psicodélico inicial, el doctor Hofmann tragó 250 microgramos pensando que tan minúscula cantidad produciría resultados insignificantes. Pero se llevó una sorpresa. Cuando regresaba a casa en bicicleta, acompañado por su asistente de laboratorio, se dio cuenta de que los síntomas eran mucho más intensos que antes. "Tenía gran dificultad para hablar coherentemente", recordó.

> Mi campo de visión oscilaba ante mí, y los objetos aparecían distorsionados, como imágenes en espejos curvos. Tuve la impresión de ser incapaz de moverme de allí, aunque mi asistente me dijo después que habíamos pedaleado a buen paso.

Cuando Hofmann llegó a casa consultó a un médico poco preparado para lidiar con lo que más tarde se llamaría un "mal viaje". Hofmann no sabía si había tomado una dosis fatal, o si se había perdido para siempre en los retorcidos corredores del espacio interior. Por un momento temió estar perdiendo la razón.

> Ocasionalmente sentía como si estuviese fuera de mi cuerpo. [...] Pensé que había muerto. Mi "ego" estaba suspendido en algún lugar del espacio y yo veía mi cuerpo yaciendo muerto en el sofá.

De alguna manera, Hofmann reunió el coraje necesario para soportar este suplicio. Conforme el viaje terminaba, su condición psíquica comenzó a mejorar y eventualmente fue capaz de explorar el terreno alucinogénico con un mínimo de compostura. Pasó el resto de las horas absorbido en un trance sinestésico, siendo testigo de cómo cada sonido disparaba un correspondiente efecto óptico, y viceversa, hasta que cayó en un sueño irregular. La mañana siguiente despertó sintiéndose perfectamente bien.

Y así fue como el doctor Albert Hofmann hizo su fatídico descubrimiento. Desde el principio sintió que el LSD podría ser una importante herramienta para el estudio de cómo trabaja la mente, y se sintió satisfecho cuando la comunidad científica comenzó a usar la droga para ese propósito. Pero no anticipó que su "hijo problema", como más tarde llamaría al LSD, tendría tan grande impacto social y cultural en los años por venir, ni pudo prever que un día sería reverenciado como una figura casi mítica por una generación de entusiastas del ácido.

Tomado del prólogo al libro de Lee MA y Shlain B.* Acid dreams. The complete social history of LSD: the CIA, the sixties, and beyond*, Grove Press, New York (1985). Traducción de J. Emilio Salceda.

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

Síndromes neurológicos asociados con el consumo de HONGOS Y PLANTAS ALUCINÓGENOS

Francisco Javier
Carod Artal

Existe una amplia gama de hongos y hierbas medicinales, ricos en substancias alucinógenas, que se emplean con propósitos místicos y medicinales y que pueden provocar síntomas neurotóxicos.[1, 2] Por sus condiciones climáticas, crecen especialmente en las áreas tropicales, donde han sido utilizados por culturas indígenas con propósitos mágicos y medicinales en la medicina popular.[3-5] En la actualidad, su consumo está extendido por todo el mundo. El propósito de este artículo es revisar los síndromes tóxicos por ingestión de hongos, cactus y plantas con propiedades alucinógenas.

Diversos hongos psicodélicos de los géneros *Psilocybe*, *Panaeolus* y *Stropharia* contienen alcaloides alucinógenos como la psilocibina. El *Claviceps purpurea* es un hongo rico en LSD. La infusión de ayahuasca se obtiene de las lianas y las raíces de diversas plantas con propiedades psicoactivas, como *Banisteriopsis caapi* y *Psychotria viridis*, que contienen alcaloides derivados de la triptamina y de la β-carbolina harmala. El peyote es un cactus rico en mescalina, que es un potente alucinógeno. La intoxicación por azúcar de caña enmohecida con micotoxinas de *Arthrinium sp.* puede provocar una encefalopatía y una distonía tardía. Entre las plantas medicinales en las que se han descrito casos de toxicidad neurológica destacan *Hypericum perforatum*, kava-kava (*Piper methysticum*), *Aconitum sp.* y *Callilepis laureola*. A continuación describiremos los síndromes neurológicos asociados al consumo de hongos alucinógenos.

SÍNDROMES POR INGESTIÓN DE HONGOS Y PLANTAS ALUCINÓGENOS

Los alucinógenos son substancias que provocan percepciones inexistentes o que generan una distorsión de la percepción del entorno (ilusiones), sin producir pérdida de conciencia, cuando se toman en dosis no tóxicas. También se conocen con el término de agentes "psicodélicos" (substancias que abren la mente) y "enteógenos" (substancias que estimulan el misticismo). Habitualmente, generan más una alteración de la percepción en presencia de objetos (ilusión) que alucinaciones reales.

Diversas especies de hongos y plantas contienen substancias psicoactivas en forma de alcaloides, capaces de inducir estados anormales de conciencia, ilusiones y alucinaciones. El continente americano tiene una gran variedad de hongos enteógenos y plantas psicoactivas. Se piensa que diversos sistemas de neurotransmisores pueden jugar un papel importante en la génesis de las alucinaciones, entre ellos los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y colinérgico.

HONGOS CON PROPIEDADES ALUCINÓGENAS

PSILOCYBE

Diversos hongos psicodélicos de los géneros *Psilocybe*, *Panaeolus* y *Stropharia* contienen alcaloides alucinógenos de la familia de las indolalquilaminas, como la psilocibina y psilocina. Estos hongos alucinógenos fueron empleados en México desde la época precolonial con fines rituales por los mayas, quienes los llamaban *teonanácatl*, que significa "hongo sagrado". El principio activo es la psilocibina (0-fosforil-4-hidroxi-N-dimetiltriptamina), que ingerida por el hombre se transforma mediante hidrólisis del resto fosfórico en psilocina (4-hidroxi-N-dimetil-triptamina), el principio fisiológicamente activo. La psilocina es la variante defosforilada de la psilocibina, y tiene una potencia alucinógena mayor. Estas dos substancias son derivados naturales de la 4-hidroxitriptamina.[7]

Gordon Wasson identificó esta especie de hongos. En 1957 se consiguió cultivar en un laboratorio ejemplares de *P. mexicana*. Posteriormente, la psilocibina fue aislada y sintetizada en laboratorio por Albert Hofmann .[6] Esta substancia tiene un efecto mayor de despersonalización que el LSD e induce estados de percepción extrasensorial y éxtasis chamánico. En la actualidad, su consumo como droga sintética se encuentra muy extendido entre los adolescentes de toda Europa. Posteriormente, se aislaron otros dos análogos de la psilocibina, la bacocistina y la normaeocistina.[6,7]

La psilocibina se absorbe fácilmente de los hongos secos, frescos o sin hervir, y su efecto puede durar de dos a cuatro horas. Existe una gran variabilidad en las concentraciones de estos alcaloides alucinógenos, incluso dentro de ejemplares que han crecido en las mismas condiciones ambientales. Dosis superiores a 5 mg inducen efectos enteogénicos. Media hora después de su ingestión, una vez que la psilocibina se desfosforila a psilocina, pueden desencadenarse ilusiones visuales, disforia/euforia y una sensación vertiginosa. Una masticación prolongada puede disminuir este intervalo de tiempo. Otros síntomas sistémicos incluyen rubefacción cutánea y facial, taquicardia, aumento de la temperatura corporal e hipertensión arterial. La duración de los efectos psicodélicos es de tres a seis horas. En dosis elevadas puede observarse un efecto pseudoatropínico, lo que produce sequedad en la boca, retención vesical y un aumento en la intensidad de las alucinaciones. El tratamiento de su intoxicación es sintomático: se emplean las benzodiacepinas para tratar la ansiedad y la fisostigmina para tratar los efectos anticolinérgicos graves.[8]

OTROS HONGOS

Omphalotus, *Clitocybe* y *Amanita* son diversos géneros de hongos que contienen el alcaloide muscarina, que se comporta como un agonista muscarínico del receptor de la acetilcolina en las terminaciones parasimpáticas. Los síntomas muscarínicos aparecen de media a dos horas tras su ingestión e incluyen sialorrea, lagrimeo, náuseas, vómitos, miosis, diplopía, dolor cólico intestinal, incontinencia urinaria y fecal y bradicardia. Este cuadro tóxico puede tratarse con atropina intravenosa en dosis de 2 mg.

Coprinus atramentarius es un hongo cuyo consumo aislado no provoca neurotoxicidad. En cambio, su

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

ingesta con bebidas alcohólicas provoca síntomas de intoxicación por acetaldehído. La coprina, N-(1-hidroxiciclopropil)-L-glutamina, presente en el hongo, se activa tras su ingestión a 1-amino-ciclo-propanol, substancia que tiene un potente efecto inhibitorio sobre la aldehídodeshidrogenasa, acción semejante al disulfiram. Los síntomas tóxicos incluyen náuseas, vómitos, diaforesis y cefalea, que pueden persistir varias horas después de ingerir alcohol.[9]

La *Amanita muscaria* o falsa oronja contiene muscimol y ácido iboténico, dos toxinas resistentes a la cocción. A pesar de su nombre, *Amanita muscaria* tiene poco efecto muscarínico. Sus efectos alucinógenos se deben a la acción del muscimol sobre el receptor del GABA y a la acción del ácido iboténico sobre los receptores glutamatérgicos. Se trata de un hongo fácil de identificar debido a su sombrero rojo con puntos blancos. Su ingestión accidental o deliberada provoca un cuadro tóxico visible de media hora a tres horas tras su ingestión, y se acompaña de vómitos, vértigo, somnolencia y depresión del sistema nervioso central (SNC). En niños se han descrito casos de crisis convulsivas e incluso coma. No existe un antídoto específico contra el muscimol. Se recomienda el lavado de estómago, el empleo de carbón activado y un tratamiento sintomático, si es necesario, con fármacos sedantes y anticonvulsionantes.[9]

Otros tipos de hongos se caracterizan por los síntomas tardíos tras su ingestión. Entre ellos se incluyen *Gyromitra esculenta*, que provoca un efecto neurotóxico directo por su neurotoxina, llamada giromitrina; *Amanita phalloides*, que provoca síntomas nefrotóxicos y hepatotóxicos, y secundariamente neurológicos; y *Cortinarius orellanus*, que produce un fallo renal pasados varios días tras su ingestión, debido a la acción de una nefrotoxina llamada orellanina, cuya estructura catiónica recuerda al paraquat. Existe un intervalo amplio de tiempo (tres a diecisiete días) entre la ingestión de *C. orellanus* y la aparición de síntomas renales. *Gyromitra esculenta* provoca síntomas de seis a ocho horas tras su ingestión cruda o semicocinada. Los síntomas leves a moderados incluyen cefalea, vértigo, fatiga, dolor abdominal y vómitos. Las intoxicaciones graves producen una hepatitis aguda y síntomas neurológicos como delirio, coma y crisis convulsivas. En ocasiones puede observarse nistagmo, midriasis y diplopía. No existe un tratamiento específico, por lo que se recomienda un tratamiento sintomático.[9]

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

HONGOS Y PLANTAS RICOS EN LSD

CLAVICEPS PURPUREA, *RIVEA CORYMBOSA*, *IPOMOEA VIOLACEA*

La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es un alcaloide ergótico producido por el hongo *Claviceps purpurea*, que parasita diversas gramíneas, como el centeno, el trigo y la cebada, así como el pasto silvestre (*Paspalum distichum*). El hongo se reproduce durante la primavera; en el verano, debido al ambiente seco, los micelios forman los cornezuelos, que son aglomerados negros y duros, capaces de resistir durante el invierno. El cornezuelo del centeno contiene una gran variedad de alcaloides. Los más psicoactivos son hidrosolubles, a diferencia de la ergotamina o ergotoxina. Así, el "bautizo" visionario del hongo puede lograrse ingiriendo una simple infusión de espigas contaminadas por el hongo. Se especula que, durante la Edad Media, el consumo de harina de centeno contaminada con el cornezuelo pudo haber provocado los bailes de alucinados y las procesiones de endemoniados y posesos, debido al efecto alucinógeno. En dosis mayores, provocaba el ergotismo en su forma gangrenosa o convulsiva.[9]

El LSD puede encontrarse también en las semillas de las plantas *Rivea corymbosa* e *Ipomoea violacea* (conocida como *ololiuqui* en México), cuyas semillas se consumen con fines rituales en diversas culturas mesoamericanas. El LSD es una de las substancias alucinógenas naturales más potentes que existen. Se comporta como un potente agonista dopaminérgico y serotoninérgico, con afinidad para el receptor 5-HT_2. Las mayores concentraciones de LSD se han encontrado en el cerebro, en el córtex visual, la formación reticular y el sistema límbico. Los efectos clínicos del LSD pueden ser psiquiátricos (distorsión de las percepciones e ilusiones, alucinaciones visuales, delusiones paranoides, *flashbacks*, sinestesias –como escuchar los colores o ver los olores–, ataques de pánico, alteración del humor –que va de la euforia a la depresión–, y alteración del juicio), neurológicos (temblor, ataxia, hiperreflexia, parestesias) y vegetativos, tanto simpaticomiméticos (midriasis, taquicardia, taquipnea, diaforesis) como parasimpaticomiméticos (sialorrea, lagrimeo). Se ha descrito la inducción de crisis epilépticas en usuarios de

drogas y en pacientes epilépticos previos; un estado epiléptico no es común, aunque también se ha descrito. En ocasiones, el LSD provoca un síndrome de desregulación de las emociones, con ataques de pánico asociados. En el tratamiento de estos "malos viajes" se ha empleado el loracepam y el haloperidol intramuscular. Las ilusiones y alucinaciones visuales pueden recurrir en forma de *flashbacks* meses, e incluso años, tras la toma.[8-10]

PLANTAS CON PROPIEDADES ALUCINÓGENAS Y SEDANTES

OPIO

Los opiáceos son una serie de alcaloides naturales presentes en el opio, que es el extracto de la amapola o adormidera, *Papaver somniferum*. Algunos de sus alcaloides tienen una gran potencia analgésica, como la morfina y la codeína.[11, 12] La intoxicación aguda por opiáceos puede suceder accidentalmente, sobre todo en niños, o con fines suicidas. Los síntomas agudos incluyen miosis, bradicardia, bradipnea e hipotermia, que pueden ir seguidos de depresión y paro respiratorio. Entre los síntomas de intoxicación leve se hallan las náuseas, los vómitos y el estreñimiento intestinal, como sucede tras la ingestión de la adormidera. En estos casos se recomienda el lavado gástrico.

COCA

La planta de la coca incluye diversas especies del género *Erytroxylum*, presente en Sudamérica. En el altiplano andino –Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia–, el uso de la coca en ceremonias mágicorreligiosas y sociales es una tradición milenaria. La cocaína es un éster del ácido benzoico, el benzoil-metilecgonina. La pasta es un extracto crudo de la hoja de coca; contiene un 40-70% de cocaína (base y sal) junto con otros alcaloides. En esta revisión no nos referiremos a los síntomas por abuso y dependencia de la cocaína como droga ilícita. Mascar la hoja de coca es habitual en las comunidades indígenas del altiplano andino. La infusión de coca se ha empleado para tratar el soroche o mal de altura, aun cuando esta infusión puede contener cantidades mínimas de cocaína. Mascar la hoja produce cambios fisiológicos semejantes al consumo de coca, pero en menor intensidad. Debido a su efecto simpaticomimético, produce taquicardia y aumento de la presión arterial y provoca una sensación euforizante y de bienestar. En cambio, el uso crónico de la hoja mascada de coca se ha asociado con apatía, depresión, trastornos de la conducta y alteraciones cognitivas.[13]

CANNABIS

La *Cannabis sativa* es una planta conocida y empleada desde antiguo en Asia, África y Europa. Contiene más de 60 diferentes canabinoides; el tetrahidrocanabinol (THC) es la principal substancia psicoactiva.[14] El THC se encuentra en todas las partes de la planta, pero su concentración es mayor en las flores, las hojas y la resina. El hachís se extrae de la resina seca y llega a contener casi un 15% de THC. La mariguana se prepara del extracto seco de la planta y contiene un 10% de THC.[15] Entre los beneficios terapéuticos del THC se incluyen su carácter sedativo, astiespástico, antiemético y anticonvulsionante. En dosis moderadas provoca un efecto alucinógeno, una distorsión del espacio y del tiempo, sinestesias y euforia. En dosis mayores provoca cambios en el humor, despersonalización y pérdida del autocontrol.[16] Su intoxicación puede provocar alucinaciones,

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

ataxia, disartria, desorientación, alteración de la memoria y depresión. Entre los síntomas físicos destacan la broncodilatación, taquicardia e hipertensión. El lavado gástrico y el empleo de carbón activado se recomienda solamente en aquellos sujetos que hayan ingerido cigarrillos de mariguana.[17]

AYAHUASCA

La ayahuasca, hoasca y yaje son preparados que se ingieren como infusión con propósitos religiosos rituales, medicinales y sociales en diversas zonas de la Amazonia, Colombia, Venezuela, Brasil, Perú y Bolivia, que tienen propiedades alucinógenas. La palabra *ayahuasca* significa "liana amarga" (*ayac*: amargo; *huasca*: liana). Esta infusión se obtiene de diversas especies de lianas y raíces de plantas con propiedades psicoactivas, entre ellas la liana *Banisteriopsis caapi* (rica en β-carbolinas) y *Psychotria viridis*; contienen diversos alcaloides derivados de la triptamina, entre ellos la N-dimetil-triptamina (DMT), el principal componente alucinógeno, y diversos alcaloides derivados de la β-carbolina harmala. Los indios guahibos del Orinoco mastican los tallos de *B. caapi*, en lugar de beberla. Estos tallos tienen unos tres centímetros de diámetro. La ayahuasca se emplea también en los rituales de iniciación de la adolescencia, para dar fortaleza a los guerreros y para inducir un estado de trance con retorno al origen y al vientre materno. Se bebe tras prepararla como infusión hervida en varios litros de agua durante una hora. La corteza, una vez macerada en agua fría hasta formar una pulpa, también se consume.[18] La ayahuasca contiene tres alcaloides derivados de la harmala: harmina, harmalina y tetrahidroharmina; los dos primeros son inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa A (IMAO), mientras que la tetrahidroarmina inhibe la recaptación de serotonina. Estos alcaloides están presentes en el tallo, las raíces y las hojas de la planta. La ayahuasca provoca alucinaciones visuales, alteración de los colores, síntomas vertiginosos, ansiedad y diaforesis profusa.[19]

En Brasil, dos plantas conocidas como *Caapi* y *Chacrona* se usan en forma de infusión para producir una bebida que se ingiere en el ritual del Santo Daime. En Perú, los indios quechuas la llamaron "el vino de la vida".

Las alucinaciones que provocan se consideran migraciones, en donde los guías espirituales intentan conducirlos a otras dimensiones espirituales de la vida .[18]

Los compuestos principales de la ayahuasca se han identificado, pero el conocimiento de su farmacología *in vivo* es limitado. El uso combinado de la ayahuasca con ciertos fármacos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), puede provocar un síndrome serotoninérgico.[20] La ayahuasca contiene importantes cantidades de DMT, estimadas en 80 mg por 100 mL de infusión.[21] Los efectos alucinógenos de la DMT son imágenes visuales coloridas, brillantes, que se desplazan con rapidez, y con menor frecuencia alucinaciones auditivas. Dosis intravenosas de 0,2 mg/kg pueden provocarlas.[22]

En otras áreas de la Amazonia se utilizan otros preparados con propiedades alucinógenas que se extraen de la *Anadenanthera peregrina* y la *Virola calophylla*. Las cortezas de estas plantas son ricas en alcaloides derivados de la triptamina, como la N-monometil-triptamina, dimetil-triptamina y 5-hidroxi-N, N-dimetil-triptamina (bufetonina). Esta última se encuentra en el tronco de varias especies de *Virola* y se utiliza ampliamente en la Amazonia. Provoca alucinaciones visuales y –con menos frecuencia– auditivas cuando se toma esnifada o fumada, y síntomas vegetativos, como taquicardia, midriasis y aumento de la presión arterial.[23] El polvo esnifado o inhalado, como el rapé de las semillas tostadas del árbol *Anadenanthera peregrina*, se conoce con el nombre de piptadenia y es empleado por diversas culturas indígenas y por chamanes de las selvas de la cuenca del Orinoco en Venezuela, Colombia y Brasil (ríos Branco y Madera). El jesuita Ramón Pane, que acompañaba a Cristóbal Colón, relató el empleo de este polvo. En 1955 se aisló la bufetenina y, posteriormente, otras dimetil-triptaminas.[6] En el continente africano se emplea en ritos de iniciación la planta *Tabernanthe iboga*, que contiene un agente alucinógeno indólico llamado ibogaína.

OTRAS PLANTAS ALUCINÓGENAS. MIRISTÁCEAS

La nuez moscada es el fruto que se extrae del árbol *Myristica fragrans*, originario de Oriente; se emplea con

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

frecuencia como especia en diversas cocinas regionales. El fruto carnoso contiene una semilla desnuda, la nuez moscada, que contiene ácidos grasos (40%), aceites esenciales (10%) y miristicina (4%). La miristicina contiene una feniletilamina (NMDA, 5-metoxi-3, 4-metilen-dioxi-anfetamina) semejante a la mescalina, que tiene propiedades simpaticomiméticas. Las feniletilaminas y las anfetaminas pueden provocar alucinaciones, pero en dosis elevadas. La ingestión de media nuez puede inducir varias horas después alucinaciones y desorientación. La miristicina también actúa como un IMAO, con efecto antidepresivo. [21,24]

En América Central y del Sur existen más de 60 especies del género *Virola*, que también pertenecen a la familia de las miristáceas. De la superficie de la corteza rallada de la *V. calophylla* y la *V. theidora* se extrae una resina colorada rica en miristicina y triptamina, llamada *yakee*, que se usa como rapé. Diversos grupos indígenas llaman a estas plantas *epena* o *parica*. Su consumo puede inducir a estados alucinatorios y de trance con alucinaciones visuales y auditivas, sensación de despersonalización y, en ocasiones, convulsiones. [21,24]

El vino de Jurema es una infusión extraída de la planta *Mimona hostilis*, conocida con el nombre de Jurema en Brasil, donde se emplea en rituales de candomblé. *M. hostilis* contiene también una substancia alucinógena, la dimetiltriptamina.

CACTUS ALUCINÓGENOS

PEYOTE

El peyote (*Lophophora williamsii*) es un cactus pequeño, de unos 20 centímetros, globoso y sin espinas. Se utiliza con propósitos rituales y curativos en diversas áreas indígenas del norte de México –especialmente por los indígenas huicholes– y del sur de Estados Unidos (indios navajos y comanches). Los huicholes emplean el extracto líquido del peyote para tratar y curar heridas de la piel, mordeduras de serpientes y escorpiones, intoxicaciones por estramonio y como antiemético y analgésico, entre otros usos.[6] Uno de sus alcaloides, la hordenina o peyocactona, tiene un efecto bacterios-

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

tático y antibiótico. Existen relatos en las Crónicas de Indias de Cárdenas, de 1591, acerca de las terroríficas visiones demoníacas que padecían los indios que consumían el peyote. Fray Bernardino de Sahagún, en la *Historia general de las cosas de Nueva España*, ya realizaba los siguientes comentarios sobre el peyote:

> Hay otra yerba como tunas de la sierra, se llama *peiotl*, es blanca, hállase hacia la parte del norte, los que la comen o beben ven visiones espantosas o irrisibles; dura esta borrachera dos o tres días y después se quita. Es común manjar de los Chichimecas, pues los mantiene y da ánimo para pelear y no tener miedo, ni sed ni hambre, y dicen que los guarda de todo peligro.[25]

Su consumo fue perseguido por la Inquisición y en 1720 se prohibió su uso en México.

El tallo del peyote se arranca, se corta en rodajas y se deja secar al sol antes de su consumo. El peyote seco tiene un sabor amargo al mezclarlo con la saliva, y contiene casi sesenta alcaloides de la familia de las feniletilaminas. El principal alcaloide alucinógeno es la mescalina (3, 4, 5-trimetoxi-feniletilamina), que se encuentra en concentraciones de 1-6% en el botón de peyote seco, y en un 0.1-0.6% en el fresco. Otros alcaloides presentes en el peyote son la anhalamina y la anhalidina. La mescalina provoca alucinaciones en el ser humano en dosis de 5 mg/kg. Tras su ingestión, se alcanza una fase sensorial de cuatro a seis horas, con vivas alucinaciones visuales (visiones coloreadas), pérdida de la percepción del tiempo y –en menor medida– alucinaciones olfatorias, auditivas o gustativas. Una vez ingerida puede provocar una sensación nauseosa o inducir a los vómitos. Los síntomas simpaticomiméticos aparecen de media a una hora después, e incluyen midriasis, taquicardia, diaforesis, temblor e hipertensión. El consumo repetido de mescalina produce una cierta tolerancia en cuanto a sus efectos. Su efecto indeseable más frecuente en dosis no tóxicas es el "mal viaje", en donde el sujeto puede sufrir ataques de pánico y crisis de angustia.[8,26]

OTROS CACTUS ALUCINÓGENOS

Existen otros cactus que pueden contener substancias psicoactivas. Entre ellos destacan el *Coryphantha acromeris* o cactus de Doñana, en México, y el cactus de san Pedro (*Trichocereus pachonoi*), en la cordillera andina, así como una docena más de cactus considerados como falsos peyotes. El cactus de Doñana contiene un alcaloide llamado macromerina, que tiene una potencia equivalente al 20% de la de la mescalina. Este cactus lo utilizan diversos chamanes en México; provoca náuseas, distorsión de las imágenes del entorno y sensación de irrealidad. El cactus de san Pedro pertenece al género *Trichocereus*, contiene mescalina y está presente en Perú y Bolivia. Entre los falsos peyotes se incluyen los cactus del género *Mamillaria*, que contienen substancias enteógenas de la familia de las tetrahidroisoquinolinas, y *Epithelantha micromeris*, empleado por los indígenas tarahumaras de México. Los tarahumaras consumen pequeñas cantidades de peyote y otros cactus durante las largas jornadas de caza, en las que apenas ingieren agua o alimentos.[6]

CONCLUSIONES

El consumo cada vez más extendido de hierbas y hongos con propiedades alucinógenas o medicinales, tanto en Europa como en áreas tropicales, y sus potenciales efectos neurotóxicos, hacen que sea necesario conocer los síndromes neurológicos derivados de su uso en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1 Del Brutto OH, Carod Artal FJ, Román GC, Senanayake N. Tropical Neurology. *Continuum*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2002).

2 Spencer PS, Ludolph AC, Kisby GE. Neurologic diseases associated with use of plant components with toxic potential. *Environ. Res.* 62 (1993) 106-13.

3 Carod J, Vázquez C. Una visión transcultural de la patología neurológica y mental en una comunidad maya tzeltal de los Altos de Chiapas. Rev. Neurol. 24 (1996) 848-54.

4 Carod Artal FJ, Vázquez Cabrera CB. Pensamiento mágico y epilepsia en la medicina tradicional indígena. *Rev. Neurol.* 26 (1998) 1064-8.

5 Carod Artal FJ, Vázquez Cabrera CB. Antropología neurológica entre los indios Kamayurá del Alto Xingú. Rev. Neurol. 32 (2001) 688-95.

6 Schultes RE, Hoffman A. Plantas de los dioses: orígenes del uso de los alucinógenos. México, FCE (1982).

7 Riedlinger TJ. Wasson's alternative candidates for soma. *J. Psychoactive Drugs* 25 (1993) 149-56.

8 Brown RT, Bradens NJ. Hallucinogens. *Pediatr. Clin. North. Am.* 34 (1987) 341-7.

9 De Wolff FA, Pennings EJM. Mushrooms and hallucinogens: neurotoxicological aspects. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds.). *Handbook of clinical Neurology*. Vol. 21. Intoxications of the nervous system. Part II. Amsterdam, Elsevier Science BV (1995) 35-60.

10 Lemer AG, Gelkopf M, Skladman I, Oyffe I, Finkel B, Sigal M *et al.* Flashback and hallucinogen persisting perception disorder: clinical aspects and pharmacological treatment approach. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 39 (2002) 92-9.

11 Benyhe S. Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life Sci.* 55 (1994) 969-79.

12 Para una descripción de los opiáceos ver en este mismo número de *Elementos*: Vega R. Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción, 11-23.

13 Jeri FR, Sánchez C, Del Pozo T, Fernández M. The syndrome of coca paste. *J. Psychoactive Drugs* 24 (1992) 173-82.

14 Para una revisión sobre cannabinoides ver en este mismo número de *Elementos*: Rodríguez y cols. Cannabinoides: neurobiología y usos médicos, 3-9.

15 Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 (1996) 1585-614.

16 Dalmau A, Bergman B, Brismar B. Psychotic disorders among inpatients with abuse of cannabis, amphetamine and opiates. Do dopaminergic stimulants facilitate psychiatric illness? *Eur. Psychiatry* 14 (1999) 366-71.

17 Nahas G, Latour C. The human toxicity of marijuana. Med. J. Aust. 156 (1992) 495-7.

18 Desmarchelier C, Gurni A, Ciccia G, Giulietti AM. Ritual and medicinal plants of the Ese'ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Perú). *J. Ethnopharmacol.* 52 (1996) 45-51.

19 Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE *et al*. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J. Ethnopharmacol.* 65 (1999) 243-56.

20 Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *J. Psychoactive Drugs* 30 (1998) 367-9.

21 Mckenna DJ, Towers GHN. On the comparative ethnopharmacology of malpighiceous and myristicaceous hallucinogens. *J. Psychoact. Drugs* 17 (1985) 35-9.

22 Strassman RJ, Qualls CR. Dose-response study of N, N,-dimethyltryptamine in humans. *Arch. Gen. Psychiatry* 51 (1994) 85-97.

23 De Smet PA. A multidisciplinary overview of intoxicating snuff ritual in the Western hemisphere. *J. Ethnopharmacol.* 13 (1985) 3-49.

24 McKenna DJ, Towers GH, Abbott FS. Monoamine oxidase inhibitors in South American h allucinogenic plants. Part 2: Constituents of orally-active Myristicaceous hallucinogens. *J. Ethnopharmacol.* 12 (1984) 179-211.

25 Fray Bernardino de Sahagún. *Historia general de las cosas de Nueva España*, Porrúa, México (1985).

26 Kovar KA. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants. *Pharmacopsychiatry* 31 (1998) Suppl. 2. 69-72.

Francisco Javier Carod Artal. Servicio de Neurología. Hospital Sarah, Brasilia. javier@bsb.sarah.br, FJCarod@aol.com

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

“Luego, ¿venta es ÉSTA?”

Noé
Blancas

Es quizá la única casa en México pensada exclusivamente para el lector. No *lectores*, sino *lector*: todo lector. El único lector. El que no hace sino leer; el que no aspira ni busca ni anhela ni espera otra cosa sino leer. Con los ojos y con los labios, con la nariz y con los oídos, con los dedos y con la piel. El que lee en los mercados y en los *tianguis*; en las paradas y en los andenes; en las cocinas y en las azoteas. El que lee como si agonizara o como si profetizara.

Es una casa. Mas sólo como lo es la casa del peregrino: punto de partida, norte, cruce de caminos. Venta a donde llegan todos de todos lados, de todas las edades, quizá para vivir allí su instante decisivo, que les merecerá la gloria o el infierno; para desanudar el nudo de todas sus derrotas, para anudar las próximas venturas –o aventuras– a otras desventuras. Invernadero de historias que se miran, se escuchan, se contemplan; que se leen, se escriben, se culminan. Donde se velan armas y se desvelan vírgenes; donde tiene lugar toda batalla, todo tránsito, todo sueño y toda pesadilla y todo recordar.

En Profética son posibles la venta del libro; el escrutinio de la biblioteca; las lecturas *de claro en claro y de turbio en turbio* que no secan sino irrigan el *celebro*; el molino de café y la batalla con los cueros de vino, siempre en cueros.

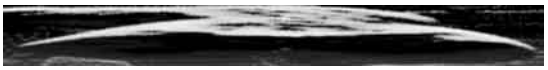
La Casa de la Lectura es una casa que alberga una biblioteca, una librería, un laboratorio de voz y un café bar; espacios que

permiten todos los tipos de lectura o, mejor, todo tipo de acercamiento a los libros.

La casa de Profética, ubicada en la calle 3 Sur 701 de la ciudad de Puebla, fue construida a partir de los vestigios de otra, que fue edificada en el siglo XVII, cuando la ciudad de Puebla era sólo una utopía basada en los ideales de Santo Tomás Moro. Las voces y los libros comenzaron a habitarla durante la primera mitad de ese siglo, cuando la antigua casa comprendía también las casas contiguas de las calles 7 Poniente y 3 Sur.

Perteneció entonces al obispo de Puebla, Manuel Fernández de Santacruz, aquel que solía firmar como "Sor Filotea" para reprender a Sor Juana por su debilidad por los libros mundanos, y que algo hizo porque la monja terminara donando o dejando confiscar los más de cuatro mil volúmenes que había logrado atesorar. El obispo "Filoteo" dedicaba las rentas de la casa –que compró a su sobrino Mateo Fernández de Santacruz– al sostenimiento del Colegio de Infantes, un grupo de niños que estremecía la catedral con cantos gregorianos. La casa perteneció al Colegio de San Pedro y San Juan hasta la primera mitad del siglo XIX. Según la descripción

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.



arquitectónica hecha por Diego de la Sierra y Nicolás Castañeda en 1693, y una reseña de 1740, "la casona de la esquina de dos pisos que era la principal", tenía siete arcos en el patio.

Tras la desamortización de los bienes del clero, José María García Bolaños se adjudicó la propiedad de la casa, en 1856. En 1882, conocida como la "Casa de la Limpia", pertenecía a los hermanos García Robles y al licenciado Miguel Sandoval, quien destinó parte de la casa para albergar su importante biblioteca; en 1914, el propietario era el abogado Luis Lozano Cardoso; y en 1921-1925, José Soler, "tenedor y vendedor de libros". Luego quedó deshabitada durante unos cincuenta años, durante los cuales fue convirtiéndose en ruinas, refugio de mendigos y en basurero, para transformarse después en la Casa de la Lectura, culminando así su destino libresco.

Y en las mismas paredes de antaño hay libros hogaño, en la planta alta. La profetizada biblioteca, especializada en literatura, con un acervo de más de trece mil libros –su capacidad es de cuarenta mil volúmenes–, es el eje de todas las actividades de Profética y permanece abierta al público, de manera gratuita, de diez de la mañana a diez de la noche, de lunes a domingo –es decir, no hay primero ni séptimo día. El catálogo puede ser consultado por internet en nuestra página electrónica, www.profetica.com.mx.

Existe un área infantil donde las largas mesas y el piso de madera fueron sustituidos por almohadones y una alfombra, en una invitación a tomar el libro como un juguete delicado e indestructible, íntimo y misterioso, estático y volátil.

Como se escuchan los cantos gregorianos en los monasterios, la arquitectura, sin crujías ni cerraduras, responde en esta biblioteca a la fascinación de dialogar con los *pocos sabios que en el mundo han sido*, de *escuchar con los ojos a los muertos*.

La librería, exhibe en la planta baja sus cuatrocientos metros cuadrados de área de venta y sus más de cuarenta mil volúmenes. Lo mismo que la biblioteca, posee un área infantil en la que todos los sábados se ofrece una función de cuentacuentos de forma gratuita.

© **César Flores,** de la serie *Porno*, 2004-2005.

También en la planta baja se halla el café-bar, donde es posible leer apaciblemente y escuchar una selección de música de todo el mundo y de todos los tiempos.

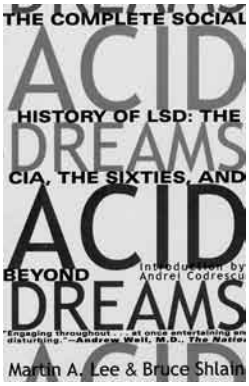
Profética, Casa de la Lectura, una asociación civil sin fines de lucro, se mantiene de las utilidades del café-bar y de la librería.

El patio es el escenario de presentaciones de libros, conferencias, lecturas, charlas, debates, funciones de cuentacuentos, cortometrajes, coloquios, congresos de literatura y otras hazañas que constantemente se realizan, y que son grabadas sin excepción por el laboratorio de voz –ubicado en la planta alta–, que cuenta ya con un banco sonoro de unas cien horas. El laboratorio también está a la disposición de quienes deseen arrendarlo.

Profética cuenta también con dos aulas donde se realizan talleres, cursos, seminarios, círculos de lecturas, conferencias; actividades todas en las que los lectores recorren su campo de Montiel, y en voz alta discuten, comparten, debaten y defienden sus lecturas con barberos y curas, vizcaínos y bachilleres: con otros lectores.

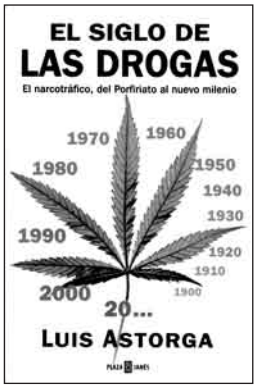
En esta venta se cruzan y funden historias y discursos, hombres y niños, donceles y doncellas, vivos y muertos, ecos y voces, tiempos y espacios. Aquí también, donde todo se compra y nada se vende, la única moneda es la lectura, pues aquí todo se lee. Las líneas de las hojas de los libros se conectan a las líneas de las duelas de los pisos, de los arcos y cornisas, de los muros y junturas de las lajas, del café no consumido. Y a las líneas de las manos. Y a estas líneas que de algún modo no lúcido, te harán huésped andante de Profética. Tu casa. La casa del Lector. De la Lectura.

bblancas@yahoo.com



ACID DREAMS. THE COMPLETE SOCIAL HISTORY OF LSD: THE CIA, THE SIXTIES, AND BEYOND
MARTIN A. LEE, BRUCE SHLAIN
Grove Press, New York, 2003

Sueños ácidos. La historia social completa del LSD, la CIA, los años 60 y más allá es la historia social completa del LSD y de la contracultura que ayudó a definir en los sesentas. La investigación exhaustiva y el asombroso relato de Martin A. Lee y Bruce Shlain –parte de él sustentado en archivos secretos gubernamentales– cuentan cómo la CIA se obsesionó con el LSD como si se tratase de una arma para el espionaje durante los comienzos de los años cincuenta y cómo llevó a cabo un programa de investigación masivo encubierto, en el cual utilizó a innumerables ciudadanos inocentes como conejillos de indias. Aunque la CIA pretendía monopolizar la droga, no pudo evitar que finalmente su consumo se popularizara; el LSD tuvo un impacto profundo en la cultura popular y contribuyó a propiciar los disturbios políticos y sociales que transformaron el rostro de Norteamérica. Al describir desde las operaciones clandestinas del gobierno hasta las correrías de Timothy Leary, Abbie Hoffman, Ken Kesey y Los alegres bromistas, Allen Ginsberg, y muchos otros, *Sueños ácidos* ofrece una narración importante y entretenida que va directo al corazón de un período turbulento de la historia norteamericana.



EL SIGLO DE LAS DROGAS. EL NARCOTRÁFICO, DEL PORFIRIATO AL NUEVO MILENIO
LUIS ASTORGA
Plaza & Janés, México, 2005

La pertinencia de este libro no puede ser mayor: los temas del narcotráfico y las adicciones se encuentran en todos lados. Abundan sus menciones en la prensa: las disputas y ejecuciones entre miembros de la mafia, la situación de nuestras cárceles, la contratación de sicarios por parte de ciertos grupos, la reestructuración de los territorios de venta de droga en México y sus distintas categorías, como drogas naturales o sintéticas. Los políticos cada vez insisten más en que el tema amenaza la seguridad nacional, aunque a muchos de ellos les conviene su venta. Los institutos contra las adicciones no pueden hacer mucho más, por falta de recursos. Ante esto, el ciudadano común y corriente no tiene información de primera mano sobre la realidad del problema, sólo encuentra desinformación y prejuicios en un periodismo a veces irresponsable; y de los políticos sólo recibe datos tergiversados para sus propios intereses.

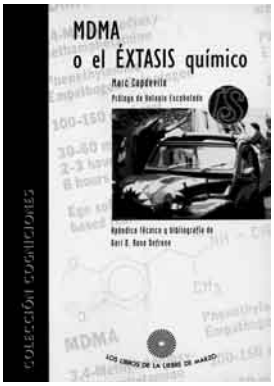
Por estos motivos "la guerra contra las drogas es una guerra interminable", dice el autor. En parte, porque narcotráfico y poder político están estrechamente unidos, pero también porque la concepción que se tiene del fenómeno de su venta y consumo varía de acuerdo a la época donde se ubica. Nuestra visión de las drogas cambia al mismo tiempo que nuestra realidad. Luis Astorga presenta un breve panorama histórico que va desde el Porfiriato hasta la actualidad sobre el tema del consumo, tráfico y venta de estupefacientes.

YERBA, GOMA Y POLVO
RICARDO PÉREZ MONTFORT
Editorial Era-CONACULTA-INAH, México, 1999

Ricardo Pérez Montfort, en un diálogo con imágenes preservadas en la Fototeca del INAH, hace una revisión somera de la historia de las drogas en las primeras décadas del siglo XX en México, no sólo para dar fe del tránsito y la imposición de un criterio prohibicionista e intolerante desde la esfera gubernamental, sino también para desentrañar una complicada red de complicidades, corrupciones, temores, presiones, actitudes e intereses en la que la clandestinidad enlaza la producción, el tráfico y el consumo con las autoridades oficiales.

Lejos de lo que podría pensarse, la conciencia social mexicana no siempre vio el asunto de la drogas como un "tabú" o, como lo es hoy en día, un tema tan íntimamente asociado con actitudes prohibicionistas. Los argumentos centrales de la emergente intolerancia gubernamental rara vez reconocieron estos orígenes; más bien se asociaron con principios de "higiene social" o con hipócritas intentos de "evitar la degeneración de la raza".

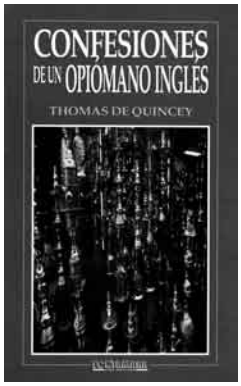
La colección Fototeca es el resultado del trabajo conjunto de Ediciones Era y el Instituto Nacional de Antropología e Historia para compartir con sus lectores el excepcional patrimonio fotográfico que se conserva en la Fototeca Nacional del INAH en Pachuca.



MDMA O EL ÉXTASIS QUÍMICO
MARC CAPDEVILA
Los libros de la liebre de marzo,
Barcelona, 1995

MDMA o el éxtasis químico es uno de estos pocos libros que consiguen ofrecer una visión global, amena y no partidista sobre el complejo fenómeno del consumo actual de la substancia psicoactiva conocida popularmente por *éxtasis*. Marc Capdevila, desde su perspectiva de periodista, ha reunido prácticamente toda la información de que se dispone hoy (química, sociológica, psiquiátrica, jurisprudente, histórica, etc.) sobre el tema, y la ofrece en un estilo de alta divulgación. Además de las fuentes bibliográficas que se citan, el autor ha complementado el texto con información extraída de sus entrevistas directas a A. Shulgin, Ch. Grob y otros famosos especialistas mundiales. Por otro lado, ha hecho algo inhabitual: promover el análisis farmacológico de diferentes pastillas de *éxtasis* adquiridas en el mercado callejero, facilitando una auténtca guía objetiva y despasionada de las substancias que se consumen hoy bajo esta denominación.

El texto central de M. Capdevila está complementado con un prólogo del conocido filósofo y sociólogo Dr. Antonio Escohotado y con un apéndice final de Geri D. Rose Defrese, norteamericana experta en psicoactivos, que incluye una extensa y actualizada bibliografía con más de cien citas científicas sobre el *éxtasis* o MDMA.



CONFESIONES DE UN OPIÓMANO INGLÉS
THOMAS DE QUINCEY
Fontamara, México, 1998

Las vivencias y las percepciones alucinadas de un hombre atormentado y dotado de una inteligencia y una imaginación prodigiosas se funden en un documento sobrecogedor sobre el universo del delirio que es, al mismo tiempo, una deslumbradora obra maestra literaria de importancia clave en la moderna cultura occidental.

Thomas de Quincey tuvo su primer contacto con la droga en 1804. Parece ser que en un principio recurrió a ella para paliar un fuerte dolor de muelas complicado con un "reuma a la cabeza". En 1809 se estableció en Grasmere, donde se integró en el círculo literario de los poetas Samuel Taylor Coleridge (también un inveterado opiómano), William Wordsworth y Robert Southey. Para ese entonces consumía intermitentemente la adormidera –a la sazón de uso legal en toda Europa– y ya en 1813 comienza a consumir opio a diario. En ese año se confiesa opiómano.

De Quincey fue un escritor fecundo que publicó casi la totalidad de su obra en revistas y periódicos. Destacan: *The last days of Immanuel Kant* (*Los últimos días de Inmanuel Kant*, 1827); *Letters to a young man whose education has been neglected* (*Cartas a un joven cuya educación ha sido descuidada*), *On the knocking at the gate in Macbeth* (*Sobre los golpes a la puerta en Macbeth*), *On suicide* (*Sobre el suicidio*, 1823); *Life of Milton* (*Vida de Milton*,1833); *On murder considered as one of the fine arts* (*Sobre el asesinato considerado como una de las bellas artes*, publicado en dos partes, en 1827 y en 1839).

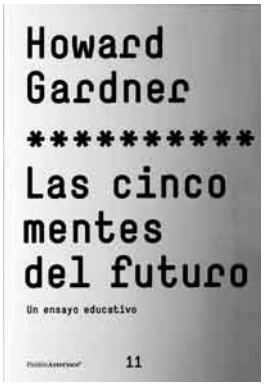
¡QUÉ CIENTÍFICA ES LA CIENCIA!
SERGIO DE RÉGULES
Croma-Paidós, México, 2005

La humanidad, con todos sus impresionantes descubrimientos, no tiene la más remota posibilidad de afectar al universo. Aun si nuestro planeta desapareciera por efecto de alguna catástrofe, ni siquiera en el sistema solar se alterarían mucho las cosas: el Sol seguiría brillando y los otros planetas seguirían girando a su alrededor como si nada. La Tierra es muy importante para nosotros, pero para nadie más. Aprender este hecho abrumador nos ha tomado siglos; nuestra especie no nació sabiéndose insignificante. Desde los inicios de la ciencia y por mucho tiempo creímos ser el centro del universo. Ésa fue quizá la primera ocasión en que el Sol se rió de nosotros, pero no sería la última. Nuestro conocimiento del cosmos ha avanzado, sin duda, pero a trompicones. La ciencia no es un conjunto de saberes probadísimos y métodos infalibles; no camina en línea recta, sino dando tumbos, metiéndose en callejones sin salida y empantanándose de vez en cuando. Si en la escuela se limitaron a enseñarnos lo que a los científicos les ha salido bien, sin mencionar cuánto tardaron en que les saliera bien ni lo que les salió mal, aquí se nos muestra una imagen más realista (e infinitamente más divertida) de la ciencia, en particular de la astronomía: como una trama llena de vericuetos y personajes curiosos, rica e intrincada, confusa, asombrosa y desconcertante.

LIBERTAD Y NEUROBIOLOGÍA.
REFLEXIONES SOBRE EL LIBRE ALBEDRÍO, EL LENGUAJE Y EL PODER POLÍTICO
JOHN R. SEARLE
Paidós, Barcelona, 2005

Como el propio Searle dice al comienzo de *Libre albedrío y neurobiología*: "La solución del problema filosófico mente-cuerpo no parece demasiado difícil. Basta rechazar como un error categorial (tal como lo calificaría Ryle) todo lenguaje dualista que contraponga materia y conciencia, lo que permite reconocer que todos nuestros estados mentales están causados por procesos neurobiológicos que tienen lugar en el cerebro, realizándose en él como rasgos suyos de orden superior o sistémico". Pero el problema del que se ocupa ahora Searle es mucho más duro de roer: cómo conciliar la determinación de los estados mentales por estados neuronales con la "experiencia de libertad", es decir, con la sensación de no estar ineluctablemente forzados a actuar de tal o cual modo.

En efecto, la experiencia de la libertad viene a ser la conciencia de un intervalo (*gap* es el término inglés que emplea Searle) en la cadena causal que culmina en nuestros actos voluntarios: las razones que nos "mueven" a actuar no parece que lo hagan de la ineluctable manera como una causa física cualquiera produce su efecto. La noción de causa, al fin y al cabo, incluye la nota de necesidad, y es ya tópico contraponer este concepto al de libertad, [...] por eso la parte del texto dedicada a la problemática del libre albedrío concluye aporéticamente con la frase: "Estoy seguro de que queda aún mucho por decir".



LAS CINCO MENTES DEL FUTURO.
UN ENSAYO EDUCATIVO
HOWARD GARDNER
Paidós, Barcelona, 2005

Afirma Howard Gardner: "Cada una de estas mentes es difícil de lograr, y nadie sabe con exactitud cómo desarrollar una educación que produzca personas disciplinadas, sintetizadoras, creativas, respetuosas y éticas. Creo que la supervivencia de nuestro planeta puede depender del cultivo de estas cinco mentes. Pero también creo firmemente que estas facultades se deberían justificar desde el punto de vista que no fuera instrumental."

Howard Gardner es profesor de Cognición y Educación de la Harvard Graduate School of Education y director del Project Zero de la Universidad de Harvard. Es un autor reconocido internacionalmente por su teoría de las inteligencias múltiples, así como por sus estudios sobre el desarrollo de la mente, la creatividad y el liderazgo, que han tenido grandes repercusiones en campos tan distintos como la educación, la psicología o el mundo de la empresa. Ha recibido múltiples premios académicos y es autor de más de veinte obras, entre las que se cuentan Inteligencias múltiples, *La nueva ciencia de la mente*, *La educación de la mente y el conocimiento de las disciplinas*, *Arte, mente y cerebro*, *La mente no escolarizada*, *La inteligencia reformulada*, *Mentes líderes* (con E. Laskin), *Mentes creativas*, *Educación artística y desarrollo humano*, *Buen trabajo*, *La buena opción* y *Mentes flexibles*, todos ellos igualmente publicados por Paidós.

FILOSOFÍA DE LA EXPERIENCIA
Y CIENCIA EXPERIMENTAL
GERARDO HERNÁNDEZ, LUIS MAURICIO RODRÍGUEZ, MANUEL GIL ANTÓN, E. JULIO MUÑOZ MARTÍNEZ, GUY DUVAL
CFE, México, 2003

Los resultados de la ciencia repercuten considerablemente en la vida social del hombre actual; aun los términos y conceptos de las revistas científicas especializadas terminan por incorporarse al lenguaje común y corriente.

Para el inexperto, la ciencia es un ámbito que se distingue por la complejidad y certeza que, en principio, caracterizan sus efectos. Para el científico, en cambio, la ciencia es terreno de incertidumbre, puesto que en la investigación no existe método infalible.

En este sentido, el método experimental representa uno de los pilares más sólidos de la ciencia contemporánea. Las nuevas tecnologías, cada vez más complicadas, abren el campo a innovadoras formas y alcances experimentales y de observación.

¿Cuál es la certeza que nos ofrecen los experimentos, los instrumentos de registro, nuestros propios sentidos? ¿Qué papel desempeña la experiencia en la construcción y validación del conocimiento científico?
El presente libro trata de esclarecer éstas y otras cuestiones. Así, los autores buscarán respuestas a las preguntas que surgen de su propio quehacer científico. Su objetivo: demostrar que la experiencia no es un tema al que convenga restársele importancia, pues posee múltiples aristas de interés tanto para el hombre consagrado a la actividad científica como pare el hombre común.