



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE QUIMICA**



**DEPTO. DE PASANTES Y  
EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

**ANALISIS NEUROFARMACOLOGICO DE UN  
ONIROGENO VEGETAL (Calea zacatechichi)**

**T E S I S**

Que para obtener el título de:

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P r e s e n t a :

**LILIAN MAYAGOITIA NOVALES**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente: Ma. del Consuelo Hidalgo Mondragón

Vocal: Ofelia Espejo de Ochoa

Secretario: Juan José Mandoki Weitzner

1er. Suplente: Ana María Méndez Chávez

2do. Suplente: Cristina Díaz Padilla Guerrero

Sitio donde se desarrolló el tema: Instituto de Investigaciones Biomédicas

Sustentante: Lillian Mayagoitia Novales

Handwritten signature of Lillian Mayagoitia Novales, written in black ink and underlined.

Asesor del tema: Ofelia Espejo de Ochoa

Handwritten signature of Ofelia Espejo de Ochoa, written in black ink and underlined.

Supervisor técnico: José Luis Díaz Gómez

A mis padres

David y María Dolores por su esfuerzo  
y apoyo durante toda mi vida de estu-  
diante.

A mis hermanos

José Manuel, David y Carlos

A Chito González

Mis más sinceros agradecimientos a:

Dr. José Luis Díaz

Dr. Carlos M. Contreras

Dr. Alfredo Ortega

Dra. Ofelia Espejo

y a todos mis compañeros de laboratorio  
por su ayuda y cariño.

## INDICE

<i>Capítulo</i>	<i>Página</i>
I. Introducción. . . . .	1
II. Toxicología Conductual en Gatos. . . . .	15
III. Actividad Eléctrica Cerebral en Gatos. . . . .	27
IV. Tiempo de Reacción y Estimación de Intervalo en Humanos. . . . .	39
V. Estudio de Sueño en Humanos. . . . .	49
VI. Efectos Subjetivos. . . . .	67
VII. Discusión. . . . .	73
<i>Bibliografía.</i> . . . . .	85
<i>Apéndice.</i> . . . . .	90

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

#### *Historia y etnobotánica*

Desde tiempos inmemoriales el uso de las plantas ocupa un lugar sumamente importante en todas las culturas. Sea por observación de los efectos o por experiencia propia, la incorporación de nuevas especies al uso común se hace con un cierto criterio de acuerdo a estas primeras impresiones, lo cual brinda la posibilidad de establecer cuáles de las plantas pueden ser comestibles, reconocer plantas tóxicas, medicinales, etc. Las plantas comestibles entran a formar parte de la vida diaria y las medicinales se utilizan, en general, bajo la prescripción de un conocedor. El uso medicinal de algunas de ellas se integra en varias culturas acompañado de ritos que vinculan al usuario con poderes y deidades. Asimismo su uso ritual en grupo sirve para mantener la unión y el equilibrio de una población.

El conocimiento de las propiedades de las plantas, en particular las rituales, se vuelve una especialidad de las personas que las manejan, los individuos que adquieren una particu

lar jerarquía (manifestada por temor y aprecio) y a quienes se acude no sólo en casos de enfermedad sino también cuando se re quiere otro tipo de ayuda o consejo. Entre los indígenas mexicanos, hay curanderos de varias especialidades de acuerdo al tipo de padecimiento que tratan o bien de los métodos que emplean para el pronóstico y curación del paciente. De esta manera hay quienes se destacan por su conocimiento extenso de las propiedades de las plantas (yerberos), los que usan la palación y el masaje (hueseros), los que devuelven la ventura o el alma a quienes la han perdido (brujos), los que tratan los padecimientos oculares, la comadrona y, finalmente, el chamán que es un experto en los estados de conciencia que ponen en comunicación con el mundo ultraterreno. Entre sus funciones se encuentra el pronóstico de las enfermedades y la adivinación, sea examinado la jícara de agua, usando el calendario agore-ro, interpretando los sueños, haciendo uso de plantas psicodislépticas, etc. (Aguirre Beltrán, 1963). El uso de las plantas curativas y adivinatorias tiene, pues, gran importancia entre los indígenas y las culturas tradicionales.

Entre las plantas que en la actualidad se usan con fines adivinatorios (véase Shultes y Hofmann, 1973; Díaz, 1979), se encuentra *Calea zacatechichi*, una planta con un extenso uso tradicional en México. Sandoval (1882) hizo el estudio pionero de su empleo como aperitivo sin mencionar propiedades psicotrópicas. El primer reporte acerca de su uso como adivinatorio lo hizo Mac Dougall (1968), un botánico norteamericano que trabajaó durante muchos años en el estado de Oaxaca, donde encontró

un informante bilingüe quien le comunicó que las hojas de la planta eran fumadas y bebidas en infusión para recibir mensajes de naturaleza adivinatoria. No hubo información posterior de primera mano respecto a esta planta hasta que en nuestro laboratorio (Díaz, 1975 y 1979) se encontró que se usa durante la noche para recibir la información durante el ensueño. El efecto de *Calea zacatechichi* durante la vigilia fue el de un *cognodisléptico*, es decir un *psicodisléptico* que afecta fundamentalmente el campo del pensamiento y la memoria reciente, cuyo prototipo es la marihuana. Con el objeto de analizar los usos etnobotánicos y efectos farmacológicos con mayor profundidad se planeó el trabajo de la presente tesis.

En octubre de 1978 hicimos un recorrido por los estados de Oaxaca y Chiapas con el fin de obtener información acerca de algunas plantas, recolectar una buena cantidad de *Calea zacatechichi* para estudios farmacológicos y ejemplares para el herbario. Entrevistamos en Tehuantepec a dos personas conocedoras del estado de Oaxaca y familiarizados con datos de naturaleza antropológica y botánica. Uno de ellos, F.O.<sup>1</sup>, ha trabajado como informante para varios investigadores químicos, botánicos y antropólogos. Además de colaborar con el Instituto Nacional Indigenista en las regiones Mixteca, Zapoteca y Chontal y con el museo de Antropología e Historia en la obtención de artesanía indígena, F.O. también ha hecho trabajos para el Jardín Bo

<sup>1</sup>Ha sido costumbre en el laboratorio mantener el anonimato de los informantes por dos motivos: el primero se refiere a la naturaleza del material botánico usado y el segundo a la protección de los propios informantes.

tánico de Nueva York. Es un gran conocedor de plantas medicinales tanto en lo que se refiere a su uso como los lugares donde vegetan.

F.O. nos puso en contacto con un indio chontal transculturado, quien ha colaborado también en su trabajo y ayudado a corregir y traducir textos en chontal. Este hombre, J.R., es el único que se ha encontrado que colecta y usa *Calea zacatechichi* como adivinatorio. Fue precisamente él quien ayudó a Mac Dougall durante sus trabajos en Oaxaca. J.R. ha reportado que la planta, la cual él llama "Hoja Madre", sirve "para el hígado" con buenos resultados, que si se toma diariamente durante quince días produce aversión al tabaco y que también sirve para recibir mensajes sobre el futuro, las enfermedades y las cosas perdidas. J.R. agrega que muchos de los "secretos" que sabe se los pasó su padre y otros ancianos de la zona, pero que él no es curandero. Aún así, colecta la planta y distingue dos variedades: una activa y otra inactiva. En ocasiones previas ha guiado a otros investigadores para coleccionar *Calea zacatechichi* para estudios químicos (Ortega y Chávez Soto).

El hecho de que esta planta se use para adivinar durante los ensueños es una novedad digna de estudio. El sueño es un fenómeno de gran importancia cultural entre los indígenas mesoamericanos. Para los nahuas, una de las tres entidades anímicas es el *tonalli* que es una fuerza que da vigor, calor, valor y permite el crecimiento; esta fuerza está relacionada con el sol y su pérdida con la enfermedad y la muerte. Sin embargo eran más comunes los viajes del *tonalli* durante el sueño;

Lopez Austin (1980) describe:

"El *tonalli* podía comunicarse con dioses y muertos en la nebulosa vida de los sueños, de la que podía obtenerse, tras la intervención esclarecedora de sacerdotes especializados en la interpretación de las imágenes oníricas, la noticia que permitía al hombre estar en guardia frente a los virajes del destino.

Sin embargo, los viajes en los que la conciencia humana al canzaba una captación más plena del mundo sobrenatural eran el asunto de hombres poseedores de muy específicos conocimientos que se ejercitaban para establecer este tipo de comunicación. Los procedimientos para salir de los confines normales y traspasar la barrera de lo invisible eran la penitencia, la ingestión de drogas y ciertos rituales de tipo mágico. La droga producía un doble efecto: albergaba en el cuerpo de quien la tomaba al dios que el producto contenía y proyectaba al *tonalli* hacia la morada del dios. Así se explicaban (y se explican) la conducta anormal del individuo embriagado y la experiencia obtenida por medio del psicotrópico. Creían que los magos especializados en ingestión de drogas podían obtener durante el viaje los secretos indispensables para sanar sus clientes o recuperar para ellos lo que habían perdido."

El mismo autor destaca que parecen estar ligados el uso de los psicodislépticos vegetales, el sueño, la embriaguez o el orgasmo con el sistema de creencia indígena por la salida del *tonalli* que explica la modificación del estado de conciencia.

En fechas recientes hemos sabido que otras plantas se usan en idéntico contexto. Al norte de la sierra de Puebla, con el nombre de *xíwit* es cultivada y usada una *Salvia* cuya especie no ha sido identificada. La planta es usada en una ceremonia para tratar el "susto" y también es fumada y bebida como infusión con el propósito de adivinar durante el sueño (Knab, en prensa). Con este mismo propósito es usado el *Lycoperdom marginatum* en la sierra Mixteca alta; este hongo contiene alcaloides aún no identificados y no tiene actividad psicotrópica en la vigilia (Díaz, 1975). Por otro lado, Bye (1979) reportó que en la sierra Tarahumara hay un junco de la familia de las ci-

peráceas del género *Scirpus* conocido como *Bakana* que es usado como analgésico, antipsicótico y como agente adivinatorio. Recientemente William Merrill de la Universidad de Michigan (comunicación personal) ha agregado que se emplea comúnmente para soñar.

### *Botánica y sinonimia*

La *Calea zacatechichi* (figura 1), pertenece a la familia de las compuestas. Es un arbusto pequeño de metro a metro y medio de altura, ramoso, con hojas opuestas, aovadas o almenadas, de 2 a 6.5 cm de largo por 2 a 4 cm de ancho, márgenes serrados, agudos o terminados en punta, rugosas, pubescentes, de peciolo corto, inflorescencias pequeñas, densas, con alrededor de 12 florecillas de color blanco y los pedicelos usualmente más cortos que las cabezas (Martínez, 1939). Es conocida desde México hasta Costa Rica y crece en vegetaciones parecidas a la sabana abierta y en laderas quemadas (Shultes y Hofmann, 1973). En la República Mexicana vegeta principalmente en los estados de Morelos, Veracruz y Oaxaca.

El nombre específico deriva de la palabra nahua *zacatechichi* que significa "pasto amargo" y entre los nombres vulgares figura como tal *zacatechichi*. Aparte se la nombra: *xikin*, *zacachichi*, *thle-pela-kano*, "zacate de perro", "hoja madre", "hoja de dios" y otros más (Díaz, 1979).



Figura 1. Fotografía de la *Calea zacatechichi* Schl.

### *Fitoquímica*

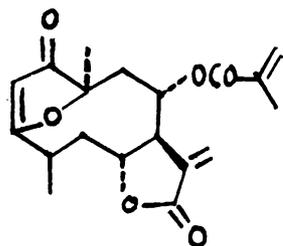
Como se sabe, las plantas pertenecientes a un mismo género comparten un gran número de compuestos químicos cuya identificación en un momento dado puede ayudar a la taxonomía. Esta clasificación por compuestos presentes o quimiotaxonomía facilita tanto desde el punto de vista químico como botánico la clasificación de una nueva especie o variedad y la identificación de las posibles propiedades farmacológicas de la planta.

Si bien es cierto que dentro de un mismo género se pueden encontrar varios compuestos que son compartidos por todas las especies, también sucede que la variabilidad de compuestos interespecie y aún dentro de la misma especie, es grande en cuanto a cantidad y número dependiendo de factores como situación geográfica y época de recolección.

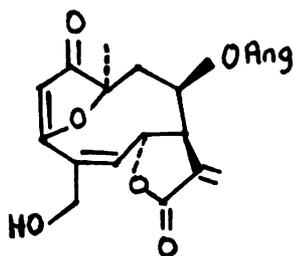
Por lo que respecta a las investigaciones de los componentes de *Calea zacatechichi*, el primer estudio fue hecho en 1882 por Sandoval, donde se hace mención del principio amargo y su actividad como evacuante, aperitivo y astringente. No es sino hasta 1959 cuando Giral y Ladabaum aíslan el principio amargo y reportan su fórmula molecular. A partir de entonces los estudios han sido menos espaciados y en los últimos años ésta y otras plantas del género *Calea* se han analizado en el Instituto de Química de la UNAM en particular por el grupo de Ortega, por el grupo de Bohlmann en Alemania y el de Herz en Florida. Ortega y cols. han encontrado que la composición y más notoriamente las cantidades de los compuestos presentes en *Calea zacatechichi* varían de acuerdo a la época y sitio de recolec-

ción. Quijano y col. (1977); Quijano y col. (1978) reportaron la presencia de lactonas sesquiterpénicas a las que denominaron caleínas A y B, además de compuestos aromáticos con núcleos de cromeno. Chávez-Soto (1977) encontró en la variedad que J.R. considera inactiva un compuesto identificado como el ester p-hidroxí-cinámico del jumenol. En otro estudio Ramos (1979) reportó la presencia de dos lactonas sesquiterpénicas denominadas caleicinas I y II siendo estas las primeras furanogermacranólidas oxidadas en las posiciones C-11 y C-13. Estos trabajos han sido tesis llevadas a cabo bajo la dirección de Ortega. Posteriormente se han aislado 13 nuevas lactonas sesquiterpénicas con pequeñas variaciones de la estructura original de la caleicina (Ortega, comunicación personal). Por otro lado Bohlmann y Zdero (1977) reportaron dos germacranólidos extraídos de *Calea zacatechichi*. Recientemente Herz y Kumar (1980) encontraron además de dos flavonas, la acacetina y la o-metil acacetina; las lactonas sesquiterpénicas furanogermacranólidas: zexbrevina (aislada de *Zexmenia brevifolia* por Romo de Vivar y col. en 1970), un nuevo análogo de esta, dos análogos de la budleina A (aislada de *Viguiera buddleiaiformis* por Romo de Vivar y col. en 1976) y varios análogos de la neurolenina B incluyendo caleína A, siendo estas últimas lactonas sesquiterpénicas del grupo germacrano. Ninguno de los reportes menciona la presencia de alcaloides entre los componentes de la planta.

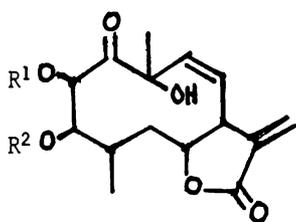
Las principales lactonas sesquiterpénicas encontradas en *Calea zacatechichi* tienen como estructuras básicas las siguientes:



Zexbrevina

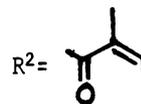


Budleina A

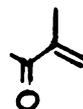


Caleina

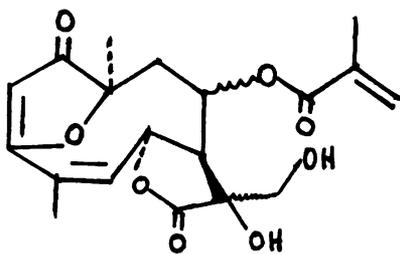
A.- R<sup>1</sup>=-Ac



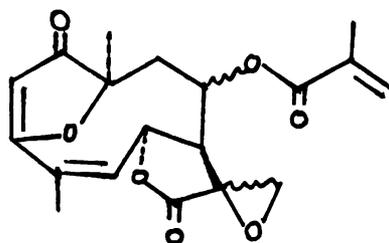
B.- R<sup>1</sup>=



R<sup>2</sup>=-Ac



Caleicina I



Caleicina II

En todos los casos en los que se ha colectado, la planta ha sido clasificado como *Calea zacatechichi* Schl.; aún así, las diferencias en cuanto a composición hacen pensar que en un futuro no lejano, ayudados por la quimiotaxonomía se puedan establecer variedades de esta especie y probablemente haya una reclasificación dentro del género como sugieren Bohlmann y col (1981). Por la distinción que establece nuestro informante chontal de dos variedades, una activa y otra inactiva para adivinar, se puede pensar que constituyan dos variedades de la especie.

#### *Farmacología*

Si bien la *Calea zacatechichi* se usa comunmente como antipirético, astringente, "contra la bilis" y como insecticida (Díaz, 1976), hemos visto que en un contexto especial se usa con fines onirógenos y onirománticos (interpretación adivinatoria del ensueño). Sin embargo las pruebas farmacológicas hechas en nuestro grupo son muy pocas y en general encaminadas a esclarecer este último punto y la clasificación psicofarmacológica. Se han realizado algunas autoexperiencias anecdóticas bajo las instrucciones del informante chontal, fumando cigarros de las hojas secas de la planta e ingiriendo una infusión de la misma y, aunque hay grandes diferencias personales, los reportes coinciden en que después de inhalar el humo del cigarrillo se produce un relajamiento que conduce a la somnolencia y finalmente al sueño, del cual se han reportado ensoñaciones vívidas y abundantes. Durante la vigilia después de

varias inhalaciones y la administración de una infusión se encontró que con dosis altas, los efectos incluyen sensaciones de bienestar y ligereza cefálica, dificultad en retener eventos del pensamiento, somnolencia y una intensificación de la imaginería visual que se experimenta sólo con los ojos cerrados. Estos efectos son muy sutiles y efímeros cuya duración es aproximadamente de una hora. Además, los cambios mentales pueden no ser advertidos si no se observan en condiciones de aislamiento y quietud (Díaz, 1979). Toda esta información, aunque interesante, debe manejarse cuidadosamente ya que son reportes no controlados en los que la subjetividad juega un papel muy importante. Por otro lado no se han hecho estudios que permitan evaluar los efectos producidos por *Calea zacatechichi* objetiva y cuantitativamente.

#### *Planteamiento y justificación*

Es interesante el hecho de que en algunas culturas el uso de plantas con fines adivinatorios tenga aún gran importancia. La mayoría de ellas poseen alcaloides considerados como alucinógenos (Shultes, 1973), sin embargo existen otros grupos de plantas picodislépticas cuyos efectos son diferentes a los alucinógenos y se clasifican como cognodislépticos, inductores de trance, deliriógenos y neurotóxicos. La *Calea zacatechichi* está provisionalmente clasificada como cognodisléptico, junto a otras compuestas y labiadas. Dado que los efectos producidos son menos evidentes y no hay alcaloides que pudiera pensarse sean los responsables del efecto onírico, el estudio farmaco-

lógico se complica considerablemente. En la mayoría de estos casos es necesario diseñar modelos experimentales enfocados a aclarar o cuando menos delimitar los efectos o alteraciones observadas. La información de las personas que la usan es de gran utilidad pues orienta y facilita el planteamiento de la estrategia a seguir.

En este estudio, la reputación de la *Calea zacatechichi* como onirógeno aunada a los reportes de las personas que la han ingerido apunta con gran probabilidad a que los compuestos activos de la planta actúen principalmente en el sistema nervioso central específicamente alterando las características de las fases de sueño. Para comprobar esta hipótesis sería necesario como primer paso establecer los efectos tóxicos de la planta a diferentes dosis, cuando menos dentro del rango en que vamos a trabajar. A continuación se debe comprobar si efectivamente la planta produce alteraciones en la vigilia, para lo cual el gato es un animal idóneo. Si encontramos modificaciones conductuales que apoyen la idea de que la planta actúe sobre el sistema nervioso central, debemos hacer registros de la actividad eléctrica cerebral para averiguar si hay alteraciones y de qué tipo. Más aún, sería conveniente usar algunos fármacos psicodislépticos cuyos efectos sean bien conocidos para poder compararlos con los efectos de la planta. Otro punto a esclarecer es la producción de somnolencia, que hace pensar en un efecto hipnótico de la planta, el cual es posible evaluar con pruebas de ejecución motora en humanos tomando como parámetro a medir el tiempo de reacción. Por último, si co

mo proponemos, la planta actúa alterando las fases de sueño, debemos hacer registros electroencefalográficos durante el sueño también en humanos. El trabajar con sujetos voluntarios nos brinda la oportunidad de saber cuál es el efecto de la planta desde un punto de vista subjetivo y probablemente correlacionar estos datos con los eventos electrofisiológicos observados.

De esta manera podríamos implementar un modelo simplificado en animales que nos sirviera para rastrear en cada paso del procesamiento químico de la planta el efecto caracterizado, hasta llegar al aislamiento e identificación del o los compuestos activos responsables de dichos efectos, no sólo para *Calea zacatechichi* sino para otras plantas que se usen en el mismo contexto y que posiblemente tengan un mecanismo de acción similar.

## CAPITULO II

### TOXICOLOGIA CONDUCTUAL EN GATOS

#### *Generalidades*

Cuando se trabaja con sustancias cuyos efectos son desconocidos es necesario, como primera etapa, el discernimiento de los posibles efectos tóxicos en animales de laboratorio. Probablemente el animal más usado en estudios de farmacología sea la rata, en tanto que en neurofisiología la primacía la obtiene el gato. El estudio de los efectos tóxicos de la *Calea zacatechichi* o de cualquier otra planta con posible acción psicotrópica debe partir considerando los siguientes aspectos:

- a) los datos etnobotánicos referentes a sus acciones son de tipo anecdótico y empírico, que funcionan como directrices para calcular dosificaciones.
- b) son sustancias utilizadas por determinados grupos étnicos de mucho tiempo atrás a la fecha, lo cual implica una baja toxicidad, o bien un amplio conocimiento de la misma.

Tomando en cuenta estos puntos, el estudio farmacológico

parte de un cierto conocimiento empírico. De hecho, en el caso particular de la *C. zacatechichi*, los reportes anecdóticos recabados muestran prácticamente ausencia de toxicidad. En cualquier forma, para evaluar la toxicidad es necesario conocer la dosis recomendada en su uso común, por ejemplo, como en este caso: "se toma un puñado de la planta seca para una infusión personal". Obviamente esta medida no constituye un cálculo exacto de la dosis utilizada, sin embargo una aproximación a esa dosis puede ser lograda solicitando a varias personas de talla y peso diferentes que tomen un puñado de la planta y pesando esta cantidad en una balanza de precisión y posteriormente calculando el promedio de todas las medidas. Con este procedimiento pedimos a ocho personas que tomaran diez veces un puñado de la planta. Se determinó el peso y se obtuvo el promedio. El rango obtenido fue de 0.96 a 1.04 g/Kg y la media de  $0.996 \pm 0.02$  g/Kg de peso.

Una vez calculada la dosis promedio, se planteó el estudio toxicológico. Para nuestro estudio elegimos al gato doméstico (*Felis domesticus*), por las siguientes razones:

- a) dado que se está probando una sustancia psicotrópica es necesario delimitar los efectos conductuales. La riqueza de datos conductuales que se obtiene utilizando gatos en lugar de ratas es mayor cuando el método de registro a utilizar es el observacional;
- b) en experiencias previas (Contreras y col., en prensa), se han logrado delimitar los efectos conductuales de algunos fármacos que tienen potencia psicodisléptica

en el hombre, lo cual permite la comparación de *Calea zacatechichi* con otros fármacos cuyos efectos son conocidos y reproducibles.

Con estos antecedentes se estudió el efecto de diferentes dosis de la planta sobre la conducta de gatos que no habían recibido tratamiento experimental alguno.

### *Material y métodos*

Para todos los estudios llevados a cabo en este trabajo, se utilizaron dos extractos obtenidos de 1 Kg de hojas, flores y tallos de *Calea zacatechichi* seca y molida. El primer extracto fue preparado mediante una extracción en soxhlet con hexano y concentrado a sequedad obteniéndose 30 g de lo que en adelante llamaremos extracto hexánico. El bagazo fue sometido a una nueva extracción en soxhlet con metanol, posteriormente se concentró a sequedad, obteniendo 86 g de residuo gomo- so el cual llamaremos extracto metanólico.

Se estudiaron tres gatos en una situación control durante 60 minutos tomando nota minuto a minuto de los cambios posturales (Tabla I), los cambios en las actividades y estado general del animal (Tabla II). Se estudiaron los extractos hexánico y metanólico en diferentes dosis, probando cada dosis en un solo animal. Se puso especial énfasis en la detección de ataxia, posturas anormales y sobre todo en la presencia de movimientos en las extremidades o generalizados; en particular movimientos dirigidos hacia objetos no aparentes al observador; esto último constituiría un modelo de la definición de aluci-

Tabla I. Criterios para una clasificación anatómica de las posturas fundamentales en base a la situación gravitatoria de diversos segmentos corporales

Denominación	Cabeza	Tronco	Patas anteriores	Patas posteriores
Acostado	Apoyada	Apoyado	Apoyadas	Apoyadas
Recostado	Levantada	Apoyado lateral	Apoyadas	Apoyadas
Echado	Levantada	Apoyado ventral	Apoyadas	Apoyadas
Agazapado	Levantada	Apoyado ventral o levantado (*)	Soporte delantero	Apoyadas o soporte (*)
Sentado	Levantada	Torax levantado soporte pélvico	Soporte parcial o levantadas	Soporte parcial sobre el tarso
Parado	Levantada	Levantado horizontal	Soporte delantero	Soporte trasero
Erguido	Levantada	Levantado vertical	Levantadas o apoyadas en soporte	Soporte total
Trepado	Levantada	Pendiente de un plano vertical	Soporte	Soporte
Colgado	Levantada	Pendiente de un plano horizontal	Soporte o pendientes	Soporte o pendientes

Apoyo: descanso sobre el plano de sostén o sobre otro segmento corporal.

Levantado: separación del plano de sostén por la acción de otro (s) segmento (s) corporal (es).

Soporte: sostén del peso corporal en el plano de sostén.

Pendiente: suspensión por soporte de otros segmentos en contra de la gravedad.

(\*) De acuerdo al grado de tensión muscular.

Tabla II. Listado de actividades del gato en base a una calificación morfofuncional.

Parámetros	Actividad	Acción	Posturas en que se presenta
Eventos estáticos	Sueño Descanso Acecho		Acostado Recostado, Echado, Sentado Agazapado
Series rítmicas	Aseo Relajación Ejercicio Ejercicio	Amasar Olfatear Deambular	Recostado, Echado, Sentado Echado, Sentado, Parado Sentado, Parado, Erguido Parado
Pautas fijas	Transición Sueño-vigilia y Relajación	Estirarse Guiñar Parpadear Relamer Sacudir la cabeza Bostezar	Específica Múltiples Múltiples Múltiples Múltiples Múltiples
Pautas autónomas		Salivación Defecación Micción Piloerección Arqueo	Múltiples Específica Específica Específica de furia o temor Específica

Esta clasificación es puramente morfo-funcional y no necesariamente coincide con las clasificaciones causales hechas por los etólogos clásicos (Lorenz y Leyhausen, 1968).

naciones propuesto por Fischer (1969).

Para la administración de los extractos en todas las pruebas usamos cápsulas de gelatina en las cuales se depositaba la dosis correspondiente. Los animales usados pesaban aproximadamente 3 Kg y las dosis administradas por vía oral fueron de 90, 180, 360 y 900 mg del extracto hexánico, siendo la dosis de 90 mg la equivalente a un gramo de planta seca por Kg de peso (dosis x 1). Mientras que para el extracto metanólico las dosis fueron de 260, 520, 1,040 y 2,600 mg con la misma equivalencia para 260 mg. Se dejaron intervalos mínimos de seis días entre un estudio y otro. Durante el periodo de observación los animales fueron colocados en una cámara sonooamortiguada de 109 x 76 x 74 cm, una de cuyas paredes se encuentra formada por vidrios, lo que permite la visualización de la conducta. Todos los registros se realizaron siempre a la misma hora.

A lo largo del estudio experimental, los animales fueron mantenidos en ciclos de 16 horas de luz por 8 de obscuridad. La alimentación se proporcionaba tres horas antes del estudio.

### *Resultados*

#### Extracto hexánico

Alrededor de treinta minutos después de la administración oral de 90 mg del extracto hexánico se encontró ataxia, la cual regularmente se seguía de posturas de *echado* con parpadeo continuo en una actitud sugestiva de somnolencia. Una dosis de 180 mg provocó además de la ataxia, midriasis y una mayor

tendencia a la somnolencia. Con estas dosis frecuentemente aparecían bostezos en un número obviamente mayor al que comunmente se observa en esta especie en condiciones de registro semejantes.

Las dosis superiores estudiadas acrecentaron la ataxia en grado tal que fue frecuente encontrar actitudes de marcha anormal, con el vientre pegado al piso y arrastrando las extremidades. También aparecieron contracciones bilaterales de la musculatura nasal y maxilar (olfateo) y un leve y contínuo movimiento pendular de la cabeza (cabeceo). La dosis más alta estudiada (900 mg), provocó inmovilidad con somnolencia, salivación, piloerección, arqueo y finalmente vómito. Estos cambios fueron claros 90 minutos después de la ingestión del extracto (Tabla III). En esta tabla hemos extraído las posturas y actividades predominantes durante el registro agrupándolas en períodos de 15 minutos haciendo hincapié en las actitudes consideradas anormales con respecto a los controles.

Como efecto común a las cuatro dosis probadas del extracto hexánico encontramos somnolencia, mirada fija y ataxia.

#### Extracto metanólico

Los efectos más sobresalientes producidos por la administración del extracto metanólico fueron: ataxia, somnolencia y arqueo ocasional que no llegó al vómito. Con una dosis de 172 mg/Kg (dosis x 2), se observó una tendencia al aseo compulsivo. De hecho el animal estuvo aseándose durante todo el registro, pero este efecto no fue observado ni con las dosis supe-

Tabla III. Efectos conductuales del extracto hexánico de *Calea zacatechichi* en el gato.

Tiempo minutos	Dosis x 1 90 mg	Dosis x 2 180 mg	Dosis x 4 360 mg	Dosis x 10 900 mg
1-15	agazapado	fijación <sup>1</sup> bostezo (4) midriasis	midriasis ataxia cabeceo <sup>3</sup>	fijación <sup>1</sup> olfateo <sup>2</sup> salivación
16-30	ataxia somnia bostezo (1)	fijación <sup>1</sup> ataxia bostezo (2)	ataxia olfateo <sup>2</sup> somnia	ataxia somnia fijación <sup>1</sup>
31-45	somnia fijación <sup>1</sup> bostezo (2)	somnia fijación <sup>1</sup> bostezo (2)	somnia olfateo <sup>2</sup> cabeceo <sup>3</sup>	somnia fijación <sup>1</sup> salivación
46-60	somnia cabeceo <sup>3</sup> bostezo (1)	somnia fijación <sup>1</sup> bostezo (2)	somnia fijación <sup>1</sup> olfateo <sup>2</sup>	somnia fijación <sup>1</sup> salivación
61-75	somnia cabeceo <sup>3</sup>	somnia fijación <sup>1</sup> bostezo (3)	somnia ataxia repta <sup>4</sup>	rígido fijación <sup>1</sup> salivación
76-90	somnia	somnia fijación <sup>1</sup>	somnia olfateo <sup>2</sup> ataxia	arqueo piloerección rígido
91-105	somnia respiración lenta	somnia fijación <sup>1</sup>	somnia ataxia olfateo <sup>2</sup>	vómito ataxia fijación <sup>1</sup>
106-120	somnia bostezo (1)	somnia	somnia ataxia	somnia fijación <sup>1</sup>
121-135	somnia	somnia relajado	somnia fijación <sup>1</sup>	somnia relajado

<sup>1</sup> Fijación de la mirada o atención dirigida a un punto indeterminado del campo visual.

<sup>2</sup> Contracción de la musculatura nasal y maxilar.

<sup>3</sup> Movimiento pendular de la cabeza.

<sup>4</sup> Marcha con el vientre pegado al piso

Entre paréntesis se anota el número de bostezos observado.

riores ni inferiores a ésta. El aseo fue anormal no sólo en tiempo sino en morfología ya que no era una secuencia continua y congruente, pues frecuentemente la interrumpía y en ocasiones quedaba sólo en intención, además de no ser un acicalamiento general sino redundante.

En comparación con el extracto hexánico, el metanólico no provocó, ni aún con las dosis altas, contracción espasmódica de los músculos faciales y la ataxia se presentó con menor intensidad y duración (Tabla IV). Las observaciones realizadas al administrar el extracto metanólico, fueron agrupadas de la misma forma que con el extracto hexánico. En este caso también la somnolencia fue común a todas las dosis así como la fijación de la mirada.

### *Comentarios*

Los efectos comunes a ambos extractos fueron la ataxia y la somnolencia. Hubo un efecto peculiar: la suspensión continua de la actividad de aseo que presentó un gato, que permaneció inmóvil durante unos segundos con la mirada fija y midriasis. Partiendo de estas observaciones, podría suponerse algún efecto de *Calea zacatechichi* y en particular del extracto hexánico sobre el sistema límbico. Esta suposición se basa también en el hecho de haber encontrado un leve cabeceo antero posterior mientras la mirada se mantenía fija en algún punto. Efectos similares se han reportado durante la intoxicación experimental con disolventes industriales como el tolueno y el benceno (Alcaráz y col., 1977, 1978; Contreras y col., 1977,

Tabla IV. Efectos conductuales del extracto metanólico de *Calea zacatechichi* en el gato

Tiempo minutos	Dosis x 1 260 mg	Dosis x 2 520 mg	Dosis x 4 1040 mg	Dosis x 10 2600 mg
1-15	agazapado midriasis	ataxia aseo	salivación fijación <sup>1</sup> bostezo (1)	letárgico
16-30	ataxia fijación <sup>1</sup> olfateo <sup>2</sup>	aseo atento	somnolencia fijación <sup>1</sup> arqueo	somnolencia midriasis ataxia
31-45	fijación <sup>1</sup> salivación rígido	fijación <sup>1</sup> aseo bostezo (1)	fijación <sup>1</sup> somnolencia cabeceo <sup>3</sup>	fijación <sup>1</sup> salivación bostezo (1)
46-60	midriasis inmóvil ataxia	ataxia aseo somnolencia	arqueo cabeceo <sup>3</sup> fijación <sup>1</sup>	somnolencia ataxia
61-75	ataxia somnolencia olfateo <sup>2</sup>	aseo somnolencia fijación <sup>1</sup>	arqueo somnolencia cabeceo <sup>3</sup>	ataxia somnolencia dormido
76-90	somnolencia ataxia olfateo <sup>2</sup>	somnolencia aseo	somnolencia cabeceo <sup>3</sup> fijación <sup>1</sup>	somnolencia dormido

<sup>1</sup> Fijación de la mirada o atención dirigida a un punto indeterminado del campo visual.

<sup>2</sup> Contracción de la musculatura nasal y maxilar.

<sup>3</sup> Movimiento pendular de la cabeza.

Entre paréntesis se anota el número de bostezos observado.

1978; Contreras y col., 1979). Cabría la posibilidad de que, a pesar de no haberse observado conducta alucinatoria franca, existiera algún efecto en particular a nivel de sistema límbico y que dicho efecto pudiera ser comparable al que producen otros psicotrópicos. Alternativamente se puede pensar que tanto el cabeceo como la mirada fija sean signos de somnolencia y no reflejen acciones límbicas. Los experimentos posteriores aclaran esta disyuntiva.

Los efectos tóxicos periféricos más notables fueron el arqueo y la salivación espesa. Debe aclararse que estos efectos aparecieron cuando los gatos recibieron una dosis cuatro veces superior a la que comunmente recibe un humano de acuerdo a la estimación calculada. Llama la atención el hecho de que el extracto hexánico haya producido además de vómito, bostezos que fueron juzgados cuantitativamente superiores a los controles en los que son raros a no ser después de un período de sueño, este efecto es probablemente debido a la somnolencia. En conclusión el efecto tóxico común a ambos extractos fue la salivación y el arqueo. Con la metodología utilizada no es posible discernir si su origen está dado por estimulación de las áreas del sistema nervioso central reguladoras del vómito, o bien si es producido por irritación de la mucosa gástrica por el principio amargo de la planta. Los reportes anecdóticos recabados indican que la *Calea zacatechichi* es comunmente utilizada para estimular el apetito, lo cual hace suponer algún efecto estimulante de la secreción gástrica, como es frecuente observar con otras plantas amargas.

Hay que hacer notar que ninguno de los extractos provocó mioclonias ni convulsiones, pero sí una tendencia a la somnolencia. Para analizar los efectos neurales con mayor precisión se decidió la siguiente fase del experimento; esta vez utilizando gatos portadores de electrodos implantados a permanencia en diversas regiones del cerebro.

### CAPITULO III

#### ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL EN GATOS

##### *Generalidades*

Debido a que tanto el extracto hexánico como el metanólico han producido algunos cambios conductuales sugerentes de acción central y dado que el uso tradicional de esta planta es entre otros como adivinatorio, decidimos comparar los efectos electroencefalográficos de la planta con los de otras sustancias psicotrópicas, cuyos efectos conductuales y electrográficos son conocidos.

De las primeras observaciones sobre los efectos neurofisiológicos específicos de alucinógenos en animales de laboratorio, están las de Aghajanian y col. (1968) quienes demostraron que la administración sistémica de 10 µg/Kg de LSD en gatos produce una disminución reversible del disparo de las neuronas de los núcleos del ra<sup>h</sup>é mesencefálico cerebral. Desde hace tiempo se sabe que estas células utilizan serotonina como neurotransmisor. Aghajanian emitió la hipótesis de que en el mecanismo de acción del LSD estuviera involucrada una estimulación del receptor a serotonina que por un servomecanismo

transneuronal inhibiera el disparo de las neuronas serotoninérgicas. Previamente se especuló que la acción de los fármacos alucinógenos dependía de su estructura química; los indoles, como el LSD, la psilocibina y la dimetiltriptamina actuarían sobre la serotonina y aquellos cuya estructura química fuese más parecida al grupo de las catecolaminas, como por ejemplo la mezcalina, modificarían predominantemente el metabolismo de estas (Woolley y Shaw, 1954). Sin embargo los experimentos recientes de Jacobson y Trulson (1976) demuestran que no es posible atribuir los efectos del LSD únicamente a cambios en el neurotransmisor serotonina. En efecto, la primera dosis de LSD aplicada a gatos produce decremento del disparo de las células del rafé, concomitantes a las alteraciones conductuales. En cambio, una segunda dosis produce los mismos cambios conductuales sin la depresión de estas células. Asimismo hay evidencia de efectos dopaminérgicos del LSD (Nichols, 1976) y antiserotoninérgicos de mezcalina (Aghajanian y col., 1970).

Winters y col. en 1972, en un intento por esclarecer el proceso electrofisiológico relacionado con los efectos conductuales que producen un amplio número de compuestos con potencia alucinógena (LSD, mezcalina, fenciclididna, ketamina, etc.), encontraron un común denominador a estas sustancias. Primero aparece un período de ataxia seguido de conductas y posturas aberrantes, mientras que la actividad multiunitaria de la formación reticular muestra un incremento en su frecuencia de disparo; la corteza cerebral y el complejo amigdalino muestran una actividad de 2-3 cps de alta amplitud, intermitente y rítmica.

mica, llamada ritmo hipsincrónico, con espigas intermitentes. Por otro lado Contreras y col. en 1979, encontraron que la administración de los disolventes industriales tolueno y benceno directamente a la traquea de gatos con electrodos implantados a permanencia, producen crisis focales en el sistema límbico. Simultáneamente los animales muestran conducta "alucinatoria".

Fue entonces que se decidió el siguiente experimento, en el se compararon los efectos de la *Calea zacatechichi* con algunas sustancias de efectos más conocidos: fenciclidina, quipazina, ketamina y SKF 10047 (Contreras y col., en prensa).

#### *Material y métodos*

Se utilizaron seis gatos a los que se colocaron electrodos bipolares concéntricos de acero inoxidable en la amígdala basolateral, *septum* y circunvolución del cíngulo según el atlas estereotáxico de Snider y Niemer (1972). Se colocaron también electrodos epidurales sobre la corteza de la circunvolución marginal. Entre la implantación de electrodos y la aplicación de fármacos se dejó transcurrir un mínimo de tres semanas. Cada gato fue utilizado como su propio control y transcurrieron seis días entre la administración de un fármaco y otro.

Los animales recibían alimento una vez diaria tres horas antes del estudio y permanecían en ciclos de luz-obscuridad de 16 por 8 horas. Para los registros eran colocados dentro de una cámara sonoamortiguada de 75 x 60 x 60 cm y registrados con un polígrafo marca Grass.

Se compararon los efectos de la fenciclidina (450  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ), quipazina (10  $\text{mg}/\text{Kg}$ ), ketamina (6  $\text{mg}/\text{Kg}$ ) y SKF 10047 (3  $\text{mg}/\text{Kg}$ ) con una dosis de 180  $\text{mg}/\text{Kg}$  de extracto hexánico y 520  $\text{mg}/\text{Kg}$  de extracto metanólico. En experiencias previas (Contreras y col., en prensa) se ha demostrado que los cuatro compuestos alucinógenos disociativos\* antes aludidos producen, además de lo señalado por Winters un ritmo peculiar de descarga onda-espiga a 6 cps (figura 2), que se semeja a la alteración de la entidad clínica conocida como pequeño mal fantasma (Walter, 1950). De este modo se compararon los efectos de la planta con estas sustancias sobre la actividad eléctrica de las estructuras implantadas.

### *Resultados*

Los dos extractos de la planta produjeron efectos semejantes entre sí, pero de ningún modo comparables a los que produjeron los compuestos alucinógenos utilizados como testigos (figura 3). El extracto hexánico provocó la aparición de ritmos de mediano voltaje en la corteza cerebral, circunvolución del cíngulo y *septum*, la frecuencia dominante fue a 3 cps y estos efectos fueron más claros en las áreas corticales registradas pero no en la amígdala.

El extracto metanólico también provocó una lentificación del trazo. Esta lentificación fue más notable en las estructu

\* Para diferenciarlos de los alucinógenos clásicos como el LSD o la mezcalina.

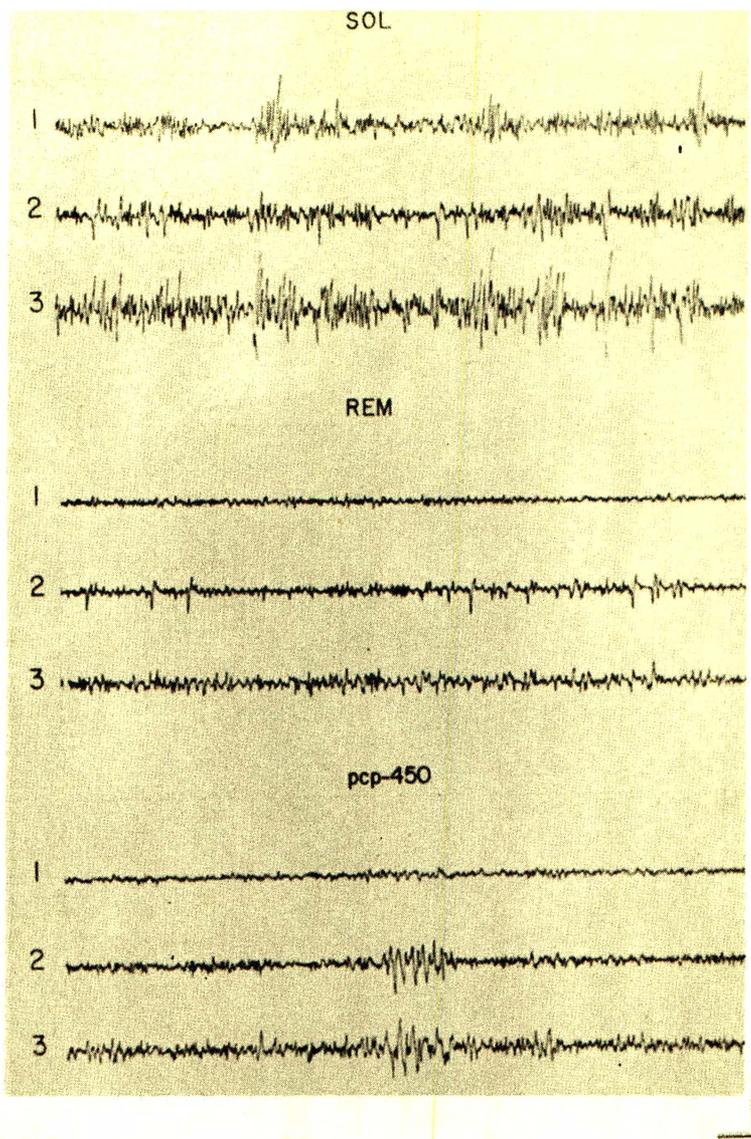


Figura 2. Control EEG de fases de sueño y efecto de fenciclidina. Las estructuras registradas son: 1) corteza frontal, 2) circunvolución del cíngulo y 3) amígdala. Los dos primeros registros corresponden a la situación control del animal en diferentes estadios de sueño; sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (REM). En la parte inferior de la figura se muestra el registro obtenido bajo el efecto de 450  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de fenciclidina durante la vigilia. Puede apreciarse la descarga en forma de onda-espiga a 6 cps en las estructuras subcorticales. Calibración 50  $\mu\text{v}$  /1 seg.

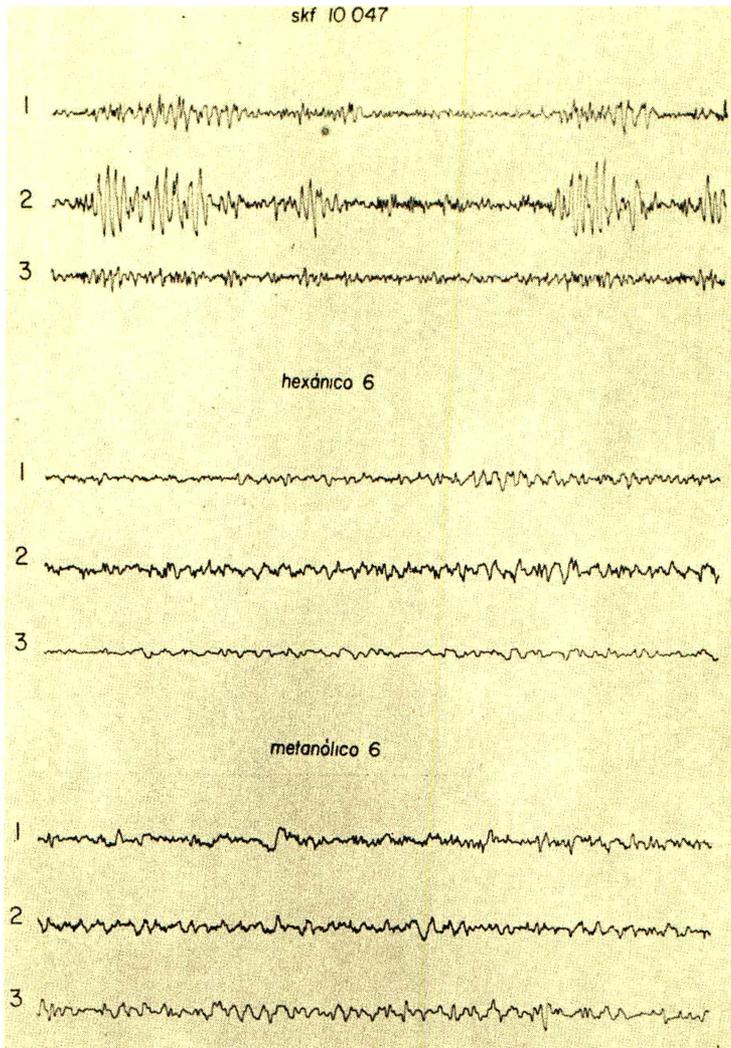


Figura 3. Efecto de SKF 10047 y extractos de *Calea zacatechichi* sobre el EEG del gato. En esta figura se comparan los efectos de SKF 10047 (trazo superior), el extracto hexánico (trazo intermedio) y extracto metanólico (trazo inferior) de *C. zacatechichi*. Los compuestos en estudio no provocaron cambios electrográficos comparables a los fármacos psicodislépticos utilizados como testigo. Abreviación y calibración como en la figura 2.

ras subcorticales que en la propia corteza cerebral. Simultáneamente a estos cambios aparecía somnolencia.

En un análisis más refinado se compararon los efectos de los extractos de la *Calea zacatechichi* sobre la frecuencia de descarga de la circunvolución del cíngulo (figura 4). Mientras que el extracto hexánico provocó pocos cambios en la frecuencia de descarga de esta estructura, el estudio llevado a cabo con extracto metanólico, mostró una tendencia a la disminución de la frecuencia de descarga de esta estructura. A pesar de esta disminución en la frecuencia de descarga, este parámetro quedó muy por arriba de la depresión de la actividad que típicamente producen los fármacos testigos en esta estructura de 6-7 cps.

La figura 5 muestra cortes de los cerebros de los gatos implantados para control de colocación de los electrodos.

#### *Comentario*

En esta fase del estudio, los resultados nos llevan a concluir que la *Calea zacatechichi* no comparte los efectos neurofisiológicos de las sustancias testigo a estas dosis. No es sorprendente esta diferencia ya que el perfil picofarmacológico de la *C. zacatechichi* y los alucinógenos disociativos empleados como comparación es muy distinto, en particular en lo que respecta al hecho de que la planta no produce alucinaciones. Sin embargo no podemos concluir sobre su posible potencia como hipnótico. Tanto en el estudio de conducta como en el que ahora nos ocupa, se encontró una tendencia a la som

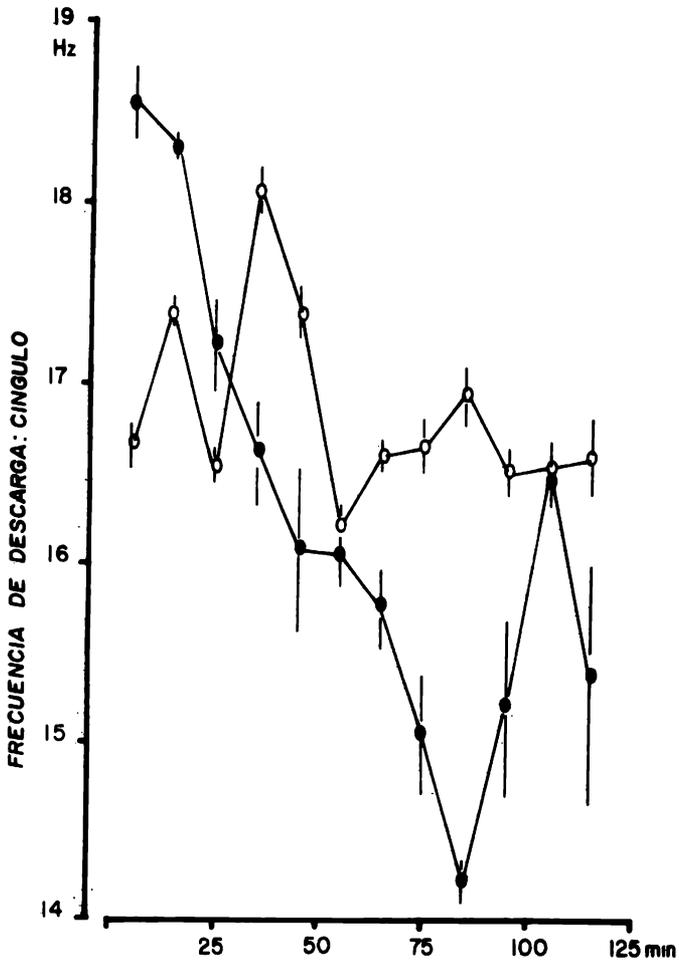


Figura 4. Comparación de la frecuencia de descarga de la circunvolución del cíngulo (ordenadas) bajo el efecto de ambos extractos de *C. zacatechichi* a lo largo de 120 min. (abscisas). En círculos blancos el extracto hexánico, el cual provocó pocos cambios y en círculos negros el extracto metanólico que muestra una tendencia a la disminución en la frecuencia de descarga de esta estructura, especialmente evidente a los 80 minutos.

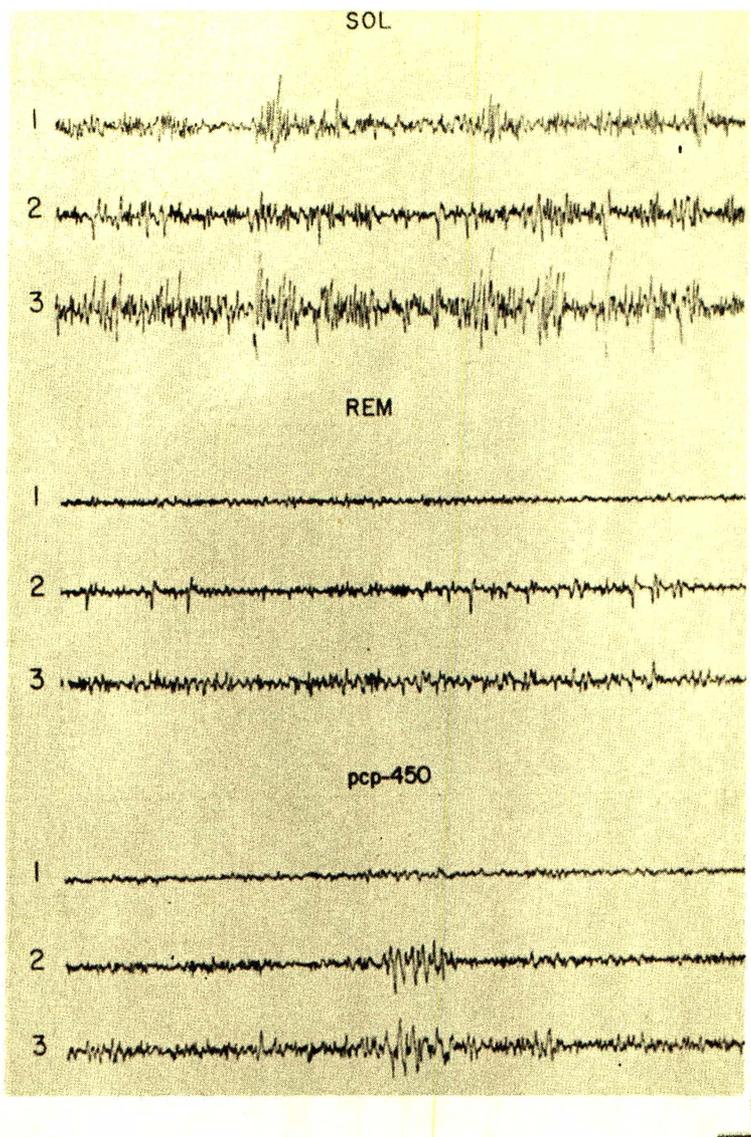


Figura 2. Control EEG de fases de sueño y efecto de fenciclidina. Las estructuras registradas son: 1) corteza frontal, 2) circunvolución del cíngulo y 3) amígdala. Los dos primeros registros corresponden a la situación control del animal en diferentes estadios de sueño; sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (REM). En la parte inferior de la figura se muestra el registro obtenido bajo el efecto de 450  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de fenciclidina durante la vigilia. Puede apreciarse la descarga en forma de onda-espiga a 6 cps en las estructuras subcorticales. Calibración 50  $\mu\text{v}$  /1 seg.

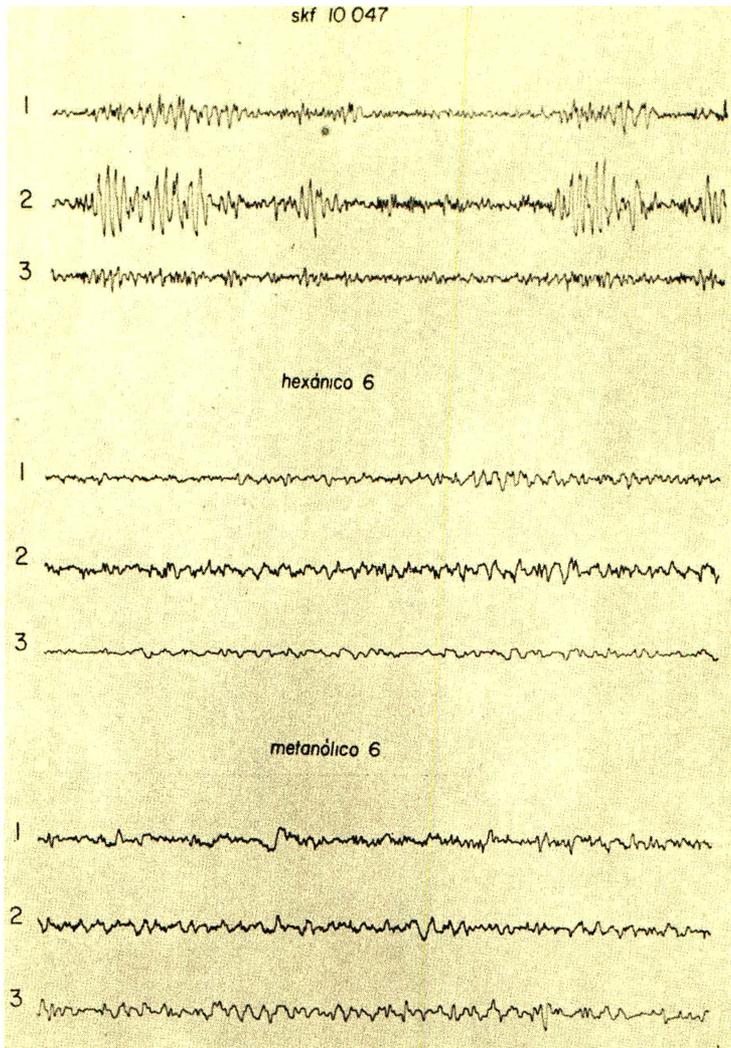


Figura 3. Efecto de SKF 10047 y extractos de *Calea zacatechichi* sobre el EEG del gato. En esta figura se comparan los efectos de SKF 10047 (trazo superior), el extracto hexánico (trazo intermedio) y extracto metanólico (trazo inferior) de *C. zacatechichi*. Los compuestos en estudio no provocaron cambios electrográficos comparables a los fármacos psicodislépticos utilizados como testigo. Abreviación y calibración como en la figura 2.

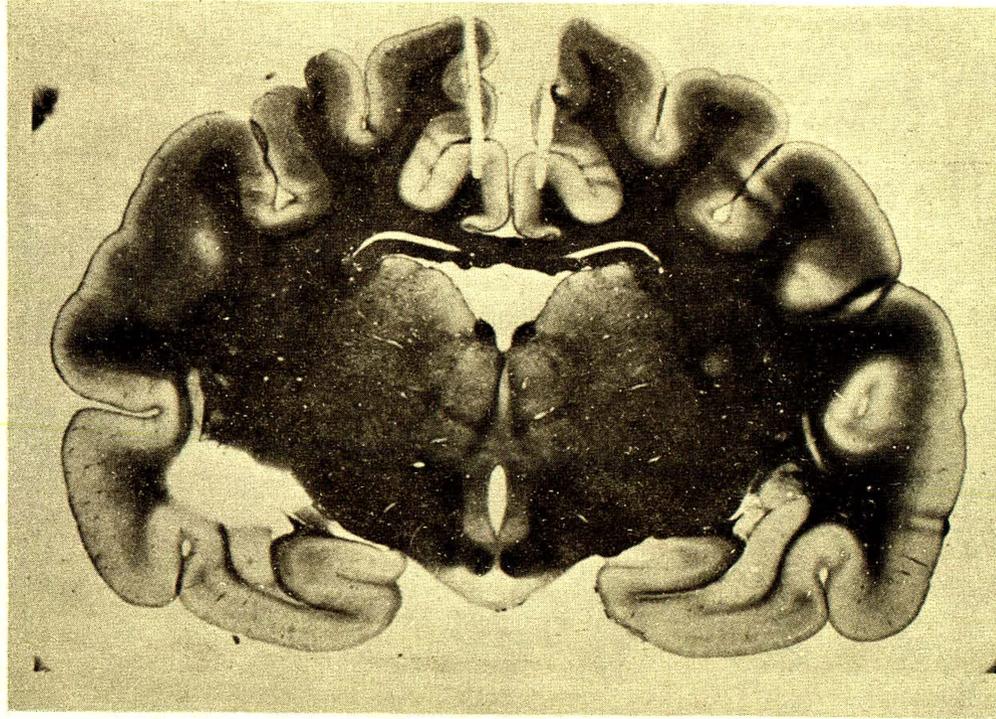


Figura 5a. Controles histológicos realizados para verificar la colocación de los electrodos. Circunvolución del cíngulo.

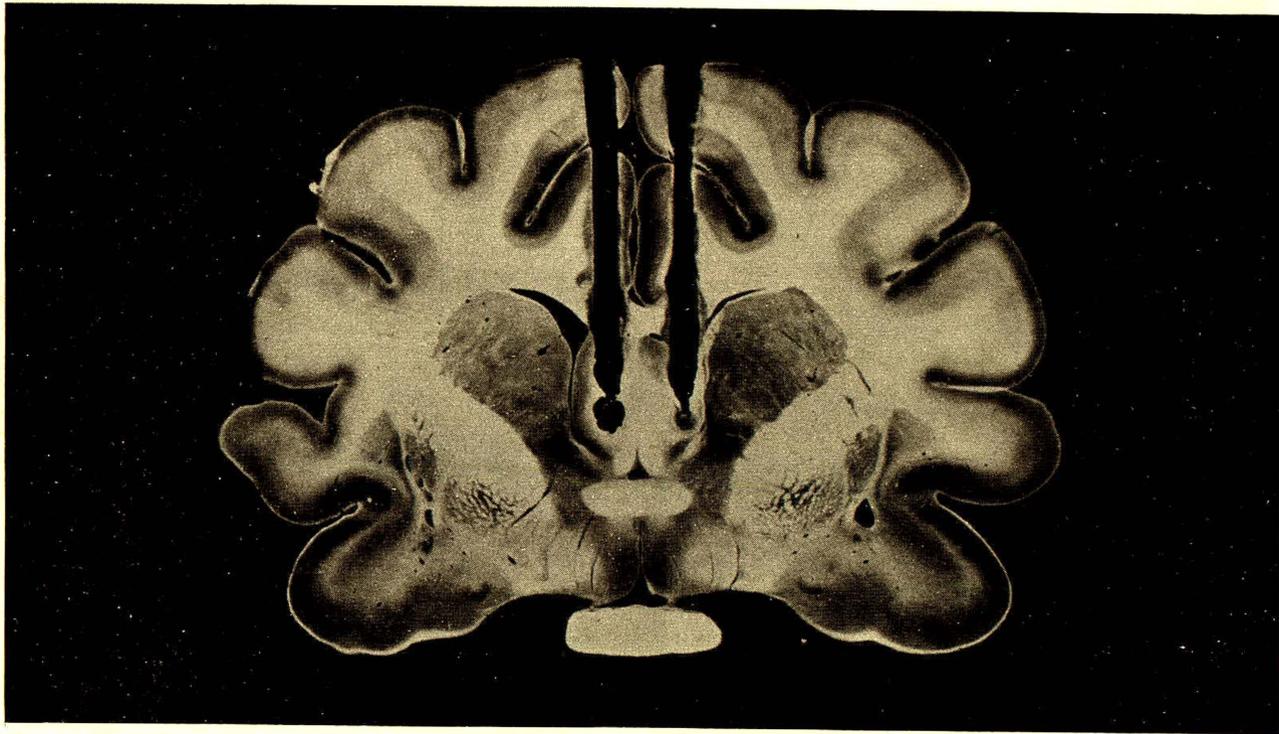


Figura 5b. Control histológico de los electrodos colocados en el *Septum*.

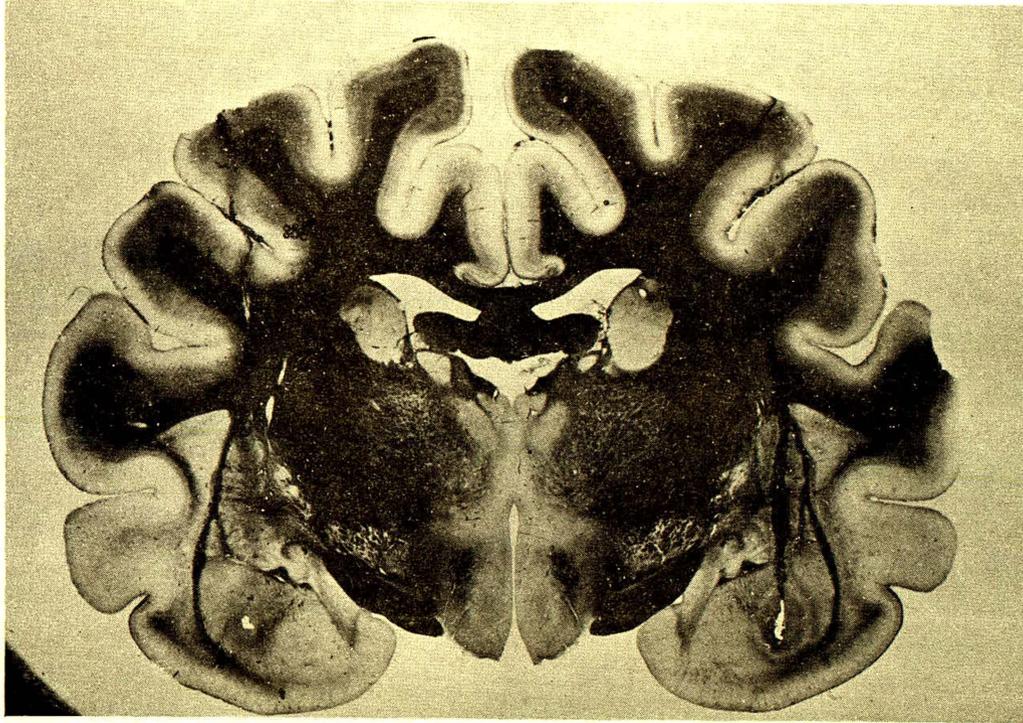


Figura 5c. Control histológico de los electrodos colocados en la amígdala.

nolencia que hasta el momento no ha sido explorada. La baja toxicidad de la planta y la ausencia de un perfil electrofisiológico similar a drogas disociativas nos alentaron a planear un estudio en humanos a fin de determinar su potencia hipnótica y psicotrópica en general.

## CAPITULO IV

### TIEMPO DE REACCION Y ESTIMACION DE INTERVALO EN HUMANOS

#### *Generalidades*

Son numerosos los métodos diseñados para evaluar hipnóticos y en general para detectar cambios en la reactividad de a nimales de laboratorio. Entre estas pruebas destaca, por su sensibilidad, la denominada *flinch and jump* (Evans, 1961). Esta prueba consiste en evaluar por medio de choques eléctricos de diferentes intensidades el desplazamiento de los umbrales de reacción con dos parámetros; retroceso y salto con niveles bajos y altos de descarga respectivamente.

En contraste, la evaluación de sustancias con potencia hipnótica en el hombre se reduce a unas cuantas pruebas. Fernández-Guardiola y cols. en 1968, diseñaron una prueba que involucraba la medición del tiempo de reacción y la capacidad de los sujetos para calcular intervalos fijos de tiempo en relación a otras variables. Tales variables son el electroencefalograma (EEG), el electrocardiograma (EKG), la frecuencia y amplitud respiratoria (RES) y la respuesta galvánica de la piel. Siguiendo este método se colocan electrodos percutáneos

en las regiones parietooccipitales bilateralmente, se utiliza la derivación II electrocardiográfica modificada; la respuesta galvánica de la piel se valora con el empleo de un circuito electrónico, un puente de Wheatstone modificado; la frecuencia y amplitud respiratoria se registran utilizando un termistor colocado en una de las fosas nasales. Los sujetos reciben un estímulo luminoso único cada diez segundos. Previamente han sido instruídos para responder a la brevedad posible al estímulo, apretando un botón con su mano dominante. Al cabo de diez minutos de estimulación luminosa (60 estímulos) reciben una señal, también luminosa (10 cps durante un segundo), que les indica que el período de estimulación ha concluído. Entonces se inicia el período de estimación de tiempo durante el cual los sujetos oprimen el botón cada vez que juzgan que el estímulo debía aparecer. El intervalo entre estímulos en esa prueba fue de diez segundos. Estos períodos de estimulación-estimación se aplican en cuatro ocasiones.

Se eligió esta prueba para valorar la posible potencia hipnótica de la planta debido a que su eficacia en este sentido ha sido demostrada por el mismo grupo (Fernández-Guardiola y col., 1971). Por otra parte un efecto característico de la marihuana es prolongar la percepción subjetiva del tiempo lo que se pone en evidencia en experimentos de estimación de intervalos. Dado que hemos clasificado a la *Calea zacatechichi* en la misma familia de psicodislépticos que la marihuana nos interesó analizar si comparte con ella esta peculiar acción.

### *Material y métodos*

Para el estudio poligráfico se siguió un protocolo idéntico al utilizado por los autores de la prueba. En la figura 6 se ilustra el registro de un voluntario de nuestro estudio.

Se seleccionaron siete sujetos sanos, cuatro mujeres y tres hombres (estudiantes de diversos niveles de licenciatura y postgrado), con edades entre 23 y 34 años. La selección se basó en una breve entrevista clínica para especificar antecedentes patológicos o presencia de padecimientos actuales.

Para la administración de las muestras se utilizó un diseño doble ciego al azar, en el cual ni los voluntarios ni el observador principal conocían la sustancia que se estaba administrando. El código se dió a conocer hasta que se había terminado el análisis estadístico. Media hora antes de iniciar la prueba fueron administrados un placebo inerte y los dos extractos; el hexánico a una dosis de 30 mg/Kg y el metanólico a una dosis de 86 mg/Kg, en cápsulas de gelatina. En la primera sesión se tomó un registro idéntico a todos los demás sin administración de sustancia. Este registro se tomó como indicativo de habituación y se descartó del análisis global de los resultados.

Todos los registros fueron llevados a cabo a la misma hora para cada sujeto (alrededor de las 17:00 horas) y entre cada sesión experimental se dejaron transcurrir un mínimo de siete días exactamente.

El análisis de los resultados se hizo intra e interindividual utilizando pruebas de contraste de medias y análisis de

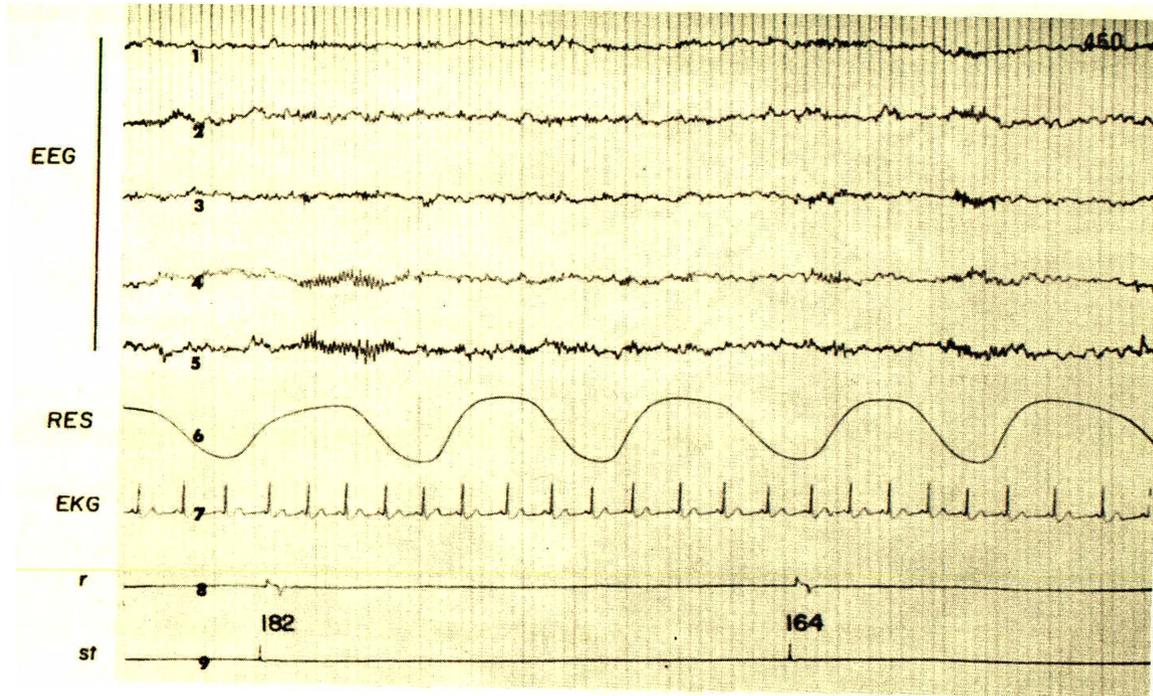


Figura 6. Registro poligráfico de un voluntario (G.M.) durante la ejecución de la tarea visomotora. EEG: registro electroencefalográfico occipitoparietal, EKG: electrocardiograma, RES: registro de la amplitud y frecuencia respiratoria, ST: estímulo y R: respuesta. Los números representan el tiempo de reacción en milisegundos. Cal. 1 segundo.

varianza (Sokal y Rohlf, 1969; Welkowitz, Ewen y Cohen, 1976). Los resultados son presentados en forma de grupo.

A fin de evaluar el aspecto subjetivo de la prueba, a los sujetos se les pidió contestar dos cuestionarios, uno al final de la prueba y otro al despertar del día siguiente (apéndice 1) los cuales se analizan en la sección correspondiente.

### *Resultados*

Uno de los voluntarios de sexo femenino, decidió abandonar la prueba al final de la primera sesión correspondiente a la de habituación. Además un sujeto del sexo masculino fue eliminado también en la primera sesión debido a que en la mayor parte del estudio no colaboró, pasaba largos períodos dormido y en las ocasiones en que llegaba a responder al estímulo, mostraba tiempos de reacción demasiado largos.

No se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia cardiaca, respuesta galvánica de la piel ni aparecieron grafo elementos electroencefalográficos anormales. Con el extracto metanólico se observó que a menudo los sujetos entraban en fa se I de sueño y eran despertados por el estímulo luminoso.

Se encontró que tanto el extracto hexánico como el metanó lico produjeron un retardo estadísticamente significativo, ( $p < .01$ ) en el tiempo de reacción. Bajo el efecto del placebo el promedio del tiempo de reacción fue alrededor de 250 msec. Bajo el efecto del extracto hexánico los sujetos alargaron su tiempo de reacción alrededor de 30 msec; mientras que el extracto metanólico lo aumentó en 40 msec (figura 7).

El efecto más notable de la planta apareció sobre la estimación del intervalo ideal de diez segundos (figura 8). En general los sujetos tendieron a alargar este intervalo ideal bajo el efecto del placebo, pero este aumento no fue significativo. La comparación entre el efecto del placebo y el extracto hexánico ( $E_1$ ), no mostró diferencias estadísticas aunque se observó una tendencia al incremento en la estimación de ese intervalo. En cambio bajo el efecto del extracto metanólico ( $E_2$ ), todos los sujetos alargarón el intervalo ideal en promedio de tres segundos ( $p < .001$ ).

El único efecto notable sobre las variables vegetativas estudiadas fue sobre la frecuencia respiratoria (figura 9). Ambos extractos provocaron un aumento de la frecuencia respiratoria con respecto a la situación placebo. No hubo diferencias significativas entre el efecto de los dos extractos, aunque el extracto hexánico tendió a producir un efecto más acentuado que el metanólico. Este aumento en la frecuencia fue consistente tanto para el período de estimulación como para el de estimación de intervalo.

#### *Comentario*

Los resultados obtenidos en esta fase del estudio, demonstran que alguna (s) de las sustancias contenidas en el extracto metanólico posee (n) propiedades hipnóticas. Esta afirmación se basa en el hecho de haber encontrado resultados más consistentes bajo la acción de este extracto que aquellos encontrados con el extracto hexánico: signos electroencefalográficos

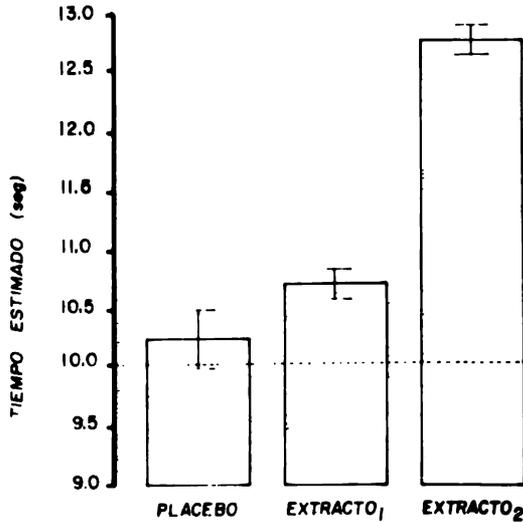


Figura 7. Efecto de los extractos de *C. zacatechichi* en el tiempo de reacción. Tanto el extracto 1 (hexánico;  $\bar{X}=278.076\pm 4.495$ ,  $n=624$ ) como el 2 (metanólico;  $\bar{X}=290.152\pm 6.639$ ,  $n=774$ ) produjeron un retardo estadísticamente significativo ( $p<.01$ ) con respecto al placebo ( $\bar{X}=249.785\pm 3.903$ ,  $n=645$ ).

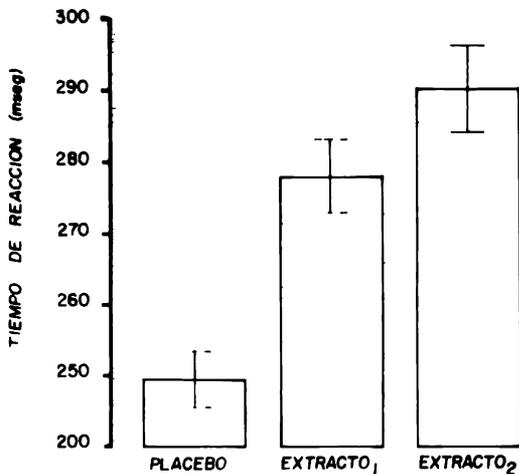


Figura 8. Estimación de un intervalo de tiempo con diversos tratamientos. Con el extracto 1 (hexánico;  $\bar{X}=10.742\pm 0.281$ ,  $n=1067$ ) hay una tendencia a alargar el intervalo ideal de diez segundos; con el extracto 2 (metanólico;  $\bar{X}=12.911\pm 1.180$ ,  $n=701$ ) se encontró un alargamiento del promedio de tres segundos, estadísticamente significativo ( $p<.001$ ) con respecto al placebo ( $\bar{X}=10.255\pm 0.424$ ,  $n=670$ ).

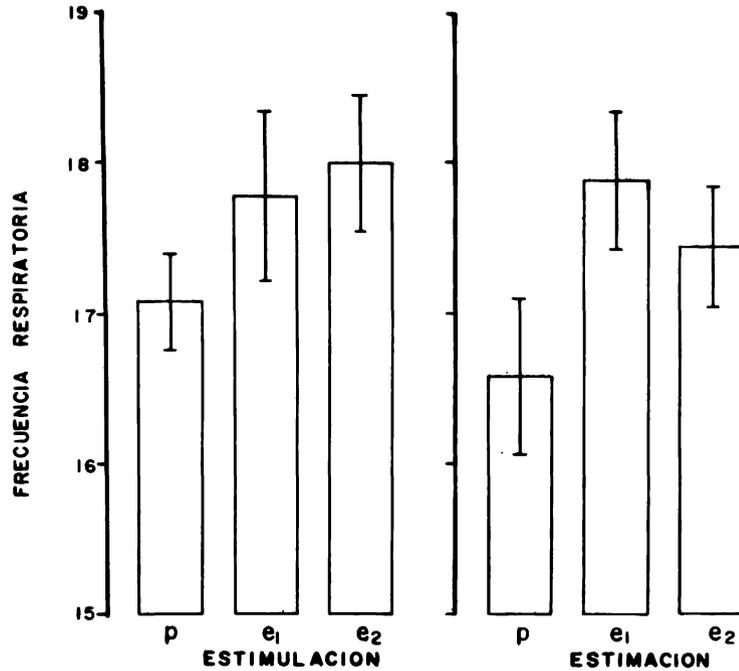


Figura 9. Cambios en la frecuencia respiratoria; (p) placebo, (e<sub>1</sub>) extracto hexánico, (e<sub>2</sub>) extracto metanólico. Durante los períodos de estimulación y respuesta y el de estimación de intervalo en la ejecución de las pruebas vibratorias. Se encontró una tendencia no significativa al aumento de esta variable bajo el efecto de ambos extractos ( $\bar{X} \pm \text{ESM}$ , n=20).

ficos de somnolencia y sueño, incremento en el tiempo de reac  
ción y alargamiento en la estimación del intervalo ideal.

En la fase experimental en gatos ya se habían observado cambios no cuantificados en la respiración. De esta fase del estudio en humanos es posible concluir que ambos extractos po  
seen algún compuesto con potencia analéptica respiratoria (fi  
gura 9). De hecho la frecuencia respiratoria se incrementa al  
rededor de un 10%.

De cualquier manera tanto el efecto hipnótico de la plan-  
ta como el analéptico respiratorio pueden juzgarse como tenues  
en comparación con otros compuestos bien conocidos en la far-  
macología actual tales como las benzodiazepinas que alargan  
más tanto el tiempo de reac  
ción como la estimación de interva  
los. La marihuana también prolonga ambas medidas en experimen-  
tos con dosis muy elevadas (Fernández-Guardiola y col., 1976).  
En el caso de la acción analéptica respiratoria, las metil-  
xantinas como la cafeína, la teofilina y la teobromina aumen-  
tan la frecuencia y amplitud respiratoria aunque con diferen-  
te intensidad (Goodman y Gilman, 1978). La marihuana también  
produce una estimulación de la frecuencia respiratoria (Fernán-  
dez-Guardiola y col., 1976).

Aunque algunos de los sujetos distinguieron el placebo de  
los extractos debido a una regurgitación gástrica, cuatro de  
los cinco individuos reportaron vivencias distintas a las ex-  
perimentadas bajo el efecto del placebo. Este hecho aunado a  
la debil potencia hipnótica del extracto metanólico, sugiere  
que podría haber algún efecto sobre las fases de sueño ligero,

en las que aparecen imágenes hipnagógicas (Oswald, 1962).

En base a los resultados obtenidos en esta fase del estudio, se decidió investigar los efectos de la planta sobre el sueño de siesta.

## CAPITULO V

### ESTUDIO DE SUEÑO EN HUMANOS

#### *Generalidades*

El estudio de las pautas de sueño es una herramienta útil en el discernimiento de los efectos de fármacos con potencia psicotrópica. Hasta hace unas tres décadas, se suponía que el sueño era un fenómeno pasivo, sin embargo el hallazgo de Aserinsky y Kleitman (1953) de que el sueño está formado por una sucesión de ciclos de disminución y aumento de la actividad de la corteza cerebral cambió este concepto sobre el sueño. En 1968, Rechtschaffen y Kales reunieron a un grupo de expertos en la materia a fin de unificar el criterio para evaluar las fases de sueño. En las figuras de la 10 a la 15 se ilustran las diversas fases de sueño de acuerdo al criterio del comité internacional. Así se acordó denominar fase W o vigilia (figura 10) a aquella etapa en la cual el electroencefalograma muestra presencia de ritmo alfa (8.5-13.5 cps; 50  $\mu$ v de amplitud), tono muscular, usualmente valorado por el registro electromiográfico de los músculos del mentón, movimientos oculares bilaterales, lento, conjugados, en forma aleatoria. Es-

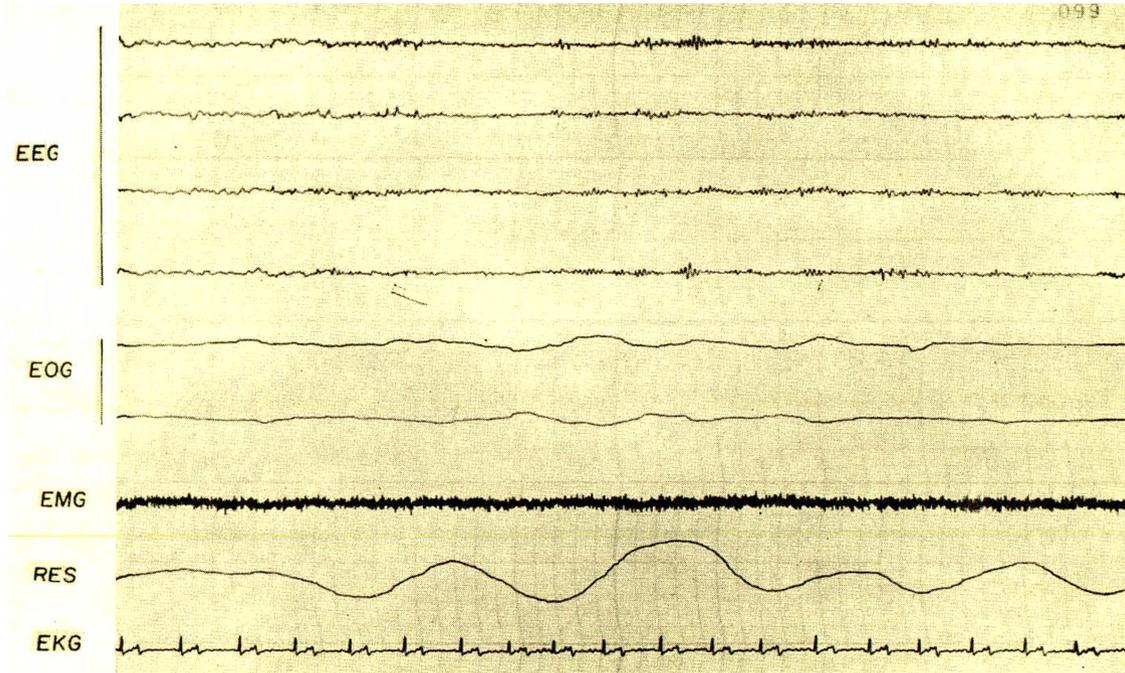


Figura 10. Registro poligráfico del estadio de vigilia previo al sueño (W). Los criterios para evaluar esta fase son: trenes de ritmo alfa, algunos movimientos oculares y actividad muscular. EEG: registro electroencefalográfico occipitoparietal, EOG: registro de movimientos oculares, EMG: electromiograma de los músculos del mentón, RES: registro de la frecuencia y amplitud respiratoria, EKG: electrocardiograma en derivación II modificada. Cal. 1 segundo.

tas características poligráficas corresponden a un estadio conductual de vigilancia en reposo. Por lo común el sujeto cambia de posición algunas veces antes de pasar a la siguiente fase. Posteriormente (figura 11) desaparece el ritmo alfa y en su lugar aparecen ritmos de la banda theta (4.5-8.0 cps; 50  $\mu$ v o menos de amplitud), entremezclados con ritmos más rápidos que se denominan beta (frecuencia superior a 15 cps y amplitud de alrededor de 25  $\mu$ v). Durante este período el tono muscular suele disminuir y pueden seguirse observando algunos movimientos oculares. Todo este conjunto de signos poligráficos recibe el nombre de fase I. Desde un punto de vista psicofisiológico resulta de interés el hecho de que si el período de sueño es interrumpido en el curso de la fase I los sujetos suelen reportar un período de imaginación intensa, vívida, en ocasiones irreal y con fluctuantes estados de ánimo. Este estado se denomina "alucinosis" o "imaginación hipnagógica" y dentro de un cierto rango se le considera común a todos los sujetos humanos en condiciones adecuadas de salud.

La siguiente etapa o fase II (figura 12), se caracteriza sobre todo por la presencia de los husos de sueño. Este peculiar tipo de actividad consiste en trenes de unos cuantos segundos de duración, de ondas cuyo promedio de frecuencia es de 13.5 cps, de morfología ascendente y por tanto dentada. Esta actividad se superpone a frecuencias de fondo en banda beta que ya describimos y empiezan a aparecer ondas delta (frecuencia 0.5-3.5 cps; 75  $\mu$ v de amplitud). El tono muscular disminuye y en ocasiones desaparece; no hay movimientos oculares.

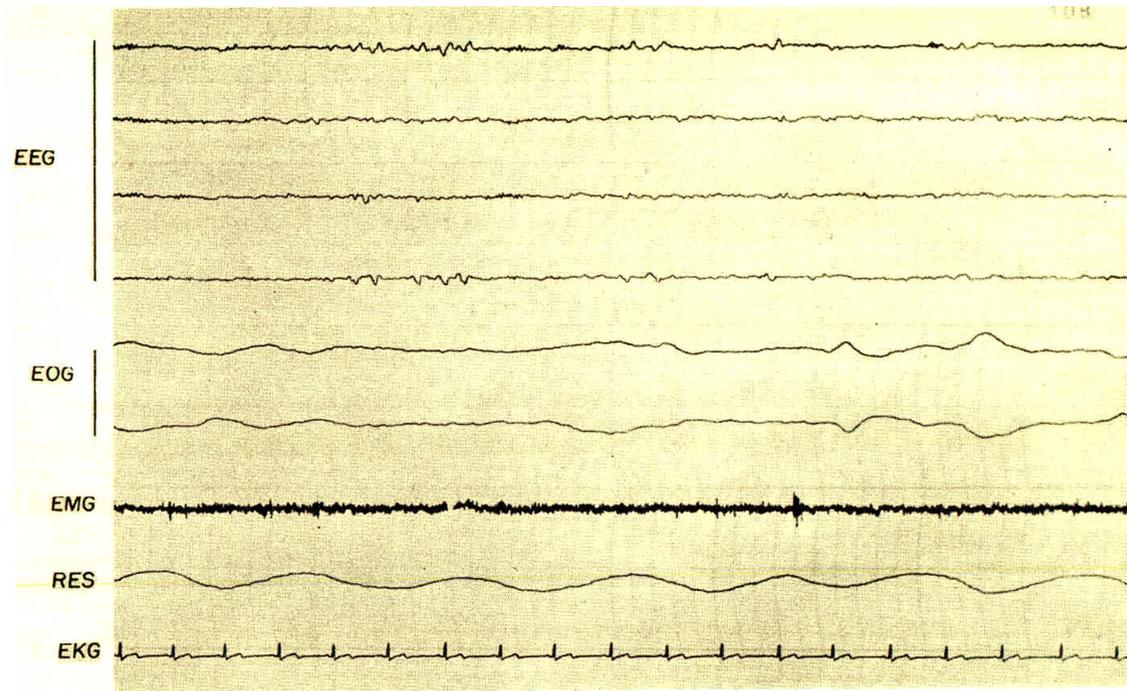


Figura 11. Registro poligráfico del estadio I de sueño. En el EEG el ritmo alfa es sustituido por ritmos teta y beta, puede o no haber movimientos oculares pero estos son lentos. (Abreviación y calibración como en la figura 10.)

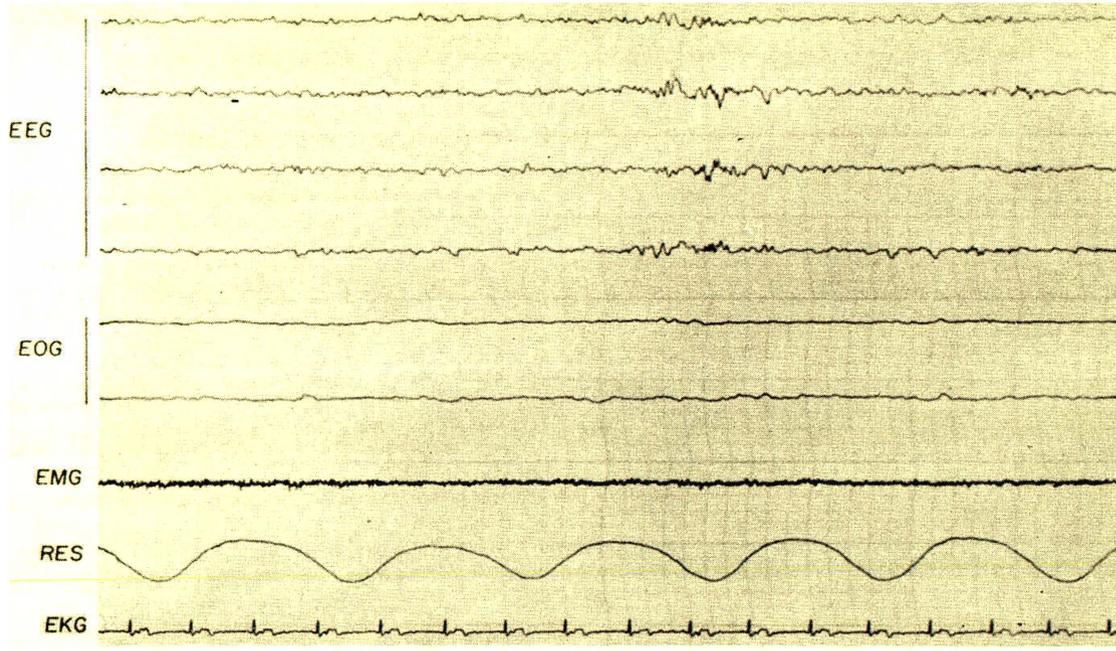


Figura 12. Estadio II de sueño. La característica es una mayor cantidad de ritmos lentos y "husos de sueño" en el EEG, no hay movimientos oculares y la actividad muscular disminuye. (Abreviación y calibración como en la figura 10).

En las fases siguientes aumenta la actividad de ritmo del ta. El criterio para determinar si se trata de una fase II, III o IV se basa en el porcentaje de actividad delta por época. Una época es una hoja de papel electroencefalográfico de uso común, el cual tiene una longitud de 30 cm y se considera a una velocidad de registro de 15 mm/seg. De este modo una época es un periodo de 20 segundos. Así la fase II se caracteriza por tener menos de un 25% de actividad de ondas delta por época. En la fase III (figura 13) los ritmos delta aparecen en más de un 25% pero menos del 50% de una época. En la fase IV la lentificación del trazo juzgado por la presencia de ritmos delta domina más de la mitad de una época (figura 14).

Todo este panorama de progresiva lentificación del electroencefalograma cambia bruscamente a una forma entre la fase W y la fase I cuando hace su aparición la llamada fase paradójica del sueño (figura 15). Durante esta etapa, a pesar de que el registro electroencefalográfico corresponde a un estado de somnolencia, el tono muscular está siempre ausente; aparte de estas características tónicas hay fenómenos fásicos peculiares. El registro de los movimientos oculares señala que los ojos se desplazan ampliamente, en forma bilateral y simétrica, pero además rápidamente. Esta última característica hace que esta fase reciba el apelativo de REM (del inglés Rapid Eye Movements). Han habido algunos intentos por traducir estas siglas (MOR por Movimientos Oculares Rápidos), pero es preferible emplear las siglas definidas por el comité internacional de expertos.

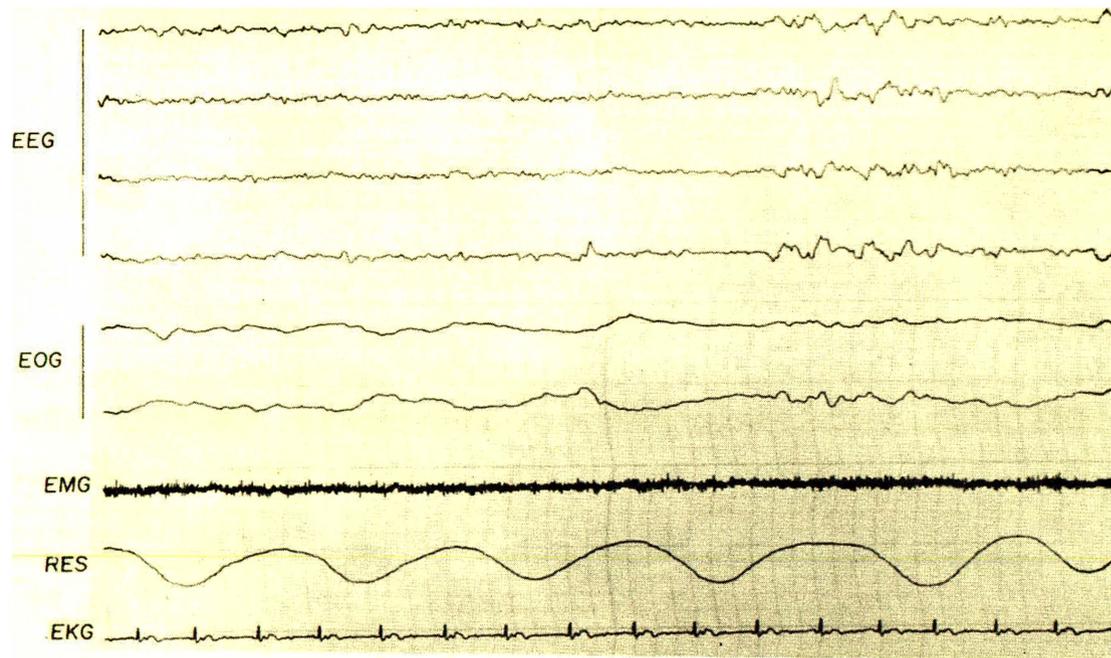


Figura 13. Estadio III de sueño. Mayor cantidad de ritmos lentos (banda teta) que en la fase II. Abreviación y calibración igual a la figura 10.

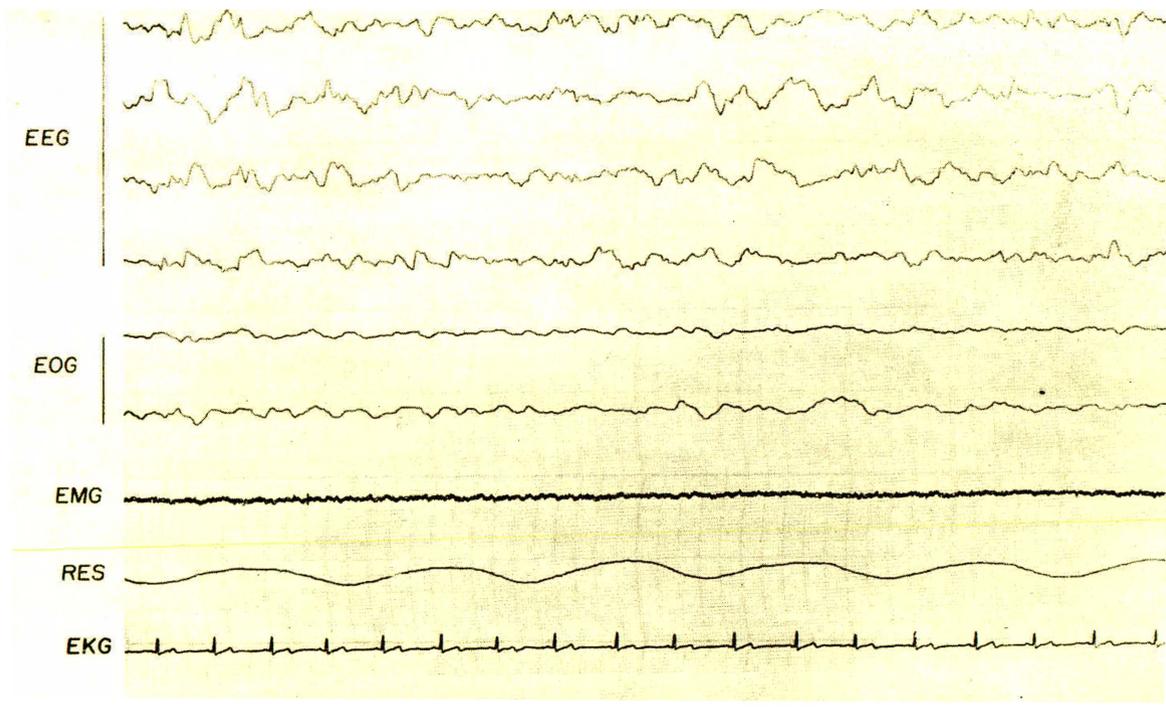


Figura 14. Estadio IV de sueño. El EEG es dominado por ritmos delta, no hay movimientos oculares y el tono muscular valorado en el EMG, cuando está presente seta muy disminuído. Abreviación y calibración como en la figura 10.

Comunmente se valoran los tiempos totales para cada fase del sueño, su duración promedio, el número de veces que se presenta y la latencia, particularmente para la aparición de la primera fase REM. La mayor parte de estos datos puede ser obtenida mediante la elaboración de una gráfica de la secuencia de las fases de sueño a lo largo del tiempo que se denomina hipnograma.

Siguiendo los lineamientos antes mencionados fue que se llevó a cabo el estudio de los efectos de la *Calea zacatechichi* durante el período de siesta de cinco voluntarios, dos hombres y tres mujeres sanos con un rango de edades de 21 a 34 años.

### *Material y métodos*

Para el registro poligráfico del sueño, se utilizaron los procedimientos convencionales. Se colocaron electrodos metálicos planos (6 mm de diámetro) en sitios homólogos de las proyecciones óseas de las regiones parietooccipitales del cerebro. Así, se obtuvo el registro electroencefalográfico bipolar de éstas áreas. El registro de los movimientos oculares se logró mediante la colocación de electrodos en el borde externo de la órbita ocular a cada lado. Ambos electrodos se hacían referir a un punto común que era un electrodo colocado sobre la piel que cubre la apófisis mastoides del lado derecho. El objetivo de referir ambos ojos a un punto común es el de que cuando los ojos se desplazan en la misma dirección el registro que se obtiene está en oposición de fase (véase la

figura 15). El electromiograma fue obtenido en forma bipolar mediante la colocación de dos electrodos sobre la piel que recubre la pequeña masa muscular del mentón. Todos los electrodos fueron fijados en su sitio mediante rectángulos de gasa (de 2.5 cm<sup>2</sup>) embebidos en colodión y secados con aire comprimido, lo cual aseguró su permanencia en el sitio correspondiente aún a pesar de que hubiera movimientos. Además se obtuvo el registro de la frecuencia y amplitud respiratoria por la colocación de un termistor en la ventana de una de las fosas nasales. Finalmente se añadió el registro del electrocardiograma en una derivación II estándar.

La administración de sustancias se llevó a cabo en un diseño con secuencia al azar y doble ciego en la que ni los voluntarios ni el encargado de evaluar los trzaos de sueño conocían la identidad de la sustancia en cuestión. Se administraron una dosis de 30 mg/Kg de peso del extracto hexánico; una dosis de 86 mg/Kg de peso de extracto metanólico; un placebo activo (diazepam 2.5 mg dosis única) y un placebo inerte (carbón activado 500 mg). Todos los compuestos se administraron en cápsulas idénticas una hora antes de dar comienzo el registro. Los experimentos se iniciaron a la misma hora para cada sujeto (17:30 hrs) bajo el siguiente programa. Se aplicaba un primer período de estímulo-respuesta idéntico al del experimento anterior durante 10 minutos, al final del cual se daba a los sujetos una señal luminosa indicadora de que debían relajarse y tratar de dormir. Este período de siesta duraba 90 minutos. A todos los sujetos se les había pedido que durante el

día de la prueba desarrollaran sus actividades habituales y que la noche anterior retrasaran dos horas el inicio de su descanso nocturno habitual.

El análisis de los registros los llevó a cabo un segundo observador, cuantificando los tiempos totales para cada fase de sueño, el número de éstas y la latencia de la primera fase REM, cuando la había. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas de varianza y contraste de medias. Además se elaboraron hipnogramas de coincidencia (Contreras y col, 1976). Finalmente se evaluó la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca.

### *Resultados*

No se encontraron cambios significativos ni en la duración total ni en la duración promedio de las fases de sueño bajo ningún tratamiento con respecto al placebo inerte. En cambio, el extracto metanólico provocó un aumento en el número de sujetos que presentaron fase W después de iniciado el sueño. Este aumento fue idéntico al provocado por el diazepam. Estos efectos de incremento en el despertar espontáneo fueron estadísticamente significativos ( $p < .05$ ) con respecto al placebo inerte y al extracto hexánico en los cuales se encontró un efecto semejante entre sí (figura 16).

Los dos extractos y el diazepam provocaron una tendencia no significativa a un aumento en el número de las fases I y II. La fase III no sufrió cambios mientras que la fase IV disminuyó en número ( $p < .05$ ) bajo el efecto del diazepam y de am-

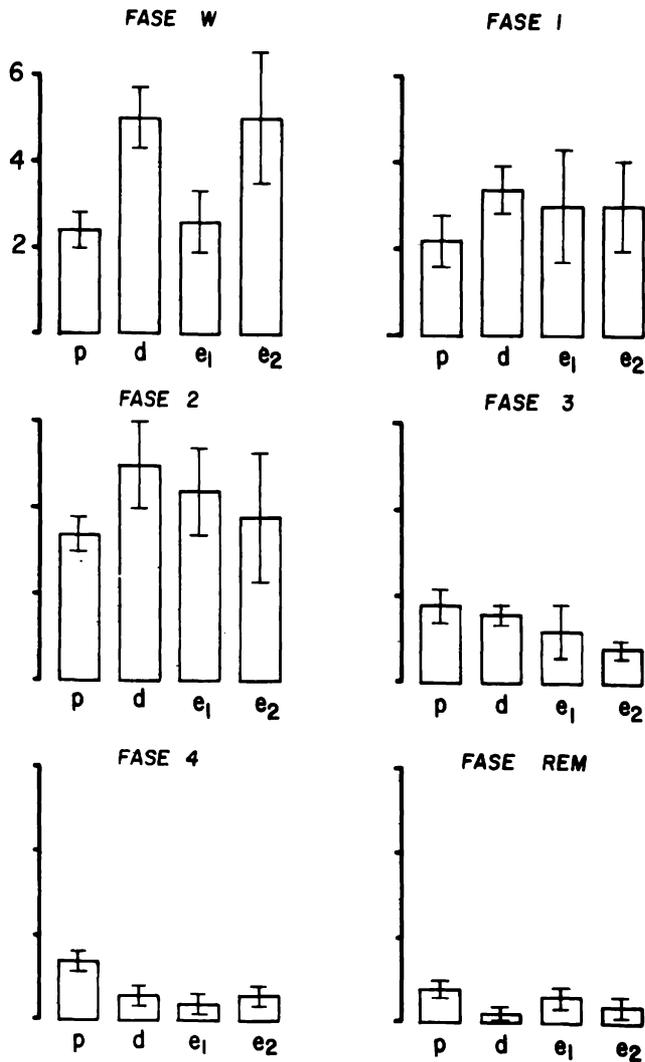


Figura 16. Número de fases (frecuencia) promedio en cada situación experimental ( $\bar{X} \pm \text{ESM}$ ,  $n=5$ ). En términos generales el extracto metanólico ( $e_2$ ) y el diazepam ( $d$ , 2.5 mg) produjeron cambios semejantes en el patrón de sueño.

bos extractos. En lo que respecta a la fase REM, disminuyó, aunque en forma no significativa por efecto del diazepam y del extracto metanólico (2).

En la figura 17 se muestran los hipnogramas de coincidencia para los distintos tratamientos. Puede observarse en forma ostensible el aumento en la fase W cuando los sujetos recibieron extracto 2 así como la tendencia al aumento en la fase II a expensas de una tendencia a la disminución de las fases III y IV.

La frecuencia respiratoria (figura 18), bajo el efecto del diazepam y del extracto hexánico no se modificó; en cambio, bajo la acción del extracto metanólico, se encontró un aumento en todos los sujetos que fue estadísticamente significativo (ANOVA  $F_{3,32} = 23.96$ ,  $\alpha < .01$ ).

### *Comentario*

Es bien conocido que el sueño es distinto si se trata de un estudio a lo largo de toda la noche o de una siesta. Además la distribución de las fases es distinta en los sujetos que acostumbra tomar siesta que en aquellos que no lo hacen. De acuerdo con Maron y col (1964), hay diferencias si la siesta se toma en la tarde cerca de las 13:30 hrs o al anochecer, alrededor de las 19:30 hrs; en el primer caso el registro electroencefalográfico obtenido es similar a la última parte del sueño nocturno, en el segundo caso, se asemeja más a la primera parte del mismo. Por otro lado Evans y col (1977), encontraron que las personas que no acostumbra dormir siesta y

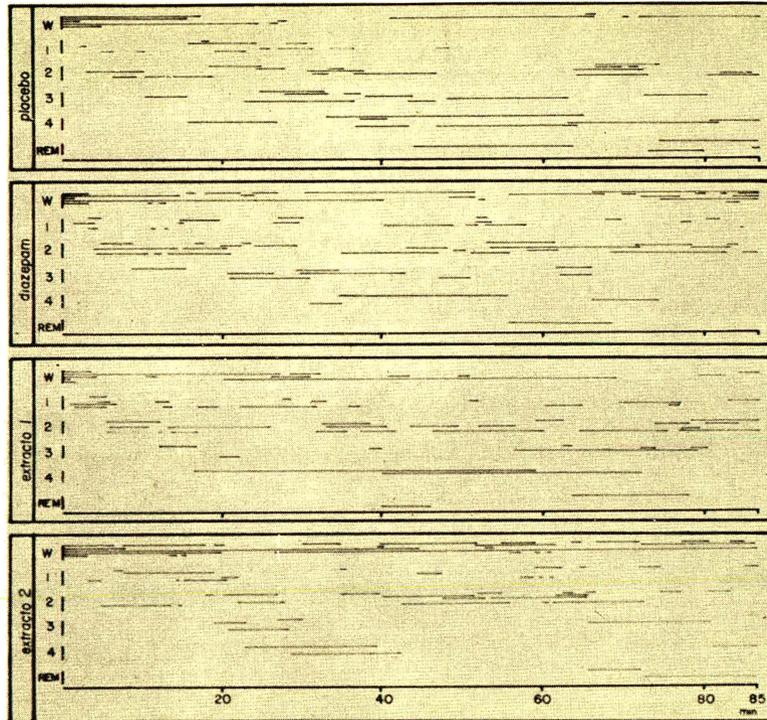


Figura 17. Hipnogramas de coincidencia de las distintas situaciones experimentales en los cinco sujetos voluntarios. Una observación cuidadosa de los resultados del extracto metanólico (2) muestra que el aumento en el estadio W ocurrió a expensas de una disminución de los estadios II, III y IV.

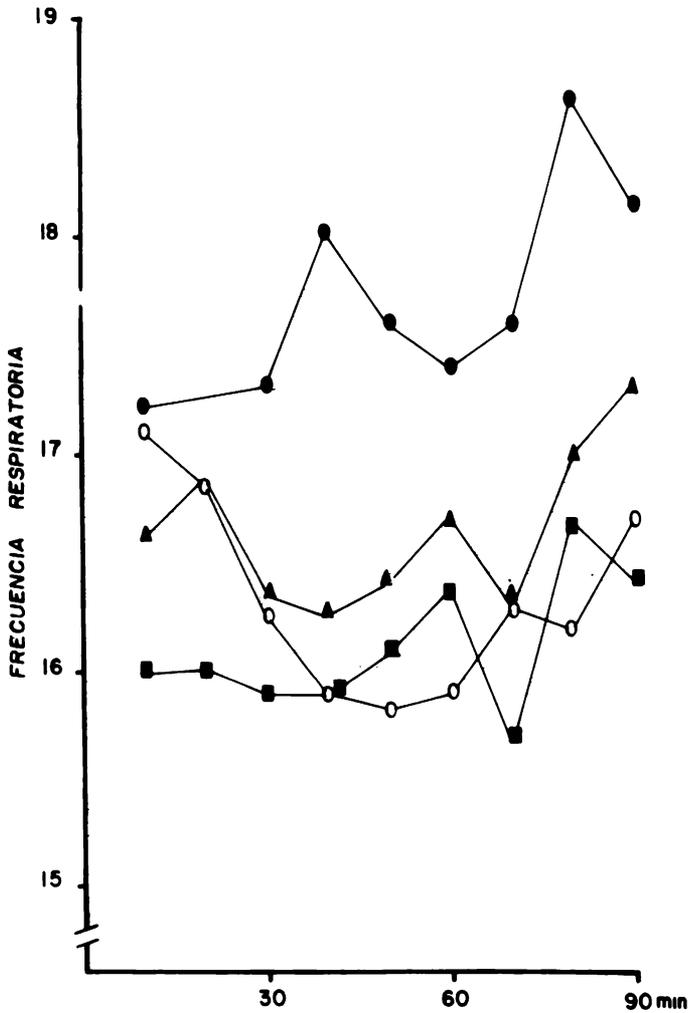


Figura 18. Acción de los compuestos en estudio sobre la frecuencia respiratoria (ordenadas) a lo largo de 90 min. de registro de siesta (abscisas). No hubo diferencias entre los resultados de placebo (▲), diazepam (■) y extracto hexánico (○). El extracto metanólico (●) provocó un aumento estadísticamente significativo en esta variable ( $t$  protegida,  $p < .01$ ).

las que eventualmente lo hacen (por manifestar cansancio o de ficiencia de sueño) muestran una secuencia en cuanto a la pre sentación de las fases de sueño más organizada y similar a la primera parte del sueño nocturno, mientras que las personas que frecuentemente o diariamente duermen siesta por otras razones (él las llama "apetitivas") muestran una marcada tenden cia a fluctuar entre somnolencia y las fases de sueño ligero I y II.

Mientras que durante el registro de sueño nocturno, usualmente se toma muy en cuenta la latencia de la primera fase REM (90-120 minutos), en los registros de siesta estos pará me tro s carecen de relevancia relativa ya que la fase REM sólo a parecerá en sujetos que acostumbran dormir en horarios disti nto s al nocturno o con deficiencia de sueño. Ninguno de los vo luntarios de este estudio acostumbraba dormir siesta. Este da to aunado al hecho de que cada sujeto haya servido como su propio control brinda confiabilidad a los datos.

De acuerdo con nuestros resultados el extracto metanólico contiene algún o algunos compuestos con potencia hipnótica. Es ta aseveración está basada en el hecho de haber encontrado un aumento en los períodos de inducción del sueño (fase W y fase I), que son principalmente en los que aparece la imaginaria hipnagógica.

Cabría comentar que este efecto del extracto metanólico fue idéntico al que produjo el diazepam, toda vez que se tome en cuenta que la dosis empleada de diazepam (2.5 mg) está por debajo de la que comunmente se utiliza para inducir sueño. Es

posible concluir que el extracto metanólico produce un estado hipnótico en el cual aparece una etapa de "duerme-vela" con un incremento de la imaginería hipnagógica. Lo anterior se apoya en que en los reportes subjetivos no se encontró actividad onírica organizada pero sí una mayor frecuencia de imaginería extraña y con tendencias a la fantasía.

Finalmente el estudio de la frecuencia respiratoria durante el período de siesta, mostró que el extracto metanólico debe contener algún compuesto de actividad semejante a las xantinas juzgado por el aumento en la frecuencia respiratoria producida por este extracto y que no aparece con los demás.

## CAPITULO VI

### EFFECTOS SUBJETIVOS

Los efectos psicológicos de los diversos extractos de la *Calea zacatechichi* fueron evaluados mediante cuestionarios y reportes libres de sensaciones subjetivas y de sueños por los sujetos en los diversos experimentos a que fueron sometidos.

En la tabla V aparecen las respuestas afirmativas a las preguntas hechas durante las pruebas de tiempo de reacción y de siesta y al día siguiente de las mismas. A pesar de que el número de sujetos es pequeño, se pueden observar algunos datos de interés. Casi todos o todos los sujetos se durmieron durante ambas pruebas y el único efecto posible de los extractos de la planta en relación al diazepam o al placebo es el número de reportes de sueños que sólo excedió de dos para el extracto metanólico durante la siesta. De igual forma en el reporte del día siguiente sólo se puede destacar el número de sueños reportados por los sujetos sometidos al extracto metanólico.

En la tabla VI se muestran los efectos específicamente sobre las imágenes hipnagógicas y los ensueños en ambas pruebas

Tabla V. Respuestas al cuestionario sobre efectos subjetivos

	Tiempo de reacción			Siesta			
	Pl	Eh	Em	Pl	Dz	Eh	Em
Durante la prueba							
¿Te dormiste?	4	5	4	4	5	5	5
¿Tuviste mareo?	0	0	0	0	0	0	0
¿Sensación de flotar?	0	0	1	1	0	0	0
¿Aburrimiento?	2	2	1	0	0	2	1
¿Desesperación?	1	1	1	1	0	1	2
¿Ganas de orinar?	2	1	2	0	2	0	0
¿Reportaste sueños?	1	2	2	1	0	1	4
¿Reportaste imaginiería?	3	1	4	3	2	2	1
Reporte del día siguiente							
¿Te sentiste cansado?	1	1	2	1	0	0	1
¿Te sentiste irritable?	0	0	0	1	0	0	1
¿Te sentiste tembloroso?	0	0	0	0	0	0	0
¿Te sentiste distraído?	0	0	0	0	0	0	0
¿Con los músculos flojos?	1	1	2	1	1	0	0
¿Soñaste anoche?	3	4	4	2	1	2	3
¿Reportaste sueños?	1	1	3	0	0	2	2
¿Despertaste durante la noche?	3	2	2	4	3	2	1
¿Hubo imaginiería?	0	0	2	4	3	4	1

Los números representan la cantidad de sujetos que respondieron afirmativamente a la pregunta n=5 excepto para un reporte de extracto metanólico en tiempo de reacción

Tabla VI. Reporte subjetivo de ensoñaciones e imágenes hipnagógicas

	Tiempo de reacción					Siesta				
	Imágenes hipnagógicas		Ensueños			Imágenes hipnagógicas		Ensueños		
	S	R	S	N	R	S	R	S	N	R
Placebo	2	0	4	2	2	4	1	4	2	2
Diazepam	-	-	-	-	-	4	2	3	0	0
E. hexánico	1	0	3	6	2	3	1	4	7	3
E. metanólico	4	3	4	11	4	3	1	5	6	4

S= Número de sujetos que reportan haber experimentado imágenes hipnagógicas y/o sueños

N= Número de sueños reportados

R= Número de sujetos que recuerdan el contenido del sueño o de las imágenes hipnagógicas

incluyendo los reportes inmediatos a la prueba y los del día siguiente. En el caso del tiempo de reacción las imágenes hipnagógicas fueron más frecuentemente reportadas y en especial el número de sueños registrados libremente por los sujetos sometidos al extracto metanólico en comparación al placebo (11:2). De forma similar; en los datos de la siesta los números más elevados corresponden al número de sueños reportados por los sujetos tratados con los extractos de la planta (Em=6; Eh=7; Pl=2 y Dz=0).

En la tabla VII se analizan con más detalle los sujetos que reportaron haber soñado después de las pruebas. El número de sujetos que no recuerda el contenido de los sueños es siempre mayor en los tratados con placebo y diazepam; a la inversa los sujetos que reportaron más de un sueño fueron en todos los casos, los tratados con extractos de la planta. De igual manera los reportes totales de sueños y en especial los reportes cortos fueron mucho mayores en estos casos e independientemente del contenido. En lo que respecta a los reportes espontáneos de color, emociones y pesadillas no se pueden sacar conclusiones, si bien podría haber mayor abundancia de color en los sujetos tratados con el extracto metanólico (Pl=0; Eh=0 y Em=4).

#### *Comentario*

Tomados en conjunto estos datos parecen indicar que los extractos de la *Calea zacatechichi* facilitan la recuperación o el recuerdo del número de ensueños durante un período de

Tabla VII. Evaluación de los sujetos que reportaron haber soñado

	Tiempo de reacción			Siesta			
	Pl	Eh	Em	Pl	Dz	Eh	Em
Número de sujetos que							
no recuerda el contenido	2	1	1	3	5	2	1
reportaron un sueño	2	1	1	2	0	1	2
reportaron más de un sueño	0	1	2	0	0	2	2
Número de sueños con							
reporte corto (<5 renglones)	2	5	9	1	0	5	4
reporte medio (5<>10 renglones)	0	0	1	1	0	1	0
reporte largo (>10 renglones)	0	1	1	0	0	1	2
reportes totales	2	6	11	2	0	7	6
contenido realista o habitual	2	6	8	0	0	6	5
contenido fantástico y extraño	0	0	3	1	0	1	2
Número de sueños en que se							
reporta color espontáneamente	0	0	4	1	0	0	2
reportan emociones espontáneamente	0	1	2	2	0	1	2
reportan pesadillas	0	0	2	1	0	0	1

sueño, Es interesante anotar las discrepancias entre los reportes subjetivos y los registros electroencefalográficos, por ejemplo, el efecto más prominente en los hipnogramas de coincidencia fue la frecuencia de despertares intercíclicos en tanto que no se corrobora esto en los efectos subjetivos. Por otra parte, la abundancia de los reportes totales de ensueños formada en gran parte por reportes muy cortos (menos de cinco renglones) podrían sugerir que los contenidos reportados no hayan sido experimentados durante la fase de movimientos oculares. Esta posibilidad se basa en dos premisas. Por una parte el efecto de los extractos sobre la frecuencia promedio de la fase REM fue una disminución similar al diazepam y por debajo del placebo; por otro lado se ha documentado que los episodios oníricos no se restringen a la fase REM del sueño y pueden presentarse episodios similares en fases más superficiales. En este sentido es interesante apuntar que el diazepam abatió el sueño REM y también los reportes de ensoñaciones, en tanto que la planta nos produjo el efecto paradójico de abatir el sueño REM e incrementar las ensoñaciones. En conclusión todo parece indicar que los extractos de la planta, en particular el metanólico inducen episodios vívidos de imágenes hipnagógicas durante la fase I del sueño que se encontró ligeramente incrementada.

## CAPITULO VII

### DISCUSION

Existe un gran número de plantas de uso ritual entre las comunidades indígenas de nuestro país, la mayoría de las cuales poseen actividad psicotrópica. Aunque los criterios taxonómicos de este tipo de plantas son muy variados pueden, desde una perspectiva psicofarmacológica, clasificarse por sus efectos y el contexto en que se usan. En la clasificación propuesta por Díaz (1979), las plantas psicodislépticas forman una clase particular de psicofármacos con siete familias: alucinógenos, inductores de trance, cognodislépticos, deliriógenos, neurotóxicos, narcóticos y disociativos. Esta clasificación está hecha en base fundamentalmente a los efectos que las plantas y/o fármacos producen y secundariamente al contexto en que se usan. Así, la planta que ahora nos ocupa, *Calea zacatechichi*, por los reportes obtenidos tanto etnobotánicos como subjetivos, tentativamente pertenece a la familia de los *cognodislépticos*. El perfil farmacológico de esta familia de plantas, cuyo prototipo es la *Cannabis sativa* se caracteriza porque muy raras veces se producen alucinaciones, hay modifi-

caciones perceptuales que se restringen a una desautomatización de la percepción y consecutivamente una mayor viveza e intensidad discernible en todas las esferas sensoriales. Los efectos más característicos son en el área cognitiva, especialmente en el pensamiento e imaginación. Los cambios en el pensamiento incluyen discontinuidad en el flujo, fuga de ideas y alteraciones en la memoria a corto plazo con particular dificultad para recuperar los pensamientos. Hay un incremento de la imaginería visual con proliferación de imágenes vívidas, cambiantes, usualmente fuera del control volitivo y generalmente desconectadas unas de otras. También hay alteraciones afectivas como sensaciones de bienestar, hilaridad y euforia o disforia.

Nuestros estudios se encaminaron por una parte, a tratar de establecer el perfil farmacológico de la *Calea zacatechichi* para probar su ubicación provisional como cognodisléptico o en su caso incluir una nueva familia de plantas que, por el contexto en que se usan y los efectos farmacológicos, agrupe a las que se emplean con fines de oniromancia. Por otro lado tratamos de implementar un modelo neurofarmacológico para el estudio de otras plantas que se usan en un contexto similar.

En los experimentos realizados en gatos encontramos somnolencia como efecto común a todas las dosis probadas de ambos extractos (hexánico y metanólico) de *C. zacatechichi*. Durante las observaciones conductuales encontramos también, en todos los casos fijación de la mirada en un punto indeterminado del campo visual. El extracto hexánico produjo ataxia y a las do-

sis 4 y 10 veces mayores que la humana (360 y 900 mg dosis totales) contracciones bilaterales de la musculatura nasal y maxilar además de movimientos pendulares de la cabeza. Con la dosis de 900 mg encontramos salivación y vómito hacia los 90 minutos después de la administración. El extracto metanólico produjo también en todas las dosis fijación de la mirada y ataxia excepto a la dosis de 1040 mg (dosis x 4); con esta dosis hubo arqueo pero con ninguna vómito. Con la prueba de 520 mg se observó un efecto peculiar: el gato pasó casi todo el registro en un aseo compulsivo y anormal que no se presentó en ningún otro animal tratado con los extractos de la planta.

Inicialmente podría pensarse que la fijación de la mirada, las contracciones bilaterales de la musculatura nasal y maxilar, el cabeceo, la salivación y el vómito fueran fenómenos relacionados con la actividad amigdalina (Roswold y col., 1954; Wood, 1958; De France y col., 1972; Andy y col., 1977). Sin embargo, la lentificación del trazo encontrado con los extractos de la planta no corresponde a las alteraciones electrográficas reportadas. Ni los componentes electrográficos de frecuencia y amplitud ni los conductuales como reacciones de furia o miedo indican un efecto amigdalino. En realidad los fenómenos encontrados con la planta parecen ser por una parte efectos periféricos como la salivación, el relamido, las contracciones faciales y el vómito y por otra, la fijación de la mirada y el cabeceo ocasionados se podrían atribuir al estado de somnolencia ya que la cualidad de la mirada fija corresponde más a una dificultad para enfocar que a la percepción de

objetos inexistentes en el campo visual. En cuanto al cabeceo, éste parece ser producido por el grado de tensión en los músculos del cuello que corresponde más a un estado de somnolencia que no evoluciona a estadios más profundos. En ningún momento pueden estos efectos ser comparados con los reportados para alucinógenos clásicos y anestésicos disociativos (Adey y col., 1962; Salas y col., 1966,1968; Contreras y col., 1979; Contreras y col., en prensa).

En términos generales, *Calea zacatechichi* Schl. se comporta como un depresor débil del sistema nervioso central. De acuerdo con el esquema farmacológico propuesto por Winters y col. (1972), los psicofármacos independientemente de que actúen como depresores o estimulantes producen ataxia, con lo cual no podríamos ubicar en ningún grupo los efectos de la planta. Además, los estimulantes producen alucinaciones, catatonía y, en sujetos predispuestos, mioclonias y convulsiones; mientras que los depresores producen somnolencia y a dosis altas anestesia, grupo en el cual nuestra planta estaría mejor ubicada.

Al hacer ensayos electrofisiológicos en gatos comparamos el efecto de algunos psicodislépticos disociativos, los cuales producen un ritmo peculiar de descarga onda-espiga a 6 cps en la circunvolución del cíngulo y en la amígdala además de una disminución en la frecuencia de descarga en la circunvolución del cíngulo de 6-7 cps (Contreras y col., 1977; Contreras y col., 1979; Contreras y col., en prensa). A diferencia de estos, los extractos de *Calea zacatechichi* produjeron una lentificación en el trazo electrográfico, apareciendo ritmos

de mediano voltaje con frecuencia dominante de 3 cps. El efecto del extracto hexánico fue más notorio en las áreas corticales que en la amígdala. Sin embargo la lentificación producida por el extracto metanólico fue más evidente en las estructuras subcorticales que en la corteza cerebral; además, éste último provocó una disminución en la frecuencia de descarga del cíngulo aproximadamente a 14 cps, hacia los 80 minutos después de la administración. Así los cambios provocados por los extractos de la planta no son comparables con los observados con los alucinógenos disociativos usados como testigo. En cambio, Fernández-Guardiola y col. (1976) encontraron que dosis altas de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol en gatos (1mg/Kg), producen una actividad de 3.5-4.5 cps, es decir una lentificación en la corteza sensorimotora, en el núcleo rojo y en las células de Purkinje.

Para la evaluación de la somnolencia y de los efectos subjetivos de la planta, se hicieron dos experimentos en humanos voluntarios. En el primero de ellos se aplicó una prueba de tiempo de reacción y estimación de intervalo de tiempo en las que se encontró un retardo estadísticamente significativo ( $p < .001$ ) en el tiempo de reacción de 30 mseg con el extracto hexánico y de 40 mseg con el metanólico. En cuanto a la estimación de intervalo, con el extracto hexánico se encontró una tendencia a alargar el intervalo ideal mientras que con el extracto metanólico el alargamiento fue de 3 segundos en promedio y estadísticamente significativo ( $p < .001$ ). Cabe mencionar que bajo el efecto de una dosis muy elevada (250 mg/Kg) de

$\Delta^9$ -THC, tanto el tiempo de reacción como la estimación de intervalo se incrementan significativamente (166 mseg y 1.5 seg respectivamente) (Fernández-Guardiola y col., 1976).

De las otras variables registradas, sólo la respiración se vió afectada aunque en forma no significativa con un aumento en su frecuencia, siendo más evidente bajo el efecto del extracto hexánico. Este aumento fue observado tanto en el período de estimulación como en el de estimación de intervalo.

Durante los registros de siesta encontramos muy pocos cambios; entre ellos un efecto similar entre el extracto metanólico y el diazepam (2.5 mg) con respecto al despertar espontáneo que se vió incrementado con una significancia de  $p < .05$  y una disminución no significativa de la fase REM con respecto al placebo inerte. Ambos extractos y el diazepam provocaron una disminución ( $p < .05$ ), en la frecuencia de la fase IV y también una tendencia al aumento de las fases I y II.

De manera similar al gato, la frecuencia respiratoria se vió aumentada significativamente ( $p < .01$ ) bajo el efecto del extracto metanólico en todos los sujetos.

El efecto de la marihuana sobre el sueño ha sido poco estudiado y aunque las condiciones experimentales en general son similares, en todos los casos se encuentran alteraciones en la distribución de las fases de sueño. Tassinari y col. (1976), reportaron que con dosis altas (0.7-1 mg/Kg) de  $\Delta^9$ -THC o hashish, la fase REM se suprime y se disminuye el sueño de ondas lentas (fases III y IV); además, en las noches subsiguientes, encontraron un pequeño rebote de REM. Sin embargo Fernán



dez-Guardiola y col. (1974), detectaron que en fumadores ocasionales de marihuana 10 mg de  $\Delta^9$ -THC disminuyen la latencia de sueño pero aumenta la latencia de la primera fase REM. Los autores observaron también un aumento de la fase II y una disminución de las fases III y IV así como un aumento en el número de despertares espontáneos hacia la segunda mitad de la noche, mostrando la distribución opuesta al inicio del sueño. De esta manera los resultados encontrados con *C. zacatechichi* tienen cierta similitud con los efectos de marihuana en lo que respecta al aumento en las fases ligeras de sueño y número de despertares espontáneos así como disminución de las fases IV y REM.

Por otro lado el efecto de las benzodiazepinas en general y del diazepam en particular sobre los fenómenos electrográficos del sueño, también tienen cierta similitud con lo encontrado con *Calea zacatechichi*. Hartmann y Cravens (1973), reportan que una dosis única de 30 mg de clorodiazepóxido aumenta el tiempo total de sueño y la latencia de la fase REM, así como la fase II de sueño. Las fases III y IV disminuyen y la fase REM casi desaparece, pero la latencia de sueño se acorta. En tratamientos prolongados, la latencia y tiempo total de sueño y los despertares se comportan de manera parecida al placebo, pero la disminución de las fases IV y REM continúa. Al suspender el tratamiento, la fase REM se normaliza de inmediato y la fase IV lo hace hasta pasadas dos semanas.

Hay pocos estudios de los efectos sobre el sueño tanto de marihuana y sus componentes como de diazepam en diferentes do

sis, y en ningún caso bajo las mismas condiciones experimentales. Así, no se puede hacer uso de estos datos como punto de comparación en el estudio de plantas cuyos efectos, si bien parecen similares a esos, no se sabe cuál es el perfil farmacológico ni sus efectos a diferentes dosis.

Los efectos subjetivos aparentemente contradicen los resultados electroencefalográficos, pues los sujetos reportaron un mayor número de sueños, tanto durante las pruebas de tiempo de reacción y siesta como en la noche subsiguiente a la prueba, habiéndose encontrado una disminución en la fase REM de sueño. En contraste, con el diazepam, la disminución de la fase REM fue más evidente y los reportes indican que la recuperación del contenido de los sueños es nula.

Sin embargo el hecho de que los reportes totales de ensueños experimentados bajo el efecto de los extractos de la planta sean en su mayoría cortos (de menos de cinco renglones) sugiere que éstos no hayan sido experimentados durante la fase REM sino en las fases superficiales del sueño, lo cual es congruente con el aumento electroencefalográfico de las fases I y II durante la siesta. Es probable que los episodios oníricos reportados por los sujetos hayan sido experimentados durante esta fase ya que durante la fase I se experimenta el estado de imaginación hipnagógica (Oswald, 1962). Es posible, en nuestro caso, que el contenido no sean sólo imágenes sino escenas más elaboradas y congruentes que los sujetos interpreten y reporten como ensueños. En un amplio y cuidadoso estudio sobre la relación de los movimientos oculares rápidos con el

contenido de la imaginación y las ensoñaciones, Roffwarg y col. (1962), encontraron que los movimientos oculares rápidos ocurren tanto en la fase I como en la fase paradójica del sueño (REM). Más aún, las narraciones de los sueños colectadas, se ajustan con la fase I apropiada y coincidentalmente con los períodos de quietud de los ojos y de movimientos oculares. En otras palabras, se puede predecir con cierta seguridad la presencia o ausencia de imágenes hipnagógicas de acuerdo a la presencia o ausencia de movimientos oculares rápidos. Encuentran también que los eventos oníricos reportados durante los despertares de la fase I son descritos en términos vívidos, secuenciales y continuos y coinciden con pautas concomitantes de actividad objetiva consistentes en cambios en la actividad muscular, epidérmica, cardiorespiratoria y movimientos oculares. Este trabajo refuerza la idea de que los reportes obtenidos durante los estudios con *Calea zacatechichi* pertenezcan a los episodios oníricos que tienen lugar durante la fase I. En vista de que la *Calea zacatechichi* produce un incremento de imágenes visuales durante la vigilia, como lo hacen los demás miembros del grupo, como la marihuana o la *Salvia divinorum*, refuerza la conclusión de que el mismo estado se prolongue durante las fases superficiales de sueño.

El hecho de encontrar somnolencia durante los registros conductuales y electroencefalográficos en los que ésta aparecía tanto conductual como electrográficamente, aunado al retardo significativo en el tiempo de reacción y al alargamiento en la estimación del intervalo de tiempo, nos hace suponer que

entre los componentes de la planta hay algún compuesto con potencia hipnótica que aunque ligera es detectable con los métodos empleados en este estudio.

Es interesante señalar que, a pesar de la somnolencia encontrada durante los registros en todos los gatos, sólo en un caso se encontró un período de sueño conductual muy breve, con la dosis diez veces más alta que la empleada en humanos del extracto metanólico. En ningún otro caso durante los registros conductuales o los electroencefalográficos realizados en gatos se encontraron evidencias de sueño en fases profundas o sueño REM. Estos datos concuerdan con los obtenidos en humanos, en los cuales se encontró un incremento en las fases ligeras de sueño (I y II) y sobre todo un aumento significativo en el despertar espontáneo que fue observado aunque no cuantificado también en los animales. Durante los registros electroencefalográficos de los gatos, no se encontró ningún período de sueño paradójico, mientras que durante el estudio de siete se encontró una disminución no significativa en ésta fase, por parte del extracto metanólico y del diazepam.

Por otro lado, es posible que la planta contenga uno o varios compuestos con efecto analéptico respiratorio, ya que en las determinaciones de frecuencia y amplitud respiratoria durante las pruebas con humanos, encontramos primero una tendencia y posteriormente un franco aumento en la frecuencia respiratoria, que si bien no se compara con estimulantes respiratorios del grupo de las metilxantinas (Goodman y Gilman, 1978), es estadísticamente significativo con respecto al control. In

cidentalmente, el  $\Delta^9$ -THC produce un incremento moderado de la frecuencia respiratoria (Fernández-Guardiola y col., 1976).

Si bien, a lo largo de este estudio hemos mencionado la posibilidad de que entre los componentes de la planta existan varios responsables de los efectos encontrados, es decir; que haya uno responsable de la somnolencia, otro para el efecto analéptico respiratorio y otro más que favorezca la recuperación de los episodios oníricos, además de los efectos digestivos, hepáticos, etc., es factible también que los efectos encontrados aquí sean ocasionados por un solo compuesto, que por su propiedad hipnótica, produzca somnolencia y como consecuencia de ésta se propicie el estado de imaginación hipnagógica por un tiempo largo, que a su vez permita la recuperación de la información y por último concomitante a este estado, la frecuencia respiratoria se vea aumentada como sucede en condiciones normales durante la imaginación hipnagógica y el sueño REM (Roffward y col., 1962). Para esclarecer todas estas posibilidades es necesario plantear estudios posteriores enfocados a cada uno de estos problemas o en el mejor de los casos plantear un modelo que permita conjuntar puntos clave (estratégicos) para diferenciar mejor el origen de cada uno de los efectos. Por lo pronto, podemos emplear el registro electroencefalográfico en gatos implantados para el seguimiento del efecto hipnótico hasta llegar al compuesto activo responsable de la somnolencia.

En conclusión, la *Calea zacatechichi*, comparte una serie de efectos farmacológicos con la marihuana lo que favorece su ubicación preliminar como cognodisléptico. Sin embargo, los e

fectos en la vigilia son mínimos y su acción más interesante es producir un estado de somnolencia en el que se experimentan imágenes hipnagógicas. Este efecto es, sin duda, la base neurobiológica de su uso etnobotánico como onirógeno.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adey, W.R., Bell, F.R. y Dennis, B.J. (1962). "Effects of LSD-25, psilocybin, and psilocin on temporal lobe EEG patterns and learned behavior in the cat." *Neurology* 12: 591-602.
- 2.- Aghajanian, G.K., Foote, W.E. y Sheard, M.H. (1968). "Lysergic acid diethylamide: sensitive neuronal units in the midbrain raphe." *Science* 161: 706-708.
- 3.- Aghajanian, G.K., Foote, W.E. y Sheard, M.H. (1970). "Action of psychogenic drugs on single midbrain raphe neurons." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 171 (2): 178-187.
- 4.- Aguirre Beltrán G. (1963). *Medicina y Magia. El Proceso de Aculturación en la Estructura Social*. México: Instituto Nacional Indigenista.
- 5.- Alcaraz, M., García-Castells, E. y Guzmán-Flores, C. (1977). "Efectos conductuales y electrográficos provocados por la inhalación aguda y crónica de tiner en el gato." En: *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales* (C.M. Contreras ed. ). Editorial Trillas, México, D.F. pp 88-103.
- 6.- Alcaráz, M., García-Castells, E. y Guzmán-Flores, C. (1978). "Behavioral and electroencephalographic effects of acute and chronic administration of paint thinner in cats." En: *Voluntary Inhalation of Industrial Solvents* (Sharp, C.W. y Carroll, L.T. eds.). V.S. Department of Health, Education and Welfare: National Institute on Drug Abuse. pp 286-299.
- 7.- Andy, O.J., Giurintano, L., Giurintano, S. y Simpson, P.B. (1977). "The amygdala in relation to aggressive behavior: feline experiments in amygdala and perifornical area of posterior septum." En: *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy* (Sweet, W.H., Obrador, S. y Martín-Rodríguez, J.G. eds.). University Park Press, Baltimore, London, Tokyo. pp 717-736.
- 8.- Aserinsky, E. y Kleitman, N. (1953). "Regularity occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep." *Science* 118: 273-274.
- 9.- Bohlmann, F., Fritz, U., King, R.M. y Robinson, H. (1981). "Fourteen heliangolides from *Calea* species." *Phytochemistry*, 20(4): 743-749.

- 10.- Bohlmann, F. y Zdero, C. (1977). "New germacranolides from *Calea zacatechichi*." *Phytochemistry* 16(7): 1065-1070.
- 11.- Bye, R.A. (1979). "Hallucinogenic plants of the Tarahumara." *Journal of Ethnopharmacology* 1: 23-48.
- 12.- Contreras, C.M., Dorantes, M.E., Mexicano, G. y Guzmán-Flores, C. (en prensa). "Lateralization of limbic 6/sec spike and wave complexes produced by hallucinogenic compounds in the cat." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- 13.- Contreras, C.M. y Fernández-Guardiola, A. (1976). "Valoración de la profundidad del sueño mediante una ecuación empírica." *Cuadernos Científicos CEMEF* 5: 41-52.
- 14.- Contreras, C.M., González-Estrada, M.T., Paz, C. y Fernández-Guardiola, A. (1978). "Electroencephalographic and behavioral aspects of chronic exposure with industrial solvents to cats." En: *Voluntary Inhalation of Industrial Solvents* (Sharp, C.W. y Carroll, L.T. eds). V.S. Department of Health, Education and Welfare: National Institute on Drug Abuse. pp 226-245.
- 15.- Contreras, C.M., González-Estrada, M.T., Paz, C. y Fernández-Guardiola (1977). "Aspectos electroencefalográficos y conductuales de la intoxicación crónica con disolventes industriales en gatos." En: *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales* (C.M. Contreras ed.). Editorial Trillas, México, D.F. pp 104-124.
- 16.- Contreras, C.M., González-Estrada, T., Zarabozo, D. y Fernández-Guardiola, A. (1979). "Petit mal and Grand mal seizures produced by toluene or benzene intoxication in the cat." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 46: 290-301.
- 17.- Contreras, C.M., Guzmán-Flores, C., Dorantes, M.E., Ervin, F.R. y Palmour, R. (en prensa). "Naloxone and phenciclidine: interacting effects on the limbic system and behavior." *Physiology and Behavior*.
- 18.- Chávez-Soto, M.A. (1977). "Investigación química-etnobotánica de *Calea zacatechichi*." *Tesis profesional*. Facultad de Química UNAM.
- 19.- De France, J.R. y Hutchinson, R.R. (1972). "Electrographic changes in the amygdala and hippocampus associated with biting attack." *Physiology and Behavior* 9: 83-88.
- 20.- Díaz, J.L. (1975). "Etnofarmacología de algunos psicotrópicos vegetales de México. En: *Etnofarmacología de Plantas Alucinógenas Latinoamericanas* (Díaz, J.L. ed.). Cuadernos Científicos CEMEF vol. 4. México: Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia. pp 135-201.
- 21.- Díaz, J.L. (1976 a). *Índice y sinonimia de las plantas medicinales de México. Monografías Científicas I*. Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales. México, D.F.

- 22.- Díaz, J.L. (1976 b). *Uso de las Plantas Medicinales de México. Monografías Científicas II*. Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales. México, D.F.
- 23.- Díaz, J.L. (1979). "Ethnopharmacology and taxonomy of mexican psycho-dysleptic plants." *Journal of Psychedelic Drugs* 11 (1-2): 71-101.
- 24.- Evans, W.O. (1961). "A new technique for the investigation of some analgesic drugs on a reflexive behavior in the rat." *Psychopharmacologia* 2: 318-325.
- 25.- Evans, F.J., Cook, M.R., Cohen, H.D., Orne, E.C. y Orne, M.T. (1977). "Appetitive and replacement naps: EEG and behavior." *Science* 197: 687-689.
- 26.- Fernández-Guardiola, A., Ayala, F. y Kornhauser, S. (1968). "EEG, heart rate and reaction time in humans: effect of variable vs. fixed interval repetitive stimuli." *Physiology and Behavior* 3: 231-240.
- 27.- Fernández-Guardiola, A., Contreras, C.M., Solis, H., Condes, M. y González, T. (1974). "Estudio poligráfico del sueño en el hombre bajo intoxicación aguda y crónica con marihuana." *Cuadernos Científicos CEMEF* 1: 49-63.
- 28.- Fernández-Guardiola, A., Fanjul-Moles, M.L., Ayala, F. y Salgado, A. (1971). "The relation of EEG changes to reaction time and heart rate during vigilance task." *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos* 27: 101-108.
- 29.- Fernández-Guardiola, A., Salgado, A., Contreras, C.M., Condes, M., González-Estrada, T., Solis, H., Calvo, J.M. y Ayala, F. (1976). "Multiunity activity and polygraphic recordings of the pharmacological effects of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol." En: *The Pharmacology of Marihuana* (Braude, M.C. y Szara, S. eds.). Raven Press, New York.
- 30.- Fischer, R. (1969). "The perception-hallucination continuum." *Diseases of the Nervous System* 30(3): 161-171.
- 31.- Giral, F. y Ladabaum, S. (1959). "Principio amargo del zacatechichi." *Ciencia*, 19: 243.
- 32.- Goodman, L.S. y Gilman, A. (1978). *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Quinta edición. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México, D.F.
- 33.- Hartmann, E. y Cravens, J. (1973). "The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep: VI. The effects of chlor diazepoxide." *Psychopharmacologia (Berl.)*, 33: 233-245.
- 34.- Herz, W. y Kumar, N. (1980). "Sesquiterpene lactones of *Calea zacatechichi* and *Calea urticifolia*." *Phytochemistry*, 19(4): 593-598.

- 35.- Jacobs, B.L., Trulson, M.E. y Stern, W.C. (1976). "An animal behavior model for studying the actions of LSD and related hallucinogens." *Science*, 194: 741-743.
- 36.- Knab, T. (en prensa). "Lesser known mexican psychopharmacogenes." *Ethnopharmacology*.
- 37.- López-Austin, A. (1980). *Cuerpo humano e ideología. Las concepciones de los antiguos nahuas. Vol. I.* UNAM, México.
- 38.- Lorenz, K. y Leyhausen, P. (1968). *Biología del Comportamiento.* Editorial Siglo XXI, México, D.F.
- 39.- Mac Dougall, T. (1968). "A composite with psychic properties?" *Garden Journal*, 18: 105.
- 40.- Maron, L., Rechtschaffen, A. y Wolpert, E.A. (1964). "Sleep cycle during napping." *Archives of General Psychiatry*, 11: 503-508.
- 41.- Martínez Maximino. (1939). *Plantas Medicinales de México.* Editorial Botás, México, D.F. pp 323-324.
- 42.- Nichols, D.E. (1976). "Structural correlation between apomorphine and LSD: involvement of dopamine as well as serotonin in the actions of hallucinogens." *Journal of Theoretical Biology*, 59: 167-177.
- 43.- Oswald, I. (1962). *Sleeping and Waking: Physiology and Psychology.* Elsevier, Amsterdam. pp 96.
- 44.- Quijano, L., Calderón, J.S. y Ríos, T. (1977). "Los componentes de la *Calea zacatechichi* estructura de los caleocromenos A y B." *Revista Latinoamericana de Química*, 8: 90-93.
- 45.- Quijano, L.A., Romo de Vivar, A. y Ríos, T. (1978). "Los componentes de la *Calea zacatechichi* estructura de las caleinas A y B." *Revista Latinoamericana de Química*, 9: 86-89.
- 46.- Ramos Domínguez, A.L. (1979). "Componentes de *Calea zacatechichi*, Schl." *Tesis Profesional.* Orizaba, Veracruz.
- 47.- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.* Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- 48.- Roffwarg, H.P., Dement, W.C., Muzio, J.N. y Fisher, C. (1962). "Dream imagery: relationship to rapid eye movements of sleep." *Archives of General Psychiatry*, 7: 27-50.
- 49.- Romo de Vivar, A., Guerrero, C., Díaz, E., Bratoeff, E. y Jiménez, L. (1976). "The germacranolides of *Viguiera buddleiaiformis*. Structures of budlein A and B." *Phytochemistry*, 15: 525-527.

- 50.- Romo de Vivar, A., Guerrero, C., Díaz, E. y Ortega, A. (1970). "Structure and stereochemistry of Zexbrevin. A 3(2H) furanone germanolide." *Tetrahedron*, 26: 1657-1664.
- 51.- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F. y Pribram, K.H. (1954). "Influence of amygdectomy on social behavior in monkeys." *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 47: 173-178.
- 52.- Salas, M., Cervantes, M. y Guzmán-Flores, C. (1966). "Mechanism of action of quipazine maleate on the central nervous system." *Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos, México*, 24: 191-205
- 53.- Salas, M., Cervantes, M. y Guzmán-Flores, C. (1968). "The action of quipazine maleate on afferent and association systems on the brain." *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos, México*, 25: 119-128.
- 54.- Sandoval, M. (1882). "Ligero estudio sobre el Simonillo." *El Estudio*, 4: 31-36.
- 55.- Shultes, R.E. y Hofmann, A. (1973). *The botany and chemistry of hallucinogens*. Springfield, Illinois: Charles Thomas, USA.
- 56.- Snider, R.S. y Niemer, W.T. (1961). *A stereotaxic atlas of the cat brain*. University of Chicago Press. Chicago, Illinois, USA.
- 57.- Sokal, R.R. y Rohlf, F.J. (1969). *Biometry*. W.H. Freeman and Co., USA.
- 58.- Tassinari, C.A., Ambrosetto, G., Peraita-Adrados, M.R. y Gastaut, H. (1976). "The neuropsychiatry syndrome of  $\Delta^9$ -THC and cannabis intoxication in naive subjects." En: *Pharmacology of Marijuana* (Braude, M.C. y Szara, S. eds.). Raven Press, New York, USA. pp 357-375.
- 59.- Walter, W.G. (1950). "Epilepsy." En: *Electroencephalography* (Hill, J.D.N. y Parr, G. eds.). 1a Ed. The Macmillan Co. New York, USA.
- 60.- Welkowitz, J., Ewen, R.B. y Cohen, J. (1976). *Introductory statistics for the behavioral sciences*. 2a Ed. Academic Press, Inc., USA.
- 61.- Winters, W.D., Ferrar-Allado, T., Guzmán-Flores, C. y Alcaráz, M. (1972). "The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia." *Neuropharmacology*, 12: 407-416.
- 62.- Wood, C.D. (1958). "Behavioral changes following discrete lesions of temporal lobe structures." *Neurology*, 8: 215-220.
- 63.- Woolley, D.W. y Shaw, E.N. (1954). "A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders." *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 40: 228-231.

APENDICE

CUESTIONARIOS EMPLEADOS PARA LA EVALUACION DE  
LOS EFECTOS SUBJETIVOS DE LA CALEA ZACATECHICHI

CUESTIONARIO 1

NOMBRE \_\_\_\_\_ MUESTRA \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_ HORA \_\_\_\_\_

- 1.- ¿Cuánto tiempo crees que duró la prueba? \_\_\_\_\_
- 2.- ¿Cuánto tiempo crees que había entre estímulos? \_\_\_\_\_
- 3.- ¿Utilizaste algún método para contar? \_\_\_\_\_  
¿Cuál? \_\_\_\_\_
- 4.- ¿Te dormiste? \_\_\_\_\_ ¿Cuántas veces? \_\_\_\_\_
- 5.- ¿Tuviste mareo? \_\_\_\_\_
- 6.- ¿Tuviste sensación de flotar? \_\_\_\_\_
- 7.- ¿Te sentiste aburrido? \_\_\_\_\_
- 8.- ¿Sentiste desesperación? \_\_\_\_\_ ¿Por qué? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 9.- ¿Sentiste ganas de orinar? \_\_\_\_\_
- 10.- ¿Sentiste algún efecto especial? \_\_\_\_\_

CUESTIONARIO 2

NOMBRE \_\_\_\_\_ MUESTRA \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_ HORA \_\_\_\_\_

- 1.- ¿Cuánto tiempo duermes habitualmente? \_\_\_\_\_
- 2.- ¿Cuánto tiempo dormiste anoche? \_\_\_\_\_
- 3.- ¿A qué hora te acuestas regularmente? \_\_\_\_\_
- 4.- ¿A qué hora te acostaste anoche? \_\_\_\_\_
- 5.- ¿Te sientes cansado (a)? \_\_\_\_\_
- 6.- ¿Te sientes irritable? \_\_\_\_\_
- 7.- ¿Cuánto tiempo tardas en quedar dormido? \_\_\_\_\_
- 8.- ¿Cuánto tiempo tardaste anoche? \_\_\_\_\_
- 9.- ¿A qué hora te levantas regularmente? \_\_\_\_\_
- 10.- ¿A qué hora te levantaste hoy? \_\_\_\_\_
- 11.- ¿Te sentiste tembloroso (a) durante la noche? \_\_\_\_\_
- 12.- ¿Te sientes distraído (a)? \_\_\_\_\_
- 13.- ¿Sientes los músculos flojos? \_\_\_\_\_
- 14.- ¿Sueñas habitualmente? \_\_\_\_\_
- 15.- ¿Soñaste anoche? \_\_\_\_\_
- 16.- En caso afirmativo, ¿recuerdas algún sueño en especial? \_\_\_\_\_
- 17.- ¿Quisieras relatarlo? (Contesta atrás)
- 18.- ¿Despertaste durante la noche? \_\_\_\_\_
- 19.- En caso afirmativo, ¿por alguna razón aparente? \_\_\_\_\_
- 20.- ¿Antes de dormir hubo imaginación? \_\_\_\_\_
- 21.- En caso afirmativo, ¿quieres relatarla? (Contesta atrás)
- 22.- ¿Alguna experiencia en especial? \_\_\_\_\_
- 23.- ¿Quieres relatarla? (Contesta atrás o usa hojas anexas)