

03086

1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES
Unidad Académica de los Ciclos Profesional y de Posgrado
Instituto de Investigaciones Biomédicas

29



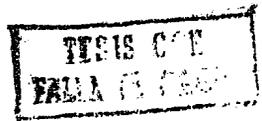
**ESTUDIOS EXPERIMENTALES
SOBRE LAS ALUCINACIONES**

T E S I S
Que para optar por el Título de
DOCTOR EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

present a

CARLOS MANUEL CONTRERAS PEREZ

México, D. F.



1987



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.

PROLOGO

Los trabajos que se relatan a continuación fueron realizados por el autor en diferentes sitios en que se lleva a cabo Investigación Científica. Se iniciaron en 1974 en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Augusto Fernández Guardiola. Continuaron en la Unidad de Investigaciones Cerebrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía bajo la misma dirección. Más adelante algunos de los estudios toxicológicos sobre disolventes industriales fueron llevados a cabo en el Department of Psychology de la Universidad de Wisconsin, con la colaboración del Dr. Robert Bowman. Finalmente, ya como investigador independiente, pero con la asesoría y consejo de los Dres. Frank Ervin y Carlos Guzmán Flores se hicieron los estudios fechados entre 1980 y 1984, nuevamente en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. El origen se basó en diversos estudios sobre los efectos y mecanismo de acción parcial de los disolventes industriales. Mas adelante se se amplió el estudio a otros compuestos alucinógenos de tipo sintético. La mayor parte de los trabajos se apoyan en el hallazgo de un patrón electrográfico, consistente en una actividad onda espiga, no convulsivante que aparece en el registro del haz del cíngulo del gato intoxicado con una cierta variedad de compuestos alucinógenos. Este patrón electrográfico se empleó como variable que permitió determinar otras características del proceso alucinatorio producido experimentalmente.

Las páginas que siguen se organizan a la manera de una monografía en que se relatan los trabajos del autor y son contrastados con otros reportes de la literatura. En el texto se encuentran incorporadas una serie de notas referidas al final de la revisión. El objetivo de esas notas es el de aclarar algunos conceptos que por su relevancia especial se reseñan por separado.

INDICE

Prólogo	i
Índice	ii
RESUMEN	iii
INTRODUCCION	1
LAS ALUCINACIONES	4
MODELOS EN ANIMALES DE LABORATORIO	5
Conducta alucinóide	7
ESTRUCTURAS CEREBRALES RELACIONADAS CON LAS ALUCINACIONES ...	10
Las estructuras límbicas	10
Estructura del cíngulo	13
REGISTROS ELECTRICOS Y ALUCINACIONES	14
ACTIVIDAD ONDA ESPIGA Y CONDUCTA ALUCINOIDE	19
FENOMENOS PAROXISTICOS Y CONDUCTA ALUCINOIDE	21
MODELOS DE EPILEPSIA Y ALUCINOGENOS	23
Alucinógenos vs. fenómenos convulsivos	25
Fenómenos convulsivantes vs. alucinógenos	27
DOMINANANCIA HEMISFERICA CEREBRAL Y ALUCINOGENOS	30
EL CONCEPTO DE DOMINANANCIA HEMISFERICA CEREBRAL	35
LA PREDOMINANANCIA HEMISFERICA CEREBRAL FUNCIONAL	36
LATERALIZACION CEREBRAL DE LA ACCION DE ALUCINOGENOS	39
POSIBLES INTERACCIONES CON ALGUNOS NEUROTRANSMISORES	43
Alucinógenos y dopamina	43
Alucinógenos y serotonina	44
Alucinógenos y acetilcolina	45
Alucinógenos y opióides endógenos	51
COHENTARIO FINAL	55
CONCLUSIONES	62
BIBLIOGRAFIA	63
NOTAS	73

RESUMEN

El objetivo de esta tesis es revisar algunos de los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de las alucinaciones. Se han empleado diversos fármacos que tienen potencia alucinógena en el hombre como instrumentos para conocer los procesos involucrados en la producción de alucinaciones.

Los sujetos experimentales utilizados fueron el gato y la rata. En los gatos se colocaron electrodos de registro sobre la corteza cerebral y en algunas estructuras del sistema límbico. La rata fué empleada para estudios de toxicología y de interacción farmacológica.

Los compuestos alucinógenos estudiados fueron el tolueno; la fenciclidina o polvo de ángel; su derivado, la ketamina; la quipazina y el SKF 10 047. Se encontró que todos ellos tienen la capacidad de producir una actividad paroxística no convulsivante en el registro del haz del cíngulo. La morfología de esta actividad corresponde con la onda espiga que suele aparecer en diversos modelos de epilepsia experimental y en las crisis parciales del epiléptico. De la comparación con modelos de epilepsia y ante la observación de los efectos conductuales de los alucinógenos se concluye que a pesar de la semejanza electrográfica se trata de fenómenos distintos. Precisamente esta actividad onda espiga se usó para realizar otros estudios del mecanismo de acción de alucinógenos. En estos trabajos se concluyó que en el fenómeno alucinatorio producido experimentalmente participan fenómenos de predominancia hemisférica cerebral en los que la actividad onda espiga tiende a aparecer de manera mas abundante en el registro del lado izquierdo del cerebro. Finalmente se destaca la participación conjunta de diversos neurotransmisores. La interacción de los alucinógenos con la dopamina parece ser de tipo agonista; con la serotonina se establece una interacción agonista transitoria y finalmente se relatan una serie de experimentos en los que se destaca una interacción de estos compuestos con la acetilcolina de tipo parcial agonista.

INTRODUCCION

El estudio de los Psicofármacos tiene dos aspectos, el uso libre y a menudo inmoderado y en segundo lugar se tiene el terapéutico que desafortunadamente en ocasiones ha dado lugar al hallazgo accidental de sustancias psicotrópicas, cuando se estaba tratando de producir fármacos con propiedades muy diferentes. Un ejemplo es la síntesis accidental del LSD-25. Recientemente se ha dado el abuso de sustancias que fueron sintetizadas como anestésicos pero que son a la vez, potentes alucinógenos, tal es el caso de la fenciclidina y de su derivado, la ketamina. Probablemente un caso dramático, esté dado por los disolventes industriales, entre los que se encuentran compuestos alucinógenos.

A la fecha se desconocen muchos de los elementos fisiopatológicos involucrados en la producción de alucinaciones. Es posible que el estudio del mecanismo de acción de los alucinógenos logre ilustrar aun que en forma parcial y en ocasiones de manera controvertible algunos de los procesos involucrados en la fisiopatología de las alucinaciones. Luego entonces, los alucinógenos pueden ser una herramienta de utilidad en el discernimiento de los procesos involucrados en la producción de alucinaciones, lo que constituye el objetivo central de esta revisión.

Para poder estudiar las alucinaciones en el laboratorio se requiere del empleo de sustancias para las que se haya demostrado que tienen esta potencia. Sin embargo no es muy factible el lograr el acceso a estas sustancias. Las primeras sustancias que fueron estudiadas para el desarrollo de los trabajos que siguen fueron los inhalantes industriales, los que por cierto no gozan de la popularidad de ser alucinógenos. Pero en el gato producen como se verá mas adelante una serie de cambios de la conducta que están ligados a la producción de patrones específicos de actividad EEG en algunas partes del sistema nervioso. Las mismas pautas conductuales y electrográficas aparecen con otros compuestos. De entre ellos destaca el maleato de quipazina. Una sustancia de relativamente reciente síntesis y que aun se encuentra en estudio, intentando demostrar acciones terapéuticas. Sin embargo está incluida en estos trabajos por que en el gato produce bajo ciertas condiciones de administración una intensa reacción de furia que no tiene mas correlato que la inyección en sí del fármaco. Es posible que la potencia alucinógena de la quipazina sea privativa de esta especie. Finalmente, las otras tres sustancias que se estudian y comparan son probados alucinógenos en el hombre. La fenciclidina (PCP o polvo de ángel), es una sustancia de la que se abusa por su potencia como alucinógeno y constituye un verdadero problema de sanidad en otros países. Su análogo la ketamina se emplea como anestésico, pero en la misma

prescripción del medicamento se previene sobre los efectos colaterales. Finalmente el SKF 10048 es un compuesto sintético que afecta al receptor sigma opiáceo, pero que tiene la propiedad de ser un potente alucinógeno. Los compuestos aludidos son estudiados con el objetivo de determinar la existencia de alguna actividad eléctrica cerebral que sea privativa de estos compuestos. Una vez identificada esa señal se plantea el uso de la misma para determinar otras propiedades del fenómeno.

LAS ALUCINACIONES

En la clinica, las alucinaciones "1" se manifiestan al sujeto que las experimenta, mediante un proceso perceptivo anormal y el médico conoce de su existencia con seguridad por el reporte verbal del paciente. En los animales de laboratorio el fenómeno no se reconoce por simple analogia de lo que acontece en el humano. Por lo menos se requiere de dos elementos metodológicos que hacen posible crear una situación experimental en la que es reconocible el estado alucinatorio. El primero es el estudio de un patrón conductual caracterizado por la orientación de movimientos dirigidos hacia supuestos objetos que no son detectados por el observador. El segundo aspecto se refiere al empleo de fármacos con probada acción alucinógena en el humano. Conviene utilizar ambos elementos en forma combinada. De manera semejante, es conveniente reproducir vías de administración y emplear dosis proporcionales al humano, por ejemplo en unidades por kilogramo de peso. A pesar de que existen diferencias de sensibilidad entre especies, el partir de dosis y vias de administración próximas a las del humano, hace mas factible la exploración de relaciones dosis-efecto de los psicofármacos alucinógenos, particularmente cuando estos compuestos son administrados a animales de laboratorio. En tal caso la presencia de alucinaciones es solamente inferida y el investigador se concreta a tratar de describir

en un animal de laboratorio los efectos de un compuesto con potencia alucinógena en el humano en dos aspectos: el primero consiste en la descripción de los cambios conductuales y el segundo, en tratar de relacionar* estos cambios conductuales con los indicadores electrofisiológicos de las modificaciones del funcionamiento del sistema nervioso.

MODELOS EN ANIMALES DE LABORATORIO.

Cuando se trata de fármacos que afectan el funcionamiento del sistema nervioso, el aspecto de la dosis que se emplea resulta particularmente crítico, por cuanto de ella depende la producción de manifestaciones conductuales diferentes. Winters y cols. (1972) han señalado que los compuestos del tipo de los alucinógenos, a dosis relativamente pequeñas, producen inquietud y ataxia. Con dosis superiores los sujetos pasan al estado de alucinaciones y así sucesivamente, dosis aún mayores no prolongan el estado de alucinaciones. En cambio se produce catatonía, crisis convulsivas y aún la muerte del individuo. Estos autores catalogan a los alucinógenos como compuestos estimulantes del sistema nervioso. Esta clasificación se basa en que la administración de estos compuestos produce una secuencia de efectos que reflejan un estado progresivamente mayor de activación del sistema nervioso. En cambio los compuestos

catalogados como depresores del sistema nervioso, tienen en común con los estimulantes el producir inquietud y ataxia. Las dosis relativamente más elevadas producen somnolencia que progresa a la anestesia, con dosis aún mayores se llega a la muerte; de manera que la observación de los estados conductuales previos a la muerte puede ser útil para establecer la clasificación de algunas sustancias psicotrópicas como depresoras o estimulantes del sistema nervioso, según lo han planteado los autores antes referidos.

Sin embargo y de acuerdo a nuestra experiencia, no es necesario llegar a administrar dosis apenas inferiores a la letal para producir cambios conductuales reproducibles, como es el caso de la inducción de estados alucinatorios o bien de su equivalencia en el animal de laboratorio.

Es conveniente mencionar que existen otras clasificaciones de psicofármacos, por ejemplo, Julien (1981, p. 139), cataloga a los psicodélicos de acuerdo con la semejanza de la estructura química de la sustancia en cuestión con algún neurotransmisor específico. Así, se encuentran en esa clasificación a los psicodélicos colinérgicos (atropina y escopolamina); a los noradrenérgicos (mescalina); los serotoninérgicos (LSD, bufotenina, psilocibina y otros) y los anestésicos psicodélicos (como la fenciclidina y la ketamina). Esta clasificación se basa en la suposición teórica

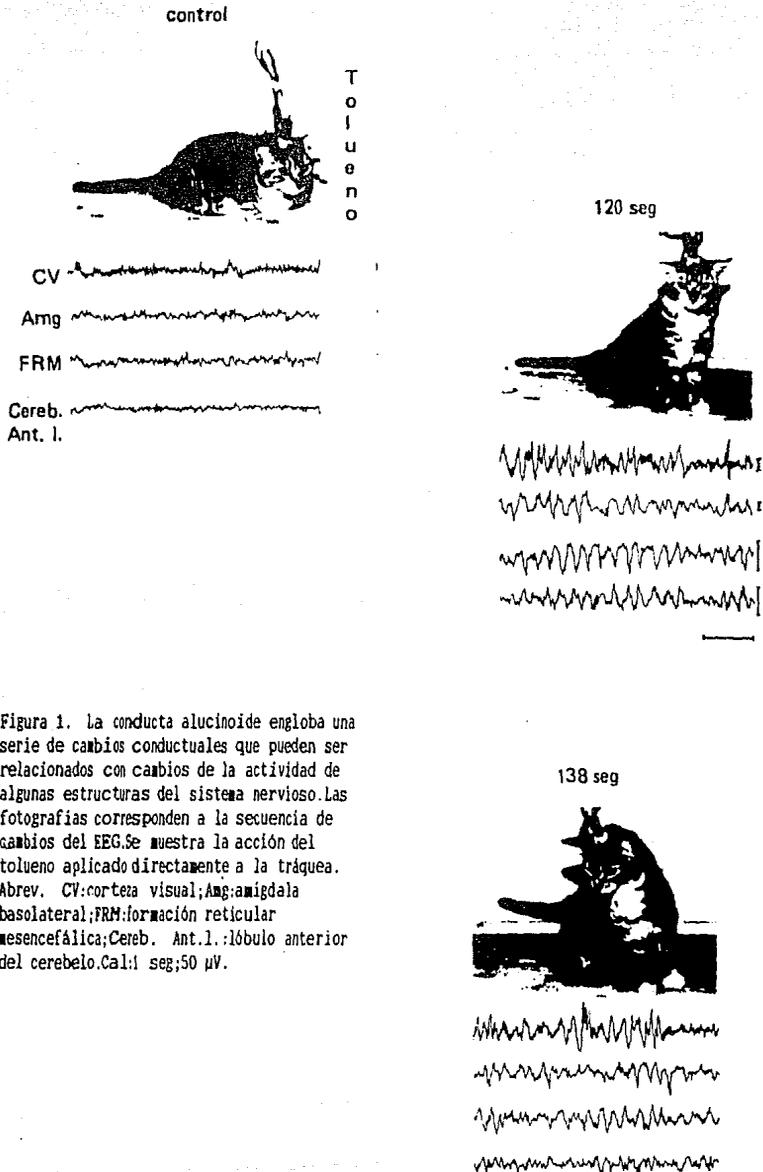
sumamente debatida de que diversos estados conductuales corresponden a la acción específica de un neurotransmisor. Como quiera que sea las clasificaciones sólo son útiles como punto de partida, ya que "ninguna droga produce un solo efecto" (Gilman y cols., 1982); por el contrario, un sólo fármaco afecta diversos sistemas anatomofuncionales relacionados y, en ocasiones incluso algunos no directamente relacionados. De manera que la identificación de un receptor farmacológico involucrado en el mecanismo de acción de un fármaco, si bien demuestra la participación de ese receptor, no excluye a otros.

Conducta alucinoide

En los animales de laboratorio es más conveniente utilizar el término de "conducta alucinoide" para referirse a los cambios conductuales que produce la administración de alucinógenos. En el gato la conducta alucinoide involucra tres niveles: vegetativos, motores y de orientación.

a. Cambios vegetativos. Dilatación de la pupila que no es reactiva a la luz; salivación moderada de aspecto viscoso y piloerección.

b. Cambios motores. Los gatos inyectados con alucinógenos presentan un movimiento de la cabeza en forma



semejante a un péndulo. El movimiento es de corta amplitud. Dosis relativamente mas elevadas producen la aparición de posturas forzadas y ausencia de respuestas a la estimulación dolorosa que caracterizan la acción de los anestésicos disociativos como la ketamina Winters y cols. (1972) Guzmán-Flores y cols., (1969).

c. Cambios en la orientación. Se trata de un componente motor que contiene un elemento propositivo. Los animales muestran un movimiento continuo de los ojos, de la cabeza, de las extremidades o aún de todo el cuerpo dirigido hacia objetos que no son detectados por el observador. Además desaparecen las respuestas a la estimulación medioambiental Guzmán-Flores y cols., (1969). Contreras y cols. (1981, 1984a, 1986a), entre otros.

Otros autores (Jacobs y cols., 1977) han observado que la inyección de LSD en el gato produce un patrón estereotipado y repetitivo de suspensión de los movimientos que habían iniciado en las extremidades superiores. El "golpeteo" sigue una relación dosis respuesta, en que a mayor dosis del alucinógeno, es mayor el número de golpeteos. Este patrón conductual, no ha sido explorado en nuestros experimentos. En cambio, hemos intentado establecer alguna correlación entre la conducta alucinóide, como se definió anteriormente, con las posibles modificaciones de la actividad eléctrica de

algunos núcleos y haces de fibras del sistema nervioso del gato⁽²⁾. (Fig. 1).

ESTRUCTURAS CEREBRALES RELACIONADAS CON LAS ALUCINACIONES.

Diversos autores han demostrado que la estimulación del cerebro humano produce cambios de la percepción sensorial. Penfield (1954) estimuló eléctricamente algunas porciones del lóbulo temporal de pacientes epilépticos con lo que produjo cambios sensoperceptuales. Guzmán-Flores y cols., (1968) encontraron resultados semejantes por estimulación de la profundidad del lóbulo temporal, en las regiones amigdalina y periamigdalina y Fernández-Guardiola (1976), reportó haber inducido reminiscencias con contenido emocional por la estimulación de las mismas regiones que el autor precedente. Mark (1970), publicó abundantes evidencias de la participación de las áreas límbicas en la agresión y en la percepción. La conclusión a que llegan diversos autores ilustra la participación de las estructuras del lóbulo temporal y del sistema límbico en las alucinaciones.

Las estructuras límbicas.

Livingston y Escobar⁽³⁾, renovaron el concepto clásico del sistema límbico al señalar la participación de las estructuras mediales y basolaterales del cerebro humano

en la integración de proceso emocional y perceptual. Las regiones limbicas mediales están constituidas por el cíngulo y los núcleos septales. Entre las estructuras basolaterales se encuentran los núcleos de la amígdala del lóbulo temporal y el hipocampo. Para estos autores las alteraciones de las regiones limbicas basolaterales se relacionan con trastornos asociados a la epilepsia; mientras que las regiones mediales están más involucradas con la integración de la percepción sensorial, entonces, la alteración de esta área, se relaciona con algunos cambios sensoperceptuales como son las alucinaciones. La amígdala temporal en su división más simple, está formada por los núcleos corticomediales y por los basolaterales (Johnston,1923). Una parte de las eferencias amigdalinas, se dirige hacia los núcleos septales (DeOlmos,1972) y al cíngulo (Baleyrier,1980). Tanto el haz como la circunvolución del cíngulo constituyen sistemas de convergencia sensorial, lo que se relaciona con el hallazgo de que la estimulación eléctrica de esta estructura, provocará en un sujeto humano alucinaciones gustativas y olfativas (Escobedo y cols., 1973).Esta observación fue realizada por el grupo de la Unidad de Investigaciones Cerebrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, en un paciente de sexo masculino, de 19 años de edad con el diagnóstico de epilepsia generalizada.Otros diagnósticos fueron el de demencia y trastornos conductuales.Tanto las crisis convulsivas como

las alteraciones de conducta eran refractarios al tratamiento farmacológico, consistente principalmente en carbamazepina e hidantoína. Las alteraciones de conducta llevaron a la conclusión de ejercer una cingulectomía. Previa autorización de los familiares en una primer etapa quirúrgica se le colocó un electrodo flexible, multipolar; la distancia entre los polos, de estimulación y registro, fue de 5 mm dispuestos longitudinalmente. De esta manera los puntos de contacto de los polos del electrodo fueron la corteza frontal, corona radiada y el polo más distal quedó colocado en el haz del cíngulo. El electrodo estaba previamente soldado a un conector "amphenol", el que fué fijado al hueso del cráneo y piel mediante puntos quirúrgicos. Para el control del sitio de colocación del electrodo se utilizó monitoréo radiológico. La estimulación fué con pulsos cuadrados de 1 msec de duración, frecuencias de 100 c/s e intensidad variable. Simultáneamente a la estimulación eléctrica se obtuvo registro EEG de superficie y las observaciones conductuales fueron realizadas por dos investigadores. Cuando la estimulación eléctrica provocó espigas, poliespigas y complejos onda espiga, en el registro de las áreas vecinas al haz del cíngulo, fue habitual el reporte por parte del paciente, dado que la estimulación solo se hacía con la medicación anticonvulsivante, de percepciones olfatorias y visuales. En ocasiones hubo movimientos de degustación a lo que seguía el comentario ... "había un mango" ... "me gusta"

señalar un rincón en el techo ..."estaba ahí...", en otra ocasión el reporte versó sobre ..."un chocolate..."

Estructura del cíngulo.

El haz del cíngulo está constituido por un complejo sistema de fibras en las que confluye información sensorial, motora y de las porciones límbicas ubicadas por debajo del cuerpo calloso. De entre las aferencias más estudiadas, se encuentran las que provienen de los núcleos amigdalinos (Pandya y cols., 1973), mientras que sus proyecciones más conocidas se dirigen hacia diversas regiones de la corteza cerebral, particularmente hacia las áreas corticales de asociación. La circunvolución del cíngulo rodea al haz del mismo nombre y en esta porción cortical Baleyrier y cols. (1980), establecieron una división basada en la morfología celular dominante y en las conexiones anatómicas. La división del cíngulo anterior (área 24) está formada por corteza agranular, mientras que en el cíngulo posterior (área 23) las capas granulares son evidentes. Estas dos porciones están interconectadas y ambas envían fibras hacia las áreas corticales frontolateral y parietal posterior, así como a los núcleos talámicos anteromedial, anteroventral y laterodorsal.

Ahora bien, la corteza del cíngulo posterior se conecta con las áreas corticales orbitofrontal, temporales media y

lateral, así como con la región del pulvinar. Debido a estas conexiones se le considera un sistema polisensorial de convergencia. Mientras tanto, la parte anterior del cíngulo, se conecta con el núcleo accumbens, núcleo septal, complejo amigdalino, putámen y con los núcleos talámicos ventral anterior, mediodorsal, central superior, lateralis, centrolateral y paracentral. Es decir, estructuras relacionadas con la conducta emocional.

En cuanto toca a las proyecciones corticales hacia el cíngulo, Jones y cols. (1970) han encontrado que las áreas corticales somáticas y visuales, convergen en el sulcus temporal superior de donde emergen fibras hacia la circunvolución del cíngulo.

REGISTROS ELECTRICOS Y ALUCINOGENOS.

Desde hace tiempo Schwartz y cols. (1956) y mas adelante Adey y cols. (1962,1965) demostraron que la administración de LSD o de mezcalina, producen en el registro de la corteza cerebral del gato, ondas lentas entremezcladas con espigas y con trenes de onda espiga sin el correlato conductual convulsivo. En cambio, los animales mantienen una actitud de aparente atención. Otros autores (Rougeul,1966) encontraron que la inyección de psilocibina produce trenes de 4 a 12 c/s, de alto voltaje en el registro de la corteza

cerebral del gato. Simultáneamente los animales muestran conducta reactiva hacia objetos inexistentes. En la misma especie animal, Brawley y cols. (1972) demostraron que la inyección de LSD produce ritmos de 1 a 5 c/s en el registro del tálamo que no aparecen en la preparación encéfalo aislado.

Winters y cols. (1972) estudiaron una larga lista de alucinógenos en el gato. Encontraron que tienen en común la capacidad de producir una disociación entre la actividad multineuronal de la amígdala del lóbulo temporal con la de la formación reticular. Estos cambios multineuronales se acompañan de la aparición de un ritmo hipersincrónico en la corteza cerebral.

Contreras y cols. (1977,1978) encontraron que la inhalación de disolventes industriales produce en el gato una secuencia de eventos electroconductuales. En cuanto los vapores del tiner alcanzan la traquea de los animales "4", aparece una reacción de orientación en la que los gatos viran continuamente la cabeza y dirigen los ojos hacia diversos puntos de la caja de registro. En forma simultánea, la actividad de fondo del registro de la amígdala basolateral, es sustituida por un ritmo rápido, sinusoidal de baja amplitud. Mientras tanto es evidente una actividad de husméo, por lo que la actividad amigdalina antes descrita se

consideró, como una respuesta olfatoria. Después de alrededor de un minuto de inhalación de tiner, el registro de la corteza del cerebelo se lentifica, mientras que en los registros de la amígdala basolateral, formación reticular mesencefálica y corteza frontal, muestran ondas lentas entremezcladas con espigas, poliespigas y ocasionalmente trenes de actividad onda-espiga. Estos cambios eléctricos paroxísticos son coincidentes con la presencia de conducta alucinoide (Contreras y cols. 1977).

El tiner es una mezcla de numerosos compuestos. Uno de ellos, el benceno, es un potente convulsivante, las crisis convulsivas tónico-clónicas que produce la inhalación de benceno, en el gato, son precedidas por crisis focales amigdalinas que se propagan rápidamente (Guzmán-Flores y cols., 1975; Contreras y cols., 1977, 1978). Antes de la aparición de las crisis convulsivas, aparece un corto período de conducta alucinoide, el cual invariablemente se correlaciona con la aparición de un patrón de actividad onda-espiga que se detecta con claridad en el registro del haz del cíngulo. El tolueno es otro disolvente industrial. A una dosis de 102 mg de tolueno por litro de aire inhalado durante tres minutos (una tasa de 34.0 mg/lt-min) se produce, en el gato, conducta alucinoide y actividad onda espiga en el haz del cíngulo. Cuando se suspende la inhalación, al tercer minuto, la actividad onda espiga y la conducta alucinoide

durán alrededor de cuatro minutos y los gatos están recuperados eléctrica y conductualmente en cinco minutos más. A medida que se aumenta el tiempo de inhalación de tolueno, la actividad onda espigaa y la conducta alucinoide se hacen continuas. Después de aproximadamente seis minutos de inhalación del disolvente, desaparece la onda-espiga y es sustituida por un trazo lento de baja amplitud. Los gatos yacen postrados y desaparece la respuesta a la estimulación dolorosa profunda. Con estas concentraciones, no se observan fenómenos convulsivos. Los animales se recuperan por completo en el caso de mayor intoxicación explorada en un plazo no mayor de treinta minutos (Contreras y cols.,1977,1978,1979).

Los mismos autores (Contreras y cols.,1984a,1984b) demostraron que otros compuestos alucinógenos «*e*» con estructura química distinta a la de los disolventes industriales, tienen en común la capacidad de producir actividad onda espiga en el haz del cíngulo coincidente con conducta alucinoide en el gato. Los alucinógenos mencionados son la fenciclidina (450 mcg/kg i.m.:PCP), la quipazina (5 mg/kg i.p.), la Ketamina (6 mg/kg i.m.) y el SKF 10047 (1 mg/kg i.m.). La actividad onda espiga que producen estos fármacos, se caracteriza por que aparecen tres complejos por segundo, la frecuencia de los componentes tiene un rango de 5 a 8 c/s, lo mas común es 6 c/s. La amplitud media de la

espiga es de 41.4 μV y la onda de 123.2 μV (fig. 2).

Adicionalmente, se ha explorado la acción de estos alucinógenos sobre otras estructuras límbicas. Contreras y

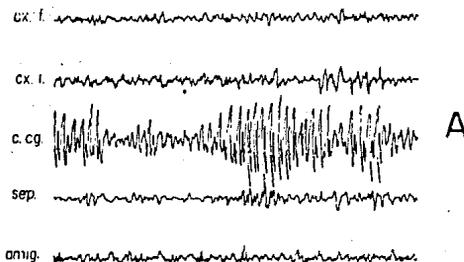
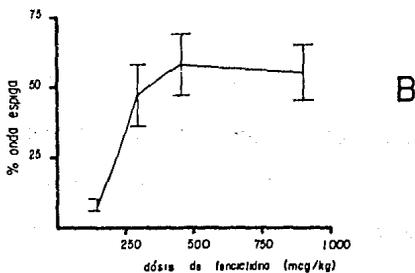


Fig. 2A. Actividad onda espiga producida por la inyección de 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fenciclidina. Con esta dosis los animales muestran un patrón de actividad onda espiga en el haz del cíngulo coincidente con conducta alucinóide. 2B. A mayor dosis del alucinógeno hay mayor abundancia de actividad onda espiga.



cols. (1981, 1986), encontraron que la fenciclidina, la ketamina, la quipazina y el SKF 10 047 además de la actividad onda espiga en el haz del cíngulo, antes descrita, producen ritmos lentos, espigas y pollespigas en el registro del núcleo septal lateral del gato (fig. 3). El trazo resulta

semejante al descrito por otros autores (Heath y cols., 1965, 1972), bajo el término de disrritmia septal, lo que se refiere a un patrón de actividad paroxística que aparece en los núcleos septales de enfermos esquizofrénicos durante los períodos de disforia y de trastornos de la percepción.

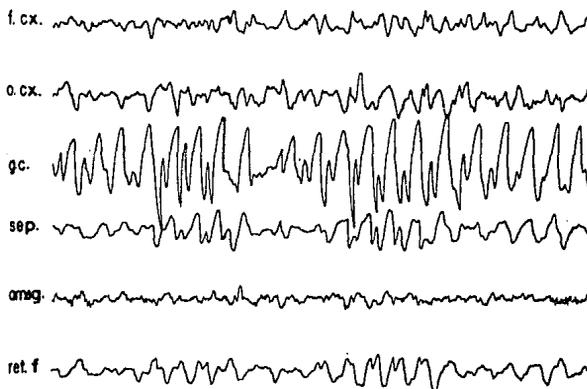


Fig.3. La quipazina, como los demás alucinógenos estudiados produjo actividad onda espiga en el haz del cíngulo (g.c.). En el núcleo septal lateral (sep.) y en la formación reticular (ret. f.) aparecieron ritmos lentos entremezclados con espigas poliespigas y complejos onda espiga. (Abrev.: f.cx. corteza frontal; o.cx. corteza occipital; amig. amígdala basolateral. Cal $50\mu V$, 1 seg)

ACTIVIDAD ONDA ESPIGA Y CONDUCTA ALUCINOIDE.

Los gatos a los que se les administra fenciclidina (PCP), ketamina, quipazina, SKF 10 047 ó tolueno, a las dosis antes mencionadas muestran patrones de conducta alucinoide idénticos. Durante la aparición de la descarga onda-espiga

TABLA I			
	KINDLING AMIGDALINO*	ALUCINOGENOS**	BENZENO***
E	crisis focales	no	si
E	paroxismos generalizados	no	si
G	onda espiga 3 c/s	no	si
	no	onda espiga 6 c/s	si
A U T O N O M O	salivación cristalina	si	si
	salivación espesa	no	si
	midriasis	si	si
	piloerección	no	si
	micción y defecación	no	aleatorio
M O T O R	"twitching"	no	si
	"nodding"	si	si
	masticación	no	si
	protusión de lengua	no	si
	marcha en círculos	aleatorio	si
	mioclonias	no	si
	crisis convulsivas	no	si
	No identificada	Conducta alucinoide	si

* Wada y cols. (1974); Goddard y cols. (1969).

** Contreras y cols. (1979; 1981; 1982; 1984a)

*** Guzmán-Flores y cols. (1975); Contreras y cols. (1977; 1978; 1979).

En la tabla se muestra una síntesis de los fenómenos EEG, autónomos y motores que aparecen en gatos cuando son sometidos al proceso de "Kindling" amigdalino o bajo la acción de alucinógenos. Una sustancia que comparte las acciones de los alucinógenos y de algunos modelos de epilepsia es el benceno. De esta manera los efectos de los alucinógenos son englobados bajo el término de conducta alucinoide, que consiste en movimientos de orientación y búsqueda dirigidos hacia objetos no detectados por el observador. Este cambio conductual coexiste con un patrón EEG de onda espiga, midriasis, salivación y algunos movimientos pendulares de la cabeza relacionados con ataxia.

en el haz del cíngulo, suelen estar en una posición libremente escogida, al momento de desaparecer el tren de onda espiga, aparece la conducta alucinoide. Ninguno de los cinco fármacos estudiados a las dosis antes referidas produce los signos que suelen aparecer en modelos de epilepsia experimental (tabla I). Lo que es sugerente de que a pesar de la semejanza del efecto electrográfico entre los alucinógenos y algunos modelos de epilepsia parcial, se trate de fenómenos funcionalmente hablando distintos (Contreras y cols.,1986b).

FENOMENOS PAROXISTICOS Y COMPUESTOS ALUCINOGENOS.

Algunos autores han reportado actividad paroxística asociada a la inyección de ketamina en la rata y en el gato (Manohar y cols.,1972; Kayama y cols.,1972,1982) y la han identificado como actividad epiléptica. Más aún, Bennet y cols.(1973) ilustraron que la ketamina administrada a pacientes epilépticos suele precipitar crisis convulsivas. Por otro lado Winters y cols.(1972) consideran que precisamente la capacidad de producir estados convulsivos es lo que caracteriza a la ketamina y a otros fármacos alucinógenos como estimulantes del sistema nervioso.

La actividad onda-espiga que Contreras y cols.(1986b y otros trabajos) han demostrado que se produce por la

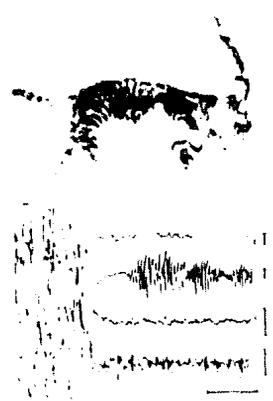
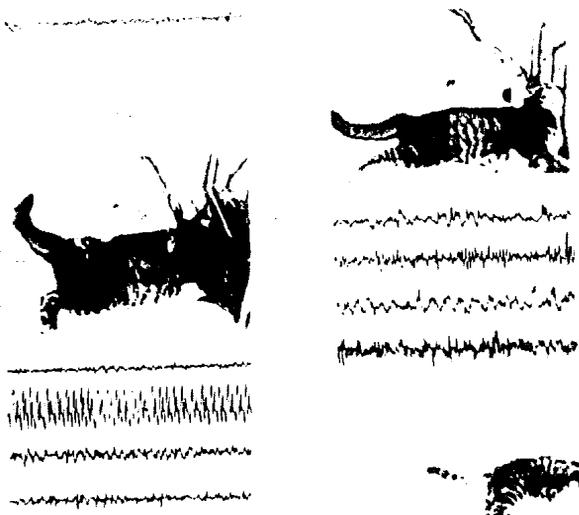
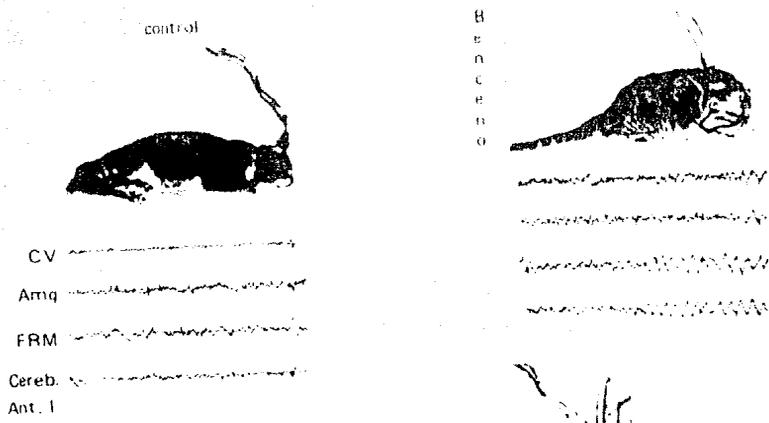


Figura 4. El disolvente industrial benzeno produce, como el tolueno, un breve periodo de conducta alucinoide detectable alrededor de 30 seg despues de iniciada la inhalacion. Pero rápidamente se desarrolla una crisis focal angigalina que se generaliza si la inhalacion se sostiene mas de dos minutos (Abrev. y tal. como en la Fig. 1).

inyección de diversos compuestos alucinógenos es, sin duda, una actividad paroxística. Sin embargo, llama la atención el hecho de que a las dosis estudiadas por nuestro grupo, el común denominador es la conducta alucinoide, mas no aparecen mioclonias, contracciones parciales de la musculatura facial, marcha compulsiva en círculos ni otros signos típicos de diversos modelos de epilepsia experimental en el gato, con excepción del benzeno, con este disolvente industrial se produce conducta alucinoide de breve duración, seguida de una crisis focalizada en la amígdala basolateral que culmina con una crisis generalizada tónico clónica (Fig. 4).

MODELOS DE EPILEPSIA Y ALUCINOGENOS.

Algunos autores han encontrado que, por el contrario la ketamina es capaz de abatir la actividad convulsiva producida experimentalmente. Celesia y cols (1974) demostraron que la ketamina suprime las descargas paroxísticas que produce la aplicación local de penicilina sobre la corteza cerebral del gato y del mono. Bowyer y cols. (1983) reportaron que la ketamina disminuye la duración de las posdescargas del "kindling"* amigdalino en el gato, aún que aumenta el número de espigas durante la posdescarga. Estos autores concluyeron que el fenómeno observado refleja un estado de excitación límbica que a su vez activa a los procesos

encargados de la supresión de las crisis convulsivas. Por otro lado, Geller y cols. (1982), demostraron que la PCP eleva el umbral convulsivo de la rata, medido por inhalación de fluorotil y, Freeman y cols. (1982), demostraron que este alucinógeno aumenta el umbral para la posdescarga sin modificar la duración de las crisis convulsivas en ratas sometidas al proceso de "kindling". En efecto, los alucinógenos producen actividad paroxística pero al parecer el alucinógeno puede actuar distinto en un cerebro susceptible como señalan los casos reportados por Bennet (1973), aún que el efecto natural pueda ser el de antagonizar la evolución y desarrollo de la actividad convulsiva.

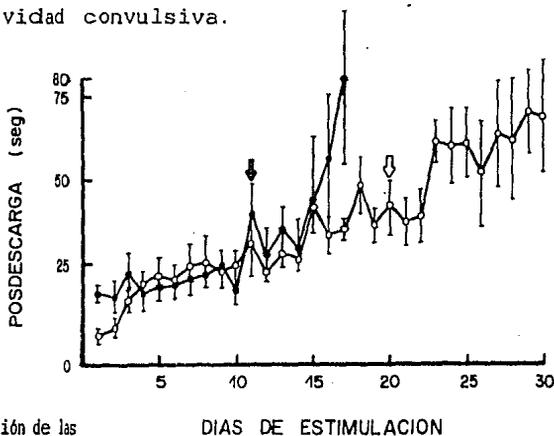


Fig.5. Evolución temporal de la duración de las posdescargas amigdalinas ipsilaterales a la estimulación en un grupo control (círculo blanco) que sólo fue sometido a "kindling" amigdalino. Los círculos negros representan la combinación "kindling"-ketamina. Las flechas representan la aparición del estadio 6. (Media \pm error estándar).

*"Kindling" es el término empleado para referirse al fenómeno correspondiente a la activación cerebral paroxística, el que es consecuencia de la estimulación eléctrica subliminal iterativa de algunas partes del sistema nervioso.

Alucinógenos vs. Fenómenos convulsivos.

Contreras y su grupo han reportado en diversas ocasiones "7" que una inyección semanal de ketamina (6 mg/kg) retarda la aparición de crisis convulsivas en el modelo de "kindling" amigdalino en el gato por un alargamiento del estadio 2 (nomenclatura de Wada y cols., 1974). Precisamente esta etapa constituye el período de transferencia de la actividad paroxística de la amígdala estimulada a la contralateral (MacIntyre y cols., 1975). El grupo control con el procedimiento de estimulación utilizado (diario, una vez al día: 1 seg, 100 Hz, 150 μ Amps; sin fármaco), convulsiona hacia el décimo día de estimulación (Fig. 5), mientras que los gatos que recibían la inyección de ketamina una vez por semana, convulsionaron después de 20 días de estimulación.

Al comparar el proceso de "kindling" con la acción de la ketamina sobre la conducta y la actividad eléctrica de algunas estructuras límbicas y corticales, se observa que:

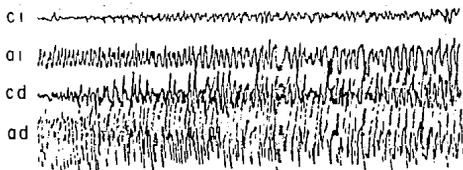
a. En ambos procesos existe actividad onda espiga. La que produce la ketamina aparece en el registro del haz del cíngulo. En el "kindling", particularmente en los estadios 1 y 2, la actividad paroxística, se focaliza en la amígdala estimulada y en la contralateral, más no aparece en el cíngulo salvo en los estadios avanzados y aún así tiene

distinta morfología (fig. 6).

b. En el estadio 1 del "kindling" además de la respuesta motora de la musculatura facial ipsilateral a la amígdala estimulada, es común encontrar respuestas vegetativas. La acción de la ketamina comparte las respuestas vegetativas. En las etapas de transferencia del proceso de activación amígdalina producido por el "kindling", ocurren movimientos pendulares verticales y laterales de la cabeza ("nodding" y "bobbing"), los cuales también aparecen con la inyección de ketamina, pero no se observan contracciones espasmódicas bilaterales de la musculatura facial como es característico del proceso de "kindling" en el estadio 2.

posdescarga E-5

Fig. 6. La actividad onda espiga aparece tanto en el proceso de "kindling" y como bajo la acción de la ketamina, pero la frecuencia, localización y correlato conductual son diferentes.
Abrev.: c: cíngulo; a: amígdala basolateral; i: izquierdo; d: derecho.
Cal. 1 seg, 50 μ V.



ketamina (6 mg/kg:3 min)



c. El "kindling" se caracteriza por un paulatino aumento de la intensidad de las respuestas vegetativas y motoras a consecuencia de una progresiva propagación de la actividad paroxística en el cerebro. Ninguno de estos fenómenos de progresión se observan con la ketamina a las dosis estudiadas.

Fenómenos convulsivantes vs. alucinógenos.

Con el objeto de explorar la posibilidad inversa, es decir, el efecto del "kindling" sobre el del alucinógeno Contreras y cols. '7', midieron la frecuencia del EEG del haz del cíngulo en gatos inyectados con ketamina (6 mg/kg) mientras eran sometidos al proceso de "kindling".

Adicionalmente se intentó determinar si había diferencias entre los efectos de la estimulación amigdalina tipo "kindling", al lado izquierdo o derecho del cerebro. Por este motivo este lote de gatos fue dividido en dos grupos, en el primero, el electrodo de estimulación se colocó en la amígdala izquierda y fueron sometidos a proceso de "kindling" a ese lado. En el segundo grupo de gatos el electrodo se colocó en la amígdala derecha y fue estimulado con los mismos parámetros que el grupo anterior (una vez al día, diariamente, 1 seg, 100 Hz, 150 μ Amps). En estos dos grupos de gatos se comparó el efecto de la estimulación

eléctrica del lado izquierdo del cerebro contra la del lado derecho. Se tomó como variable a medir la frecuencia del EEG del haz del cíngulo izquierdo y derecho bajo la acción de la ketamina.

Ya se mencionó que la frecuencia del trén de onda-espiga en el haz del cíngulo bajo el efecto de diversos alucinógenos, tiene una frecuencia de 6 c/s y que ocurre en trenes entre los que reaparece la actividad de fondo. La frecuencia EEG en estos experimentos se midió de la siguiente manera: con amplificadores operacionales se contó el número total de onas EEG acumuladas por minuto; la conversión aritmética pertinente ($N/60$) de la frecuencia media en c/s para ese minuto. Con la dosis estudiada de ketamina la frecuencia media por minuto es de 8.0 c/s*.

Durante los dos primeros estadios del "kindling" aparecen algunas diferencias interhemisféricas de la frecuencia del EEG de los haces del cíngulo que se desvanecen conforme avanza el proceso de activación paroxística, es decir, el trazo interhemisférico se hace sincrónico después del período de transferencia (estadio 2). En la tabla II, puede observarse que durante las dos primeras semanas de "kindling", la ketamina produce trazos asimétricos, pero además existen diferencias significativas que se relacionan

*En caso de que la actividad onda espiga cubriera el 100% del tiempo analizado, la frecuencia media correspondería a 6 c/s.

con el lado de la estimulación.

Bajo estimulación de la amígdala del lado derecho la frecuencia del haz del cíngulo, es de 9.1 c/s; mientras que la estimulación de la amígdala contralateral produjo

	Control ^a HC1	Est. Derecha HC1	HCD	Esq. Izquierda HC1	HCD	Total
Control	7.9 (± 0.09)	9.0 (± 0.42)	9.5 (± 0.55)	9.2 (± 0.47)	8.6 (± 0.29)	8.3 (± 0.10)
1a. semana	7.3 (± 0.11)	10.3 ^d (± 0.48)	9.9 ^d (± 0.38)	7.9 (± 0.42)	7.2 (± 0.34)	7.5 ^d (± 0.11)
2a. semana	8.3 (± 0.13)	7.8 ^d (± 0.51)	9.0 ^f (± 0.56)	5.6 (± 0.31)	6.2 (± 0.34)	7.9 ^h (± 0.11)
3a. semana	8.4 (± 0.12)	9.6 ^d (± 0.97)	9.6 ^d (± 0.61)	7.1 (± 0.48)	7.4 (± 0.43)	8.4 (± 0.15)
4a. semana	8.4 (± 0.11)	7.7 (± 0.69)	8.5 ^d (± 0.89)	7.2 (± 0.46)	7.0 (± 0.49)	8.1 (± 0.15)
1a. semana (posictal)		9.6 (± 0.45)	8.9 (± 0.60)	8.7 (± 0.35)	8.8 (± 0.46)	9.1 ^d (± 0.24)
2a. semana (posictal)		9.2 ^d (± 0.67)	8.4 (± 0.40)	7.5 (± 0.29)	7.8 (± 0.25)	8.1 (± 0.21)
total	8.0 (± 0.05)	9.1 ^c (± 0.25)	9.2 ^c (± 0.22)	7.7 (± 0.27)	7.7 (± 0.15)	

^acontrol sin estimulación eléctrica; ^bp < .05 (t protegida); ^cp < .05 (t protegida); ^dp < .05 (t protegida).
 FF = 6,2088: 5.65 p < .05, Fc = 4,2088: 25.98 p < .001, Fk = 24,2088: 48.2 p < .05 (sólo se comparan los datos de estimulación)

Tabla II. Interacción Kindling Amígdalino-Ketamina. Los compuestos alucinógenos del tipo de la ketamina producen una lentificación del trazo medido en el haz del cíngulo. Se encontraron diferencias dependientes de la amígdala estimulada derecha o izquierda (kindling) en cuanto a la acción de la ketamina.

frecuencias más bajas: 7 c/s. En otras palabras, la combinación ketamina-"kindling" del lado izquierdo se caracterizó por la presencia de un mayor número de complejos onda-espiga a 6 c/s. Es decir, los efectos de la estimulación amígdalina tipo "kindling" al lado derecho

fueron opuestos a la estimulación contralateral. Mientras que la estimulación del lado izquierdo aumentó la actividad onda-espiga, la estimulación del lado derecho tendió a disminuirla; por lo que se concluye que la activación cerebral paroxística progresiva que caracteriza al "kindling", ejerce una influencia sobre la acción del alucinógeno que depende del lado del cerebro que se está estimulando (tabla II, promedios totales, renglones). La estimulación eléctrica de la amígdala del lado derecho atenúa la acción del alucinógeno mientras que la estimulación del lado izquierdo tiende a facilitarla.

Debe mencionarse que Wada y cols., (1975) no encontraron diferencias en el desarrollo del "kindling" izquierdo o derecho en gatos con cerebro escindido, pero en ese trabajo, la sección sagital de la comisura anterior lo que posiblemente impidió detectar los fenómenos de transferencia, es decir, la etapa en que la ketamina retardó la instauración del proceso paroxístico, por otro lado en nuestros experimentos los fenómenos de dominancia hemisférica cerebral parecen estar siendo "forzados" por la acción del alucinógeno.

DOMINANCIA HEMISFÉRICA CEREBRAL Y ALUCINOGENOS.

Indudablemente los hoy clásicos estudios de Sperry (1959, 1961, 1964) en sujetos humanos que por motivos terapéuticos habían sido intervenidos quirúrgicamente a fin de seccionarles las comisuras cerebrales, demostraron la participación distinta aunque complementaria de los hemisferios cerebrales. Al parecer la función integrativa de los hemisferios cerebrales se establece mediante el enlace que permiten las comisuras cerebrales. Desde un punto de vista anatómico, las comisuras cerebrales son puentes formados por axones largos cuyos cuerpos celulares se encuentran sólo en uno de los hemisferios cerebrales. Estas fibras son semejantes a las que establecen conexiones dentro de cada hemisferio cerebral, lo que forma los fascículos arqueados. Andrés Vesalius fue uno de los primeros en ser atraído por la Gran Comisura Cerebral, también llamada Cuerpo Calloso. Por debajo de este manojito de fibras se encuentran otras comisuras, de entre ellas destaca la comisura anterior que se localiza por debajo y por delante de la rodilla del cuerpo calloso. Su interés en lo particular radica en el hecho de que los cuerpos de las fibras que forman la comisura anterior pasan y se localizan en núcleos del sistema límbico. Además de la comisura anterior, existe la posterior, la de la habénula y en otras partes se localizan los brachiums, que son equivalentes a las comisuras, que interconectan los tálamos, las estructuras reticulares y otros. Vistas de conjunto las comisuras y los brachiums relacionan los procesos perceptuales, emocionales y

otros que tienen origen en cada hemisferio cerebral. Saul (1968) y Sperry (1970), reportaron sus observaciones sobre un caso de agenesia de las comisuras cerebrales, las pruebas practicadas demostraron que en este paciente no se establecía la fusión de imágenes, es decir, en pruebas visuales se formaba una imagen en cada hemisferio cerebral, en consecuencia este paciente tenía problemas en pruebas de ejecución visomotora. Mas adelante Sperry (1973) al evaluar las pruebas ejecutadas por pacientes con las comisuras cerebrales seccionadas encontró una buena ejecución para pruebas de pareamiento de patrones solamente cuando la imagen se proyectaba al lado derecho. En cambio, las pruebas que involucraban procesos simbólicos fueron bien ejecutadas solamente si las imágenes eran proyectadas al hemisferio izquierdo. Previamente Myers (1962) había establecido que cuando menos para las pruebas visuomotoras los dos ojos y por tanto los dos hemisferios cerebrales desarrollan procesos complementarios y que el enlace que permite la coordinación se establece mediante las comisuras cerebrales.

La existencia de dos hemisferios cerebrales funcionalmente especializados se relaciona con fenómenos diversos que como se verá mas adelante puede asociarse con el proceso alucinatorio. Milner (1958) encontró en pacientes que habían sido sometidos a lobectomía izquierda o derecha, mostraron diferencias relacionadas con el lado

lesionado del cerebro. La lesión del lado izquierdo produjo alteraciones en el aprendizaje verbal, mientras que las lesiones contralaterales se relacionaron con deficiencias en el reconocimiento visual. Peria y cols., (1961) encontraron que la inactivación monohemisférica mediante la inyección intracarotídea de amital sódico, también produce diferencias relacionadas con el hemisferio cerebral afectado. Los pacientes a los que se aplicó el anestésico al lado derecho, manifestaron reacciones eufóricas ante estímulos que habitualmente no las producirían. Por otro lado, la inactivación izquierda provocó reacciones depresivas y catastróficas ante el mismo estímulo verbal. Estos experimentos están demostrando que la función del hemisferio derecho se relaciona con la ejecución visomotora y talante, mientras que la del hemisferio izquierdo se relacionaría con procesos de tipo analítico-simbólicos.

Desde este punto de vista surgió la hipótesis de que algunos desórdenes perceptuales y conductuales pudieran relacionarse con la exacerbación de las propiedades de uno de los hemisferios cerebrales. Schwartz y cols. (1975), encontraron en un grupo de sujetos diestros, sanos que la mirada se dirige hacia el lado izquierdo cuando son increpados con preguntas de contenido afectivo, es decir, dado que el control de este tipo de movimiento se regula de manera contralateral, se asumió que la respuesta se integra en el

hemisferio derecho. Schweitzer y cols. (1976), por su parte reprodujeron el experimento, pero utilizaron una muestra de pacientes esquizofrénicos y encontraron que ante preguntas de contenido afectivo la mirada se dirige hacia el lado derecho, en otras palabras, el opuesto al observado en los sujetos sanos.

El interés de estudiar la participación de la dominancia hemisférica cerebral en el mecanismo de acción de los alucinógenos, parte de las observaciones antes descritas y otras provenientes de la clínica. Se ha propuesto que las proyecciones del hipocampo-amígdala-cíngulo del lado izquierdo participan de una manera fundamental en las alteraciones sensoperceptuales que caracterizan a la esquizofrenia y al síndrome del lóbulo temporal (Flor-Henry 1969a, 1969b, 1976; Sherwin, 1977, 1984). En el síndrome del lóbulo temporal se ha encontrado que cuando las alteraciones del EEG están lateralizadas al hemisferio derecho, las manifestaciones clínicas principales son de epilepsia parcial, mientras que la lateralización izquierda de la lesión tiene como correlato clínico la presencia de alucinaciones de manera compatible con el diagnóstico de esquizofrenia de tipo paranoide.

Estas observaciones han sido corroboradas parcialmente por el uso de diversas técnicas de exploración clínica, tales

como la tomografía computarizada (Golden y cols., 1981), la preferencia por el uso de extremidades (Nasrallah y cols., 1981); observaciones de la relación entre reacciones afectivas y conducta oculomotora (Hecaen y cols., 1962) y pneumoencefalografía (Sherwin, 1977). Luchins y cols. (1981) en el estudio de necropsias no encontraron diferencias corticales interhemisféricas en los lóbulos temporales de esquizofrenicos con respecto a controles. Pero reportaron una inversión de los patrones de las cisuras occipitales de los cerebros esquizofrénicos. Es este un tema actual de controversia. Para algunos grupos de investigación no existe relación entre psicopatología y dominancia hemisférica cerebral mientras que otros grupos sostienen lo contrario.

EL CONCEPTO DE PREDOMINANCIA HEMISFERICA CEREBRAL.

El concepto de dominancia hemisférica cerebral ha sido retomado por Oppenheimer (1977) quién sugiere el término de predominancia hemisférica cerebral para referirse a que uno de los hemisferios cerebrales predomina sobre el otro en el control de una función dada. La diferencia con los conceptos enunciados por Broca, Dax ⁽⁸⁾ y otros, estriba en que los procesos anatomofuncionales que dan lugar al lenguaje, se asientan en las regiones parieto-frontales de la corteza cerebral de solo uno de los hemisferios cerebrales, el izquierdo, lo que se cumple en forma independiente de la

preferencia manual. El término predominancia hemisférica se refiere a que para algunos procesos perceptuales y cognitivos es mayor la participación de un hemisferio cerebral sin excluir la participación del hemisferio contralateral en la misma función, mediante una especie de "cooperación" entre los dos hemisferios cerebrales. De hecho los trabajos de Roger Sperry demostraron que las funciones de un hemisferio cerebral se complementan con las del contralateral, lo que permite la integración sensoperceptual y emocional.

LA PREDOMINANCA HEMISFERICA CEREBRAL FUNCIONAL.

En la revisión de Goldstein y cols. (1982) se destaca la relevancia de considerar que no necesariamente se encuentran áreas corticales específicas como responsables únicas de una función dada, como la de Broca en el lenguaje, para que se considere la posibilidad de lateralización en el control de las funciones cerebrales. Existe abundante literatura que apoya la idea de que en funciones distintas del lenguaje o la preferencia manual, los procesos son regulados en forma complementaria por ambos hemisferios cerebrales, aunque de manera más importante por un hemisferio que por el otro y aún con tendencias a la oscilación dependiendo del estado funcional del sistema nervioso. Más aún, se tiene el caso de la recuperación de funciones lingüísticas y motoras después de la devastación neural

extensa, lo que solamente se explica con base en la plasticidad del sistema nervioso en contra de la localización precisa de áreas anatómicas como responsables exclusivas de una función dada. Es posible que algunas asimetrías cerebrales se relacionen con el estado previo del sistema nervioso, de ser así se esperarían incluso fluctuaciones.

En el aspecto neuroquímico Zimmerberg y cols. (1974), encontraron asimetrías interhemisféricas en el contenido de dopamina por el sistema nigroestriado de la rata. Mas adelante Glick y cols (1977), demostraron que estas asimetrías se relacionan con la preferencia de rotación '9'. En la misma especie, Valdes y cols. (1981) observaron una mayor captura de serotonina, norepinefrina y colina en el hipocampo contralateral a la preferencia de rotación. Finalmente Oke y cols. (1978), demostraron que el contenido de noradrenalina, es mayor en el tálamo del hemisferio izquierdo humano. Más aún, Pearlson y cols. (1981) provocaron las asimetrías cerebrales en el contenido de neurotransmisores mediante la succión de la corteza cerebral de la rata.

Recientemente, Contreras y cols. (1983), emplearon un método semejante al del "kindling", de estimulación eléctrica, iterativa de baja intensidad aplicada en la amígdala basolateral. La diferencia con el método empleado por

otros autores consistió en que cada día se determinaba el umbral. La intensidad del estímulo se fijaba cada día en el punto en que solo se observó estadio de contracciones de la musculatura facial ipsilateral a la estimulación. El objetivo del estudio, fue determinar si la estimulación con estas características tiene la capacidad de modificar la conducta. Se emplearon dos grupos de gatos uno con solamente los electrodos de estimulación y un segundo al que previamente se le habían seccionado las comisuras cerebrales, incluido el quiasma óptico. Los autores encontraron que existe una mayor riqueza de conducta en la preparación con las comisuras cerebrales intactas. Pero en ambos grupos fue posible determinar que las conductas exploratorias y consumatorias como la exploración, el zarpazo y aseo son aumentadas con la estimulación de la amígdala del lado izquierdo, mientras que la estimulación del lado derecho aumenta las conductas afiliativas como la aproximación y de alarde como el siseo.

En cuanto a la actividad del EEG, se ha demostrado mediante registros gruesos de la actividad de la corteza cerebral durante distintos estadios del sueño (Goldstein y cols., 1972) que la amplitud del EEG del conejo, el gato y el humano es mayor en uno de los hemisferios cerebrales con respecto al contralateral de manera relacionada con el estadio de sueño.

Por cuanto toca a los procesos cognitivos Contreras y cols. (1985), ilustraron en el humano que la solución adecuada de tareas de ejecución visomotora de tiempo de reacción y aprendizaje de intervalos de tiempo, se relaciona con una actividad continua del ritmo del EEG de la banda alfa en el hemisferio izquierdo; mientras que el deterioro de la ejecución en forma directamente proporcional con mayor abundancia de este ritmo EEG en el registro del lado derecho. La relación se establece con el nivel de ejecución de la tarea y no necesariamente con el sujeto o su preferencia manual. En otras palabras, es la buena o mala ejecución de la prueba la que se relaciona con el predominio de ritmo alfa a uno u otro lado del cerebro.

LATERALIZACION CEREBRAL DE LA ACCION DE ALUCINOGENOS.

Por lo general se tiende a asumir que los fenómenos de diferenciación interhemisférica son privativos del humano. Pero no es así. El estudio del canario muestra con claridad que en esta pequeña especie la innervación del órgano fonador corre por cuenta de uno de los hemisferios cerebrales, el izquierdo. El nervio hipogloso del lado derecho, aun cuando tiene el mismo origen que el contralateral no llega al órgano que permite el canto (Nothombom y cols., 1977). En el gato los reportes de diferencias anatómicas interhemisféricas son escasos. Webster (1975, 1977) encontró

Tabla III. Acción disociativa interhemisférica de cuatro alucinógenos.
Diferencias de frecuencias, haz del cíngulo^a

Min	SKF-10047 (1 mg/kg)	Quipazina (5 mg/kg)	PCP 450 mg/kg)	Ketamina (6 mg/kg)	Tiempo ^b ($\bar{X} \pm SE$)
5	0.0	2.0	2.7	4.3	2.2 \pm 0.77
10	0.0	2.3	2.2	4.6	2.2 \pm 0.81
15	1.1	2.0	4.8	6.0	3.4 \pm 0.99
20	0.1	2.3	4.1	6.0	3.1 \pm 1.09
25	0.0	2.3	5.0	5.0	3.0 \pm 1.04
30	0.2	1.3	5.5	5.0	3.0 \pm 1.14
tratamiento ^c					
$\bar{X} \pm SE$	0.2 \pm 0.16	2.0 \pm 0.14	4.1 \pm 0.49	5.1 \pm 0.26	

^a Media c/s en épocas de 30 seg.

^b F (tiempo 5,15 = 1.79 (NS).

^c F (tratamiento 3,15 = 52.74 ($p < 0.01$); SKF = quipazina < ketamina = PCP.

Los alucinógenos estudiados tienen la propiedad de producir una disociación de la actividad interhemisférica cerebral evaluada por la mayor abundancia de actividad onda espiga en el haz del cíngulo. Una manera de medir esa abundancia es mediante la evaluación de la frecuencia del EEG en el haz del cíngulo. En la tabla se muestra la diferencia de frecuencias sin tomar en cuenta el lado, es decir el signo. Las evaluaciones representan el total de ondas acumuladas en 30 seg expresadas en c/s. La diferencia entre fármacos fue significativa, no así la evolución temporal.

diferencias anatómicas topográficas interhemisféricas en el trayecto y distribución de las cisuras cerebrales. En sentido conductual, el mismo autor (Webster, 1972) encontró que en esta especie no existe preferencia natural por el uso de una extremidad anterior, pero es posible que se adquiriera mediante el entrenamiento prolongado, aunque la respuesta se extingue rápidamente. Brito y cols. (1979) reprodujeron estas observaciones y añadieron el hallazgo de que la sección de las comisuras cerebrales acentúa las diferencias interhemisféricas ya existentes.

Contreras y cols. (1986a) han demostrado recientemente que existe cierto grado de lateralización de la actividad onda-espiga que producen algunos alucinógenos (fig. 7). A dosis elevadas, es decir, cuando la espasticidad es más evidente, los trenes de actividad onda espiga aparecen simultáneamente en ambos haces del cíngulo derecho e izquierdo. Pero, cuando la dosis es adecuada para producir solo conducta alucinoide, existen diferencias en el grado de lateralización cerebral del efecto del alucinógeno. Tomando como medida la duración de los trenes de actividad onda espiga (tabla III), en el promedio total de más de 200 registros analizados provenientes de 18 gatos implantados con electrodos bipolares concéntricos, uno en el haz del cíngulo a cada lado del cerebro, la mayor duración de los trenes de

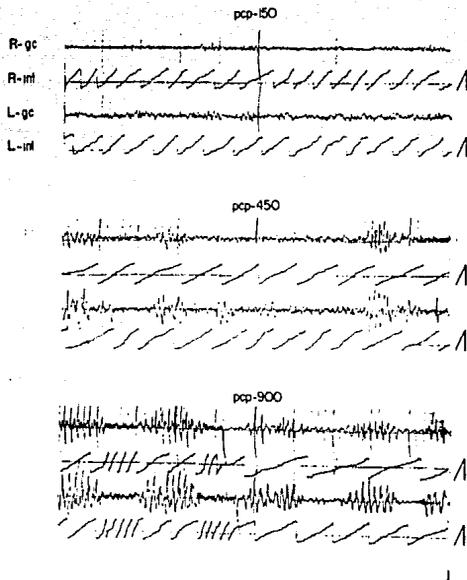


Fig. 7. Los trenes de onda-espiga son más abundantes en el registro del lado izquierdo, aunque en forma inconstante pero relacionada con la presencia de conducta alucinoide.

Abrev.: c.g.: cíngulo; INT: integrador mixto de área-frecuencia; D: registro del lado derecho; I: registro del lado izquierdo.

Cal: 1 seg, 50 μ V.

onda espiga apareció en el 53.8% de los registros en el lado izquierdo. El predominio derecho ocurrió en el 31.3% y el 14.9% los trazos fueron simétricos y sincrónicos.

El mismo gato, con la misma dosis del mismo alucinógeno, presenta en días distintos diferencias en la lateralización de los efectos electrográficos, aunque existe una tendencia al predominio al lado izquierdo cuando la dosis es la adecuada para producir solamente conducta alucinoide. Las dosis que producen espasticidad se relacionan con trazos en que los trenes onda espiga aparecen sincrónica y simétricamente en ambos haces del cíngulo, izquierdo y

derecho.

POSIBLES INTERACCIONES CON ALGUNOS NEUROTRANSMISORES.

La evidencia más abundante sobre la acción de los alucinógenos a nivel de los neurotransmisores cerebrales, proviene de estudios de interacción farmacológica. Uno de los compuestos más estudiados desde este punto de vista, es la fenciclidina (PCP). La administración de los alucinógenos afecta diversos neurotransmisores, de manera semejante ocurre en los trastornos perceptuales del humano: la interacción entre neurotransmisores se encuentra alterada en el conjunto de varios de ellos y no en exclusiva para algún neurotransmisor dado (McGeer y cols., 1977 ; Garnica, 1984).

Alucinógenos y dopamina.

Las esterotipias que produce la PCP son bloqueadas por la administración de haloperidol y clorpromazina pero se afectan escasamente por inyección de propanolol (Sturgeon y cols., 1981; Castellani y col., 1981). Por el contrario, las estereotipias aumentan después de la inyección de apomorfina y anfetamina (Garey, y cols., 1980). Además, este alucinógeno

inhibe la recaptura de dopamina (Ary y cols. 1980). Estos resultados neurofarmacológicos vistos en conjunto, señalan que la PCP tiene una clara interacción con el receptor dopaminérgico, de tipo agonista.

Alucinógenos y serotonina.

La interacción de la PCP con la serotonina parece ser transitoria. Jonhson (1982) encontró que la PCP produce un aumento del recambio cerebral de serotonina de hasta un 37% durante los primeros días de inyección; pero, este efecto tiende a desaparecer con la inyección repetida del alucinógeno. Tanto la PCP como el LSD-25, ejercen un efecto deletéreo sobre la serotonina. La administración aguda de LSD produce abatimiento del disparo de las células del rafe. Este fenómeno solo ocurre con la inyección aguda. La inyección repetida carece de efecto sobre el disparo de las células del rafe ⁽¹⁰⁾, aún cuando los gatos continúan mostrando los efectos conductuales del alucinógeno (Jacobs y cols.1977;Trulson y cols.,1979). Recientemente, se ha señalado que la serotonina o la función serotoninérgica son afectadas por todos los modelos experimentales de esquizofrenia, incluido el tratamiento con compuestos alucinógenos diversos ⁽¹¹⁾; pero esta observación no descarta el hecho de que los efectos metabólicos de los alucinógenos sobre la serotonina puedan ser transitorios y

que este fenómeno forme parte de una cadena de efectos sobre varios neurotransmisores.

Alucinógenos y acetilcolina.

Pasando a otro neurotransmisor, desde hace tiempo se señaló que los compuestos alucinógenos producen un efecto parecido al de la atropina lo que se refiere al hecho de que algunos de los efectos vegetativos de los alucinógenos corresponden a un bloqueo de la actividad colinérgica tanto a nivel del receptor nicotínico como el muscarínico. Contreras y cols. (1984b), han corroborado que la conducta alucinoide que producen la ketamina o la PCP, es indistinguible de la que produce la inyección del antimuscarínico escopolamina en el gato; pero existen diferencias claras en los efectos electrográficos y en la interacción farmacológica con agentes anticolinesterásicos. De acuerdo con Longo y cols. (1966) una dosis de 0.10 mg/kg de escopolamina produce, en el gato en "estado disociativo" con conducta alucinoide y un trazo EEG sincrónico, con ondas lentas, algunas espigas y eventualmente complejos onda espiga. Este trazo aparece en todas las estructuras en registro (corteza cerebral frontal y occipital, haz del cíngulo y amígdala basolateral). La inyección cada minuto de 1.5 mg/kg de fisostigmina, revierte completamente tanto el cuadro conductual como el eléctrico en tres a cuatro inyecciones.

En cambio, la inyección cada minuto de 1.5 mg/kg de fisostigmina en gatos que han recibido la dosis alucinógena de ketamina (6 mg/kg) carece de efecto antagonista sobre el alucinógeno a diversos rangos y esquemas de administración. Por el contrario, con una dosis acumulada de 18 mg/kg, domina el cuadro tóxico de la fisostigmina, el cual consiste en cambios autónomos: defecación, micción, piloerección y miosis filiforme y, cambios de la actividad del sistema nervioso central que se manifiestan por la aparición de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas y períodos de apnea de duración progresivamente creciente que culminan con paro respiratorio ⁽¹²⁾. Estos resultados corroboran la suposición de que de estar involucrado un efecto antimuscarínico en el mecanismo de acción de la ketamina (Jim y cols., 1979; entre otros), la interacción farmacológica se establece de manera no competitiva (Adams, 1980).

Con el objetivo de obtener información adicional sobre la interacción de la ketamina con el receptor muscarínico, Contreras y cols. (observaciones reportadas parcialmente: ^{nota 12}) estudiaron en la rata y en el gato la acción de la ketamina sobre el receptor colinérgico ocupado por un anticolinesterásico, a fin de determinar la acción del alucinógeno sobre el receptor colinérgico, cuando este receptor se encuentra ocupado por un antagonista.

La dosis tóxica de neostigmina* en la rata (0.3 mg/kg) produce convulsiones en el 100% de los animales dentro de los dos primeros minutos posteriores a la inyección; con esta dosis fallecen el 70% de las ratas en un lapso cercano a 13 minutos.

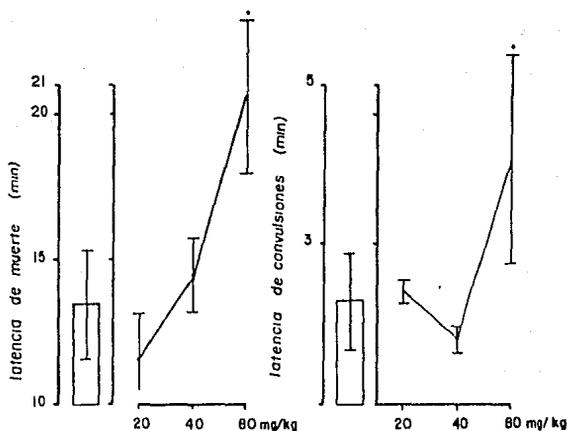


Fig. 8. La dosis letal de neostigmina produce la muerte de la rata después de un periodo de crisis convulsivas. Los efectos son retardados por la inyección de 80 mg por kg de ketamina (Media \pm error estándar)

La inyección de 80 mg/kg de ketamina, aplicada 30 seg después del anticolinesterásico, reduce la letalidad a un 45% el porcentaje de animales que convulsionan disminuye hasta el 27.3%. La latencia de aparición de las crisis se alarga de 139.5 seg en el grupo control a 245.8 seg en las ratas

*Las crisis convulsivas son precedidas de micción, defecación, sialorrea y ataxia. La muerte sobreviene por parálisis respiratoria.

inyectadas con ketamina después de la fisostigmina. La latencia para la muerte se alarga de 12.9 min en el grupo control a 20.3 min en las ratas con tratamiento simultáneo. Dosis menores de ketamina carecen de efecto (fig. 8) Estos resultados de antagonismo del alucinógeno sobre el anticolinesterásico fueron corroborados en el gato. En esta especie la dosis efectiva para producir estos efectos es diferente a la de la rata. La dosis de ketamina capaz de bloquear los efectos tóxicos de la fisostigmina es de 6 mg/kg. En esta serie experimental se colocaron electrodos de registro. La fisostigmina produce un trazo en el que los paroxismos son continuos y sincrónicos. La inyección de ketamina cuando se aplica próxima a la fisostigmina, cancela y sustituye el efecto del anticolinesterásico. Es decir aparece y domina la conducta alucinoide y la actividad onda espiga (fig. 9).

Estos resultados permiten concluir que la ketamina se comporta como un agonista parcial del receptor muscarínico, ya que al parecer ocupa el receptor con una baja afinidad.

Las acciones de bloqueo de la ketamina sobre la función colinérgica podrían ser debidos a alguno de los siguientes procesos: en primer lugar podría aludirse a una acción liberadora o activadora del alucinógeno sobre la enzima acetilcolinesterasa (como la pralidoxima); en segundo,

a una acción inhibitoria de la acetilcolin-transferasa, con lo que disminuiría la síntesis de acetilcolina; y en tercer lugar podría sugerirse una acción sobre la membrana, en el canal de calcio, ya que el bloqueo sobre este canal impide la exocitosis y en consecuencia la liberación del neurotransmisor.

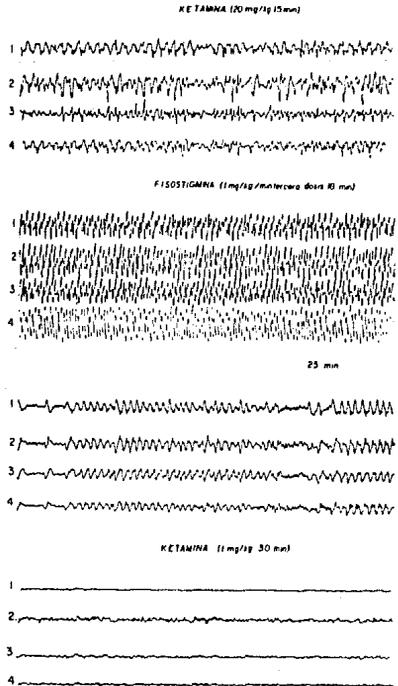


Fig. 9. El anticolinesterásico fisostigmina fracasa para antagonizar la acción de la ketamina, en cambio, predominan sus efectos tóxicos. Por el contrario la ketamina cancela los efectos de la fisostigmina. 1: corteza frontal; 2: cíngulo; 3: núcleo septal lateral; 4: amígdala basolateral. Cal. 1 seg, 50 μ V.

Las acciones tóxicas de la pralidoxima: debilidad, mareo, visión borrosa y cambios cardiovasculares no son compartidos por la ketamina, además la pralidoxima posee una acción anticolinesterásica débil. De haber una acción sobre la síntesis del neurotransmisor, cabría esperar efectos inmediatos y reversibles por un anticolinesterásico, lo cual tampoco es el caso. Los resultados de Alburquerque y cols. (1980), sugieren que el mecanismo de acción de los alucinógenos involucra un proceso plástico sobre la membrana celular. De ser así, se afectarían no solo receptores farmacológicos, además estaría afectada la función de los canales iónicos.

En conclusión la acción de los alucinógenos a nivel de los neurotransmisores involucra a varios de ellos, de modo distinto para cada uno. Hasta donde conocemos es clara una acción agonista dopaminérgica; por cuanto toca a la serotonina, la acción sobre el receptor de esta indolamina parece ser transitoria de tipo agonista y finalmente, los alucinógenos estudiados parecen comportarse como agonistas parciales que se ligan al receptor muscarínico de manera débil. Queda por establecer la secuencia de acciones y la exploración de la interacción de los alucinógenos con otros neurotransmisores incluidos los putativos, cuya revisión escapa de el contexto de esta tesis.

Alucinógenos y opioides endógenos.

Hasta hace pocos años se suponía que la naloxona, sólo tenía acciones cuando el receptor a la morfina se encontraba ocupado precisamente por esta sustancia o por alguno de sus derivados. Sin embargo algunos estudios sofisticados revelaron que la naloxona tiene otros efectos. Por ejemplo, se ha demostrado que el fenómeno de autoestimulación intracraneal disminuye con la administración de naloxona siguiendo una relación dosis respuesta (Stein, 1978) y que el estado de sedación que se produce por estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal se revierte por este compuesto (Akil y cols., 1976).

El sistema endógeno que se afecta por la administración de naloxona (Goldstein, 1976) se definió recientemente con el descubrimiento de un grupo de péptidos que existen en el cerebro de los mamíferos y que se conocen como endorfinas (Bloom y cols., 1976; Hughes y cols., 1975; Kuhar y cols., 1973). Uno de los aspectos más intrigantes de estas sustancias es su posible relación con las alucinaciones (Terenius y cols., 1976). Por infortunio los resultados de la administración de naloxona en pacientes esquizofrénicos ha dado resultados poco consistentes. Mientras que algunos estudios reportan deterioro cognitivo relacionado con la administración de naloxona, en otros se reporta reducción de

las alucinaciones en este tipo de paciente (Kline y cols., 1977) y más aún se reporta una mejoría en el contenido de pensamiento pero ningún efecto sobre las alucinaciones (Davis y cols.,1977).

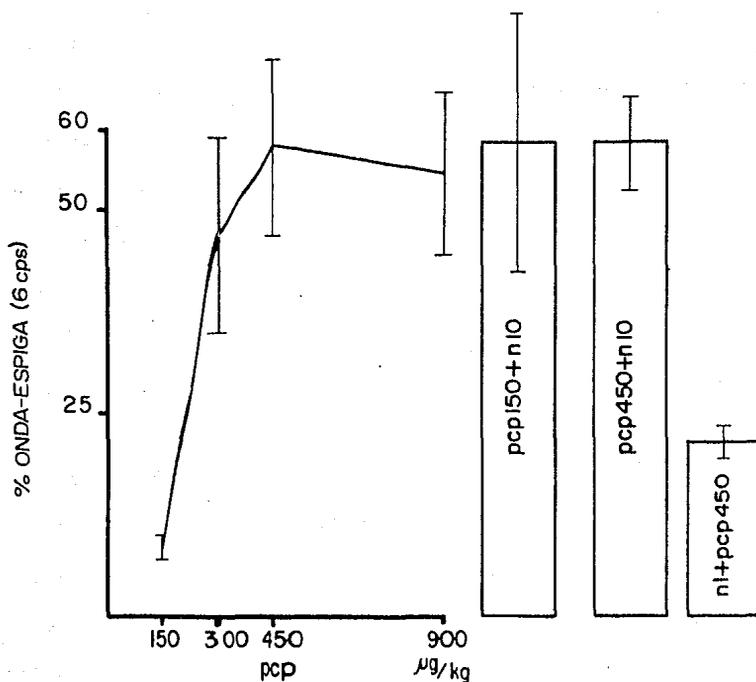


Figura 10.A la izquierda se muestra una curva dosis respuesta que ilustra que a mayor dosis de PCP, se produce una mayor abundancia de actividad onda espiga en el haz del cíngulo. La dosis de 150 µg/kg de PCP, produce escasos efectos, pero la acción del alucinógeno es potenciada por la inyección subsiguiente de naloxona (pcp150+nI0); la inyección de naloxona posterior a 450 µg/kg de PCP carece de efecto (pcp450+nI0); por último, la inyección de naloxona antes que la PCP se relaciona con menor cantidad de actividad onda espiga.

Con el objetivo de determinar el tipo de interacción

de la naloxona con la fenciclidina, nuestro grupo (Contreras y cols., 1981), estudió a un grupo de gatos con electrodos implantados a permanencia, los que fueron sometidos a distintos programas de secuencia de administración de fenciclidina (PCP) y naloxona. Se encontró que las frecuencia EEG del cíngulo y de la amígdala basolateral disminuyen a medida que aparece la actividad onda espiga que caracteriza la acción de la PCP a dosis de 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$, la cual produce conducta alucinoide. Una dosis mas baja, de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, no produce el ni actividad onda espiga en el cíngulo, ni conducta alucinoide, pero produce un aumento de la frecuencia del EEG medido en la amígdala basolateral, lo que es coincidente con la presencia de algunas respuestas vegetativas (salivación y midriásis). La naloxona administrada sola, no produce cambios conductuales (máximo probado 10 mg/kg), aún que produce un discreto pero significativo aumento de la frecuencia EEG de la amígdala basolateral. En síntesis la acción de la naloxona en la amígdala basolateral, se asemeja a la de la dosis baja de PCP.

Los efectos de la interacción de naloxona y PCP son distintos dependiendo de la dosis de alucinógeno y de la secuencia de administración de compuestos. Una dosis de 1 mg/kg de naloxona inyectada antes de la dosis de 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de PCP, atenúa los efectos del alucinógeno evaluados por las frecuencias del EEG en el haz del cíngulo. Cuando la naloxona

se inyecta después de la dosis alucinógena de PCP carece de efecto, lo que se cumple rigurosamente si la naloxona se inyecta, a cualquier rango de dosis, una vez iniciada la actividad onda espiga y la conducta alucinoide. Finalmente, si la naloxona se inyecta después de la dosis de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de PCP, que no produce estadios alucinatorios, entonces el efecto de la combinación es el de una precipitación del estado alucinatorio con sus dos componentes, conducta alucinoide y actividad onda espiga.

Estos resultados fueron interpretados por los autores con base en la demostración de que la naloxona posee la propiedad de aumentar la actividad en la amígdala basolateral, lo cual posiblemente ocurre de manera semejante a lo que se ha observado en el hipocampo (Nicoll, 1978). De esta manera los efectos de la naloxona y de la dosis baja de PCP podrían sumarse, dando lugar al efecto de potenciación antes descrito. La dosis alucinógena de PCP, produce un efecto neto de disminución de la frecuencia es decir, la acción contraria a la naloxona. Entonces la dosis alta de PCP encuentra un sistema, al menos en la amígdala basolateral que está actuando de manera aumentada por inyección previa de la naloxona. Por último, la falla de la naloxona para producir cambios del efecto de la PCP una vez que el fenómeno alucinatorio se ha iniciado indica que este proceso se comporta de manera análoga a otros paroxismos, los cuales una vez desencadenados

sólo son detenidos por los sistemas endógenos encargados del control y supresión de los fenómenos críticos. Lo anterior, permite concluir que quizás la naloxona no sea la mejor herramienta para estudiar las acciones de las endorfinas, si es que no se toma en cuenta el estado previo del sistema nervioso, alguna otra conclusión basada en nuestros trabajos, sería aún prematura.

COMENTARIO FINAL

El resultado mas relevante de esta colección de trabajos consiste en la demostración de que los alucinógenos estudiados tienen la capacidad de producir patrones conductuales y electrográficos semejantes, a pesar de que tienen estructuras químicas diferentes, por un lado y, por otro que la medida de la presencia y abundancia de este patrón es útil para otro tipo de estudios como sería el caso de la predominancia hemisférica cerebral y estudios de interacción farmacológica.

El patrón electrográfico aludido consiste en una actividad onda espiga que resulta semejante a la que aparece en las crisis parciales. De las estructuras cerebrales que se han registrado el haz del cíngulo es el que muestra con mayor claridad este patrón. Regularmente la aparición de la onda espiga es precedida por ataxia, la cual perdura aún después de

la abolición de la descarga mencionada. Otros cambios de tipo vegetativo consisten en piloerección y salivación.

Es posible establecer una secuencia de efectos para todas las drogas estudiadas: durante la aparición del trén de onda espiga, los animales están aparentemente atentos con algunos cambios pupilares. Al momento de terminar la descarga se inician movimientos de los ojos, la cabeza y aún de todo el cuerpo en dirección hacia objetos inexistentes, lo cual quedó definido como conducta alucinoide.

La forma de la onda espiga es semejante o igual a la que ocurre en el humano en el estado de ausencia, sin embargo hay algunas diferencias particularmente en la amplitud. El fenómeno que ocurre con los alucinógenos tiene menor amplitud que la que se observa en la epilepsia. Pero además, con los fármacos estudiados no aparecen, con excepción del benzeno, los cambios conductuales motores que siempre acompañan a los modelos de epilepsia en el gato, tales como el foco epileptógeno producido por la aplicación local de penicilina o de cobalto. Más aún existe un antagonismo mutuo entre por lo menos la ketamina y el proceso de "kindling". Estos datos en conjunto, están revelando que los alucinógenos tienen la propiedad de producir en el gato una actividad paroxística no convulsivante. No es este un caso exclusivo, existen otros patrones electrográficos paroxísticos, que tampoco son

convulsivantes, un ejemplo serían los complejos K del sueño, que son experimentados por la mayor parte de los individuos sin correlato conductual convulsivante, entre otros.

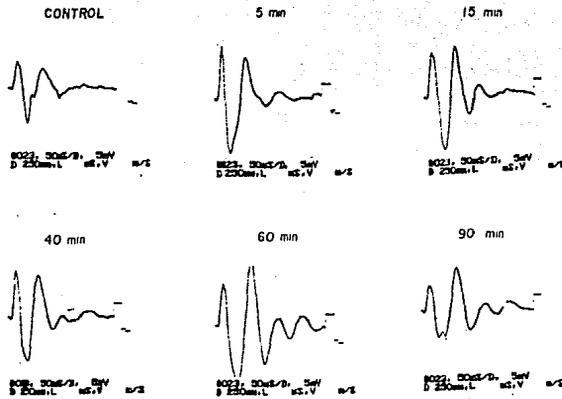


Figura 11. Potenciales provocados registrados en el haz del cíngulo bajo la acción de quipazina. Obsérvese el aumento de la amplitud del potencial. Estimulación luminosa.

La actividad onda espiga que aparece en el haz del cíngulo de manera abundante, también es detectable en otras áreas del cerebro, como sería el caso del núcleo septal lateral y la formación reticular mesencefálica. Es notable el caso de la amígdala basolateral del lóbulo temporal. En esta estructura límbica no se detecta actividad onda espiga, sin embargo es clara su participación en la producción del fenómeno alucinatorio. Entonces parecería haber un continuum de efectos en el que a medida que los fármacos ejercen mayor activación sobre el circuito amígdala septum cíngulo, habrá actividad onda espiga localizada en el cíngulo y la conducta

alucinoide será evidente.

El cíngulo es un complejo manojó de fibras que conecta estructuras límbicas y extralímbicas hacia la corteza cerebral. En esta haz confluye entonces la actividad que se procesa en diversos núcleos que a su vez contienen variados neurotransmisores. Precisamente la composición anatómica del haz del cíngulo permite explicar los resultados, ya que está actuando como un sistema inespecífico de conducción. Entonces la actividad onda espiga refleja una disfunción producida farmacológicamente en amplias áreas del sistema nervioso, pero particularmente en las estructuras que forman el sistema límbico. De ser cierto este modelo teórico y tomando en cuenta que el cíngulo forma un sistema de convergencia debería ser posible el considerarla como una estructura polisensorial. En efecto, en el haz del cíngulo es posible registrar potenciales provocados por la estimulación de diversas modalidades sensoriales. En la figura 11, se muestran los potenciales provocados registrados en un gato implantado con un electrodo bipolar concéntrico de acero inoxidable en el haz del cíngulo. La implantación del electrodo fue de manera crónica, así el experimento se realizó tres semanas después de la cirugía. Los trazos corresponden al promedio de 250 potenciales provocados por la estimulación luminosa intermitente en situación control y a diversos tiempos posteriores a la inyección de 5 mg/kg de quipazina. Puede

observarse el aumento de la amplitud del potencial provocado, lo que es claro 60 minutos después de la inyección, es decir, cuando el esta estructura muestra abundancia de actividad onda espiga y la conducta alucinoide es evidente. Este resultado señala que en efecto el alucinógeno está facilitando el acceso de la actividad hacia el haz del cíngulo. Aun que no es posible asumir que la actividad onda espiga se esté generando en estas fibras, ya que al no haber cuerpos neuronales, no es posible asumir que se pueda comportar como un dipolo. En otras palabras, el haz del cíngulo al interconectar estructuras diversas, transmite una información compleja, probablemente integrada en núcleos pertenecientes al sistema límbico y a los sistemas sensoriales.

De las estructuras conectadas con el haz del cíngulo y que podrían estar participando en la producción del fenómeno alucinatorio, está la amígdala del lóbulo temporal. La ablación de las estructuras del lóbulo temporal impide la aparición de la reacción de furia (Salas y cols., 1966) que produce la inyección de quipazina en el gato, la cual ha sido interpretada como conducta alucinoide con base en que no existe un estímulo sensorial presente al cual se pueda atribuir la respuesta (Guzmán Flores y col., 1968). Los núcleos septales, también parecen contribuir al fenómeno de las alucinaciones, ya que modificaciones del trazo EEG de estas

regiones asociadas a cambios de la percepción en pacientes psiquiátricos (Heath y cols., 1965,1972);ademas,en el registro del nucleo septal lateral de gato aparece actividad lenta,espigas,poliespigas y complejos onda espiga con la administración de alucinógenos (Contreras y cols., 1984a;1986b). Otra estructura mas es el hipocampo.En estudios llevados a cabo en el gato (Perrin y cols.,1974) intoxicado con δ -9-THC se observó que existe un patrón que se aproxima a la conducta alucinoide,pero además existen cambios generalizados de la actividad EEG que fueron interpretados por los autores como trazos de sueño. Otros autores (Rougel,1966) han propuesto también que los alucinógenos producen un estado de sueño EEG que no tiene el correlato conductual correspondiente.Es decir,mientras que el EEG corresponde al sueño,los animales despliegan una conducta compleja.En nuestra experiencia el trazo que producen los compuestos alucinógenos,si bien en lo general se caracteriza por patrones de actividad EEG lenta,tiene peculiaridades diferentes a las del sueño,que son detectables cuando se utilizan preparaciones idóneas para el estudio del sueño (1974). De cualquier manera,en el trabajo de Perrin y cols., (1974),se observó que el uso del δ -9-THC,del etanol o de la procaina,ilustran que no solamente la formación reticular,participa como sistema activador responsable de los estados de vigilancia,existiria otro componente formado por el hipocampo,que se relacionaria con el proceso de activación

cortical, para aquellos eventos con sustrato emocional. De manera que el hipocampo puede también ser incluido en el sustrato anatómico y funcional involucrado en el proceso alucinatorio. Como puede observarse, se tienen identificadas algunas estructuras que se han relacionado con el mecanismo de acción de los compuestos alucinógenos: la amígdala del lóbulo temporal, los núcleos septales y el hipocampo. Las tres estructuras se relacionan con el haz del cíngulo, de tal modo que este manojito de fibras podría estar actuando como una "vía final común" hacia la corteza cerebral para aquellos procesos que están ocurriendo por debajo del cuerpo calloso y que tienen relación con los procesos encargados de la percepción y de la emoción. Pero además deberá tenerse en cuenta que las conexiones límbicas y sensoriales son abundantes y complejas, por lo que se espera una participación todavía más amplia que aguarda ser explorada, aun que las estructuras cerebelosas, en lo particular las células de Purkinje según hemos demostrado en otras comunicaciones se afectan por la administración de prácticamente todas las sustancias psicotrópicas, lo que se relaciona con el bien documentado hecho de que todos los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso tienen la propiedad a cierto rango de dosis de producir ataxia.

CONCLUSIONES

a) La administración de alucinógenos de estructura química diversa produce un patrón semejante de actividad EEG en el haz del cíngulo del gato, consistente en una morfología onda espiga a 6 c/s.

b) En el animal de laboratorio el efecto conductual de los alucinógenos estudiados puede ser identificado por una serie de cambios vegetativos, motores y propositivos englobados bajo el término de conducta alucinoide.

c) La conducta alucinoide y la actividad onda espiga son fenómenos coincidentes.

d) Esta actividad onda espiga constituye un fenómeno paroxístico no convulsivante.

e) Existe un grado de lateralización hemisférica cerebral en la acción electrográfica de los alucinógenos estudiados.

g) Es de esperarse que en el mecanismo de acción de los alucinógenos estén involucradas cadenas de estructuras sensoriales y límbicas y que los neurotransmisores sean afectados en una secuencia que queda por definir.

BIBLIOGRAFIA

Adams, P. M. (1980) Interaction of phencyclidine with drugs affecting cholinergic neurotransmission. *Neuropharmacology* 19 :151-153.

Adey, W. R., F. R. Bell y B. J. Dennis (1962) Effects of psilocibin and psilocin on temporal lobe EEG patterns and learned behavior in the cat. *Neurology* 12 :591-606.

Adey, W. R., R. Porter, D. O. Walter y R. S. Brown (1965) Prolongued effects of LSD on EEG records during discriminative performance in cat, evaluation by computer analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 18:25-35.

Akil, H., D. J. Mayer y J.C. Liebeskind (1976). Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 191:961-962.

Albuquerque, E. X., M. Cheng, R. S. Aronstan, B. Witkop, A. T. Eldefrawi y M. E. Eldefrawi (1980) Phencyclidine interactions with the ionic channel of the acetylcholine receptor and electrogenic membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 193 :223-229.

Alonso de Florida, F. y J. M. Delgado (1958) Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of the amygdala. *Am. J. Physiol.* 193:223-229.

Ary, T. E. y H. L. Komiskey (1980) Phencyclidine: effect on the accumulation of 3dopamine in synaptic vesicles. *Life Sci.* 26 : 575-578.

Baleyrier, C. y F. Mauguier (1980) The duality of the cingulate gyrus in monkey: neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 103 :525-554.

Bennet, D. J., Madsen, W. Jordan y W. Wisner (1973) Ketamine anaesthesia in brain-damaged epileptics: electroencephalographic and clinical observations. *Neurology* 3:449-460.

Bloom, F., D. Segal, N. Ling y R. Guillemin. (1976) Endorphins: profound behavioral effects suggest new etiological factors in mental illness. *Science* 194:630-632

Bowyer, J., T. Alberston, W. Winters y R. Baselt (1983) Ketamine-induced changes in kindling amygdaloid seizures. *Neuropharmacology* 22 :887-894.

Brawley, P. y J. C. Duffield (1972) The pharmacology of hallucinogens. *Pharmacol. Rev.* 24 :31-66.

Brito, G. N. O. y Webster, W. C. (1979) Electrophysiological indicant of asymmetric involvement in discrimination performance by cats. *Brain Research* 175:150-154.

Castellani, S. y P. M. Adams (1981) Effect of dopaminergic drugs on phencyclidine induced behavior in the rat. *Neuropharmacology* 20 :371-374.

Celesia, G. y R. Chichen (1974) Effects of ketamine on EEG activity in cats and monkeys. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 37 :345-353.

Cohen, S. (1967) Psychomimetic agents. *A. Rev. Pharmac.* 7 :301-318

Contreras, C. M., T. González-Estrada, C. Paz y A. Fernández-Guardiola (1977) Aspectos electrográficos y conductuales de la intoxicación crónica de disolventes industriales. En: *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*. C.M. Contreras (Ed). Trillas, México. pp.104-124.

Contreras, C. M., T. González-Estrada, C. Paz y A. Fernández-Guardiola (1979) 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.) D.H.E.W. (Publ. No. (ADM) 79-779, pp.226-245.

Contreras, C. M., T. González-Estrada, Paz, C. y A. Fernández-Guardiola (1979) Petit mal and grand mal seizures produced by toluene or benzene intoxication in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 46 :290-301.

Contreras, C. M., C. Guzmán-Flores, M. E. Dorantes, F. R. Ervin y R. Palmour. (1981) Naloxone and Phencyclidine: interacting effects on limbic system and behavior. *Physiol. Behav.* 27 : 1019-1026.

Contreras, C. M. y R. E. Bowman (1982) Excitatory and hypoalgesic effects of toluene in the rat. *Bol. Estud. Med. Biol. (Méx).* 32 :31-38.

Contreras C. M., M. E. Dorantes, A. Puente, G. Landeros, C. Cabrera y G. Mexicano (1983) Aspectos conductuales de la predominancia hemisférica cerebral en el gato. *Bol. Estud. Med. Biol. Mex.* 32(supl.)109-123.

Contreras, C. M., C. Guzmán-Flores, G. Mexicano, F. R. Ervin y R. Palmour (1984a) Spike and wave complexes produced by four hallucinogenic compounds in the cat. *Physiol. Behav.* 33: 981-984.

Contreras, C. M. y G. Mexicano (1984b) Acción electrofisiológica de compuestos alucinógenos: posibles vías sinápticas de acción. En: *Avances en el mecanismo de acción de fármacos*. Contreras, C.M., Cortinas de Nava C. y L.A. Barragán (eds.) Masson editores, México. pp.217-224.

Contreras, C. M., L. Mayagoitia y G. Mexicano (1985) Interhemispheric changes in alpha rhythm related to time perception. *Physiol. Behav.* 4(4) : 525-529.

Contreras, C. M., M. E. Dorantes, G. Mexicano y C. Guzman-Flores (1986a) Lateralization of spike and wave complexes produced by hallucinogenic compounds in the cat. *Exp. Neurol.* 92 : 467-478.

Contreras, C. M., G. Mexicano y M. E. Dorantes (1986b) Non-epileptic spike and wave and septal dysrhythmia produced by hallucinogenic compounds in the cat. *Neurol. Neuroc. Psiq. (Mex)* (en prensa).

Davis, G. C., W. E. Bunney, Jr., E. G. Defraites, J. E. Kleinman, D. P. van Kammen, R. M. Post y R. J. Wyatt. (1977) Intravenous naloxone administration in schizophrenia and affective illness. *Science* 197:74-77.

DeOlmos, J. S (1972) The amygdaloid projection field in the rat as studied by the cupric-silver method. En: Eleftheriou, B.E. (ed). *The Neurobiology of amygdala*. Plenum Press, New York.

Escobedo, F., A. Fernández-Guardiola y G. Solis (1973) Chronic stimulation of the cingulum in humans with behaviour disorders. En: *Surgical approaches in Psychiatry*. Laitinen, L.V. y K.E. Livingston (eds). Medical and Technical Pu., Lancaster pp.65-68.

Fernández-Guardiola, A. (1976) Conducta emocional humana inducida por la estimulación eléctrica. En: Genovés, S. y Patsy, J.F. (eds.) *Comportamiento y Violencia*. Diana, México. pp. 175-189.

Flor-Henry, P. (1969a) Psychosis and temporal lobe epilepsy: A controlled investigation. *Epilepsia* 10 : 363-395.

Flor-Henry, P. (1969b) Schizophrenia-like reactions and affective psychosis associated with temporal lobe epilepsy: etiological factors. *Am. J. Psychiat.* 126 : 400-404.

Freeman, F., M. Jarvis y P. Duncan (1982) Phencyclidine raises kindled seizure thresholds. *Pharmac. Biochem. Behav.* 16 : 1009-1011.

Garey, R. F., S. McQuitty, D. Tootle y R. G. Heath (1980) The effects of apomorphine and haldol on PCP induced behavioral and motor abnormalities in the rat. *Life Sci.* 26 : 277-284.

Garnica, R. (1984) Alteraciones de la función sináptica en las psicosis. Modificación por psicofármacos. En: *Avances en el mecanismo de acción de fármacos*. Contreras, C.M., C. Curtinas de Nava y L.A. Barragán (eds). Masson editores, Mexico pp. 225-232.

Gillman, A. G., S. E., Mayer y K. L. Melmon. (1982). Farmacodinamia: Mecanismo de acción de las drogas y relación entre concentración y efecto de las mismas. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* Goodman Gilman A., L. S. Goodman y A. Gilman (eds.). Editorial Médica Panamericana, p 44-55.

Geller, E., W. Adler, C. Wojno y M. Adler (1982) The anticonvulsant effect of phencyclidine in rats. *Psychopharmacology.* 74 : 97-98.

Glick, S. D., B. Zimmerberg y T. P. Jerussi (1977) Adaptive significance of laterality in the rodent. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 299 : 180-185.

Goddard, G. V., D. C. McIntyre, C. K. Leech (1969) A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* 2 : 295-330.

Golden, C. J., B. Graber, J. Coffman, R. A. Berg, D. B. Newlin y S. Block (1981) Structural brain deficits in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 38 : 1014-1047.

Goldstein, A. (1976). Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain. *Science* 193:1081-1086.

Goldstein, L., N.W. Stolzfus y J.F. Gardocki (1972) Changes in interhemispheric amplitude relationships in the EEG during sleep. *Physiol. Behav.* 8 : 811-815.

Goldstein, L. y L. Murri (1982) Functional brain asymmetry: an up-and coming development in cerebral sciences. *Res. Commun. Psychol. Psychiat. Behav.* 7 : 3-6.

Greifenstein, F. G., M. DeVault, J. Yoshitake y J. E. Gajewski (1958) A study of 1-aryl-n-cyclohexylamine for anaesthesia. *Anesth. Analg.* 37 : 283.

Guzmán-Flores, C., M. Alcaráz y A. Fernández-Guardiola (1988) A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol. Estud. Med. Biol. Mex.*

16:29-31.

Guzmán-Flores, C. (1968). Cerebro-Conducta. *Gac. Med. Mex.*
98:747-753.

Guzmán-Flores, C. (1975) Neurobiología del tiner:
alteraciones conductuales producidas a largo plazo.
Cuadernos Científicos CEMEF (Méx.) 2 : 49-58.

Hecaen, H. (1962) Clinical symptomatology in right and left
hemispheric lesions. En: *Interhemispheric relations and
cerebral dominance*. Mountcastle, V.B. (ed.). Baltimore, The
Johns Hopkins Press, pp. 215-252.

Heath, R. G. y R. Guerrero-Figueroa (1965) Psychotic
behavior with evoked septal dysrhythmia: effects in
intracerebral acetylcholine and gamma-aminobutyric acid.
Am. J. Psychiat. 121 : 1080-1086.

Heath, R. G. (1972) Marihuana effects on deep and surface
electroencephalograms in man. *Arch. Gen. Psychiat.* 26:577-584.

Hughes, J., T.W. Smith, H.W. Kosterlitz, L.A. Fothergill
B.A. Morgan y H.R. Morris (1975). Identification of two
related pentapeptides from the brain with potent opiate
agonist activity. *Nature, Lond.* 258:577-579.

Jacobs, B. L., M. E. Trulson y W. C. Stern (1977)
Behavioral effects of LSD in the cat: proposal of an animal
behavior model for studying the actions of hallucinogenic
drugs *Brain. Res.* 32 : 301-314.

Jim, K., D. J. Triggie, R. S. Albuquerque, R. S.
Aronstan y M. E. Eldefrawi (1979) Phencyclidine interaction
with peripheral and central muscarinic receptors. *Fed. Proc.*
38:274.

Johnson, K. W. (1982) Acute and chronic phencyclidine
administration: effects on the conversion of 3H-tryptophan
to 3H-serotonin in rat forebrain. *J. Neurol. Transmission.*
53:179-186.

Johnston, J. B. (1923) Further contributions to the study
of the evolution of the forebrain. *J. Comp. Neurol.* 36:143-192.

Julien, R. M. (1981). *A primer of drug action* Freeman and
Co., San Francisco pp.306.

Kayama, Y. y K. Iwama (1972) The EEG evoked potentials and
single-unit activity during ketamine anesthesia in cats.
Anesthesiology. 36 : 316-328.

Keats, A. S. y J. Telford (1964) Narcotic antagonists and analgesics. Clinical Aspects. En:Gould, R.F. (ed.). **Molecular Modification in Drug Design.**Advances in Chemistry, Series 45,American Chemmical Society,Washington,pp.170-176.

Kline,N.S., Ch.L. Li, H.E.Lehmann ,A.Lajtha ,E.Laski y T.Cooper (1977). Beta-endorphin induced changes in schizophrenic and depressed patients.Arch. Gen. Psychiat 34:11

Kuhar,M.J., C.B.Percy y S.H.Snyder.(1973)Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. Nature,Lond. 245:447-450.

Leuner, S. E. y R. S. Burns (1978) Phencyclidine use among youth: History, epidemiology and acute and chronic intoxication. En: **Phencyclidine (PCP) abuse: an appraisal.** R.C. Peterson y R.C. Sillman (eds.). Rockville, MA. D.H.E.W. NIDA, 21 pp. 66-118.

Longo, V. G. (1966) Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. Pharmac. Rev. 18 : 965-996.

Macnins, D. J., J. M. Moribisa,D. R. Weinberg y R. J. Wyatt (1981) Cerebral asymmetry and cerebral atrophy in schizophrenia:a controlled postmortem study.Am. J. Psychiat. 138 : 1501-1503.

Luby, E., B. D. Cohen, G. Rosenbaum, J. S. Gottlieb y T. Kelly (1959) Study of new schizophrenomimetic drug-Sernyl. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 81 : 363-369.

Manohar, S., D. Maxwell y W. Winters (1972) Development of EEG seizure activity during and after chronic ketamine administration in the rat.Neuropharmacology. 11:819-126.

Mark, V. H. y R. R. Ervin (1970).Violence and the Brain.Harper Row, New York.

McGeer, P. L. y E. G. McGeer (1977) Possible changes in striatal and limbic cholinergic systems in schizophrenia. Arc. Gen Psychiat. 34 : 1319-1323.

McNeyre, D. C (1975) Primary and "transfer" seizure development in the kindled rat.J. Can. Sci. Neurol.2:417-428.

Meyer, J. J., F. Greifenstein y M. DeVault (1959) New drug causing symptoms of sensory deprivation. Neurological, electroencephalographic and pharmacological effects of Sernyl. Nerv. Ment. Dis. 129 : 54-61.

ESTA YESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Milner, B. (1958) Psychological defects produced by temporal lobe excision. Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 36 :244-257

Myers, R. E. (1962) Transmission of visual information within and between the hemispheres: a behavioral study. En: **Interhemispheric relations and cerebral dominance** Mountcastle, V. B. (ed.) J. Hopkins press, Baltimore, pp.51-73.

Nasrallah, H. A., K. Keelor, C. Van Schroeder, Y. McCalley y M. Whitters (1981) Motoric lateralization in schizophrenic males. Am. J. Psychiatry. 138:1114-1115.

Nicoll, R.A. (1978). Physiological studies of aminoacides and peptides as prospective transmitters in the CNS. En: **Psychopharmacology: a generation of progress** Lipton, M.A., A. Dimascio y K.F. Killam (eds.) Raven Press, New York pp. 103-118.

Nottebhom, F. (1977) Asymmetries in neural control of vocalization in the canary. En: **Lateralization in the nervous system** Doty, R. W. L. y Krauthamer, G. (eds.) Academic Press, New York, pp. 23-44.

Oke, A., R. Keller, I. Mefford y R. N. Adams (1978) Lateralization of norepinephrine in human thalamus. Science 200 : 1411-1413.

Oppenheimer, J. M. (1977) Studies of brain asymmetry: historical perspective. Ann. N. Y. Acad. Sci. 299:4-17.

Pandya, D. N., G. W. Van Hoesen y V. B. Domesick (1973) A cingulo-amygdaloid projection in the rhesus monkey. Brain. Research. 61 : 369-373.

Pearlson, G. D. y R. G. Robinson (1981) Suction lesions of the frontal cortex in rat induce asymmetrical behavior and catecholaminergic responses. Brain. Research. 218:233-242.

Penfield, W. y H. Jasper (1954) **Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.** Little Brown and Co. Boston.

Peria, L., G. Rosadini y G. F. Rossi. (1961) Determination of side of cerebral dominance with amobarbital. Arch. Neurol 4:173-181.

Perrin, R.G., K.E. Livingston y A. Escobar. (1974) . The hippocampal contribution to arousal. Bol. Estud. Med. Biol. Mex. 28 :167-178.

Rinkel, M. H. y R. W. Jackson-De Shon y H. G. Solomon (1952) Experimental schizophrenia-like symptoms. Am. J.

Psychiat. 108 : 572-578.

Rosenbaum, G., B. D. Cohen, E. D. Luby, J. S. Gottlieb y D. Yelen (1959) Comparison of sernyl with other drugs. Arch. Gen. Psychiat. 1 : 651-656.

Rougel, A. (1966) Electrocoortigrame "de sommeil" provoqué par deux hallucinogens ches le chat vigile. Acta. Neurol. Psychiat. Belg. 66 : 1023-1029.

Salas, M., M. Cervantes y C. Guzmán-Flores (1966) Mechanism of action of quipazine maleate on the central nervous system. Bol. Estud. Med. Biol. Mex. 24 : 191-205.

Saul, R. y R.W. Sperry (1968). Absence of commissurotomy symptoms with agenesis of corpus callosum. Neurology 18:307.

Schwarz, B. E., C. W. Sem-Jacobsen y M. C. Petersen (1956) Effects of mescaline LSD-25 and adenoChrome on depth electrograms in man. Arch. Neurol. Psychiat. 75 : 579-582.

Schwartz, G.E., R.J. Davidson y F. Maer (1975). Right hemisphere lateralization for emotion in the human brain: interactions with cognition. Science 190 : 286-288.

Schweitzer, L., E. Becker y H. Welsh (1978). Abnormalities of cerebral lateralization in schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiat. 35 : 982-985.

Sherwin, I. (1977) Clinical and EEG aspects of temporal lobe epilepsy with behavioral disorders the role of cerebral dominance. En: Psychiatric complications in the epilepsies. Blumer, D. y K. Levin (eds.) McLean Hosp. J. pp. 41-50.

Sherwin, I. (1984) Differential psychiatric features in epilepsy: relationship to lesion laterality. Acta. Psychiatr. Scand. 313 : 92-103.

Sperry, R.W. (1959) Preservation of high order function in isolated somatic cortex in callosum-sectionated cat. J. Neurophysiol. 22:78-87.

Sperry, R.W. (1961) Cerebral organization and behavior. Science 133:1749-1757.

Sperry, R.W. (1964). The great cerebral commissure. Scientific American 210:42-52.

Sperry, R.W. (1970). Perception in the absence of neocortical commissures. Res. Nerv. Ment. Dis. 48 Gh. VII.

Sperry, R.W. (1973). Lateral specialization of cerebral function in the surgically separated hemispheres. En: **The psychophysiology of thinking**, McGuigan, F.J. y R. A. Schoonover (eds.) Academic Press, New York-London, pp. 209-229.

Stein, L. (1978) Reward transmitters: Catecholamines and opioid peptides. En: **Psychopharmacology: a generation of progress** Lipton, M.A., A. Dimascio y K.F. Killam. Raven Press, New York. pp. 569-581.

Sturgeon, R. D., R. G. Glesser, S. F. London y H. Y. Meltzer (1981) A comparison of the effects of neuroleptics on phencyclidine induced behavior in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 76 : 37-53.

Terenius, L. A. Wahlstrom, L. Lindshom y E. Widerlow. (1976) Increased levels of endorphins in chronic psychosis. *Neuroscience Let.* 3:157-162.

Trulsson, M. E. y B. L. Jacobs (1979) Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain. Res.* 163 : 135-150.

Valdes, J. J., C. F. Mactatus y E. N. Cory (1981) Lateralization of norepinephrine, serotonin and choline uptake into hippocampal synaptosomes of sinistral rats. *Physiol. Behav.* 7 : 381-383.

Wada, J. A. y M. Sato (1974) Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. *Neurology* 24 : 565-574.

Wada, J. A. y M. Sato (1975) The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats. *Epilepsia* 16 : 417-430.

Webster, W. G. (1972) Functional asymmetry between the cerebral hemispheres of the cat. *Neuropsychology* 10 : 75-87.

Webster, W. G. y W. H. Webster (1975) Anatomical asymmetry in the cerebral hemispheres of the cat brain. *Physiol. Behav.* 14 : 867-869.

Webster, W. G. (1977) Hemispheric asymmetry in cats. En: R.W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes y G. Krauthamer (eds.) **Lateralization in the nervous system**. Harnad, S., Academic Press, New York. pp. 471-480.

Winters, W. D., R. Ferrar-Allado, C. Guzmán-Flores y M. Alcaráz (1972) The cataleptic state induced by ketamine: A

review of the neuropharmacology of anesthesia.
Neuropharmacology 14 : 303-315.

Zimmerberg, B., S. D. Glick y T. P. Jerussi (1974)
Neurochemical correlate of spatial preference in rats.
Science 185 : 623-625.

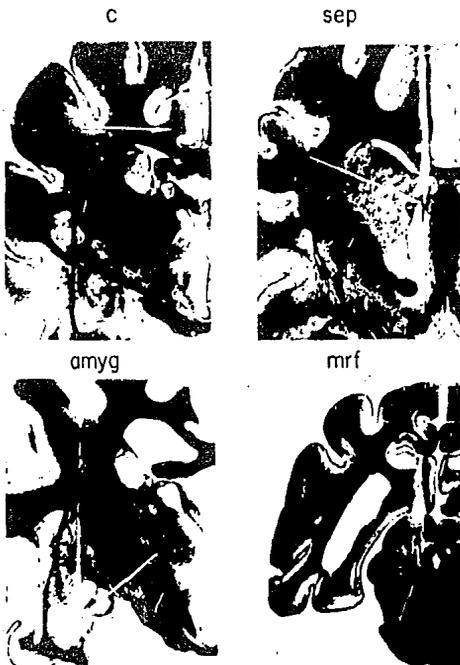
NOTAS

(1) Las alucinaciones han recibido diferentes definiciones. Para Walton, J.N. (1977, *Brain's diseases of the nervous system*. Oxford University Press. New York), son impresiones mentales de vivencias sensoriales que ocurren sin estimulación externa, pero parecen ser ocasionadas en el interior del sujeto. Identifica a la ilusión, como la interpretación inadecuada de la percepción sensorial y menciona que una delusión, es una idea o pensamiento que no tiene un contexto sensorial. Otro autor, Fischer R. (1969, *Dis.Nerv.Syst.* 30:161-171) define a las alucinaciones como el reporte de una percepción sensorial en ausencia de la estimulación adecuada. Las alucinaciones se presentan bajo diversas circunstancias. West, L.J. (1962, *Hallucinations*. Grune and Straton, New York) ha observado que la atenuación de la información sensorial o bien la monotonía hacen perder el efecto de la estimulación en la organización de la conciencia; si además el nivel de vigilancia se mantiene en forma adecuada es factible que aparezcan alucinaciones. De hecho Ellson D.G. (1974, *J. Exp. Psych.* 28:1-20 y 28:350-361), demostró que el 80% de los sujetos estudiados percibían estímulos inexistentes cuando eran sometidos a una prueba de ejecución audiomotora que consistía en la aplicación de tonos que aumentaban de intensidad hasta ser percibidos con claridad por los sujetos. Los sujetos oprimían una tecla con lo que anunciaban que el estímulo había sido percibido. Después la intensidad del tono disminuía por debajo de los niveles umbrales. Sin embargo, una tasa considerablemente elevada de los sujetos continuaba oprimiendo el botón de respuesta. Hefferline, R.F. y cols. (1973, *The psychophysiology of thinking*. McGuigan, F.J. y Schoonover, R.A. Academic Press. New York, pp. 299-342), clasifican a las alucinaciones como positivas cuando la percepción está cancelada como ocurre en el epiléptico en estado de ausencia. Las alucinaciones negativas son aquellas que presentan los enfermos psicóticos, en los que aparece una percepción sin estimulación sensorial. Cabe comentar que todo sujeto manifiesta alucinaciones en forma cotidiana, tal es el caso de la imaginaria intensa y vívida que ocurre antes de la entrada de sueño, denominado período de alucinosis hipnagógica. Finalmente, de acuerdo con Foulkes D. y cols. (1965, *J. Abn. Psychol.* 70:231-234), las alucinaciones hipnagógicas son experimentadas por el 80% de la población.

(2) Se utilizaron gatos adultos, a los que sin distinción de sexo, se les implantaron estereotáxicamente electrodos bipolares concéntricos de acero inoxidable, con una superficie de contacto de 100 μ , resistencia eléctrica de 100 kOhms y distancia entre polos de 1 mm. Las estructuras implantadas fueron el haz del cíngulo, amígdala basolateral,

formación reticular y núcleo septal lateral. Además se colocaron electrodos epidurales en las circunvoluciones sigmoidea y marginal. En todos los casos se permitió la

Figura 12. Control histológico de los sitios de colocación de electrodos, señalado por flechas. Haz del cíngulo (c); núcleo septal lateral (sep); amígdala basolateral (amyg) y formación reticular mesencefálica (mrf).



recuperación de la cirugía por espacio mínimo de tres semanas antes de empezar la administración de fármacos. Al finalizar los estudios los animales fueron sacrificados y sus cerebros perfundidos con formaldehído. Los sitios de colocación de los electrodos fueron verificados por el procedimiento rápido de Guzmán-Flores y cols. (1958), (Fig. 12).

(3) Livingston, K., A. Escobar (1971, Arch. Neurol. 24:17-21) colectaron una serie de observaciones de la anatomofisiología y proporcionaron una visión del sistema límbico que complementa la clásica de Papez. Se establece una relación entre los componentes mediales y basales. El sistema límbico rodea al mesencéfalo y al diencefalo más que a la pared medial del hemisferio, esta concepción es clara si se observa al limbo de abajo hacia arriba. El componente medial del sistema límbico está formado por las estructuras descritas en el esquema de Papez (hipocampo-fornix-cuerpos mamilares-núcleo ventral anterior del tálamo-cíngulo), el cual se relaciona con el hipotálamo y el área límbica

mesencefálica por el fornix y, con el núcleo anterior del tálamo, de donde emergen fibras hacia el cíngulo y a porciones del lobulo frontal. El componente basolateral se forma por el hipocampo y la amígdala. Descarga impulsos directamente al tálamo y se conecta con el núcleo dorsomedial, de donde surgen fibras hacia la corteza orbitaria. Este componente también se relaciona con el lobulo temporal y de ahí se establecen conexiones a las áreas corticales de asociación. Los dos componentes, el medial y el basolateral, se conectan a la región septo-supraoptica. Finalmente, estos autores consideran al haz medial del cerebro anterior (fascículo prosencefálico: MFB) como una especie de cápsula interna que relaciona los componentes hacia las porciones caudales del sistema. Concluyen que el componente basolateral está relacionado con la modulación de la actividad emocional y conductual, la que a su vez está influida por la percepción sensorial. En sentido fisiopatológico, este componente participaría en la distorsión perceptual: ilusiones y alucinaciones. Por otro lado, el componente medial estaría implicado en alteraciones de tipo emocional y conductual.

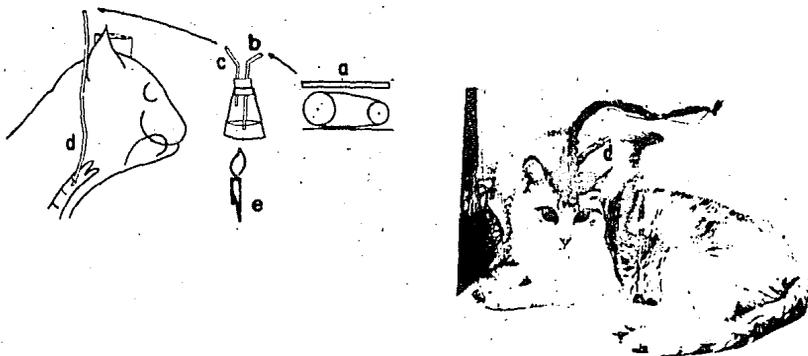


Figura 13. Dispositivo empleado para la intoxicación con disolventes industriales.

«4» Con el objetivo de estudiar los efectos de los disolventes industriales en el sistema nervioso y en la conducta, Contreras y cols. (1977) diseñaron un dispositivo (ver fig.13) empleado en el gato que permite que los vapores de los disolventes industriales sean colocados directamente en la tráquea de gatos portadores de electrodos implantados a permanencia. El dispositivo consiste en la colocación de una cánula de polietileno en la tráquea (d). El cabo distal de la cánula, pasa por debajo de la piel y músculos de la cara y

el cuello para salir junto al conector de registro. El complemento esta dado por una bomba de aire (a) cuya salida se conecta a un matraz (b,c) que contiene una cantidad conocida del volátil. Al realizar el cálculo de volúmenes respiratorios y conociendo el volumen inhalado por minuto, es posible determinar con precisión las dosis de volátiles inhalados en la rata y en el gato e incluso intentar alguna extrapolación de cálculos al humano (Contreras y cols.,1982).

(5) La fenciclidina o PCP tiene la propiedad de producir alucinaciones en el humano y conducta alucinoide en animales de laboratorio, se trata de la 1-(1-fenilciclohexil piperidina) y se le reconoce como un fármaco que reproduce los síntomas tempranos de la esquizofrenia (Rinkel y cols.,1952; Rosenbaum y cols.,1959; Cohen,1967). Su potencia alucinógena se conoce desde hace tiempo (Greifenstein y cols.1958; Luby y cols.,1959; Meyer y cols.,1959). La PCP y su análogo la ketamina además de ser anéستicos disociativos, son sustancias de las que se abusa (Lerner y cols.,1978). La quipazina (maleato de 2-1-piperazinil,quinoleina) produce en el gato una intensa reacción de furia (Guzmán-Flores y cols.,1969), que se bloquea cuando son lesionadas las áreas del lóbulo temporal que incluyen al complejo amigdalino (Salas y cols.,1966). Finalmente, el SKF-10 047 (n-alil normetazocina), tiene también la capacidad de producir alucinaciones en el humano (Keats y cols.,1964).

(6) Alonso de Florida y cols.(1958) encontraron que la estimulación iterativa del complejo amigdalino produce algunas modificaciones conductuales que culminan con la aparición de crisis convulsivas. Mas adelante, Goddard y cols. (1969) sistematizaron las observaciones y al fenómeno observado lo denominaron "kindling", palabra que no tiene una traducción como tal al castellano, pero que algunos grupos definen como la activación cerebral paroxística progresiva. Posteriormente, Wada y cols. (1974) clasificaron los distintos estadios conductuales por los que cursan los gatos sometidos a este proceso. Asignaron la numeración mas baja a la que corresponde con el fenómeno de activación paroxística en el núcleo estimulado; el estadio mas avanzado, el seis, se caracteriza por la aparición de crisis convulsivas. En la actualidad el kindling probablemente sea la metodología mas socorrida para el estudio de los fenómenos paroxísticos.

(7) Gómez Villado, V.H. (1984, Tesis de Licenciatura) Facultad de Psicología, UNAM. Puente, A. y C.M. Contreras (1983 .Bol. Est. Méd. Biol. Méx. 32:571.) Mexicano,G., V.H. Gomez y C.M. Contreras (1984-1985 Bol. Estud. Méd. Biol. Méx. 33:139).

(9) Los hoy clásicos estudios de Dax, Broca y Wernicke, permitieron la localización precisa de áreas corticales del hemisferio cerebral izquierdo, de cuya función dependen la integración y la percepción adecuada del lenguaje. La mayor parte de sus observaciones fueron llevadas a cabo en estudios de necropsias de pacientes que habían presentado lo que originalmente se llamó "Afemia", nombre que mas adelante se sustituyó por el de Afasias, para referirse al conjunto de alteraciones del lenguaje consecutivas al daño cerebral localizado en el hemisferio izquierdo.

(10) El término preferencia de rotación, se refiere a la dirección que toma la rata cuando se encuentra en campo abierto y se ha intentado establecer alguna analogía entre las preferencias de rotación, derecha o izquierda en la rata, con las preferencias por el uso de una extremidad en otras especies. En consecuencia la preferencia de rotación se emplea a menudo para estudiar aspectos de dominancia hemisférica cerebral en la rata.

(11) Dahlstrom A. y K. Fuxe. (1964, Acta Physiol. Scand. 62 (supl. 232):1-55). Los autores demostraron, con el empleo de las técnicas de histofluorescencia, la presencia en el cerebro de ciertas vías que contienen neurotransmisores específicos. Las células del rafe cerebral se localizan entre la protuberancia y el bulbo raquídeo, hacia la base del tallo cerebral. Corresponde a estas células el ser un "reservorio" de serotonina, por lo que a menudo se emplea el registro de la actividad eléctrica de estas células como un indicador de la función serotoninérgica.

(12) Díaz-Gómez, J.L. (1985, Modelos de esquizofrenia y serotonina cerebral) .Biblioteca de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. México pp. 92. En la obra se relatan una serie de experimentos encaminados a estudiar la participación de la serotonina en la esquizofrenia. Entre los modelos experimentales aludidos están; la administración crónica de LSD y de anfetamina, la porfiria experimental, la epilepsia experimental del lóbulo temporal y la manipulación metabólica de la serotonina. Se encuentra que en todos los casos ocurren alteraciones del contenido de serotonina, por lo que se concluye la participación de este neurotransmisor en la esquizofrenia.

(12) Contreras, C.M., G. Mexicano, A. Puente y M. Brito (1983, Bol. Estud. Méd. Biol. Méx. 32:467).

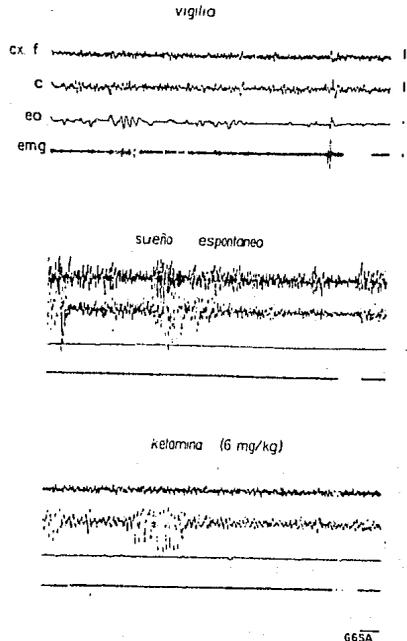


Fig. 14. La acción electrográfica de los alucinógenos se ha comparado con la del sueño espontáneo. Sin embargo, los patrones son diferentes. La actividad que producen los alucinógenos es a seis c/s y aparece en forma focalizada. Durante el sueño de ondas lentas la actividad del huso de sueño tiene una frecuencia mayor y aparece de forma generalizada. Abrev. cx. f.: corteza frontal; c: haz del cíngulo; eo: registro de movimientos oculares; emg: electromiograma. Cal: 1 seg; 50 μ V.

(13) En la figura 14, se muestran los trazos de un gato portador de electrodos implantados a permanencia. El objetivo del estudio fue determinar las semejanzas y diferencias entre los trazos del sueño espontáneo con el efecto electrográfico de los alucinógenos. El estudio se llevó a cabo en nueve animales, a los se les administró en semanas diferentes ketamina, quipazina o escopolamina. En ningún caso se observaron semejanzas entre los trazos de sueño con el que producen los alucinógenos.