

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE FILOSOFIA Y LETRAS

ACCION DE LOS FARMACOS SOBRE LA PSIQUIS

TESIS QUE SUSTENTA

GLORIA BROUSSI DE CHELMINSKY

PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADO EN PSICOLOGIA

MEXICO, D. F.

1 9 6 6



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.

2.5053.08
UNAM. 22
1966
E1.6

M.- 159238



Spe 44

~~FLOSOPHY~~

INDICE

INTRODUCCION

TRANQUILIZANTES

Meprobamato

Clordiazepóxido

Tranquilizantes diversos

NEUROPLEGICOS

Clorpromazina

Otros agentes fenotiazínicos

Rauwolfia Serpentina

PSICOENERGIZANTES

Antidepresivos

Antidepresivos no inhibidores de la
monoaminoxida

Dimetilaminoetanol y Dietilaminoetanol

PSICOESTIMULANTES

Cafeína y otras Xantinas

Amfetamina

Otros agentes simpatomiméticos y anorexigénicos

Metilfenidato

5-fenil-2-imino-4-oxo-oxazolidina

Levofacetoperano

Pipradrol

350

0247

INDICE

-2-

AGENTES ALUCINOGENICOS

Peyote y Mexcalina

Harmala y Harmina

LSD-25

Bufotenina y otros psicotomiméticos

Teonanacatl y Psilocibina

Cannabis

AGENTES NARCOEUFORIZANTES

Cocaína

Opio y sus alcaloides

AGENTES SUPRESORES DE LAS INHIBICIONES

Barbitúricos

AGENTES CON EFECTO INCIDENTAL SOBRE LA PSIQUIS

Anestésicos generales

Adrenalina

Serotonina

Hormona tiroidea

Estrógenos

Progesterona y progestágenos en general

Antihistamínicos

Tripelenamina

AGENTES CON EFECTO INCONSTANTE U OCASIONAL

Procaína

Cicloserina

Quinacrina

Curare

Antiepilépticos

Nicotina y Tabaco

Belladona y sus alcaloides

Cortisona y análogos de la cortisona

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Al parecer, cada época no crea solamente aquello que necesita o cree necesitar, sino también las ciencias dedicadas a conocer las intimidades de esa nueva creación. A partir de la Segunda Guerra Mundial el habitante de la ciudad se ha enfrentado a la -- Historia entrando en la sala de su casa y en el silencio de su recá- mara: el ritmo acelerado de su existencia, la sensación de aisla -- miento en medio de la multitud, la conciencia de que la vida huma- na ajena es tenida cada vez menos y menos en estima, la impoten - cia cada vez mayor del individuo para alterar su destino, el mate - rialismo raptante que trae a la mente del hombre la duda de si exis - te un objetivo final para su vida, etc. son todas resultantes y concomitantes de la época histórica en que nos ha tocado vivir. La angus - tia, la tensión, la inquietud, la ansiedad, la zozobra son resultan - tes del enfrentarse del hombre con su medio; en forma menos per - ceptible lo son igualmente la depresión y la melancolía.

Tocó a nuestra época la combinación de la inquietud aní - mica con grandes avances en el terreno de la Farmaco-Química y con el desarrollo de la industria farmacéutica como una buena inver - sión. El descubrimiento de psicofármacos **capaces de brindar la --** paz de espíritu que el individuo buscaba antes en la religión y la fi - losofía probó ser un buen negocio y este simple hecho condujo a la

investigación intensa y acelerada en busca de nuevos fármacos que ofrezcan ventajas sobre los anteriores, ventajas reales o supuestas.

La Ciencia de las drogas que influyen sobre la mente y el espíritu es una de las resultantes de todo ello. Desde luego que el científico y el lego han sabido desde hace siglos que el espíritu del hombre puede ser influido por pociones y brebajes: el alcohol podía excitar o sedar, volver al individuo más gregario o más melancólico; algunas plantas como la belladona podían producir alucinaciones; el Cannabis, el opio, la coca, etc. eran capaces de producir euforia; la Rauwolfia era ingerida en la India para lograr cierta calma interior, el fenobarbital provocaba sedación y ciertos barbitúricos eran capaces de surpimir las inhibiciones, etc. Sin embargo, no poseía el individuo substancias que aliviasen su atormentado espíritu sin tener el defecto de producir desagradables y constantes efectos colaterales, o de impedirle proseguir con sus actividades rutinarias o de exponerse al ridículo y a la crítica social. Significativo en nuestra época ha sido la introducción de fármacos capaces de alterar el ánimo y la conducta sin poseer esos defectos en forma importante. Como consecuencias importantes han venido también las síntesis de fármacos capaces de corregir los estados depresivos, así como toda una gama de productos que han revolu -

cionado el manejo de los enfermos mentales.

Consideramos que sería interesante pasar revista a los psicofármacos de uso actual o cuyo uso esté en consideración; igualmente pensamos en la conveniencia de pasar revista a todos aquellos fármacos no primariamente de acción psicotropa pero que tienen un efecto incidental sobre el psiquismo o la conducta, así como a las sustancias sin uso en Medicina pero que se consumen por sus efecto primariamente euforizantes o alucinogénicos por parte de individuos social o psicológicamente inadaptados.

Hemos considerado que la clasificación más fácil de las drogas psicotropas sería una basada simplemente en su efecto a saber:

1. - Tranquilizantes: se trata de aquellos fármacos que producen alivio de la ansiedad y de la tensión emotiva, calman al individuo pero sin sedarlo ni interferir en forma importante con su rendimiento psíquico. En este grupo quedan incluidos el meprobamato, el clordiazepóxido, el hidroxifenamato, etc.
2. - Neuroplégicos: son productos que calman al individuo pero producen cierto grado de sedación y de obturación del intelecto. Aquí están la clórpromazina y otros numerosos derivados de la fenotiazina que a dosis bajas o bajo ciertas condiciones pueden bien considerarse como "tranquilizantes" lo mismo que la reserpina.
3. - Psicoenergizantes: son fármacos que elevan el estado de ánimo

del individuo deprimido en forma paulatina, de efecto que por lo general toma unos días en hacerse aparente. Se les divide en MAO--inhibidores hidracínicos (iproniazida), no-hidrazínicos (trancilpromina) y no inhibidores de la monoaminoxidasa (amitriptilina).

4. - Psicoestimulantes: son fármacos cuyo efecto es el que su nombre señala y el que aparece a los minutos de haberse absorbido el fármaco. A este grupo pertenecen la amfetamina, la fenmetracina.

5. - Agentes alucinogénicos: incluyendo a un grupo heterogéneo de drogas: LSD-25, mescalina, marihuana.

6. - Agentes narco-euforizantes: grupo que incluye a los opiáceos , la cocaína.

7. - Agentes supresores de las inhibiciones: barbitúricos de acción corta, escopolamina, alcohol. El efecto depende de la dosis, vía - de administración, personalidad del individuo, etc.

8. - Agentes con efecto incidental sobre la psiquis: v. gr. : hormonas.

9. - Agentes con efecto inconstante u ocasional: atropínicos.

TRANQUILIZANTES

MEPROBAMATO

Fórmula química: Dicarbamato del 2-metil-2-n-propil-1,3-propanediol. Nombres comerciales: Equanil, Miltown, etc.

Generalidades

Es un compuesto, utilizado generalmente por vía oral, con efectos miorelajantes, propiedades anticonvulsivas y que produce un alivio en las sensaciones de miedo, tensión y ansiedad.

Farmacología

El meprobamato parece actuar sobre los circuitos intneuronales, en donde actúa bloqueando los impulsos; la droga no tiene efecto sobre los reflejos que dependen de una neurona única, en cambio los circuitos interneuronales ven reducidos o abolidos los reflejos que de ellos dependen. El meprobamato tiene también un efecto central, que parece ser selectivo, sobre el tálamo, cuya actividad deprime; ésto es aparente a dosis pequeñas, y se requieren dosis mucho más elevadas para producir cambios corticales y subcorticales. Berger piensa que aquí también se manifiesta el efecto bloqueador interneuronal de la droga reduciendo algunos de los impulsos córtico-talámicos aliviando y calmando así algunos de los componentes fisiológicos de la ansiedad: podría así compararse el efecto del meprobamato con el de los diversos procedi --

mientos neuroquirúrgicos que seccionan los haces de asociación -- con el lóbulo frontal (lóbulo tomía prefrontal y supraorbital) y con los efectos análogos que se obtiene a través de la talamotomía. Las ratas a las que se vuelve salvajes mediante la extirpación de sus regiones septales, retornan a su conducta preoperatoria bajo la influencia del meprobamato; aparentemente éste influencia una porción del cerebro funcionalmente asociada con el septum; las ratas con septa normales muestran poco o ningún cambio en su conducta cuando se les da meprobamato.

Farmacológicamente hablando el meprobamato se comporta como un sedante ligero. Tiene un efecto depresor sobre la conducción polisináptica interneuronal en el animal de experimentación y produce cierto grado de relajación del músculo esquelético. Es un poderoso anticunvulsionante. Produce relajación y calma en los animales de laboratorio y los induce a perder miedo, ansiedad y agresividad pero no interfiere con las respuestas condicionadas y en ello difiere de las fenotiazinas y la reserpina.

El meprobamato deprime la actividad del tálamo y del núcleo caudado, según lo muestra la frecuencia de la actividad eléctrica espontánea. Se cree que ésta es una propiedad única que no se encuentra en otros agentes tranquilizantes. A las dosis habi-

tuales hay muy poca depresión de la actividad cortical , y el patrón electroencefalográfico es diferente del que se ve después del uso de barbitúricos. No hay efecto sobre el sistema nervioso autónomo. - No deprime la actividad del sistema reticulado y no está alterada - la respuesta de la corteza al estímulo. Tiene también cierta acción antiarrítmica.

El meprobamato se absorbe en forma rápida del tracto gastrointestinal, alcanzándose niveles sanguíneos máximos en unas dos horas, con un lento declinar durante las siguientes diez horas. Se distribuye por todos los tejidos del organismo. El 10 % de la -- droga se excreta por la orina en forma inalterada durante las si-- guientes 24 horas; el resto es transformado por oxidación en hidro ximeprobamato o es conjugado con ácido glucorónico y como tal excretado en la orina.

Efectos sobre la Psiquis

El meprobamato es aceptado en la actualidad como una droga útil en el alivio de la neurosis de ansiedad; cualesquiera sea la causa de ésta, una respuesta favorable al meprobamato tiene lu gar en un 60 a 90 % de los pacientes. La mejoría que sigue al uso del meprobamato está usualmente caracterizada por una irritabili- dad reducida, una sensación de bienestar, una reducción en la in -

tensidad de las preocupaciones mórbidas, una mayor habilidad para concentrarse, un alivio de la tensión interna y un retorno a una vida social más activa y a una mayor productividad económica.

Uhr et al. estudiaron el efecto que la administración crónica del meprobamato tenía sobre la conducta del individuo. En un grupo de pacientes que recibía la droga aplicaron pruebas de comportamiento, evaluaciones del self y gravámenes objetivados de entrevistas psiquiátricas, notándose que los sujetos reaccionaban con más lentitud bajo los efectos del meprobamato, mostraban mayor exactitud en la estimación del tiempo bajo el influjo de falsos indicios, actuaban con más calma y aparecían mejorados de su ansiedad en la opinión de sus amigos y del psiquiatra.

Kenyon y Pronko en un estudio sobre el efecto del fármaco en la ansiedad inducida experimentalmente en voluntarios no hallaron que la conducta y la forma de reaccionar del individuo en una situación de stress artificial se hallase modificada en forma perceptible por la administración de 800 mg de meprobamato 35 ó 45 minutos antes de la sesión experimental.

Miller y Uhr en pruebas de manejo simulado de vehículo hallaron que los individuos que recibían en forma regular meprobamato (1600 mg al día, la dosis clínica habitual) mostraba len

tificación del tiempo de reacción en el manejo y mejoría en las estimaciones del tiempo del individuo sometido a distracciones; la ansiedad y la tensión aparecían reducidas. El efecto agudo del meprobamato (dosis única de 800 mg, el doble de la dosis clínica habitual) lentificó la velocidad de reacción y redujo la exactitud en la prueba de manejo: condujo también a una elevación de la resistencia galvánica de la piel durante la situación de stress y a sensación de menor actividad. Existe una menor intensidad de respuesta a la prueba del "detector de mentiras" medida por la resistencia galvánica de la piel.

Burnstein y Dorfsman hallaron en un estudio que el aprendizaje humano de materiales con los que la ansiedad interfiere habitualmente, se hacía más rápido bajo los efectos del meprobamato. En un estudio de Uhr et al. el meprobamato aumentó el condicionamiento a un estímulo positivo no condicionado. El meprobamato mejoró igualmente la ejecución en una prueba de atención continua con stress inducido experimentalmente.

La mayor parte de nuestros conocimientos en relación con los efectos del meprobamato sobre la conducta y el psiquismo del individuo provienen de estudios clínicos difíciles de cuantificar. La droga reduce la irritabilidad, la propensión a la ira y al enojo en los individuos en los que el estado de ansiedad o angustia mejora -

bajo los efectos del fármaco. La habilidad, la capacidad del individuo, su rendimiento, su puntería, su atención, etc... parecen mejorar cuando el factor ansiedad interfería con un adecuado rendimiento psicomotor. A las dosis clínicas habituales (400 mg 3 ó 4 veces al día) la droga no afecta la locuacidad del individuo, su memoria, su atención, la exactitud de sus respuestas, su agudeza visual y auditiva, su comportamiento, el estado de alerta y su habilidad perceptiva y discriminatoria; sí es capaz empero de alargar el tiempo de reacción a estímulos inesperados, por lo que se ha estimado prudente su uso a bajas dosis o su abstención en individuos que manejan vehículos o maquinaria que requiere continua coordinación motora. Debe señalarse que un porcentaje variable de individuos muestran sensibilidad desusual a las dosis ordinarias, las que en ellos producen somnolencia con la consecuente reducción en el rendimiento físico o intelectual. En los individuos que desarrollan somnolencia, ésta tiende a desaparecer después de unos días de uso de la droga. Esta propiedad de la droga es aprovechable para favorecer el sueño en aquellos individuos cuyo insomnio se debe a una aumentada tensión física y mental.

En el individuo normal el meprobamato no aumenta en forma significativa el débito verbal o locuacidad del individuo, a diferencia de lo que sucede con los barbitúricos de acción rápida,

el alcohol y la amfetamina. Aunque es bien sabido que el factor ansiedad está frecuentemente implicado en el tartamudeo, la administración del medicamento no reduce éste, pero se postula que la reducción de la tensión muscular que aparece durante el acto de ha - blar es reducida, lo que tal vez facilite el trabajo del logoterapeuta.

La sociabilidad del individuo mejora con el meprobamato, así como su bienestar general (apetito, sueño, energía, etc..) cuando éste se encuentra perturbado por factores de ansiedad; en - pacientes hospitalizados crónicos la tensión y ansiedad proceden - tes de problemas socioeconómicos mejora con el meprobamato en muchos pacientes de edad avanzada.

Los sueños son menos frecuentes en el individuo bajo - efecto continuado del meprobamato, pero el carácter de los sueños es el mismo durante las temporadas libres de la droga que durante aquéllas en las que se le está tomando.

Aplicaciones Terapéuticas

En los estados de ansiedad y tensión se obtiene una respuesta favorable en el 60 a 90 % de los individuos; ello no significa que el agente actúe reparando la lesión psíquica. Si se usa con excesiva liberalidad puede hacer creer al paciente que no necesita --

ayuda psicoterapéutica; por otro lado, administrando oportunamente y a dosis pequeñas ayudará al paciente perturbado a sosegarlo bastante como para ejercer auto-control y participar en forma efectiva en la terapéutica.

En los estados fóbicos ha probado ser de valor aliviando la intensidad de los temores así como la parálisis de acción que estos temores provocan, aunque no actúa sobre el temor mismo. El meprobamato parece dar resultados más satisfactorios en el tratamiento de los estados fóbicos que otros ataráxicos.

Las cefaléas, el insomnio, cuando obedecen a estados de ansiedad o tensión crónica se previenen y alivian con el uso del meprobamato. El uso del meprobamato a dosis altas en psicosis no tiene más que un valor limitado. En el alcoholismo crónico el meprobamato es un adecuado relajante para ayudar al individuo a soportar el estadio subagudo de la supresión del alcohol; ayuda al paciente a permanecer alejado del alcohol y a ajustarse mejor a la readaptación de su trabajo y de sus relaciones sociales y familiares. En diversas condiciones psicósomáticas (úlceras pépticas, neurodermatitis, asma, síndrome premenstrual, etc...) el meprobamato ha probado ser útil. Ha tenido valor en algunos pacientes con petit mal y en algunos trastornos de la conducta en los niños.

Formación de Hábito

Como en la mayor parte de los medicamentos que producen relajación mental, existe con el meprobamato el problema de la formación de hábito; como en el caso de los narcóticos y barbitúricos, éste aparece en personas extremadamente dependientes y emocionalmente inmaduras que se asirán a cualquier cosa para mantenerse libres de su tensión interna.

Según Borrus, solamente un 1 % de los pacientes sometidos al medicamento por un tiempo se resisten a desistir de su uso.

Mohr y Mead consideran a la droga francamente adictiva, ya que su supresión brusca puede causar síntomas molestos, - convulsiones incluso. Estas convulsiones representan una reacción similar a la que se ve después de la supresión abrupta de fenilhidantoína en los epilépticos o del alcohol y barbitúricos en personas que los ingieren en forma habitual. El fenómeno ve su apoyo en las experiencias de Swinyard et al en ratones: el umbral de convulsiones con estímulo eléctrico se elevaba con dosis terapéuticas, pero con sobredosis prolongada el umbral de convulsiones descendía, y más aún, la supresión abrupta producía marcada hiperexcitabilidad.

Ewing y Haizlip hallaron que individuos privados abrupt

tamente del meprobamato que tomaban regularmente desarrollan - con frecuencia insomnio, náusea, temblores, sacudidas musculares, ansiedad franca, alucinaciones, etc.. por lo que recomiendan discontinuar la droga en forma paulatina.

La capacidad de la droga de ayudar a los alcohólicos a mantenerse alejados de la bebida lleva consigo la desventaja de -- que muchos pacientes piden dosis mayores y manifiestan requerir dosis cada vez mayores de la droga para poder tomar ventaja de sus efectos terapéuticos. Mohr y Mead sugieren que cuando existe sospecha de que se está formando adicción al medicamento, debe sustituirse por una fenotiazina.

CLORDIAZEPOXIDO

Nombre químico: Clorhidrato de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-Oxido.

Nombres Comerciales: Librium, Decacil, Donapax, etc.

El clordiazepóxido es un fármaco con efectos sobre el psiquismo similares a los del meprobamato. Su sitio y mecanismo de acción no están aún del todo determinados; en gatos inmovilizados con decametonio se ha observado que el Librium ejerce una acción directa depresora sobre el septum, amígdala e hipocampo --

cuando se les estimula eléctricamente. Se ha registrado igualmente la actividad eléctrica espontánea en el hipocampo, amígdala, -- septum, corteza frontal y occipital, y los estudios indican que el efecto inicial del clordiazepóxido se hace aparente en el sistema -- límbico, con ondas lentas que aparecen en el hipocampo y amígdala, a dosis de 1 mg/kg por vía intraperitoneal: a estas dosis el gato continúa alerta y no existe efecto sobre la actividad eléctrica de la corteza. Las ondas lentas aparecen en la corteza - con efecto se dante aparente - a dosis de 5 mg/kg. Con la administración de -- 10 mg/kg éstas se hacen más lentas y siempre conducen al sueño - del animal.

La droga reduce en clínica y en el laboratorio la irritabilidad y agresividad del individuo y del animal de experimentación. Según los estudios sobre monos salvajes de L. O. Randall, la administración de clordiazepóxido a dosis de 1 mg/kg de peso conduce a una reducción de la agresividad en un 75% (en relación con los animales no tratados) reduciéndose la actividad en un 10%.

En el individuo la droga tiene un efecto ansiolítico, reduciendo la tensión y la angustia. En los animales el clordiazepóxi do tiene la capacidad de reducir el miedo condicionado; en un estudio de Randall para la prueba de evasión no discriminatoria de Sidman se entrenaron unas ratas de forma que eludieran un choque --

eléctrico presionando una palanca a intervalos regulares y, en caso de fracasar, suprimir este choque presionando una segunda palanca. Bajo la administración de 15 mg /kg los animales no pudieron prevenir el choque presionando la primera palanca, pero quedaron aptos para suprimirlo presionando la segunda palanca.

A la dosis habitualmente usada en el tratamiento de las neurosis (10 mg /kg 3 ó 4 veces al día) el fármaco no afecta en forma importante la atención, habilidad, destreza, rendimiento y agudeza sensorial. Sobre todo en individuos tensos o angustiados, a dosis débiles el clordiazepóxido aumenta la facultad de concentración y la capacidad de trabajo; tiene un efecto ansiolítico y tensiolítico, reduciendo la agitación (menos que la reserpina o la clorpromazina) y la agresividad (más que la clorpromazina o reserpina)

TRANQUILIZANTES DIVERSOS

OXAZEPAM

Nombre químico: 7-cloro-1, 3-hidroxi-5-fenil-2H-1, 4 benzodiazepin-2-ona.

Nombre Comercial: Bonare

Este fármaco está emparentado químicamente con el clordiazepóxido y sus efectos son similares, aunque se le señala

menos tendencia a producir ataxia, en base de que protege a los ratones contra las convulsiones inducidas por pentilene-tetrazol sin hacerlos atáxicos; en cambio, con la clordiazepóxido las dosis protectoras causan ataxia.

El efecto anti-ansiedad del oxazepam fué evaluado en el laboratorio adiestrando previamente una rata hambrienta a obtener alimento como recompensa al presionar una palanca. Su motivación para presionar la palanca no es máxima puesto que solo ocasionalmente recibe alimento al presionarla. A intervalos al azar, se presenta un tono audible, indicando un período de conflicto, durante el cual la rata obtiene alimento cada vez que presiona la palanca y ésto aumenta su motivación para presionarla. Sin embargo, también recibe en cada ocasión un choque eléctrico, creando asociaciones de conflicto positivas y negativas con la palanca. El comportamiento de los animales durante los períodos de conflicto puede caracterizarse por aprensión, agresión, intentos de escapatória, o simplemente por retiro. Sin embargo, sin medicación, la mayoría de los animales no presionarán la palanca más de dos o tres veces durante el período tonal. Después de la administración de oxazepam los animales aparentemente permanecen conscientes de la amenaza de choque, pero son capaces de dominar la aversión que sienten. En una prueba típica, un animal puede aceptar 20 cho-

ques durante el período tonal en comparación con un promedio de 2 a 4 sin medicación. El clordiazepóxido produce un efecto semejante.

El efecto tranquilizante del fármaco lo hace útil clínicamente en el tratamiento de ansiedad, angustia, tensión, agitación, etc... No hay aún estudios definitivos sobre su efecto en la coordinación psicomotora en el hombre, pero en los estudios experimentales no parece interferir con actividades que requieren coordinación muscular complicada.

En la clínica se la usa en dosis de 15-30 mg 3 ó 4 veces al día; en algunos individuos se ha reportado - estas dosis pueden - provocar entorpecimiento, somnolencia, etc....

AZACICLONOL

Nombre genérico: Clorhidrato de azaciclano

Nombres químicos: Clorhidrato del alfa, alfa-difenil-4-piperidinmetanol. -HCL de alfa- (4-piperidil) benzhidrol.

Nombre Comercial: Frenquel

El azaciclono es un difenilmetano, un isómero estructural del pipradol (Meratrán) difiriendo sólo en el punto de unión - del anillo piperidínico al átomo de carbono del metanol. Este lige-

ro cambio en la configuración química es responsable de cambios importantes en la acción farmacológica del producto, mientras que el pipradol produce franca estimulación suprebulbar, el azaciclánol parece reducir ciertos tipos de estimulación cerebral.

La droga no puede ser considerada, en el hombre, como un típico depresor del sistema nervioso central, dado que no produce ningún efecto sedante o hipnótico apreciable, aún a grandes dosis. Existe cierta evidencia en favor de un efecto depresor en los animales, en los que el azaciclánol antagoniza parcialmente los efectos estimulantes de su isómero, el pipradol, a más de que prolonga la duración del sueño inducido por el hexobarbital en los ratones.

El fármaco fué introducido al mercado como "antialucinatorio" en virtud de los experimentos llevados a cabo por Fabin. Este autor tomó a un grupo de estudiantes sanos, les administró LSD-25 para producir un estado psicótico típico caracterizado por alucinaciones y delirio; después de esta parte inicial del estudio se puso a los estudiantes bajo tratamiento con azaciclánol por una semana antes de readministrar LSD-25, que, al ser ingerido, no produjo esta vez alucinaciones o delirio. Proctor y Odland señalan que las psicosis producidas por mescalina han sido bloqueadas por el Frenquel, a un sujeto se le eliminaron los síntomas a

los pocos minutos de la administración intravenosa de Frenquel.

El uso clínico del azaciclano^l tiene su origen en la relación que se postula entre las alucinaciones iatrogénicas y las asociadas a desordenes naturales, hipótesis que está aún por ser de mostrada. Los resultados de los ensayos clínicos con el azaciclano^l en pacientes alucinados han sido extremadamente variables. Algunos investigadores señalan efectos benéficos en algunos, aunque no en todos los pacientes; otros autores hallaron a la droga desprovista por completo de valor. Tomando en cuenta los reportes más favorables parecería que el azaciclano^l es más útil en psicosis agudas, en esquizofrenia aguda, en estados tóxicos, y que carece de toda utilidad en las depresiones psicóticas, en los desorden obsesivo-compulsivos o en las reacciones de ansiedad. Observaciones -- más recientes sugieren que en la esquizofrenia crónica a dosis de 100 mg al día a las 4 ó 6 semanas se notan respuestas favorables si se compara con pacientes tratados con placebo, consistiendo la mejoría en una menor incidencia de alucinaciones, ilusiones, agresividad, agitación y seclusividad. Se le ha utilizado en el delirium tremens por vía intravenosa a dosis de 100 mg cada 8 horas durante 1 a 7 días. Fabing y Hawkins hallaron útil al azaciclano^l en la profilaxis y tratamiento de la confusión mental observable en el estadio postoperatorio de individuos mayores y seniles; señalan --

también el caso de " un anciano de 81 años atacado de confusión -- postoperatoria después de una protatectomía, estado que continuó a pesar del uso de nuestro régimen usual con Frenquel (100 mg in travenoso inicialmente seguidos de 100 mg por vía oral 3 veces al día por una semana cuando menos). Cuando se suspendió una sulfonamida que el paciente estaba tomando conjuntamente, comenzó a aclarársele la mente en 24 horas. Tenemos la impresión, a juzgar por este solo caso, que hay posibilidad de que las sulfonamidas inactiven el medicamento".

Homwich, en su estudio del antagonismo entre el LSD-25 y el azaciclano en el cerebro del conejo, concluyó que el sistema activador reticular de la rama superior cerebral es el sitio -- principal del medicamento en ese animal. Heath et al. informan -- que un esquizofrénico que experimentó mejoría con azaciclano eliminó la anomalía electroencefalográfica de la zona del tabique que había estado presente antes de empezar a administrársele el medicamento.

HIDROXIFENAMATO

Nombre químico: Carbamato del 2-hidroxi-2-fenilbutilo

Nombre Comercial: Lística

El hidroxifenamato es un compuesto eficaz para supri-

mir el síntoma ansiedad. La información de que se dispone hasta ahora indica que se trata de un "tranquilizante menor" con acción y usos similares a otras drogas de este grupo, como el meprobamato.

Bastian y Clemente estudiaron el efecto de la droga en animales experimentales, comparándola con el meprobamato y el clordiazepóxido, y hallaron que la potencia del hidroxifenamato era intermedia a la de los otros dos tranquilizantes: duración de acción más larga que la del meprobamato pero más corta que la del clordiazepóxido.

La droga tiene aplicaciones clínicas en el tratamiento de estados de tensión y ansiedad, como los otros dos fármacos con los que se ha comparado. Como aquéllos, también ocasionalmente - sobre todo en individuos sensibles - produce somnolencia y ataxia.

MEFENOXALONA

Nombre químico: 5- (O-metoxifenoximetil) -2-oxazolidina

Nombre comercial: Control - Om

En sus efectos experimentales y clínicos este producto es semejante al meprobamato. La iniciación de su efecto es por lo general relativamente rápida, aunque variable, oscilando de 30 minutos a 4 horas. Los niveles sanguíneos máximos se ob --

tienen 4 horas después de la administración oral de la droga. Al parecer la droga es metabolizada en forma rápida y casi total.

CLORMEZANONA

Nombre químico: 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-metatazianona-1,1-dióxido.

Nombre comercial: Fenarol

Efecto y acción similares al meprobamato

EMILCAMATO

Nombre químico: Carbamato de 1-etil-1-metilpropil

Nombre comercial:

Efecto similar al meprobamato, aunque miligramo por miligramo es dos veces tan potente como aquel, produciendo un menor grado de somnolencia.

OXANAMIDA

Nombre químico: 2-etil-3-propilglicidamida

Nombre comercial:

Efectos e indicaciones similares a los del meprobamato. Un estudio del efecto de la droga sobre la coordinación psicomotora mostró que no tenía efecto diferente al de un pla

cebo, y que la conducta y reactividad del individuo que manejaba un vehículo no eran afectadas por la oxanamida.

ECTILUREA

Nombre químico: 2-etil-cis-crotonil urea

Nombre comercial: Nostyn

La ectilurea- como otros derivados de la urea- produce - ligera depresión del sistema nervioso central. La droga ha sido - utilizada como un sedante o calmante en ansiedad simple y tensión nerviosa, así como en el tratamiento de niños hiperexcitables con problemas de conducta, bajo el efecto de la droga estos niños aparecen más dóciles, tranquilos y menos inquietos.

NEUROPLEGICOS

CLORPROMAZINA

Nombre químico: Clorhidrato de 2-cloro-10 (3-dimetilaminopropil) fenotiazina.

Nombres comerciales: Largactil, Torazina

La clorpromazina fué introducida en la terapéutica en 1953, anunciando, junto con la reserpina, el nacimiento de la moderna - Psicofarmacología. Forma parte del grupo de fenotiazinas y conocer éstas es conocer Farmacología, ya que las diferentes fenotiazinas disponibles han sido utilizadas en Medicina como antihistamínicos, antiparkinsonianos, sedantes, tranquilizantes, anestésicos locales, antieméticos, antipruríticos, etc.. La clorpromazina tiene múltiples acciones sobre el organismo, lo que llevó a Courvoisier en 1953 a bautizarla Largactil (large action), dichas propiedades pueden resumirse así:

1. - Inhibe o invierte la acción de la adrenalina mas no la de la noradrenalina, de modo que el fármaco no es estrictamente simpato*l*ítico.
2. - Inhibe moderadamente la acetilcolina
3. - Tiene ligera acción antihistamínica
4. - Tiene potente efecto anestésico local

5. - Tiene cierta acción anticonvulsivante
6. - Potencia - en forma variable - el efecto de los opiáceos y otros sedantes.
7. - Tiene potente actividad antiemética de origen central
8. - Reduce el tono muscular a dosis altas
9. - Posee efectos sobre la conducta que incluyen: sedación , embotamiento de la respuesta a los estímulos y reducción de la ansiedad.
10. - Produce hipotermia bajo ciertas condiciones

El clorhidrato de clorpormazina es efectivo cuando se le administra por vía oral, intramuscular o intravenosa; su acción aparece en forma rápida, sobre todo cuando se le usa por vía parenteral. Se sabe poco de la forma en que se metaboliza en el organismo, pero la evidencia disponible parece señalar al hígado como el sitio de detoxificación de la droga.

Su sitio y mecanismo de acción no están bien aclarados; mediante el uso de clorpromazina marcada con un átomo de azufre radioactivo se halló que se concentra en el hipotálamo de las ratas; el aumento de apetito que produce y la ocasional galactorrea a que da lugar apuntan también hacia el hipotálamo como sitio de acción. Con la clorpromazina se nota aumento en la adenosina - trifosfato

del hipotálamo y del mesencéfalo, sugiriendo una reducción de los requerimientos energéticos de éstas áreas.

La clorpromazina no produce grandes cambios en el electroencefalograma a pesar de su profusión de efectos sobre el sistema nervioso central. A dosis moderadas empero, desencadena la actividad eléctrica de la substancia reticular. Estas observaciones llevan a la conclusión de que la acción de la droga es subcortical; es de presumirse que cuando comprendamos el mecanismo de acción de la clorpromazina comprenderemos mucho de la función del encéfalo en general.

Los efectos de la clorpromazina sobre la conducta y el psiquismo del animal experimental y del hombre son en gran parte semejantes a los de la reserpina. Reduce la irritabilidad en los animales de laboratorio y la agresividad de éstos ante el combate prolongado y provocado. El tiempo de reacción ante los estímulos externos se ve prolongado en los animales de experimentación y en individuos sanos. El estado de alerta o de atención se ve deprimido por la clorpromazina. En las "neurosis" experimentales de los animales a que se hizo mención al hablar de la reserpina, los efectos de la clorpromazina fueron similares a los de aquella droga.

Dosis ordinarias de la droga tienen un efecto deletéreo.

sobre las actividades que requieren rapidez, destreza y coordinación psicomotora. En la prueba de manejo simulado de vehículo, la clorpromazina conduce a una merma en la calidad del manejo.

Chester Bennet, psicólogo de la Universidad de Boston, describe así los efectos que notó en sí después de la ingestión de 100 mg de clorpromazina; "Una hora después me sentía somnoliento, experimentado un letargo progresivo y quedándome dormido al tratar de proseguir con mi trabajo. La agudeza y los umbrales de percepción no estaban muy afectados, pero mis respuestas eran lentas e indecisas. La velocidad de mi mecanografiado era inferior a la usual. Mi rendimiento en labores cognitivas fué consistentemente inferior. Después de 35 minutos abandoné sin poder terminarlo un crucigrama, aunque más tarde lo encontré "fácil de resolver". El único efecto positivo en su rendimiento fué una mejoría en la firmeza del pulso.

Bajo la clorpromazina la prueba de Rorschach muestra cambios "globales"; pero debido a las dificultades en interpretación de los scores no hay información fidedigna sobre qué es lo que realmente cambió en el sujeto.

El cociente de inteligencia (prueba de Porteous) acusó una pérdida de 2.08 años en un grupo de 22 pacientes, lo que más

que lo registrado para la lobotomía prefrontal (1.6 años). Se repitió el estudio usando población normal (a la que se le dió la fenotiazina) al igual que a la población anormal) y se obtuvo una pérdida de 0.1 año, mientras que la población anormal mostraba una pérdida de 1.89 años o 13.5 puntos del cociente de la prueba.

Usos Terapéuticos.

La clorpromazina y otras fenotiazinas han hallado amplio uso en el alivio de estados de ansiedad, tensión y agitación y en la reducción de la actividad motora de psiconeuróticos y psicóticos; éstos últimos incluyen casos seleccionados de esquizofrenia, manía y psicosis senil. Las propiedades sedantes, psicoterapéuticas y calmantes de la droga la hacen también útil como medicación accesoria en ciertos trastornos mentales y en una variedad de -- condiciones aparentemente no relacionadas entre sí en donde el -- stress emocional es un factor complicante o causal. Se la ha usado con éxito en algunas depresiones con agitación y ansiedad. Su acción sedante y antiemética facilita supuestamente el tratamiento del alcohólico agudo y del narcómano en fase de "destete" del narcótico.

La clorpromazina y otras fenotiazinas y tranquilizantes no fenotiazínicos son frecuentemente útiles para tratar al niño agresivo, hiperactivo y destructor; los niños nerviosos, inquietos

y tímidos también responden bien. La droga es más eficaz con frecuencia que otros sedantes y no interfiere con la atención y el aprendizaje. Un estudio controlado de Freed (1958) muestra que en niños con dificultades para leer mejora la habilidad para leer con el uso de clorpromazina.

OTROS AGENTES FENOTIAZINICOS

Nuevos agentes derivados de la fenotiazina han sido introducidos en los últimos años para el tratamiento de condiciones similares a aquellas para las que se usa la clorpromazina. A continuación se hace breve mención de estos productos:

MEPAZINA (Pacatal). - Es similar, aunque algo menos potente que la clorpromazina. Los estudios farmacológicos indican que difiere de éste por no abatir -como la clorpromazina- la temperatura corporal de la rata, por no antagonizar el síndrome valsante del ratón y por aumentar el reflejo del seno carotídeo. No parece que estas diferencias de acción se traduzcan en forma alguna en las aplicaciones clínicas. Se dice que tiene una acción selectiva para normalizar el proceso cogitativo en pacientes mental o emocionalmente trastornados. Por ser menos potente que la clorpromazina no produce, como ésta, tanta sedación, somnolencia y depresión. Por otro lado, su menor potencia la hace menos eficaz en el control a

largo plazo de las formas más severas de agitación. Se le considera como un agente intermedio entre la clorpromazina y el mepromamato.

PERFENAZINA (Trilafón). - Es una fenotiazina con bastante menos efecto sedante que la clorpromazina, por lo que se la usa poco en psicosis y agitación, siendo más usada en neurosis y psiconeurosis, y más aún como agente antiemético.

PROCLORPERAZINA (Stemetil) . - Es prácticamente idéntica en sus efectos y usos a la clorpromazina, aunque parece abatir menos que ésta.

PROMAZINA (Liranol). - La principal diferencia con la clorpromazina estriba en la menor toxicidad aguda después de la administración oral y parenteral a animales de laboratorio. Se la usa sobre todo en psicosis agudas y síndromes inducidos por el alcohol: delirium tremens, alucinosis aguda y tremor.

TIOPROPАЗАТО (Dartal). - Produce efectos farmacológicos comparables con dosis por debajo de las necesarias con clorpromazina. Se le considera más útil en psicosis con agitación, tensión, agresividad e impulsos combativos.

TRIFLUPROMAZINA (Siquil). - Produce menos letargo y somno -

lencia marcada o letargo. Se usa en neurosis, psiconeurosis, psicosis senil con poca agitación, etc. Generalmente en pacientes ambulatorios.

RAUWOLFIA SERPENTINA

El primero de los atarácicos o tranquilizadores se usa en clínica bajo la forma de raíz pulverizada, o bien los alcaloides totales purificados de dicha raíz, o la reserpina, alcaloide obtenido de la raíz de la Rauwolfia. Los efectos de los tres preparados sobre el organismo son prácticamente similares.

HISTORIA

Las propiedades neurotranquilizantes de la Rauwolfia han sido del conocimiento de los seguidores del sistema hindú Ayurveda desde hace dos mil años, quienes habían usado bajo el nombre de sarpaganda la raíz hecha polvo de esta planta apocinácea. El nombre científico le fué dado en honor del médico alemán del siglo XVI Leonhard Rauwolf, quien viajó ampliamente a través de India coleccionando plantas medicinales.

Los médicos ayurvédicos le daban a la planta en cuestión tantas virtudes que parecía ser algo así como una panacea universal; la utilizaban en la locura, el insomnio, el cólera, la disen-

tería, la ceguera, etc. . Los ascetas la masticaban para ayudarse en su meditación: se dice que el finado Mahatma Gandhi la usaba - en forma harto liberal, y cabría preguntarse hasta qué grado fué - su doctrina de la "resistencia pasiva" fruto del efecto del fármaco - sobre su psiquis.

La planta era usada también con fines medicinales en Colombia y Guatemala, en donde se la conocía con los nombres de piñique-piñique y chalchupa, respectivamente.

La Rauwolfia fué introducida al moderno armamentario terapéutico gracias a los trabajos de los últimos años realizados - por varios médicos hindús. Los doctores Ganath Sen y Kartick -- Chandra Bose la describieron como una droga de desusual mérito en el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos y el Dr. Rustom Jal Vakil le encontró utilidad para hacer descender la presión arte rial anormalmente elevada. En 1952 Schlitter, Muller y Bein, de la Ciba, lograron obtener de la raíz, en forma cristalina, la rese- rina, un alcaloide esterificado que se presenta en forma de polvo- blancoamarillente, inodoro e insípido, en cristales en aguja o co- mo polvo cristalino; es ligeramente soluble en alcohol y agua.

ACCION SOBRE EL PSIQUISMO

Los estudios en animales experimentales indican que la droga actúa sobre el sistema nervioso central, produciendo una

sedación no-hipnótica; aparece además bradicardia sinusal, aumento de la actividad secretora del tracto gastrointestinal y una reducción variable de la presión arterial media. La droga puede reducir la atención y la capacidad de respuesta a estímulos externos, más bien que causar depresión generalizada del sistema nervioso central.

Los efectos observados son aparentemente resultado de una supresión parcial de los centros simpáticos centrales en la vecindad del hipotálamo.

La reserpina no afecta todos los procesos del SNC en la misma forma sino que actúa selectivamente, mostrando preferencia por ciertas funciones individuales; ésto incluye tanto el sistema autónomo (allí actúa sobre el sistema simpático, más no sobre el vagal) como a la esfera somática. Bein sostiene que las pruebas que tenemos indican que el sitio de ataque del fármaco depende del tamaño de la dosis administrada. Tal vez a dosis pequeñas la droga actúa en substratos situados frente a los cuerpos cuadrigéminos, mientras que dosis más altas tendrían un efecto también sobre los substratos del centro caudal. La selectividad de la acción de la reserpina puede demostrarse estudiando su influencia sobre los efectos individuales de varios agentes con acción central, ya sean depresores o estimulantes. Aunque la reserpina inhibe marcadamente la hiperactividad motora producida por la cafeína,

intensifica sin embargo su acción convulsivante. La reserpina prolonga los efectos hipnóticos de los barbitúricos, pero reduce su potencia anticonvulsivante. En vista de esta selectividad de acción - dice Bein - podríase concluir que los diferentes substratos del SNC deben ser variables en su sensibilidad si las diferentes efectos centrales de la reserpina se deben todos a un mecanismo íntimo único. Hasta ahora ha sido imposible hallar tal mecanismo y explicarlo en términos de los conceptos electrofisiológicos o bioquímicos en boga.

El hallazgo de una amina, serotonina o 5-hidroxitriptamina en el tejido cerebral en 1953 desencadenó una serie de expe-riencias y conjeturas respecto a su papel en las funciones de SNC, y al parecer la serotonina tiene una importante función en el meta-bolismo cerebral, pero su modo de actuar es aún ignorado. Brodie et al. reduce la concentración de serotonina, pero no ha sido posi-ble atribuir los efectos psicosedantes de la reserpina a la alta concentración de 5-hidroxitriptamina en el suero o líquido cerebral.

Se ha notado igualmente que la reserpina reduce las concentraciones tisulares de catecolaminas, es posible -aunque prematuro deducir que, dado que las catecolaminas son hipertensógenos y neuroestimulantes, su depleción sería el mecanismo mediante el cual la reserpina hace descender la presión arterial y produce

sedación.

En los animales experimentales la reserpina reduce su actividad motora espontánea o provocada. El tiempo de reacción a los estímulos externos se encuentra prolongado. La respuesta emotiva condicionada de los animales, tipo "miedo" o "ansiedad" es debilitada por la reserpina, teniendo en efecto, en este respecto, superior al del meprobamato.

La reserpina hace que la reactividad del simpático central (respuesta tensional a un agente colinérfico) se vea reducida, que se inhiba el condicionamiento de la respuesta galvánica de la piel y que se prolongue el tiempo de reacción a los estímulos.

En las "neurosis" provocadas experimentalmente en animales mediante la asociación de frustración inducida con la repetición de experiencias traumáticas disruptivas, la reserpina fué menos eficaz para tranquilizar a los animales que el alcohol, la morfina o los barbitúricos.

Brady utilizó a un grupo de ratas y monos hambrientos a los que entrenó a presionar una palanca para obtener jugo de naranja como recompensa; aprendieron igualmente que un ruido chasqueante continuo vendría seguido en 3 minutos de un estímulo doloroso. En el animal no-tratado el ruido chasqueante hizo suspender

por completo la presión de la palanca en un afán de obtener el juego-recompensa; en el animal tratado con reserpina hubo una reducción en la incidencia de compresión de la palanca, pero el ruido chasqueante ya no causó supresión de esta actividad. La reserpina hacía a los animales trabajar por su recompensa a pesar de la existencia de una situación amenazante; la reserpina parecía reducir el "temor" o "ansiedad" frente al estímulo doloroso.

En el ser humano la reserpina actúa en los individuos con neurosis de ansiedad calmandolos, a dosis de 0.25 mg a 1 mg al día. En los individuos que responden favorablemente se nota reducción de la irritabilidad, mayor facilidad para conciliar el sueño si antes había insomnio.

Muchos pacientes se sienten "embotados" al iniciar la terapéutica, tanto en lo que a actividad mental y motora se refiere, pero éste retardo psicomotor es transitorio y desaparece en forma paulatina aunque se continúe la administración de la droga. Según Kirkegaard, la administración de reserpina a individuos con personalidad mal adaptada los proveía de un mayor auto-dominio y mejoraba su función intelectual; la evaluación estuvo basada en pruebas de Rorschach ejecutadas antes y después del tratamiento con reserpina.

A las dosis terapéuticas habituales de la reserpina no afecta el electroencefalograma, ni influye en forma constante o notable sobre la actividad motora, la agudeza sensorial, la habilidad para conducir; el rendimiento en el trabajo intelectual o físico. En algunos individuos hipersensibles se nota que el fármaco provoca ansiedad y aprehensión, y en otros abatimiento y desaliento. Dosis altas de la droga pueden provocar en el ser humano pérdida de la atención, reducción del rendimiento físico-intelectual, merma de la destreza y la coordinación psicomotora, actitud de indiferencia ante los estímulos destinados a provocar agresión o miedo, somnolencia acentuada, reducción de la actividad iniciada por el individuo en forma espontánea y menor sociabilidad.

En algunos individuos normales la Rauwolfia o sus derivados producen manifestaciones psíquicas especiales, en el grupo de Muller et al. de 93 pacientes recibiendo la droga por períodos de 2 a 12 meses para el tratamiento de la hipertensión se observó la aparición de insomnio (7%), incapacidad para concentrarse o -- trabajar (5%), episodios de llanto (4%), pérdida de interés, sentimientos de culpa, auto-acusación y auto-depreciación, deseo de -- aislarse de la gente, pensamientos suicidas, pérdida de la libido, pérdida de la memoria. Es sabido en la actualidad que la reserpina, en algunos individuos, tiene efectos indeseables sobre el psi -

quismo y que puede conducir a una neurosis depresiva franca que requiere electroshock o farmacoterapia.

En algunos individuos la dosis ordinaria de reserpina administrada en forma continuada suele dar origen a frecuentes pesadillas o a sueños exóticos o muy elaborados.

No se ha hallado que la reserpina mejore el IQ en retardados mentales o en niños retardados.

La reserpina es menos eficaz que la clorpromazina en anular o contrarrestar los trastornos de la percepción que induce el LSD-25.

Ostow nota que la reserpina parece "ensanchar el contenido de los pensamientos conscientes del individuo, de modo que se hacen más abiertamente agresivos o eróticos de lo usual".

Se ha notado que la reserpina desplaza hacia abajo el horizonte aparente que es aquella posición en el espacio que el individuo experimenta como estando al nivel ocular. Rosenblat había hecho notar que el horizonte aparente está localizado en una posición claramente más alta en pacientes en la fase maníaca de la psicosis maniaco-depresiva que en otro grupo de pacientes en la fase depresiva de la misma psicosis. Las variaciones en el estado -

afectivo, inducidas experimentalmente o representando características permanentes del individuo, afectan la localización del espacio. Suponen Krus et al. que los efectos sobre la posición del horizonte aparente ocurren solamente con fármacos que afectan la esfera psicoafectiva. La reserpina, que produjo el cambio señalado en el horizonte aparente, va acompañada de sentimientos de depresión con más frecuencia que cualquiera de los otros tranquilizantes.

USOS TERAPEUTICOS

La reserpina es utilizada en virtud de su acción sedante, en el alivio sintomático de las psiconeurosis de ansiedad o de tensión y en psicosis asociadas a ansiedad, hiperactividad psicomotora o conducta compulsivamente agresiva. Por lo general se necesitan dosis más altas (por vía oral o parenteral) para controlar las psicosis mencionadas que en los estados de tensión y ansiedad, en donde la vía oral es usualmente suficiente. La droga debe administrarse por un período de una o dos semanas antes de que se pueda determinar la dosis óptima. El efecto tranquilizante de la droga puede hacer al paciente psicótico más accesible a la psicoterapia concomitante. En el tratamiento de los pacientes psicóticos muy trastornados debe observarse con cuidado el efecto de la droga para evitar el desarrollo de una actitud de indiferencia hacia los conflictos emocionales subyacentes. Debe de tenerse presente de que,

a menos de que se ajuste cuidadosamente la dosis, la droga puede inducir una forma paradójica de ansiedad y una depresión reactiva adversa. En las psicosis crónicas la droga no parece alterar el estado psicopatológico básico.

En ansiedad y tensión la dosis de la droga es de 0.5 a 2 mg al día; en los psicóticos agitados y trastornados se usa una dosis oral de 3 a 5 mg. diarios, si la respuesta se considera insuficiente puede administrarse la reserpina por vía intramuscular, 5 a 10 mg al día.

OTROS DERIVADOS DE LA RAUWOLFIA

Los efectos de la raíz total de la Rauwolfia varían poco o nada de los que produce la reserpina; la acción psicodpresora que con cierta frecuencia presenta la reserpina, ha inducido a buscar alcaloides de la Rauwolfia exentos de la acción depresora, se ha presentado a la sirosingopina (preparado a partir de la reserpina mediante hidrólisis y reesterificación) como potencialmente menos psicodpresor que la reserpina y produciendo menos sedación que aquella. La deserpidina, un alcaloide extraído de la raíz de la Rauwolfia canescens, produce efectos prácticamente idénticos a los de la reserpina. La rescinamina tiene probablemente menor efecto sedante que la reserpina. A las dosis usuales estas --

drogas no parecen afectar la coordinación psicomotora, el manejo de vehículos, la atención, la destreza manual, la memoria, la velocidad de tecleo y la auto-evaluación del individuo.

PSICOENERGIZANTES

ANTIDEPRESIVOS

En 1952 se introdujo un nuevo agente antibacilar para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, la iproniazida, notándose que la droga tenía además de su acción antifímica un efecto antidepresivo, euforizante, psicoestimulante y anabólico. En ese mismo año las investigaciones pusieron en claro que la iproniazida era un potente inhibidor de la amino-oxidasa, enzima responsable de la degradación de ciertas aminos biógenas (principalmente las mono-, -accesoriamente las di-aminas) entre las cuales la serotonina y las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) parecen ser las más -importantes. La iproniazida causaría psicoestimulación merced a su efecto inhibidor de la MAO (monoaminoxidasa) cambiando así -las concentraciones de serotonina y catecolaminas en zonas estratégicas del encéfalo. Al igual que la Rauwolfia y las fenotiazinas, la iproniazida parece tener más efecto sobre estructuras subcorticales, especialmente el hipotálamo; el aumento en la actividad física y psíquica puede atribuírse a activación de la formación reticu -lada central.

La introducción de la iproniazida (Marsilid) en Terapéutica psiquiátrica se vió seguida por la introducción de otros prepara

dos inhibidores de la MAO, que, como la iproniazida, son derivados de la hidrazina, contando a los siguientes entre aquellos que están siendo usados en la Clínica: isocarboxazida (Marplan), nialamida (Niamid), pargilina (Eutonyl) y fenelcina (Nardil). Los MAO-inhibidores hidrazínicos hacen sentir sus efectos en forma tardada (generalmente hasta las dos o tres semanas de iniciada su administración) pero su acción es acumulativa, es por ello que Brodie las llamó "drogas de pega y corre", dado que el agente es excretado poco después de administrado, mientras que las alteraciones que ha producido en el nivel enzimático prosiguen por días o por más de una semana.

La mayor parte de los estudios sobre el efecto de los MAO-inhibidores hidrazínicos sobre el psiquismo y la conducta se han realizado en pacientes con neurosis depresiva o con síntomas o equivalentes depresivos. Los efectos psicotropos son solamente notables cuando existen elementos o síntomas depresivos en la personalidad del individuo, la presencia de los cuales es parte integrante de muchas estructuras psíquicas "normales" lo que transforma en un problema de semántica la existencia de acción psicotropa en individuos sin síndrome depresivo.

Un efecto que estas drogas producen tanto en pacientes deprimidos como no-deprimidos es insomnio o tendencia al insom-

nio, o como algunos de los que describen el efecto dicen: se siente necesidad de dormir un número menor de horas, al individuo le parecen "suficientes" 5 ó 6 horas en lugar de sus 7 u 8 horas de sueño habituales. La dosis y el número de días que deben transcurrir antes de que ocurra este efecto varían con el fármaco y con la susceptibilidad individual. Es interesante señalar que individuos deprimidos que padecían de insomnio como expresión de su síndrome depresivo ven corregirse el síntoma para el efecto de los fármacos hidrazínicos que nos ocupan. Pueden aparecer sueños y pesadillas bajo el efecto de estos fármacos.

En el individuo deprimido al cabo de dos o tres semanas (a veces dos días, a veces más de un mes) empieza a notarse mejoría de la depresión: el individuo muestra más atención en las cosas e individuos que lo rodean, se hace más afectuoso, aumenta su sociabilidad, se vuelve más comunicativo y más resistente a la fatiga, aumenta su actividad psicomotora, recupera su atención e interés; su rendimiento en los tests psicológicos mejora, así como su puntería, acortándose su tiempo de reacción a los estímulos, aumentando su destreza y su rendimiento. La irritabilidad puede acentuarse, aunque tienda a desaparecer cuando se reduce la dosis del MAO inhibitor.

Es difícil decir que tanta dosis de "depresión" constitu-

ye un integrante normal de la mente humana y ante que circunstancias de la vida es la reacción depresiva "normal" o "exagerada". - En cualquier caso, la administración de este tipo de fármacos en diferentes padecimientos o circunstancias que tengan un componente depresivo conduce a cambios positivos en la personalidad. Cuando Kent administró iproniazida a un grupo de ancianos de un asilo halló "estimulación del apetito, una aproximación más fácil y mejor comportamiento en la sala común, mejoría en el vestir y en la higiene personal, una mayor actividad, reacciones más rápidas y mejor humor". Los efectos se hacían aparentes después de 1 a 4 semanas de iniciada la administración de la iproniazida.

Multitud de reportes son testimonio del efecto estimulante que tienen los MAO inhibidores sobre la depresión, sea ésta el síntoma principal de la neurosis o psicosis, o esté asociado a síntomas más importantes. El efecto se deja ver en el sentido de que el individuo deprimido vuelve a sentir interés por la vida, se hace más sociable, disminuyen sus complejos de culpabilidad e inferioridad, así como su tendencia a la auto-acusación.

TRANILCIPROMINA.

Este fármaco es un inhibidor de la MO, pero no es de tipo hidraziñico; su fórmula química lo hace un agente emparentado en cierto grado con las amfetaminas, por lo que bien puede describirse

le como siendo, esencialmente, una amfetamina con efecto inhibidor sobre la monoaminooxidasa. Su efecto aparece más rápido que cuando se usan compuestos hidrazínicos; en los pacientes deprimidos que responden a la terapia se nota cierta reducción en la severidad de los síntomas dentro de las primeras 72 horas, y la mejoría óptima se nota en 10 a 14 días.

Cabe señalar aquí que los MAO-inhibidores son capaces de potenciar el efecto de fármacos analgésicos, sedantes y psicosedantes. Bajos los efectos de una MAO-inhibidor el individuo puede ser estimulado en forma excesiva por una dosis habitual de amfetamina u otro agentes euforizante o antidepresivo.

ANTIDEPRESIVOS NO INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Algunos han llamado timolépticos a los agentes que exhiben acción terapéutica en las depresiones sin ser MAO-inhibidores. La imiprina (Tofranil) es uno de los más característicos agentes de este grupo, la cual tiene relación química con las fenotiazinas, por lo que exhibe cierto efecto tranquilizante, sobre todo a dosis altas. Como los otros "timolépticos" tiene efectos atropinoides, pero su mecanismo de acción es básicamente ignorado. Las mejores respuestas terapéuticas se obtienen en pacientes con depresión endógena que muestran retardo motor y mental así como

desesperación y complejo de culpa; las depresiones asociadas a encefalopatía orgánica y a reacción esquizofrénica no responden también a la imiprina, Su acción se inicia en forma paulatina y aunque en algunos pacientes empieza a la segunda, tercera o cuarta semanas de terapia en otro se hace manifiesta en unos cuantos días.

La amitriptilina (Tryptanol) semeja al anterior en sus efectos e indicaciones, aunque la iniciación de su efecto es más rápida.

El opipramol (Insidon) es uno de los varios agentes sin sintetizados con la intención de obviar la lenta iniciación del efecto de la imipramina. A pesar de la semejanza en estructura química de estas drogas, el opipramol y la imipramina, el área de indicación del opipramol es diferente de la imipramina, dado que las depresiones neuróticas parecen mejorar mejor con él que las psicóticas. El opipramol tiene propiedades tranquilizantes más fuertes que la imipramina, y su efecto ciertamente aparece con más prontitud. Así y todo, su acción antidepresiva global no es poderosa como lo es con la imipramina.

La desipramina es básicamente un metabolito de la imipramina de la que difiere por su más rápida acción y puede verse respuestas ya a los 1 - 3 días de administración. Semeja a la

imipramina en sus indicaciones en el sentido de que las depresiones psicóticas tienden a responder mejor que las neuróticas.

La nortriptilina es un derivado de la amitriptilina. -- Sus efectos tranquilizantes son algo más pronunciados que los que poseen otros agentes de este grupo, por lo que influye favorablemente sobre las reacciones paranoides en individuos hostiles e hiperactivos.

Buena parte de la psicofarmacología clínica de los -- agentes antidepresores está aún en un estado incompleto o preliminar. Por la literatura que hay al respecto sabemos que se trata de un heterogéneo grupo de drogas capaces de modificar los parámetros bioquímicos y neurofisiológicos de funciones de la conducta y personalidad. El definir y cuantificar tales efectos es aún labor -- del futuro.

DIMETILAMINOETANOL

Y

DIETILAMINOETANOL

El 2-dimetilaminoetanol (DMAE) ha sido considerado como una amina terciaria posible precursor de la acetilcolina del organismo humano.

Pfeiffer y Jenney han hallado que las aminas terciarias

arecolina, pilocarpina y eserina inhiben la respuesta elusora condicionada de las ratas protegidas periféricamente con metilnitrato de atropina. Cuando la arecolina se usa en esquizofrénicos "protegidos" con metilnitrato de atropina, produce un "intervalo lúcido" similar al obtenible con el amobarbital o el CO_2 . Estos hallazgos llevaron al estudio de agentes parasimpatomiméticos de larga duración y de precursores de la acetilcolina. El DMAE fué considerado como un precursor factible, con más razón aún si se tiene en cuenta su presencia en alimentos naturales. A la acetilcolina se le asignan funciones como intermediario químico en el sistema nervioso central.

A dosis de 10-20 mg por día, en 7 a 10 días el DMAE produce un grado moderado y agradable de estimulación del SNC caracterizado por reducción en la fatiga diurna y un sueño más -- profundo. Dosis por encima de 20 mg al día pueden producir hipertónia muscular e insomnio.

En el paciente esquizofrénico, las dosis altas producen aumento en la actividad motora y verbal y en la reactividad emotiva.

La administración de 2-dietilaminoetanol o deanol (lleva etilos en lugar de metilos) en un grupo de niños con atención reducida y un IQ inferior al promedio, produjo en el 48 % de los no-

epilépticos una mejoría en el rendimiento escolar, sobre todo en lectura y aritmética: los resultados no fueron tan buenos en los niños epilépticos.

Fois et al. administraron DMAE a 25 niños por 4 semanas; la mayoría de los niños tenía ligero retardo mental y problemas de conducta, pocos tenían un IQ normal, 14 de los niños tenían anomalías electroencefalográficas tipo convulsivo, pero ninguno tenía epilepsia clínica. Su comportamiento intelectual se estudió con la prueba de la pirámide de color de Pfister. 24 sujetos similares actuaron como controles recibiendo un placebo. En 12 niños tratados se notó efecto estimulante sobre su comportamiento intelectual a la luz, sobre todo, de la susodicha prueba de Pfister, habiendo: 1) aumento en los colores considerados de estimulación - amarillo, y en menor grado el rojo - lo que se interpretó como índice de una mejor elaboración de la estimulación afectiva interna 2) reducción de aquellos colores que son escogidos en porcentaje más alto por sujetos turbados en su afecto o estancados en el desarrollo de la personalidad, 3) tendencia a la disminución del verde, color que supuestamente es el preferido por sujetos que no descargan su afectividad. En los sujetos control no hubo modificaciones en la selección de colores.

Varios reportes hablan del afecto que el deanol tiene

en clínica como antidepresivo. Loranger y Prout han puesto en duda la validez de tales afirmaciones y en doble prueba ciega no obtuvieron, al cabo de 6 semanas, diferencia de efecto en 60 pacientes con depresión, de los que 20 recibieron deanol, 20 meprobamato más benactizina y otros simplemente placebo.

PSICOESTIMULANTES

CAFEINA Y OTRAS XANTINAS

QUIMICA: La cafeína, la teobromina y la teofilina son xantinas me
tiladas; se habla frecuentemente de ellas en forma genérica como
derivados xantínicos o simplemente xantinas. La xantina es una -
dioxipurina. La cafeína es 1,3,7-trimetilxantina; la teobromina es
la 3,7 dimetilxantina y la teofilina es la 1,3-dimetilxantina.

FUENTES NATURALES: La cafeína, teofilina y teobromina se en-
cuentran en un gran número de plantas ampliamente distribuídas a
través del mundo y es interesante señalar que dondequiera crecen
estas plantas, los naturales del lugar utilizan sus extractos acuo-
sos como bebidas. El consumo de algunas de estas bebidas, como
el café, té y cacao, tiene lugar en todo el mundo civilizado. El ca-
fé contiene cafeína: las hojas de té contienen cafeína y teofilina y
el cacao) (o cocoa) cafeína y teobromina. El mate contiene cafeí-
na. En el Africa Subsahariana la nuez de Kola (rica en cafeína) es
masticada por los nativos, en forma de bebida se la toma con la -
ayuda de una caña hueca. De las muchas especies del género Pau-
llinia que crecen en la cuenca del Amazonas solo una, La Paullinia
sorbilis es utilizada por los nativos como brebaje; tratándose de -
una especie única en el sentido que es desusualmente rica en cafeí-

na. La planta es conocida vulgarmente como guarana y su uso se ha diseminado hasta Bolivia y el Matto Grosso.

HISTORIA Y LEYENDAS: La historia primitiva del uso de estas be bidas es desconocida, y la leyenda se ha encargado de llenar los huecos. Entre árabes y persas se cuenta que el café fué traído a la Tierra por el Arcángel Gabriel y que este augusto espíritu presentó una cocción de los granos al profeta Mahoma, quien la halló agradable y reconfortante. Para otros fué el mufti Jemal-ed-din-Dhabhani quien conoció de la droga en sus viajes por la costa occi dental del Mar Rojo, trayéndola a Aden, de donde peregrinos la llevaron a la Meca y al resto del mundo árabe. Faustus Nairo declara que fué el prior de un convento árabe quien inició la costum bre de beber café: sus pastores vinieron a contarle que las cabras que habían comido los granos de la planta se habían pasado retozando; pensando en las largas noches de oración que tenía por delante, el prior se hizo un brebaje con las bayas de la planta. Hacia mediados del siglo XVI el café había triunfado en Asia Menor, Siria y Persia donde se consumía en todos los estratos sociales. En Europa la bebida penetró lentamente, siendo hasta 1643 que se estableció el primer expendio de la bebida.

Un origen más romántico y menos probable asigna la

leyenda al té. Bhodidharma, que introdujo el Budismo a China y -- originó la secta Zen, vivía bajo el cierto abierto, mortificando su carne y dominando sus pasiones, haciendo finalmente el voto de meditar durante diez años sin dejar que el sueño cerrase sus ojos; después de dos años, el sueño lo venció, y lleno de ira cortó los párpados responsables de ello: de donde los párpados cayeron -- brotaron dos plantas de cuyas hojas preparó el hombre una bebida que lo revitalizó permitiéndole la vigilia necesaria para cumplir -- su voto. De extenso uso en Lejano Oriente, la planta no hizo su -- aparición sino hasta el siglo XVI.

El cacao era utilizado por Moctezuma para la prepa -- ración de un brebaje de sabor amargo que supuestamente tenía efectos afrodisíacos. El brebaje hubiera sido olvidado por la poste -- ridad -- pues su saber amargo lo hacía poco atractivo -- si no hubie -- se sido por las monjas de Chiapas que descubrieron los agrada -- bles que resultaba el chocolate una vez que se habían agregado pró -- digamente azúcar y vainilla. Hacia principios del siglo XVIII la be -- bida se había hecho popular en Londres.

La kola es una nuez nativa del Africa tropical, produc -- to del árbol Cola nitida. Las leyendas respecto al origen de este árbol están permeadas por la influencia misionera cristiana, y --

sostienen los relatos que por un descuido el Creador dejó el árbol en el Edén, en donde Adán lo halló y empezó a masticar la nuez pe se a las protestas de su mujer; Adán se tragó la kola y fué pronto asido por tal irritabilidad que introduciendo sus dedos en la gargan ta del atrevido lo hizo regurgitar. La "manzana de Adán" es la hue lla dejada en la garganta por la presionante mano divina.

EFECTOS SOBRE EL PSIQUISMO

Los tratados de Farmacología aceptan regularmente el concepto popular o semipopular de que el café es un estimulante del sistema nervioso central, siéndolo la teofilina en menor grado y la teobromina siendo virtualmente inactiva desde este punto de vista. Los sitios principales de estimulación son la corteza, el bulbo raquídeo, y la médula, ésta última solamente con el uso de dosis muy altas.

Goodman y Gilman señalan que el efecto de la cafeína sobre la corteza se manifiesta a través de un flujo más rápido y lúcido del pensamiento y un postergamiento de la somnolencia y la fatiga. Después de tomar cafeína el individuo es capaz de esfuerzos intelectuales más sostenidos y de una asociación de ideas más perfecta; hay una mayor apreciación de los estímulos sensoriales y la actividad motora es igualmente incrementada y así, -

por ejemplo, las mecanógrafas trabajan más rápido y con menos errores. Hay empero evidencia de que la cafeína puede afectar en forma adversa la habilidad motora de reciente adquisición en una labor que requiere coordinación muscular precisa y sincronización exacta.

Los efectos arriba mencionados se obtienen con dosis de 150 a 250 mg de cafeína, cantidad contenida en una o tazas de café o té. El individuo promedio generalmente niega haber sentido es tímulo alguno a seguidas de la ingestión de una bebida cafeinada, y se da como explicación que el tipo de estimulación producida por la cafeína (en dosis bajas) es tan fisiológico que generalmente el indi viduo no lo nota.

En cuanto a la comprobación científica del efecto psico estimulante de la cafeína es válido decir que un análisis experimen tal exacto de estos efectos es difícil; no es fácil diferencias median te "tests" si un individuo se siente mejor o no. Sin embargo, ciertas pruebas se han aplicado a individuos antes y después de la ingestión de xantinas y estas pruebas han demostrado mejoría en el trabajo mental. Hollingworth en 1912, mediante el uso de una batería de pruebas destinadas a explorar la percepción y la asocia ción, halló una decidida mejoría en estas funciones con una dosis de 195 mg de cafeína; dosis más altas producían depresión en la

coordinación. Pruebas motoras tales como la coordinación y la velocidad de mecanografiado mostraban también mejoría: la memo - ria y la velocidad de ejecución de sumas mostró también mejoría. Lashley, en 1917 estudió el efecto de la droga sobre el aprendiza - je en las ratas en un laberinto circular y notó que las ratas que habían recibido cafeína recorrían mayores distancias pero cometían mayores errores que las ratas control; los estudios experimenta - les parecen demostrar que en los animales la cafeína aumenta la actividad motora, tal vez por estimulación del SNC, pero que la - energía extra no es usada en forma útil. Parece claro que el uso de bebidas cafeinadas por parte de millones de gente implica que la cafeína tiene una acción estimulante sobre el SNC, pero que es te efecto sea aplicado o no a fines útiles depende de muchos facto - res, la mayoría de los cuales no pueden ser controlados en expe - rimentos de laboratorio.

Entre los principales estudios sobre los efectos psico - lógicos de la cafeína aparecen, 5 años después de los de Holling - worth, los de Tolman quien administró a varios individuos 100 mg de cafeína o un placebo en días alternos, media a tres horas antes de que se sometiese a los sujetos al aprendizaje de sílabas despro - vistas de sentido y halló que engruposque recibía cafeína se gene - raba menos inhibición reactiva en el aprendizaje de listas relati -

vamente agradables y había un mayor número de consonantes aprendidas que en grupos que no recibía cafeína. Clark Hull en 1935 volviendo al estudio del efecto de la cafeína sobre el aprendizaje de sílabas notó una reducción promedio en la velocidad de aprendizaje, aunque su estudio fué hecho utilizando dosis de 300 mg.

El estudio de los diversos hallazgos en relación al efecto psicoestimulante de la cafeína da los siguientes datos:

Hollingworth en su ya mencionado estudio de 1912 (mencionemos incidentalmente que estuvo patrocinado por la Coca-Cola Company) halló que el proceso de nombrar colores y opuestos mejoraba bajo el efecto de la cafeína, así como el de cálculo. Hull, en 1935, halló en el aprendizaje de sílabas sin sentido un mayor desplazamiento anticipatorio con la cafeína y una ligera reducción promedio en la velocidad de aprendizaje. Cheney en 1936 tuvo a 10 individuos practicando por una semana a presionar la tecla correspondiente a una de tres luces de colores, las pruebas teniendo lugar cada media hora durante las mañanas; el autor halló que el tiempo de reacción se reducía solamente si la dosis de cafeína excedía a 3 mg por kilo de peso; fuera de eso, las comparaciones entre los días en que el sujeto recibía agua, café, cafeína y agua con cápsula de placebo no mostraban efecto alguno.

Gilliland y Nelson (1939) probaron con una batería de pruebas la firmeza del pulso, el tamborileo y el tiempo de reacción. Las pruebas se realizaron 20, 100 y 140 minutos después observándose un decaimiento en su ejecución, sobre todo hacia los 100'. El tiempo de reacción auditivo simple estaba notablemente reducido.

Barmack (1940) estudió el efecto de la cafeína sobre la adición de cifras y notó que tenía un efecto mínimo sobre la velocidad inicial de la suma, pero que ejercía un efecto benéfico cuando la viveza del intelecto había estado de algún otro modo obliterada.

Thornton et al. (1939) hallaron el efecto de la cafeína sobre el tiempo de reacción poco significativo. Stanley y Schlosberg (1958) por otro lado hallaron que en los bebedores de té habituales había una reducción inmediata del tiempo de reacción después de ingerir té.

En la evaluación de la cafeína por sus efectos sobre el personal militar del aire, si alguna conclusión puede sacarse es que produce una mayor irritabilidad del sistema nervioso combinada a una pérdida de confianza.

Es factible resumir diciendo que es difícil evaluar científicamente el efecto psicoestimulante de la cafeína, y como seña-

la más arriba, no es fácil diferenciar mediante tests si un individuo se siente mejor o no. Es sabido que la sugestión es capaz de introducir elementos de distorsión en el estudio de los efectos de los fármacos sobre los umbrales sensoriales.

Goodfellow (1946) es un experimento sobre el efecto de la ingestión de café administró a los sujetos, en diferentes ocasiones, café regular y descafeinado: los umbrales auditivos eran alterados en forma similar por ambas bebidas, pero cuando a los voluntarios se les informó que estaban tomando café descafeinado para demostrar que era la cafeína la que deprimía el umbral" entonces todos los umbrales retornaron a la normalidad.

En cuanto al mecanismo mediante el cual la cafeína produciría su acción psicoestimulante, se ha señalado que esta xantina aumenta el consumo de oxígeno en cortes del encéfalo, y produce también una onda de gran potencial eléctrico cuando se la aplica sobre el encéfalo de la rana. La actividad de la cafeína no ha podido ligarse a su demostrado efecto como inhibidor de la colinesterasa.

En cuanto a si la cafeína produce hábito o adicción a seguidas de su uso continuado, si hábito es el anhelo consciente por una droga al ser suprimida ésta y la adicción implica dependen

cia mental y física expresada en signos físicos y mentales que aparecen al suprimirse la droga, entonces no hay duda de que la cafeína produce hábito. Si un individuo no recibe su taza matinal de café, es solo el deseo mental lo que puede conducir a irritación y nerviosidad. El hecho de que haya individuos que presenten cefaléas aparentemente de tipo vascular, por vasodilatación - al dejar de tomar café, no es evidencia suficiente para considerar a la cafeína como droga habitante.

Entre mucha gente persiste la idea de que la ingestión de una aspirina con una bebida de cola produce cierto grado de bienestar y aleja la sensación de fatiga. En estudios experimentales se han dado dosis relativamente altas de estas drogas a sujetos normales sin notarse tales cambios; es de presumirse que cuando ocurren se deben a una desusual sensibilidad del individuo a la combinación de drogas o a una depresión en el estado de ánimo -- precipitada por falta de cafeína en el individuo habituado a tomarla. Puede tratarse - por otro lado - de un fruto de la sugestión, la que fué responsable de creer por mucho tiempo que la adición de 1 ó 2 gotas de solución de amoníaco a una coca-cola producía una bebida altamente estimulante.

El grado de estimulación que obtiene un individuo de

una bebida con cafeína varía y probablemente está relacionado con lo que se llama "temperamento individual". Por ejemplo, si algunas personas ingieren café en la noche, tendrán insomnio casi con seguridad mientras que otros se jactan de poder beber café y dormir como troncos. Así pues el grado de acción de la cafeína está grandemente influenciado por la irritabilidad básica de su sistema nervioso. Algunos individuos son estimulados en tal grado que excluyen la posibilidad de adecuada relajación después de tomar bebidas xantínicas, habiendo personas tan sensibles a la cafeína que una sola taza de café produce respuestas que semejan intoxicación cafeínica.

En el hombre las dosis altas de cafeína producen insomnio, nerviosidad, cefalea, náusea y vómitos. Aunque dosis altas de cafeína producen convulsiones y muerte en los animales de laboratorio, no se conoce la dosis que sería fatal para el hombre, estimándose que tendría que ser superior a 10 gramos.

En un estudio sobre los efectos de la cafeína sobre el sueño, Mullin et al. hallaron que dosis de cafeína de 130 mg no tenían efectos sobre los movimientos espontáneos que realizaba el individuo durante su sueño, pero dosis mayores (260 a 390 mg) -- producían un aumento en la motilidad espontánea y una sensación de sueño "inquieto".

Aunque se ha preconizado el uso de la cafeína en la depresión ligera del sistema nervioso central, existen medicamentos de acción más franca y más constante que son preferibles a la cafeína. Adler señala que la inyección intravenosa de 1 gramo de benzoato sódico de cafeína en los casos de alcoholismo agudo produce despertar en los pacientes comatosos y sedación en los excitados, efecto este último que se explicaría por estimulación de los centros inhibidores de la conducta.

AMFETAMINA

La amfetamina difiere de las otras aminas simpatomiméticas, entre otras cosas, en una mayor capacidad para estimular el sistema nervioso central superior, sobre todo la corteza cerebral. La betafenilisopropilamina racémico o amfetamina tiene una fórmula química similar a la de la adrenalina; sus diferencias farmacológicas se deben sobre todo a que la amfetamina tiene un metilo substitutivo en alfa y le faltan grupos hidroxílicos en el fenol. La estructura de la amfetamina le confiere resistencia a la destrucción enzimática en el organismo, razón por la cual es efectiva por vía oral, tiene duración prolongada en su efecto y marcada habilidad para estimular el sistema nervioso central. Debido a la presencia de un átomo asimétrico de carbono en la molécula la sustancia existe en tres formas: d-, l-, y dl-beta-fenilisopropilamina. La designación amfetamina se aplica al compuesto racémico, a -

menos que se diga lo contrario. La forma dextrorrotatoria es unas dos veces más potente que la racémica a juzgar por lo que se observa - en las pruebas clínicas sobre individuos normales, narcolépticos y otros; la forma levorrotatoria es la menos poderosa de las 3, lo que es curioso ya que por lo general en Farmacología son los compuestos levorrotatorios más potentes que los dextrorrotatorios o los racémicos. La metamfetamina es de potencia aproximadamente igual a la amfetamina en lo que a efecto estimulante sobre el SNC se refiere.

La amfetamina comparte con la adrenalina y la efedrina la capacidad de estimular los órganos ejecutores inervados por nervios adrenérgicos, con los resultados de esperar: la presión arterial se eleva, hay constricción arteriolar, estimulación miocárdica, relajación de los músculos bronquiales e intestinales, dilatación pupilar, etc... Pero a diferencia de otras aminas simpatomiméticas la amfetamina tiene la propiedad desusual en lo que a estimulación del SNC se refiere propiedad que, constituye la base de buena parte de sus especiales aplicaciones clínicas. Son numerosos los estudios clínicos y experimentales que se han ocupado de las propiedades analépticas y estimulantes del SNC que tiene esta droga. Una de las teorías más aceptables para explicar el mecanismo de las amfetaminas está relacionada con las propiedades de

esta de inhibir la aminooxidasa; ordinariamente, la acción de esta enzima sobre ciertas aminas en el cerebro da lugar a aldehidos - que deprimen los intercambios entre este órgano y la sangre. La amfetamina podría teóricamente disminuir la formación de aldehidos y permitir así un aumento de intercambios y, por lo tanto, un aumento de la actividad nerviosa central. La inhibición de la aminooxidasa que produce la amfetamina y similares (v.gr: efedrina) va acompañada de una inhibición de la oxidación de la epinefrina. Es posible, pues, que los efectos simpatomiméticos de las amfetaminas se debiesen a que inhibe la oxidación de la adrenalina o de sustancias análogas formadas en ciertas terminaciones simpáticas postganglionares.

Su efecto sobre la rigidez de los animales descerebrados demuestra que su acción se ejerce sobre los centros nerviosos superiores. Se considera que esa rigidez se debe a la pérdida de los poderes inhibitorios de la corteza, la cual regula el tono de los músculos del cuello y de los miembros; la amfetamina contrasta ese estado. Los efectos relativos a su efecto anorexígeno también indican una acción central; sobre el cerebro, sobre el hipotálamo o sobre los dos.

Los animales que reciben dosis altas de amfetamina muestran temblores, inquietud, hiperactividad motora, agitación

e insomnio, en un grado mayor que el que se observa con la efedrina. Se supone que estos efectos reflejan la estimulación cortical producida por el fármaco, pero bien pudiera ser que fuesen en parte efecto de la excitación de los mecanismos despertador y activador de la sustancia reticular del tronco cerebral. A diferencia del pentientetrazol y algunos analépticos, la amfetamina no produce convulsiones o disrritmias subconvulsivas en animales normales. El isómero d o dexedrina d es 3 o 4 veces más potente que el isómero l y una y media a dos veces más potente que el compuesto racémico.

Normalmente una dosis única de 10 a 12 mg de sulfato de amfetamina tiene un efecto psicoestimulante que persiste por dos a seis horas. La droga se ha eliminado por completo del organismo en 2 a 3 días. Aproximadamente un 50 % de la dosis administrada de amfetamina se destruye en el cuerpo por deaminación y el resto se excreta inalterado por la orina.

EFECTOS SOBRE EL SNC HUMANO:

La amfetamina es un potente estimulante del SNC en el hombre, lo que está evidenciado por numerosos estudios clínicos y experimentales. La marcada acción analéptica de la droga es puesta en evidencia por el hecho de que la anestesia producida por

la inyección intravenosa de 0.5 g de amobarbital sódico puede ser abolida con 10 a 30 miligramos de amfetamina intravenosa. Los efectos psíquicos de la amfetamina han sido estudiados en forma detallada; las respuestas que se obtienen dependen del estado mental y de la personalidad del paciente y la dosis administrada. Los resultados obtenidos usualmente después de la administración de 10 a 30 mg de la droga son los siguientes: estado de alerta, mayor iniciativa, elevación del estado de ánimo, aumento en la confianza en sí mismo, euforia, reducción en la sensación de fatiga, mayor actividad motora y verbal, mayor habilidad para concentrarse. Su efecto sobre la eficiencia psicomotora es tal que puede realizarse mayor trabajo, pero sin que necesariamente disminuyan el número de errores. La droga fortifica al individuo para un largo período de esfuerzo mental, pero no mejora la eficiencia: es la iniciativa para hacer trabajo mental, más que la habilidad para el mismo, aquello que está aumentado. Las dosis que producen tales efectos son menores que las que causan marcadas respuestas periféricas simpatomiméticas.

El hecho de que la amfetamina haga más comunicativo al individuo es una ventaja que ha sido aprovechada en el tratamiento de diversas neurosis y psicosis. Davidoff et al. halló útil a la amfetamina en pacientes con esquizofrenia incipiente, espe-

cialmente de tipo catatónico, en los que la administración asociada con amital sódico, lo que permitía a los pacientes mostrar una mayor disposición a discutir sus problemas y permitir la institución de todas las medidas terapéuticas: los pacientes excitados se volvieron más calmados y los retardados más alertas.

Los efectos psíquicos de la amfetamina no son siempre como los descritos, el efecto placentero o agradable puede ser -- completamente invertido con las sobredosis o la administración repetida. Muchos pacientes pueden experimentar cefalea, palpitaciones, mareo, trastornos vasomotores, agitación, confusión, disforia, aprehensión, delirio, depresión y fatiga. Las dosis altas van casi siempre seguidas de fatiga y depresión mental.

EFECTO SOBRE LA FATIGA:

La influencia de la amfetamina sobre la fatiga en el - hombre ha sido motivo de mucha experimentación surgida ante las exigencias de la Segunda Guerra. Los resultados no siempre concuerdan, pero la mayoría de los investigadores está de acuerdo en que la reducida sensación de fatiga es puramente subjetiva y originada en el SNC.

Los estimulantes parecen diferir en su patrón de acción sobre la fatiga, y se dice que la amfetamina no capacita al individuo

que ejecuta un trabajo que cansa pronto a ejecutarlo por más tiempo o a recuperarse más rápido, mientras que la metamfetamina - (desoxiefedrina) y la cafeína capacitan al individuo a trabajar por más tiempo, y la cafeína acelera la recuperación cuando se da a individuos cansados.

Otros investigadores han hallado a la amfetamina útil para inhibir la producción de fatiga (tareas especializadas monótonas, marchas prolongadas, insomnio experimental prolongado, capacidad de trabajo medida por el ergómetro, etc....) y para restaurar la eficiencia en individuos fatigados, aunque no a niveles de control.

ELECTROENCEFALOGRAMA:

Por lo general la amfetamina acelera y desincroniza el EEG, produce un desplazamiento hacia las frecuencias mayores del espectro EEG en el hombre similar - aunque menos marcado - al que ocurre durante la atención. Las grandes ondas delta presentes durante el sueño que sigue a un insomnio prolongado se reducen en amplitud y duración bajo el efecto de la amfetamina: la droga reduce también los potenciales delta del individuo -- narcoléptico.

En algunos niños con petit mal y disrritmia típica de

espiga y cúpula de 3 por segundo, la amfetamina tiene capacidad de abolir tanto los accesos clínicos como las descargas EEG anormales; en parte ésto puede deberse al efecto de la droga sobre el estado de alerta y la actividad. En niños con trastornos en la conducta y con EEG anormales (ritmo de 6 ciclos por segundo) la amfetamina es capaz de producir una notable mejoría en la conducta, con o sin corrección concomitante de la disritmia cerebral.

La confusión, el EEG de onda lenta que caracterizan al estado postconvulsivo (electroshock) se ven neutralizados en el mono por la amfetamina.

EFFECTOS SOBRE FUNCIONES PSIQUICAS:

Reinfenstein y Davidoff realizaron uno de los primeros estudios sistemáticos del efecto de la amfetamina sobre la psiquis (1939) notando una estimulación de la respuesta motora - caracterizada por una aceleración de la corriente de actividad motora caracterizada por una aceleración de la corriente de actividad motora y aumento en el contenido del pensamiento; aumento en la actividad mental coordinada y en la eficiencia general; aumento en la percepción y en el alerta; aumento en la iniciativa; aumento en la atención y en la meticulosidad; reducción en la confusión; reducción en el sueño necesario; insomnio; reducción en

la fatiga; aminoración de la reticencia y un mayor rendimiento en las pruebas psicométricas. El individuo muestra una mayor actividad verbal, desaparece el mutismo, aumenta la locuacidad, se hace más asequible y más dispuesto a discutir problemas personales, a ventilar conflictos; la coherencia y relevancia de su plática se acentúan. El estado de ánimo se eleva produciendo una sensación de bienestar, alegría, euforia, alborozo; puede el individuo presentar gran facilidad para reírse o volverse chistoso o -- gracioso; aparece un estado de mayor irritabilidad; aumenta la -- iniciativa y la espontaneidad, se reduce la timidez, aumenta la au toconfianza, agitación, impaciencia: el individuo puede volverse - impulsivo y convertirse en dueño de una autoseguridad que raya en la agresividad con algunos; en las personas mentalmente enfermas las tendencias homicidas pueden acentuarse con la amfetamina.

A un lado de estos efectos, Reifenstein y Davidoff observaron efectos que llamaron "paradójicos", que aparecen con -- más frecuencia con el uso de dosis altas o con la administración repetida y son el opuesto de prácticamente cualquiera de los seña lados. Así, puede verse: incapacidad de concentrarse, somnolencia, atención, reducida, confusión, reducción en la actividad ver bal, lenguaje incoherente, depresión del estado de ánimo, etc.

En una importante minoría de individuos la dosis te-

rapéutica de amfetamina en vez de producir euforia con aumento en la actividad verbal, mental y motora, puede producir en lugar de esto o traer consigo una sensación de sedación y tranquilidad (reacción intermedia) o más a menudo, insomnio acompañado de abatimiento o aprehensión (reacción disfórica); este último grupo se vuelve tenso e irritable, es víctima de la ansiedad y puede hallar difícil el expresarse. El grupo de reactores intermedios consiste esencialmente de individuos malhumorados y depresivos, - cuyas metas y ambiciones tienden a ser irreales y difusas: a estas conclusiones llega Leslie después de varios estudios clínicos y experimentales. La prueba de Rorschach en tales individuos estuvo frecuentemente caracterizada por un bajo número de respuestas, con una mediana de 32 respuestas depresivas prominentes ; la relación W:M fué de 5:1 y la M:C de 1:2. Se trata de individuos que se sedan o deprimen bebiendo alcohol. Los llamados reactores disfóricos en este estudio fueron generalmente descritos como "a la deriva", con rasgos de pasividad y dependencia, dueños de una baja motivación con una sensación permanente de fracaso o incapacidad y que temen perder el control bajo cualquier clase de presión; sus pruebas de Rorschach muestran un predominio de C sobre M, con altas anotaciones de ansiedad - hostilidad y énfasis sobre el control restrictivo.

EFEECTO EN DESORDENES PSIQUIATRICOS:

Los reportes sobre los efectos de las amfetaminas so
bre las diferentes psicosis son contradictorias. Se dice que los --
individuos normales son más afectados por estas drogas que los -
psicóticos, pero incluso psicóticos con el mismo diagnóstico pue-
den verse afectados en forma opuesta: mientras en un estudio so-
bre catatónicos se halló que la amfetamina empeoraba el cuadro -
clínico, en otro se halló que la administración intravenosa de 20
mg de metilamfetamina producía mejoría. Se ha hallado que los -
esquizofrénicos agudos mejoran con más frecuencia que los casos
crónicos. Pennes (1954) halló que la metilamfetamina en esquizo-
frénicos producía un estado inestable con normalización o bien --
acentuación de los síntomas. Otros estudios parecen demostrar -
que las amfetaminas no producen efecto clínico benéfico en los es
quizofrénicos, ni aún a dosis altas.

Algunos psicópatas, sobre todo aquéllos con un ritmo
theta persistente en su EEG, toleran bien la droga y respondieron
a ella en forma favorable.

Según Hill (1947) las personalidades que responden -
son las que muestran una tendencia agresiva y hostil en sus rela-
ciones interpersonales que se manifiesta cada vez que el indivi -

duo se ve frustrado. Dice que las personalidades psicoides y paranoides no responden.

Los efectos de la amfetamina no parecen estar relacionados con vagotonía o simpaticotonía, ni con la configuración somática del individuo. Según Bett los pícnicos parecen tolerar la amfetamina mejor que los asténicos, los primeros reaccionan más bien que con un tipo de respuesta vagal, mientras que los segundos presentan más frecuentemente una respuesta simpatomimética con palpitaciones y temblores. Según que predomine uno u otro tipo de respuesta, los efectos de la amfetamina serán en su mayor parte benéficos o en su mayor parte desagradables. Estos resultados no están de acuerdo con numerosos otros estudios.

Un grupo de autores ha tratado de correlacionar las personalidades y las reacciones a la droga en 20 voluntarios jóvenes. La reacción predominante a la amfetamina consistía en euforia, pero 4 experimentaron disforia y 5 se sintieron sedados. Los 7 individuos que mostraron notable estimulación eran los más responsivos y expansivos y bien ajustados, mientras que los que respondían con disforia carecían de motivación adecuada en su trabajo y eran los que más alcohol consumían. Entre aquellos que presentaron sedación por la amfetamina tenían entre sus ras

gos característicos marcadas tendencias depresivas y melancolía. Cada individuo volvió a ser objeto del mismo estudio en 4 ocasiones diferentes cuando recibía una inyección de placebo, heroína, morfina o pentobarbital; la conclusión general fué que las respuestas atípicas fueron más frecuentes en las personas menos balanceadas: "no es ilógico suponer que tal tipo de personalidad, incapaz de enfrentarse a las tensiones de la vida cotidiana, llenas de impulsividad y ansiedad, temiendo perder el control se alarme ante la estimulación y energía producidas por la amfetamina... Por otro lado, una personalidad bien balanceada podría canalizar la nueva energía en forma de actividad, experimentando efectos placenteros y sin sentirse incomodados". Para los autores en cuestión (von Felsing, Lasagna y Beecher) el efecto sedante de la amfetamina es, en estos individuos, una reacción de defensa.

EXPERIMENTOS PSICOLOGICOS:

Amplias investigaciones sobre los efectos psicológicos de la amfetamina fueron llevadas a cabo por Carl y Turner en 1939 y 40 usando una gran batería de tests en cuatro grupos (de 35 personas cada uno), a los cuales fueron aplicadas las pruebas antes de la droga e inmediatamente después de un placebo o de 10, 20 ó 30 mg de amfetamina. Las pruebas se aplicaron des-

pués de 75 a 90 min. de la administración de la droga. Hallaron evidencia de un desplazamiento de depresión a exaltación o gozo usando una escala de Optimismo - Pesimismo; hallaron igualmente la aparición de una actitud más favorable de parte del individuo hacia su trabajo. Los cambios en la escala Bernreuter fueron inconsistentes pero en dirección de "una introversión reducida (mayor extroversión), un despliegue mayor de autoridad, acrecentamiento de la confianza de sí mismo y una mayor sociabilidad".

EFFECTOS EN LA EJECUCION DE PRUEBAS DE INTELIGENCIA Y DE RAZONAMIENTO:

En su análisis de la inteligencia Forneaux dice que es teóricamente posible que la amfetamina pudiera influenciar la velocidad o el nivel de inteligencia. Es posible que la misma dosis de amfetamina mejore la ejecución en unas personas y la deteriore en otras. Este es el punto de vista de Hecht y Sargent (1941) - quienes sometieron a tres grupos de treinta personas cada uno, a una prueba de razonamiento y otras de palabras en desorden. Estas pruebas se administraron antes y después de haberseles dado 10 mg de amfetamina o un placebo o nada. La variabilidad fué -- muy grande y ninguna de las diferencias entre los grupos fué significativa. Andrews (1940) tampoco encontró ningún aumento es -

estadísticamente significativo con pruebas de razonamiento silogístico. Ningún aumento de significación estadística ha sido reportado en las pruebas de inteligencia, aunque algunos aumentos han sido reportados en varios estudios.

EFFECTOS SOBRE LAS FUNCIONES DE ASOCIACION

He aquí algunos de los resultados reportados en pruebas o tests de asociación:

En el test de suma continua de Kraepelin la amfetamina producía un aumento en la velocidad de ejecución.

No hubo resultados apreciables sobre la velocidad de ejecución o exactitud de los resultados en la multiplicación de pares de números de 2 cifras.

La amfetamina no mejoraba los resultados de las pruebas aritméticas en niños no fatigados. Lo mismo se observó en niños haciendo sumas continuas. Por otro lado, en la multiplicación compleja, la adición de 15 mg de amfetamina parecía reducir la eficiencia.

La cancelación de respuestas incorrectas a problemas matemáticos simples mostró un aumento marcado y de importancia estadística. En este estudio de Kleemeier se notó cierto aumento en un test de velocidad aritmética. Düker y Düker no-

taron una mejoría en la velocidad y en la exactitud de ejecución de sumas y restas realizadas en forma continúa.

En el test de los números de Taylos (conectar números en orden) la amfetamina producía mejores resultados.

La imaginación se perfecciona con el uso de dosis moderadas; las dosis altas pueden tener el mismo efecto en algunos, pero en otros pueden causar confusión. Hay igualmente, bajo el efecto de la amfetamina, un perfeccionamiento en la asociación de ideas.

Alwall realizó varios estudios en soldados sometidos a marchas fatigantes; 20 mg de amfetamina administrados después produjeron una mejoría en la rapidez de la lectura y en la exactitud según el test de Bourdon. En personas no fatigadas la misma dosis disminuyó la habilidad para resolver problemas matemáticos, sobre todo problemas complicados. Sus experimentos señalan que la amfetamina tiene un efecto favorable en las funciones psíquicas sobre todo en condiciones de fatiga.

Kornetsky et al. privaron a un grupo de individuos de su sueño por períodos de 44 a 68 horas, con y sin la administración simultánea de dextroamfetamina y fueron después sometidos a una batería de pruebas psicológicas que incluían tareas viso-mo

toras, aprendizaje simple, una modificación del test de sustitución dígito - símbolo de la prueba de inteligencia para adultos -- Wechsler - Bellevue y el test de la ejecución continua de Rosvold (Continuous Performance Test). La falta de sueño producía una -- mayor pérdida en el rendimiento en algunos individuos que en -- otros; y los resultados de los autores indican que la d-amfetamina mejorará el rendimiento intelectual reducido por la falta de -- sueño aunque los sujetos no recuperaron su nivel anterior al in -- somnio frustrado en todos los tests. Los autores se refieren al -- trabajo de Williams et al. que sugiere que aunque la pérdida prolongada de sueño puede causar cierta pérdida general en la habilidad el efecto sobresaliente consiste en producir lapsos momentáneos en el rendimiento, los que aumentan en frecuencia a medida que la privación de sueño progresa; las pruebas de vigilancia reflejan "lapsos" ya que la velocidad de ejecución de la prueba es independiente del control del individuo, y cuando los lapsos coinciden con los estímulos del test el individuo puede omitir la respuesta correcta a aquellos; con la amfetamina la capacidad del individuo en las pruebas sensibles a los "lapsos" mejora, pero -- difiere aún en forma significativa del nivel que alcanza en el mismo individuo no privado de sus sueño normal.

EFECTOS EN EL APRENDIZAJE

En el hombre.

Los efectos de la amfetamina sobre el aprendizaje en el hombre varían de un autor a otro y según el test empleado para cuantificar los resultados. Carl y Turner (1939) notaron una mejora en el aprendizaje con el uso de dosis moderadas de amfetamina, mientras que dosis altas producían una mayor facultad de -- aprendizaje en algunos sujetos, mientras que en otros la susodicha facultad empeoraba. En este estudio Carl y Turner aplicaron el test Z de sustitución digitosímbolo, adaptado de Morgenthau y Healy/Bronner, más cuando los mismos autores utilizaron la -- prueba "D" o test de la memoria dibujo/párrafo de Healy-Bronner notaron que la capacidad de aprendizaje era poco afectada por la amfetamina. L Kleemeier y Kleemeier (1947) volvieron a encontrar, con la prueba "Z" que la droga mejoraba el aprendizaje de las sílabas sin sentido; notaron que la amfetamina mejoraba los -- resultados, aunque esta mejoría no tenía significado estadístico -- en los estudios de Willet (1957).

En animales.

Existe evidencia de que la amfetamina acentúa los reflejos condicionados de ratas y perros.

Ewing et al. usando la sed como impulso encontraron que con amfetamina o sin ella "Todos los grupos llegaron a un --

máximo de habilidad con un mínimo de errores en la séptima prueba del laberinto... Por lo tanto, no hay evidencia de que este tratamiento tenga ninguna influencia en la habilidad de orientarse en un laberinto". Sin embargo ellos admitieron que "no se ha desechado la posibilidad de que exista una pequeña dosis adecuada que incremente la habilidad de las ratas para memorizar un laberinto".

EFECTOS EN PRUEBAS DE ATENCION Y DE VIGILANCIA.

Lemmel & Hartwing (1940) encontraron que la amfetamina o la metilamfetamina permite a los sujetos reproducir correctamente un mayor número de dibujos que han sido expuestos taquíscópicamente: ellos aseguran que hubo menos distorsión racional y más distorsión emocional en aquellas personas sujetas a la droga.

Macworth (1948) reportó los efectos de 10 mg de amfetamina en la ejecución de una tarea que requiriese de atención sostenida. En la prueba de vigilancia del reloj de pared el individuo debe responder tan pronto le sea posible cada vez que la mano del reloj da un salto doble en lugar de uno simple. El tiempo de reacción a estos "saltos dobles" se prolonga notablemente después de media hora de vigilancia; este alargamiento podía preve-

nirse ya proporcionando a los sujetos un conocimiento continuo de los resultados del test, ya administrándoles amfetamina. "Es obvio que cuando se daba amfetamina, los sujetos no solamente estaban en capacidad de percibir más señales, sino que eran algo - más rápidos en su respuesta a ellas". El nivel de eficiencia nunca era superior al óptimo normal obtenido sin recurrir a la droga; - no se notaron efectos de "cruda" ya que los resultados del test ejecutado sin la droga al día siguiente de haberse hecho con ésta - no fueron peores a los obtenidos en un día control.

EFECTO DE LAS AMFETAMINAS SOBRE LA PERCEPCION SENSORIAL.

Lebensohn y Sullivan administraron a 50 hombres con agudeza visual 20/20 un placebo, amfetamina y niquetamida; se ha lló mejoría en la agudeza visual y en la velocidad de lectura en -- forma consistente en los que recibían cualesquiera de estas dos - últimas drogas, las que tenían más efecto sobre la velocidad de - lectura que sobre la agudeza visual, siendo más pronunciado el - efecto de la amfetamina. Según los autores ésto es evidencia de que el incremento (en este caso producido por la amfetamina) en el interés, la atención y el estado de alerta producen una inter - pretación más incisiva de los estímulos sensoriales y visuales. -

El efecto de las amfetaminas parece ser más notable sobre la visión normal que sobre la ametrópica. El origen psicogénico de -- muchos trastornos de la visión puede apreciarse a la luz de estos estudios.

La capacidad de la amfetamina para reducir la percepción sensorial por parte de los órganos del gusto y del olfato ha sido objeto de estudio por parte de algunos autores y se le ha señalado como responsable en parte del efecto anorexígeno de la droga.

Goetzl y Stone demostraron un ciclo diurno en la agudeza del olfato humano en íntima ligazón con el ciclo dietético habitual. Cuando se toman los alimentos a intervalos normales, éstos van precedidos -en forma regular- por un aumento en la agudeza del olfato para ir seguidas por una reducción de la misma. - Los estudios realizados durante la administración de amfetamina hicieron concluir a los autores que el estado funcional del aparato olfatorio es importante en lo que a la regulación del complejo apetito - saciedad se refiere.

TIEMPO DE REACCION

Thornton et al. (1939) encontraron que la amfetamina tiene un efecto más marcado sobre el acortamiento del tiempo de reacción que el que tiene la cafeína. La droga afecta las menguas

producidas por la vigilancia prolongada. (Macworth, 1948).

EFECTOS SOBRE LAS FUNCIONES MOTORAS

Usando la jaula giratoria, Searle y Brown (1939) encontraron que la dosis de 3 mg/kg de amfetamina produce un mayor incremento en la actividad de ratas que las dosis de 1.5 mg o de 4.5 mg. Esto ilustra uno de los problemas que encontramos en investigación con este grupo de drogas ya que, debido a las amplias variaciones individuales, es imposible predecir la dosis óptima. Aunque se ha observado clínicamente un aumento en la actividad general del hombre, éste no ha sido cuantificado en relación a la dosis. Sin embargo Golla et al. (1940) midió, sin el conocimiento de los individuos, la velocidad con que firmaban su nombre, caminaban a través de un cuarto o tiraban un dardo, velocidad que aumentaba tanto con la amfetamina como con la metilamfetamina. La velocidad de dibujo aumentó, y también la "velocidad de decisión" medida por el tiempo en escoger una columna de números a sumar.

EFECTOS SOBRE LAS TAREAS MOTORAS

A no ser que la tarea a realizar sea larga o que el individuo esté falto de sueño, el efecto es muy pequeño.

Varios experimentos a gran escala, la mayoría utilizando un diseño factorial, han sido llevados a cabo por Payne y Hauty (1953), utilizando generalmente la Prueba multidimensional de persecuimiento de USAF SAM. En esta prueba se requiere que el sujeto corrija el amontonamiento al azar de cuatro controles aeronáuticos simulados por medio de una adecuada manipulación. En la mayoría de los estudios de decremento se daba una práctica preliminar de 15 min., luego un descanso de 10 min. y finalmente un período de trabajo de 4 o más horas. Bajo condiciones normales de operación todos los sujetos mostraron una reducción notable durante las primeras dos horas del período final. La dextramfetamina es el agente más efectivo para prevenir o contrarrestar la mengua en el trabajo. El papel de la droga se considera como protector de la función de aprendizaje progresivo contra la carga acumulativa de factores aversión, aburrimiento, incomodidad física y posiblemente fatiga fisiológica de sistema sensorio-motor.

Newman ha investigado la posibilidad de que la droga tuviese un efecto deletéreo sobre la capacidad de ejecución del piloto; en tres individuos que se desmayaban con la "Table Tilt Test" la ejecución mejoró con 10 mg de amfetamina; en 10 individuos que no sufrían desmayo hubo marcada variación en los e-

fectos de la droga con una tendencia general hacia la mejoría en la ejecución. Los autores creen que en la mayoría de los individuos la amfetamina aumenta la resistencia del aparato circulatorio o los cambios posturales súbitos y, desde este punto de vista, no considera contradictorio el uso de la droga por parte del personal de vuelo.

Smith y Beecher sometieron a un grupo de nadadores a dar su máximo rendimiento con placebo y con un fármaco; después de cada actuación el nadador señalaba el tiempo que creía que le había tomado ejecutarla; cuando los individuos nadaban aislados el cálculo del tiempo utilizado mostraba fallas en el sentido de que el individuo no reconocía que bajo el efecto de la amfetamina le había tomado menos tiempo recorrer la misma distancia; pero cuando los individuos nadaban en grupo la amfetamina reducía en forma importante el juicio estimativo del individuo. De sus estudios los autores no pudieron concluir en definitiva sí, en sus sujetos, fue capaz la amfetamina de producir distorsión del juicio del individuo.

En nadadores, corredores y lanzadores de pesas, -- Smith y Beecher hallaron que el rendimiento de los atletas era -- significativamente superior con sulfato de amfetamina (14 mg por 70 Kg) que con un placebo. Los mismos autores indican que los --

atletas señalaban que la amfetamina los estimulaba, mejoraba su coordinación, aumentaba su fuerza y su resistencia, los hacía -- sentirse más activos física y mentalmente, atrevidos, contentos y amigables.

TAREAS DE PERICIA RELATIVA

Ergógrafo.- Las amfetaminas pueden retardar la mengua del trabajo en varios tipos de ergógrafo y ayudan a contrarrestar un grado moderado de deterioro. Sin embargo si el sujeto se encuentra exhausto, por ejemplo, sobre una bicicleta fija sin poder ya mantenerse a 54 r.p.m. una inyección intravenosa de amfetamina (10 a 15 mg) o de metilamfetamina (5mg) no aumenta el grado de recuperación, mientras que la inyección de 0.5 g de benzoato sódico de cafeína sí lo logra. (Foltz et al. 1943). Más aún Lehman considera que la droga podría ser peligrosa en trabajos pesados porque podría conducir el consumo de reservas funcionales que el organismo guarda como protección contra el agotamiento extremo.

EFECTOS SOBRE LA ESTABILIDAD

Hauty (1954), al investigar el efecto de las drogas sobre la estabilidad de los manos describe dos componentes: un temblor lento y amplio que involucre las actividades coordinadas

de los sistemas de percepción y musculares responsables de la precisión de los movimientos manuales necesarios para llegar a un punto fijo en el espacio ya sea manteniendo este punto o siguiendo a otros puntos fijos en sucesión. Su iniciación y conducción dependen de las funciones integradoras corticales; y como segundo componente, un temblor fino y rápido resultado de desequilibrio de la actividad neuromuscular y, en contraposición a conceptos anteriores, se considera casualmente disociado de la actividad cortical.

La mayoría de las pruebas de estabilidad requieren del sujeto la colocación de cuerpos en una serie de aberturas de diferentes tamaños. Considerando que la amplitud y frecuencia del temblor guardan una relación inversa en las pruebas con este tipo de aparato el resultado obtenido en las aberturas más pequeñas consisten en una proporción mayor de movimientos de temblor fino, mientras que en las aberturas mayores se registrarán el componente de las actividades coordinadas.

En la prueba con 66 personas divididas al azar en 6 grupos cada uno de los cuales recibió 5 mg, 10 mg, 100 mg de sulfato de dextroamfetamina, 200 mg de Seconal, un placebo o --ninguna droga; se encontró que el barbitúrico reduce el temblor fino pero afecta en forma adversa las actividades coordinadoras,

mientras que la dextroamfetamina aumentó el temblor fino pero no afectó estas últimas actividades. Doble dosis del estimulante no produjo ningún efecto, pero la dosis mayor del depresor redujo significativamente el temblor fino y aumentó el temblor grueso.

EFECTOS EN EL MECANOGRAFIADO

Estas pruebas miden no sólo la rapidez sino también la destreza y coordinación. Simonson y Enzer (1940) aseguraron que la rapidez al oprimir un botón era una medida de la frecuencia máxima de los impulsos motores, y mostraron que esta aumentó con la administración de amfetamina. Carl y Turner (1939) usando una prueba de colocación de puntos encontraron mejorías, especialmente en la exactitud, con pequeñas dosis de amfetamina, pero las dosis mayores tienen al parecer un efecto deletéreo.

Thornton et al. (1939) usando una prueba de mecanografiado y midiendo igualmente tiempo de reacción encontraron mejores resultados en los días que los sujetos habían recibido amfetamina.

EFECTOS EN MARCHA, VIGILANCIA PROLONGADA, ETC.

Revisando a varios autores es aparente que: las --

amfetaminas tienen efectos benéficos sobre todo en los sujetos -- que han estado privados de sueño, mejorando en ellos la actitud -- hacia la prueba aunque no necesariamente la ejecución de ella, -- excepto en pruebas lentas o aburridas, especialmente en aquellas que requieren una vigilancia sostenida. Los efectos subjetivos desagradables parecen ser menos frecuentes en los sujetos fatigados (Alwall 1943) aunque pueden presentarse varios trastornos -- psicológicos incluyendo episodios psicóticos que semejan esquizofrenia aguda.

ADICCION

Si definimos a la adicción como una dependencia mental y física que se manifiesta a través de signos físicos y mentales que aparecen al suprimirse la droga, habrá que admitir que puede producirse adicción a la amfetamina, aunque ello tal vez es poco frecuente. El uso excesivo y por tiempo prolongado se observa sobre todo en las instituciones penales y entre adolescentes y adultos jóvenes. En los casos estudiados se han hallado defectos en la personalidad de los adictos a la benzedrina o sus congéneres.

El uso habitual de la amfetamina en busca de su efecto euforizante lleva frecuentemente al adicto a experimentar

con nuevas drogas lo que puede llevar inclusive a la narcomanía. No es desusual hallar pacientes que usan grandes dosis de barbitúricos y amfetamina simultáneamente, pues hallando que la amfetamina los vuelve en extremo nerviosos, tratan de contrabalancear el efecto con barbitúricos y si los barbitúricos producen excesiva sedación se ingiere más amfetamina iniciándose así un círculo vicioso. El abuso de la droga es bastante frecuente entre los adictos al alcohol y a los barbitúricos. La excitación y la euforia que produce la droga llevan a la adicción, pero los muchos efectos indeseables frenan el uso continuado de la misma y el empleo de dosis elevadas. Los adictos ingieren dosis de 100 o más mg -- dosis que inclusive pueden repetir una o dos veces al día: dosis tales causan anorexia, insomnio, inquietud extrema, irritabilidad y tendencia combativas.

Un legislador americano decía al abogar por un control más riguroso de las amfetaminas: "A diferencia de nuestra experiencia con la heroína y otros narcóticos; estas drogas peligrosas - usadas en varias combinaciones - tienden a dar origen a una mente hostil, y han figurado en forma ostensible en algunos de los más violentos crímenes hasta ahora registrados". Es la combinación de varias tabletas de amfetamina con una cápsula de secobarbital u otro barbitúrico de acción rápida la preferida por

los adictos, uno de los cuales definió así la sensación de poder y euforia que sentía: "Cuando está uno bajo el efecto de las pildóras se siente uno el hombre más malo y es capaz de cualquier cosa. - No hay imposibles. No hay crimen que uno sea incapaz de cometer; si uno quiere hacerlo uno va y lo hace. Nada lo molesta a uno; no importa qué pueda pasar, nada hace gran diferencia. Se siente uno como si pudiese volar".

Pueden presentarse psicosis tóxicas caracterizadas por agitación alucinaciones auditivas y visuales (similares a las de la intoxicación por cocaína) y delirios paranoides.

En la serie de Askevold de 14 pacientes hospitalizados por adicción a la amfetamina, 7 tenían o acaban de tener una psicosis paranoide aguda, que en ninguno de los casos duró más de unos días; los otros 7 mostraban insomnio e irritabilidad. La naturaleza de la reacción parece depender de la disposición del individuo. La dosis de amfetamina y el uso de otros fármacos en asociación. La reacción psicótica es considerada como una psicosis tóxica conectada con el efecto de la amfetamina sobre el mecanismo de la oxidación cerebral. Cuatro pacientes presentaron delirio durante el período de supresión de la droga; este delirio era diferente del observado en el alcoholismo, el morfinismo o el

barbiturismo, siendo la diferencia característica la falta de ansiedad y la presencia de pocos síntomas vegetativos, mientras que la actividad y la inquietud eran mayores; en la serie del autor el delirio postamfetamínico tenía un mayor período de latencia y una mayor duración que los otros delirios de supresión.

Cuando el médico desconoce que el individuo con psicosis amfetamínica es un aficionado a la droga, se está entonces frente a un problema diagnóstico. Connel que reunió 42 casos de psicosis amfetamínica señala que el diagnóstico inicial en tales casos fué frecuentemente esquizofrenia, error que llevó a tratar a 4 de los casos con terapia insulínica profunda; cree que la psicosis amfetamínica es más común de lo que se cree y recomienda que en los casos de esquizofrenia aguda o crónica se busquen drogas del grupo de las amfetaminas en la orina a fin de evitar errores.

No se presenta un síndrome de abstinencia bien caracterizado al suprimir la amfetamina en forma abrupta, pero en algunos individuos se ha observado depresión, temblores, debilidad y síntomas gastrointestinales. En los casos de Connel la somnolencia y la depresión dominaban el cuadro del síndrome de abstinencia.

TOLERANCIA

En los animales de laboratorio puede demostrarse - la aparición de tolerancia a la amfetamina, pero ésta no aparece en la mayoría de los pacientes que reciben el fármaco. Bloomberg (1940) reportó 3 casos de narcolepsia en los que se daban dosis de 70 o más mg al día de sulfato de amfetamina por más de dos años sin adicción, o tolerancia. Hay algunos individuos que sí manifiestan una susceptibilidad creciente a los efectos de la droga con el tratamiento continuo y se hace necesario el uso de dosis más altas para lograr la respuesta buscada, v. gr.: mejoría del estado de ánimo en pacientes psiquiátricos. La supresión transitoria de la droga restaura por lo general el tipo de respuesta que tenía inicialmente el individuo. Se reporta el caso de un adicto que tomó 250 mg al día durante 5 años, desarrollando después una alucinosis aguda; otro individuo ingerió 700 mg al día por varios meses - hasta que empezó a tener alucinaciones a táctiles y visuales, temblor marcado, disnea y taquicardia, aunque podía conciliar el sueño sin dificultad.

EFECTO ANOXIGENO

El efecto de la amfetamina y sus congéneres sobre el peso corporal, el cual reduce, se ha atribuido a una elevación del metabolismo, inquietud, insomnio, tono y actividad muscular au-

mentados, efecto diurético, digestión o absorción gastrointestinal reducidas, y a reducción del apetito. Los estudios de Harris et al., comprobados después por muchos otros investigadores, muestran que la pérdida de peso se debe casi enteramente a una reducción en los alimentos ingeridos debido a una reducción en el apetito. Este último efecto se debe a la acción del fármaco sobre el encéfalo, ya que la denervación del tracto digestivo del perro no suprime el efecto anoréxico de la droga; el hecho de que el paciente con bulimia (a seguidas de una lobotomía frontal) no vea reducido su apetito con las dosis que causan anorexia en el individuo normal, parece apoyar lo mismo.

El individuo obeso al que se le prescribe una amfetamina u otro anorexígeno con efectos euforizantes encuentra por lo general la droga aceptable, y parecería que la sensación de bienestar distrae al paciente de su deseo o impulso de comer y sería en esta forma que la anorexia se produce; el hecho de que el efecto anorexígeno de un simpatomimético sea paralelo a su efecto euforizante parecería apoyar esa idea. Sin embargo, incluso los individuos que reaccionan en forma paradójica con las amfetaminas (angustia, depresión, disforia, etc.) presentan pérdida del apetito.

Según Fazekas hay razones para creer que el efecto

anorexigénico no depende del estimulante, porque hay preparados como el dimetilpropión y la fenmetazina con poca actividad y psicoestimulante y poco efecto sobre el EEG a la dosis anorexígenas y, además, los psicoenergizantes derivados de la iproniazida aumentan el apetito en vez de reducirlo: en segundo lugar, porque la sensación de bienestar que acompaña a toda estimulación moderada del SNC tiene pocas probabilidades de venir acompañada de anorexia, como la psicoestimulación que se ve a seguidas de una enfermedad en la que el apetito estaba deprimido. En tercer lugar, el hipertiroidismo, es una enfermedad que ejemplifica el hecho de que la estimulación del SNC no es igual a anorexigénesis. De lo que antecede parece que el mecanismo neural relacionado con el apetito no está, probablemente, relacionado con el "mecanismo de alerta".

Se han hecho esfuerzos para explicar el mecanismo de acción de las catecolaminas sintéticas - incluyendo las utilizadas para reducir el apetito - en las siguientes formas: inhibición de los efectos depresores de la tiramina y otras aminas sobre el metabolismo oxidativo encefálico; depresión de la transmisión sináptica central con estimulación debida a una liberación de la influencia inhibitoria de centros elevados; preservación de la adrenalina merced a la inhibición competitiva de la actividad aminoxidasa; un efecto estimulante directo sobre los receptores ---

adrenalínicos y, finalmente, un estímulo del SNC procedente de receptores sensibles a la adrenalina y activados por alteraciones vasopresoras inducidas por las catecolaminas sintéticas. En lo que al apetito se refiere la última de estas explicaciones es inaceptable, ya que para producir anorexia las amfetaminas son generalmente administradas a dosis por debajo de las que producen efectos vasopresores.

La relación que las amfetaminas pueden tener con las catecolaminas naturales no es del todo clara: una concentración alta de drogas inhibitoras de la monoaminooxidasa cerebral que supuestamente aumentará la concentración de catecolaminas - tiende a aumentar el apetito; en los estados hipertiroideos, en los que el organismo está sensibilizado a las catecolaminas, hay asociada una notable hiporexia. Y sin embargo, los agentes simpatomiméticos que van supuestamente acompañados de una elevación en las catecolaminas naturales, reducen el apetito. La reserpina, que tiende a reducir la cantidad de catecolaminas en el SNC, frecuentemente eleva el apetito. Es difícil escoger una hipótesis única como la más probable explicación del efecto anorexígeno de las amfetaminas y aminoras simpatomiméticas en general.

Tan potente es la droga como anorexígeno que cuando se da a los perros una hora antes de la comida diaria, ésta es

rechazada aunque se insista en ofrecerla los 45 minutos siguientes; si el procedimiento se repite a diario lleva a la muerte por hambre en muchos animales.

Cuando el medicamento se administra en forma continuada, se deja ver cierto grado de tolerancia a su efecto anorexígeno.

Los experimentos en el hombre indican que 10 mg de sulfato de amfetamina reducen la agudeza del sentido del olfato y del sentido del gusto (para la sacarosa); tal vez el efecto sobre el apetito esté relacionado en parte con esta propiedad adicional de la droga.

EFFECTO SOBRE LA LIBIDO Y POTENCIA SEXUAL

En algunos sujetos se ha reportado aumento de la libido, probablemente debido a la mejoría del estado de ánimo inducida por las amfetaminas. Mcleod señala que en su experiencia la amfetamina reduce la potencia sexual, y que la dextroamfetamina metamfetamina lo hacen en menor grado.

En psicópatas con "un apetito sexual mórbidamente excitable" Hill observó que el medicamento a menudo disminuye la libido.

No parece que las amfetaminas afecten la secreción de hormonas sexuales. En las ratas, el ciclo del estro no se altera sino hasta que se llega a dosis muy elevadas; en el hombre, -- después de varias semanas de administración no se ha observado ningún cambio significativo en la excreción de hormonas sexuales.

USOS TERAPEUTICOS

La utilidad de la amfetamina en el tratamiento sintomático de la narcolepsia ha quedado ya bien establecida.

En los casos de alcoholismo crónico la amfetamina o la dextroamfetamina son ocasionalmente útiles como una medida psicoterapéutica auxiliar para ayudar al paciente a abstenerse del alcohol. Las amfetaminas se han usado como estimulante del SNC en el estupor alcohólico agudo, para acelerar la recuperación en las psicosis alcohólicas agudas y para proporcionar alivio del estado depresivo que sigue a excesos alcohólicos.

Hay una gran literatura acumulada acerca del valor de las amfetaminas en el tratamiento de una gran variedad de -- trastornos mentales. Se les ha usado con resultados positivos en trastornos del estado de ánimo, agotamiento nervioso crónico, - psiconeurosis, esquizofrenia y la forma depresiva de la psicosis

maníaco-depresiva. Los resultados inmediatos pueden ser bastante satisfactorios en casos de simple depresión y agotamiento crónico, no son tan impresionantes en las psiconeurosis y los estados de ansiedad pueden agravarse. Los pacientes con melancolía involutiva no responden bien. Ha sido señalada como de utilidad en el tratamiento de la "melancolía matutina" por Myerson, quien la señalaba útil en los deprimidos, y la aconsejaba, paradójicamente, útil en algunos insomnios, pues el uso de amfetamina durante el día aumenta tanto la actividad, y disminuye tanto la preocupación, que el enfermo encuentra más fácil dormir por la noche. El uso de modernos fármacos antidepresivos ha dejado un papel - punto menos que secundario a la amfetamina en el tratamiento de la depresión: cuando existen tendencias suicidas en ésta algunos psiquiatras consideran contraindicada la administración de amfetaminas por considerar que puede proporcionarle el estímulo que necesitaba para proceder a su propia destrucción; Kline opina que puede usarse en la fase inicial del tratamiento de la depresión severa al tiempo que se inicia la administración de los psicoenergizantes.

El individuo sometido a narcosisíntesis con Pentothal puede verbalizar más y producir mas "material" si se le medica antes con amfetamina.

El shock amfetamínico como procedimiento de narcoanálisis consiste en la administración intravenosa lenta de 15 a 40 mg de clorhidrato de metamfetamina; en unos instantes el paciente empieza a verbalizar sin inhibiciones y, a diferencia de lo que sucede en el narcoanálisis con barbitúricos, el paciente permanece esencialmente despierto y alerta. La reacción aguda, con el máximo empuje verbal, puede durar 30 a 45 minutos, aunque - la mayoría de los pacientes ambulatorios no pueden abandonar el consultorio o clínica por 2 o 3 horas; durante este período continúan sintiendo la cabeza ligera, tienden la percepción reducida al dolor superficial y están por lo general eufóricos.

El procedimiento ha sido usado con fines diagnósticos y terapéuticos; puede producirse material de alta carga emocional, el paciente experimentado una abreacción "dramática" que ocasionalmente tiene efecto prácticamente curativo. En algunos casos se ha visto persistir por semanas una sensación de bienestar subjetivo y de una acentuada autoseguridad. Cuando este tratamiento se utiliza en el curso de la psicoterapia - incluyendo procedimientos psicoanalíticos - el aumento en la fuerza del ego que sigue de inmediato a la inyección hace posible la aceptación de material preconciente e inconciente antes inadmisibles. Con este propósito se han usado inyecciones a intervalos de una semana o más.

En lo que a diagnóstico se refiere, la inyección puede suprimir - las defensas superficiales del ego y clarificar la estructura mórbida subyacente; sirve como un indicador de las defensas a disposición del paciente. En pacientes que lindan con la psicosis se -- aclara a veces la extensión y el contenido de la estructura patológica. Algunos psicóticos y algunos casi-psicóticos experimentan efectos psíquicos indeseables, por ejemplo: pueden agravarse la agitación o el retraimiento catatónico. Se sospecha que algun - caso latente o limítrofe de psicosis se convierta de lleno en una psicosis mediante este procedimiento.

El procedimiento no ha tenido un uso amplio, entre otras cosas por los muchos efectos indeseables que pueden venir asociados a él: elevación tensional hasta de 1 o 2 días de duración, malestar precordial, taquicardia, disnea, cefalea, temblores faciales, palidez facial, parestesia, boca seca y sed. Son frecuentes la anorexia temporal y el insomnio prolongado.

La metamfetamina ha sido usada asociada a la hipnoterapia. Rothman señala que su administración endovenosa ayuda a aumentar el efecto de las sugerencias posthipnóticas.

OTROS AGENTES SIMPATOMIMETICOS Y ANOREXIGENICOS

La EFEDRINA es un alcaloide presente en varias -

plantas del género Ephedra, una de las cuales, el ma huang fué utilizado en forma empírica por los médicos chinos desde hace unos 5,000 años en varios padecimientos. No parece que el efecto estimulante sobre el sistema nervioso central haya llamado gran cosa la atención; siéndonos desconocida la efectividad y mecanismo de acción del ma huang en la impotencia, en lo que se la ha usado desde más de dos mil años en China. Desde la introducción de la efedrina en Terapéutica se había notado la pérdida del apetito, la ansiedad y el insomnio que provocaba la droga, considerándose simplemente como efectos indeseables. Los usos de la efedrina comopsicoanaléptico han sido limitados y la droga ha sido desplazada en ese campo por la amfetamina y sus derivados.

La HIDROXIAMFETAMINA no causa aparentemente ninguna estimulación del sistema nervioso central. En un estudio comparativo de los simpatomiméticos, Jacobsen y colaboradores concluyeron que sólo aquellas drogas que poseen una cadena alifática de 3 átomos de carbono unida a un anillo benzénico eran estimulantes del SNC; con la introducción de hidróxilos en el anillo benzénico se perdía la capacidad de producir estimulación central. Ello explicaría el marcado efecto analéptico de la amfetamina y la ausencia del mismo en la hidroxiamfetamina. (Goodman y Gilman)

La MEFENTERAMINA (Wyamine) es similar en su

estructura a la metamfetamina, pero tiene un metilo adicional en el carbono alfa. Farmacológicamente, la principal diferencia entre ambas aminas estriba en su efecto sobre el sistema nervioso central y la duración de acción; la mefenteramina no produce estimulación del SNC y tiene un efecto más breve.

La CICLOPENTAMINA (Clopane) es una amina usada exclusivamente como vasoconstrictor nasal en aplicación tópicca; la droga tiene, empero, un efecto estimulante sobre el SNC - algo inferior al de la efedrina, efecto que puede hacerse aparente a raíz de la aplicación nasal demasiado frecuente.

El ISOMETEPTENO (Óctin) fué utilizado durante un tiempo como antiespasmódico y puede inducir a veces nerviosidad.

El ISOPROTERENOL, usado sobre todo como antiespasmódico, puede inducir reacciones colaterales similares a las de la adrenalina, ansiedad, excitación y nerviosidad inclusive.

La METOXIFENAMINA (Osthoxine) semeja a los antihistamínicos en su efecto sobre el SNC, dado que en algunos pacientes produce somnolencia y en otros estimulación.

La NAFAZOLINA (Privine) no ha sido estudiada extensamente en sus efectos sobre el SNC; se sabe que puede depri-

mir la respiración de los animales sometidos a anestesia barbitúrica y que a dosis altas puede producir somnolencia en los niños. No se halló en las ratas evidencia de estimulación del SNC. Ello indica que su acción preponderante sobre el SNC ha de ser de depresión. Se utiliza exclusivamente en aplicaciones tópicas como vasoconstrictor nasal.

La FENILPROPANOLAMINA tiene un moderado efecto estimulante y anorexigénico. Un estudio de Fazekas y colaboradores señala que a la dosis usual (25 mg) la fenilpropanolamina no es más anorexigénica que un placebo.

La BENZFETAMINA (Didrex) se utiliza sobre todo como anorexígeno, y tiene un ligero efecto psicoestimulante que recuerda al de la amfetamina.

De entre los varios agentes vasopresores disponibles (Fenilefrina, metoxamina y metaraminol) fuera de los arriba mencionados en forma específica, no hay uno que tenga acción estimulante de importancia sobre el SNC.

La FENMETRAZINA (Preludin, etc.) es un congénere de la amfetamina que es utilizado para suprimir el apetito y que, cuando se da a las dosis necesarias para obtener este efecto indu

ce las acciones cefalotropas propias de la amfetamina en un buen número de pacientes. A raíz de su uso prolongado se ha reportado la aparición de hábito, así como la de reacciones psicóticas indiferenciables de la alucinosis por bromuros. Evans trató una serie de 16 pacientes que habían caído enfermos por tomar la droga a altas dosis, 12 de los cuales tenían adicción a la misma: 9 de los pacientes tenían síntomas idénticos a los de la psicosis amfetamínica, con delirios de tipo paranoide, nihilista y depresivo, alucinaciones y trastornos de la esfera afectiva; 2 pacientes estaban desorientados. Todos se recuperaron después de una semana de hospitalización, pero 4 pacientes tuvieron una recaída después de su alta y empezaron a tomar cantidades crecientes de fenmetrazina. Un segundo grupo de 5 pacientes tuvieron una curación retardada; 2 tenían definitivamente un trastorno esquizofrénico de la ideación. Si el paciente oculta al médico el hecho de que ha estado ingiriendo la droga, la psicosis es imposible de diferenciar de otras psicosis. La mayoría de los pacientes eran mujeres que habían tomado la droga como un auxiliar para reducir peso y otros la habían tomado como energizante. 13 de los pacientes habían tomado drogas, alcohol o amfetaminas previamente. Los pacientes señalaron que en algunos cafés y clubs de Londres la fenmetrazina es utilizada como energizante.

Se han introducido recientemente agente anorexígenos con débiles o nulas propiedades psicoanalépticas, como son: el fenilaminopropano (Levonor), dietolpropión (Tenuante), clorofenilmetilaminopropano (Lucofen), Levofacetoperano (Lidepran)

METILFENIDATO

Nombre genérico: Clorhidrato de metilfenidato o fenidilato

Nombre químico: Clorhidrato de metil-alfa-fenil-2-piperidinoacetato.

Nombre comercial: Ritalin

El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central menos potente que la amfetamina pero más que la cafeína; sus efectos simpatomiméticos y cardiovasculares son menores que los que producen estos agentes. Como regla general no produce anorexia.

A semejante de la amfetamina, las dosis terapéuticas del Ritalin producen una acentuación del estado de alerta y de la actividad psicomotora coordinada. A diferencia de las amfetaminas, no hay depresión "de rebote" al suspender la droga.

Así como la administración intravenosa de metaamfetamina produce marcada euforia, locuacidad, eliminación de fa

tiga, mayor tolerancia al dolor, etc. razones por las que se ha usado para forzar al individuo a proporcionar al psiquiatra material de gran significado emocional, así la administración de 20 a 40 mg de metilfenidato por vía intravenosa produce euforia y locuacidad y parece forzar la verbalización de material preconsciente de fuerte contenido emocional; al igual que la metamfetamina intravenosa - y al contrario del amobarbital sódico intravenoso - no produce somnolencia ni amnesia subsecuente en relación con el material importante.

Conners, Eisenberg y Sharpe administraron la droga en una doble prueba ciega por un período de 10 días a 81 niños sin hogar o con importantes disturbios emocionales. La droga tuvo un efecto benéfico sobre la ejecución en el laberinto de Porteus en los niños con trastornos emotivos, pero sin mostrar ningún efecto benéfico sobre el aprendizaje. Knobel et al. señalaron también la capacidad de la droga para tranquilizar niños trastornados y han sugerido que el metilfenidato actúa proveyendo de un mayor control de la conducta a los niños "con desarrollo inmaduro del SNC".

Tedeschi y Vella han aportado evidencia directa adicional sobre el aumento en la atención con esta droga en adultos neuróticos (sin tal efecto en controles normales), y suponen que

el uso del metilfenidato trae consigo una capacidad inhibidora general sobre las funciones alteradas del ego.

Hartet y Browne - Mayers no notaron cambios importantes en el EEG a seguidas de la administración intravenosa de metilfenidato; usualmente había una ligera reducción en el voltaje y la actividad alfa se hizo 1 o 2 ciclos por segundo más rápida; a veces después de "ventilación psíquica" inducida por el metilfenidato o por emergencia de conflictos sepultados hubo aumentos en la cantidad de actividad alfa del EEG.

El metilfenidato a parece estar indicado sobre todo en el tratamiento de depresiones exógenas moderadas y es efectivo en los pacientes neuróticos o psiconeuróticos en los que exige agotamiento e hipersomnía. Los mejores resultados con este agente se ven por lo general en la depresión neurótica moderada.

La droga ha sido utilizada para mejorar la actitud de los pacientes seniles que mostraban hipoactividad y apatía, usando metilfenidato sólo o asociado a la reserpina, notándose mejoría en la apariencia personal, en el cuidado personal, en la actividad motora en los hábitos en la mesa y el toilet; los pacientes se hacen más sociables y menos agresivos. Jacobsen la halló útil en pacientes seniles deprimidos, en los que acentúa el estado de

alerta, reduce la depresión y fatiga matutinas sin producir adicción; la depresión misma hace difícil para el individuo compartir sus sentimientos e ideas con los demás y el metilfenidato es eficaz en abatir esta barrera permitiéndolo una psicoterapia más efectiva, ya que los efectos psicoestimulantes facilitan la comunicación y la cooperación.

Su valor para reducir el tiempo de recuperación del paciente anestesiado ha sido descrito por algunos investigadores; Gale halló el metilfenidato útil en acortar el tiempo de recuperación después de la anestesia con thiopental y óxido nítrico y sugirió su utilidad en neutralizar los efectos de la medicación preanestésica y transoperatoria sobre los aparatos respiratorio y circulatorio. Smith y Adirani hallaron al metilfenidato más eficaz que los analépticos antiguos en la intoxicación ligera y moderada por barbitúricos, creen que acorta el período de depresión y reduce las complicaciones; Ivey halló que el metilfenidato parenteral tiene una ventaja que puede hacerlo doblemente útil en el tratamiento de pacientes que han ingerido una sobredosis de sedantes o hipnóticos: por su poder de potenciar la respuesta presora al levarterenol es útil para tratar al colapso circulatorio que se presenta.

Carter y Maley han utilizado la droga en pacientes -

con daño cerebral crónico y hallaron que estimulaba la respiración y ayudaba a mantener el estado de alerta. Varios observadores han hallado a la droga de utilidad para combatir el efecto depresivo e invalidante de algunos agentes ataráxicos y neurolépticos: reserpina, clorpromazina, etc.

Hartet y Browne-Mayers utilizaron el metilfenidato como medicación coadyuvante en la psicoterapia de pacientes alcohólicos para abatir los mecanismos de defensa (negación, sobre todo): la administración de una dosis de 20 a 40 mg por vía intravenosa producía euforia y locuacidad empezando el paciente a hablar - con poco o ningún estímulo - a los 5 o 10 minutos después de haberse iniciado la inyección. Los efectos más importantes que se encontraron fueron una necesidad de comunicarse verbalmente, acentuación de la introspección y de la autoevaluación crítica, inalterado examen de la realidad, moderada euforia acompañada de grados variables de ansiedad y tensión, una sensación de mayor fuerza física y cambios fisiológicos, incluyendo elevación de la presión arterial, considerable en algunos casos. Después de las entrevistas estimuladas por el metilfenidato los pacientes se integraban considerablemente más en la terapia de grupo: había también una definitiva tendencia en estos pacientes a seguir proporcionando material preconciente y material conciente previa -

mente retenido. Había por lo general, una reducción sostenida de la resistencia psíquica.

Kerenyi et al. reportan la utilidad del metilfenidato dado por vía intravenosa en hacer más fructífera la entrevista -- psiquiátrica. Desgraciadamente, la tendencia de la droga a causar hipertensión arterial transitoria importante a veces y a producir arritmias rápidas, requiere de un estudio concienzudo del aparato circulatorio del paciente y de la vigilancia del mismo mientras esté bajo los efectos del fármaco.

Algunos investigadores señalan lo imprevisible de la acción de la droga, pues mientras en algunos produce una sensación muy agradable, en otros produce ansiedad y síntomas depresivos de rebote; Rogers añade que la dosis eficaz varía de 20 a 80 mg y que dosis por debajo de 20 mg son efectivas solamente en unos cuantos pacientes sensibles al fármaco.

Connors y Eisenberg usaron la droga en un grupo de 81 niños y muchachos problems (edad: 7 a 15 años) institucionalizados, ninguno de ellos con daño cerebral, psicosis franca o mentalidad defectuosa. Comparando a los que tomaron la droga con aquellos que recibieron Placebo hubo mejoría significativa en la conducta de los que recibieron la medicacion; hubo empero tres -

síntomas que empeoraron en el grupo tratado, a saber: el hábito de morderse las uñas, dolores abdominales y el temor - ansiedad.

Los pacientes tratados obtuvieron mejores anotaciones en las pruebas del laberinto y en las pruebas del aprendizaje asociado-apareado (pruebas de grupo, prueba de aprendizaje de palabras gemelas). En las tareas de aprendizaje sólo salieron ganando los grupos de IQ bajo (65-79) e intermedio (80-91), poco efecto tuvieron el metilfenidato en los de IQ alto.

No hubo relación entre el grado de mejoría y el grado de ansiedad e impulsividad inicial de los sujetos; bastantes de entre los niños señalaron reducción en el apetito, y sólo unos -- cuantos reportaron dificultad para conciliar el sueño. La reducción en la impulsividad-medida mediante el Porteus Maze - y en la agresividad es compatible con la hipótesis de que el metilfenidato aumenta la acción de los síntomas de control inhibitorio; la mejoría en el aprendizaje probablemente se deba a la supresión de la distractibilidad.

5- FENIL - 2 - IMINO - 4 - OXO - OXAZOLIDINA

Nombre Comercial: Endolin (en México)

Descripción: La FIO es un agente farmacológico, psicoestimulante, con un efecto de intensidad intermedia entre la del metilfeni-

dato (Ritalin) y la de la fenmetrazina (Preludín)

La FIO fué sintetizada en 1913 por Traubet y Ascher, pero pasaron 50 años antes de que los trabajos de Schmidt y otros llamaran la atención sobre las propiedades psicótropas de la droga.

El agente es un polvo blanco insoluble en agua y en los solventes usuales. Está químicamente relacionado con las hidantoínas, es similar a las oxazolidina-dionas a las cuales pertenece la tridiona y la paradiona.

Farmacología: Dosis relativamente pequeñas causan un fuerte aumento en la actividad de los animales de laboratorio.

Se sabe que no es un agente inhibidor de la monoaminoxidasa, ni posee propiedades antihistamínicas, antiacetilcolínicas o adrenolíticas. Se supone que produce estimulación de la corteza cerebral con excitación simultánea de centros más profundamente situados.

La dosis habitual de la FIO es de 5 a 20 mg y después de ser administrada por vía oral tarda unos 30 minutos en empezar a producir sus efectos: la lenta iniciación de su acción se debe probablemente a su mala solubilidad.

La mayoría de los efectos de la droga persisten por

3 a 6 horas . Parece ser un psicoestimulante de acción lenta sin ningún efecto subjetivo (euforia) lo que reduce las posibilidades de habituación, incrementa el tono psíquico, el interés y la motivación, mejorando los síntomas de los individuos deprimidos. Según Bunka, la acción inicial de la droga es tranquilizante, seguida posteriormente de una estimulación progresiva. El efecto estimulante es más pronunciado en los estados de fatiga relativa que en condiciones de descanso. Tiene un efecto favorable sobre la atención y la vigilancia, produce un aumento en la capacidad de percepción que dura hasta 6 o 12 horas; su efecto sobre la atención es más marcado en el individuo fatigado que en el descansado. En los estados depresivos reduce la fatiga, restablece el sueño, mejora el apetito, la depresión y la astenia, permite al individuo tomar conciencia objetiva de las dificultades de su ambiente.

Dureman comprobó que la droga produce un efecto psicoestimulante sin provocar aumento en la tensión muscular, ni temblores, ni reducción en la coordinación como suele ser el caso de la cafeína y la amfetamina. Tiene un efecto protector contra la fatiga durante la vigilia, comparable al de la amfetamina, pero sin efecto euforizante notable.

Aplicaciones clínicas: La FIO ha sido utilizada en el tratamiento

de estados depresivos exógenos y de cuadros clínicos relacionados con éstos: agotamiento, fatiga crónica, psicastenia, etc. Se le ha hallado útil en el tratamiento del desgano y somnolencia que acompañan a la administración de algunos medicamentos como las fenotiazinas y los anticonvulsivantes. Se le ha señalado de utilidad narcolepsia.

Los efectos desfavorables, de aparecer lo hacen generalmente durante los primeros días de tratamiento y consisten de nerviosidad e insomnio.

LEVOFACETOPERANO

Nombre químico: Forma levógira del clorhidrato de fenil-1 (piperidil-2') - 1 actexi-1-metano.

Nombre comercial: Lidepran

Se trata de un agente farmacológico no relacionado químicamente con las aminas impaticotónicas, pero que tiene gran semejanza con las amfetaminas en lo que se refiere a su efecto psicoestimulante y anorexígeno.

Los estudios del producto en los Laboratorios de Investigaciones Rhone-Poulenc- quienes introdujeron el producto en Medicina con la designación original de 8228 R. P. - señala que en

los animales de laboratorio produce una estimulación en las funciones motoras sin fase depresiva consecutiva, sin producir la agitación desordenada seguida de torpeza que se ve en las amfetaminas. La intensificación de los procesos de memorización, el aumento de las facultades de asimilación mental bajo la influencia del levofacetoperano, han sido investigadas en la rata entrenada para efectuar un trabajo por condicionamiento reflejo. La narcosis por éter o barbitúricos no son influenciadas por este fármaco en las ratas, mientras que las amfetaminas tienen en estos casos un efecto antagonista neto. En los animales parece reducir la toxicidad de los neurolépticos sin alterar el poder central específico, sedativo o tranquilizante, de estos productos.

Los estudios clínicos de la droga en el hombre, por Sivadon y asociados, reportan una mejoría en las capacidades de trabajo, en el sentido de la organización, con retorno del dinamismo y la energía. Las modificaciones que el levofacetoperano induce en la esfera tímica semejan a los que ve con las amfetaminas, como euforia, jovialidad, alegría de vivir, interés por el mundo exterior; se observa una disminución de la ansiedad, de la angustia, de la perplejidad y de las dudas, inhibiciones y obsesiones. En la esfera intelectual la locución verbal mejora, al igual que la claridad de espíritu y la memoria; la ideación se facilita.

En clínica la medicación se ha aplicado en el tratamiento de neurosis depresivas, como anorexígeno en la obesidad y en dificultades de adaptación escolar (para mejorar la atención y la memoria, al parecer). Por la logorrea que produce permite liberación de material psíquico de interés para el terapeuta. Entre los efectos indeseables del fármaco están la nerviosidad, excitación e insomnio.

Bueno y Capp administraron el levocetoperano en un grupo de 84 sujetos con edades que iban de los 6 a los 16 años, se trataba de pacientes irrecuperables con oligofrenias variando entre la debilidad mental e idiotez; el 76% del grupo registró mejoría en el sentido de una estimulación psíquica (mejoramiento de la vitalidad, de la memoria y la comprensión) y de un aumento de la actividad motriz. Según los autores, el levofacetoperano corrige la depresión y alteración intelectual que acompañan al empleo de los neurolépticos.

PIPRADROL

Nombre químico: alfa-(2-piperidil) benzhidrol, clorhidrato o --
clorhidrato de alfa, - difenil-2-piperidinemetanol.

Nombre genérico: Pipradol

Nombre comercial: Meratrán

El clorhidrato de pipradrol es un estimulante del SNC no relacionado químicamente con las aminas simpatomiméticas, pero exhibiendo algunos de las acciones farmacológicas de la amfetamina.

En los animales de experimentación la droga produce estimulación suprebular a dosis menores que las necesarias para producir la muerte; convulsiones o actividad motora irregular aparecen solamente con dosis que se aproximan a los niveles letales. El pipradrol produce menos anorexia, insomnio y euforia que la amfetamina y a dosis terapéuticas tiene poco efecto sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial o la respiración. Es absorbido rápidamente del tracto gastrointestinal, pero su acción es algo irregular y de corta duración. No se sabe que tenga efectos acumulativos.

Hay pocos estudios controlados de la droga. Gottschalk et al. notaron que dosis a 2 a 6 mg del fármaco tienden a aumentar 1) la necesidad de ejecutar actividad física, 2) la frecuencia con la que el individuo interviene en la plática o participa en una situación de grupo, 3) el débito del habla y la escritura, 4) el número de referencias verbales a los logros propios y al deseo de ser reconocido. Algunos individuos manifestaron sentir moderada euforia y otros experimentaron sensación de tensión

y disgusto ante los efectos del agente. El 50 % de los individuos reportaron insomnio ligero caracterizado por un temprano despertar, aunque sin somnolencia. Sus estudios no mostraron que el pipradrol tuviese efectos que pudiesen distinguirlo de otras drogas estimulantes como las amfetaminas y la cafeína.

El pipradrol ha sido usado como estimulante cortical en estados depresivos que no van asociados a fuerte ansiedad o -- conducta compulsiva. Se le ha señalado útil para mejorar en forma objetiva - más no subjetiva - la depresión emocional y mental; produce una elevación en el estado de ánimo deprimido que a menudo se halla en pacientes seniles o afectados de enfermedades crónicas. El mejor síntoma "de ataque" para el pipradrol parece ser la inactividad de pacientes que tienen personalidades bien preservadas. En pacientes psicóticos severos pueden agravarse la agitación y los delirios y su presencia contraindicaría el uso del pipradrol. El fármaco parece ser más útil en depresión reactiva o psiconeurótica que en los casos de depresión endógena.

El pipradrol tiene un amplio margen de seguridad y es relativamente atóxico. Sus efectos colaterales son atribuidos a su acción estimulante sobre el SNC e incluyen hiperexcitabilidad moderada, anorexia e insomnio. La droga está contraindicada

da en pacientes agitados y prepsicóticos, en la paranoia y en casos en que existen estados de hiperexcitabilidad, ansiedad, corea o estados obsesivo-compulsivos.

AGENTES ALUCINOGENICOS

PEYOTE Y MESCALINA

Desde antes de la Conquista, los aztecas conocían de las propiedades alucinógenicas de algunas cactáceas, a saber: el teonanacatl, el ololiuqui, y el peyotl, siendo este último el principal, una verdadera substancia divina, la "carne de los dioses", para los religiosos hispanos era sin embargo la "raíz diabólica", por excelencia y condenaron severamente su uso. El uso del peyote, una cactácea, estaba al parecer bastante arraigado en algunos grupos y culturas indígenas de México y persistió sincretizándose a las nuevas doctrinas religiosas impuestas por los conquistadores. Las cabezas de las plantas se cortan y secan al sol para formar los llamados "botones del peyote" que son de un color sucio y con un sabor igualmente desagradable y que el individuo ingiere generalmente en el marco de un culto religioso o parareligioso (para encontrar a Dios; los indios del Sudoeste de los Estados Unidos que formaron la Native American Church of the United States señalan que "comiendo el peyote sacramental el indio absorbe el espíritu a través del pan y vino sacramentales..") y, en los últimos años, en el seno de grupos bohemios o intelectuales como droga que "expande la conciencia" permitiendo su --

puestamente obtener un mejor conocimiento de sí mismo.

Desde el siglo XIX mostraron los científicos interés en estudiar el peyote, y una de las primeras descripciones sobre el efecto de la droga proviene del médico norteamericano Weir - Mitchell quien tomó un extracto de botones de la planta, para hallarse después de unas horas en un estado de "deliciosa languidez" en el que veía flotar ante sí estrellas luminosas y fragmentos de vidrio pintado.

"La exhibición - continúa Mitchell - que siguió por dos horas encantadoras fue tal que encuentro imposible describirla en una lenguaje que dé a otros una idea de la belleza y esplendor que ví. Estrellas delicadas y flotantes membranas de color, luego un súbito fluir de incontables puntos de luz blanca, todo ésto pasando ante mis ojos como invisibles millones de Vías Lácteas fluyendo un brillante río ante mis ojos; líneas zigzagueantes de muy brillantes colores; la hermosura de nubes de expansión en los más variados colores que desaparecían antes de que pudiese yo hacer mención de éllas.

"Una lanza de piedra gris creció hasta alcanzar una enorme altura para convertirse en una multidecorada torre gótica de elaborado y definido diseño... se veían colgando manojos

de lo que parecía ser piedras preciosas, sin cortar, algunos pareciendo más bien ser masas de frutas transparente; éstas eran verdes, púrpuras, rojas y anaranjadas, más nunca azules..... Todos los colores que yo haya alguna vez visto son sombríos en comparación con éstos..."

Similar por la riqueza de color en las alucinaciones visuales producidas en la descripción que años más tarde hizo Havelock Ellis:

"El primer síntoma observado... fué cierta conciencia de energía y de fortaleza intelectual. Esto pasó y una hora después noté... una sombra violeta pálido flotando sobre la página en torno al punto sobre el que estaba fija mi visión. Ya había notado que los objetos que no estaban en mi línea de visión directa parecían obstrusivos, acentuados en su color, casi monstruosos, mientras que al cerrar los ojos las imágenes residuales eran vividas y prolongadas... Veía gloriosos campos de joyas solitarias o en racimo, a veces brillando y resplandeciendo, a veces con un rico y sedoso brillos. Surgirían después como formas en flor para convertirse en extraordinaria formas de mariposas o en pliegues de las brillantes, irridescentes y fibrosas alas de insectos; mientras que a veces creían estar viendo el interior de un gigantesco vaso hueco, en donde cambiaban constantemente los --

tonos de su superficie madreperlada.... A veces surgirían todas las diferentes variedades de un color, como el rojo, junto a tonos escarlatas, carmesí y rosados en rápida sucesión... Había cierta parsimonia y un valor estético en los colores que se presentaban..."

Un artista a quien Ellis proporcionó algunos botones de la planta describe el curioso dualismo, el desdoblamiento de la personalidad que se observa a menudo en aquellos que entran en el extraño mundo de los adoradores del peyote: "Me ví a mí mismo tal cual si estuviese en el interior de una linterna china, viendo el cuarto a través de mi mejilla". El poder "expansivo de la conciencia" se hace aparente igualmente en este caso, que así describió sus sensaciones a Ellis al salir al exterior después de haberse disipado los efectos del peyote:

"La casa, el aspecto de la calle, incluso la luz del día se antoja un poco extraña por un rato, y todo parece desusual a nuestra mente o por lo menos la impresiona con un mayor grado de objetividad. Tal me sentía yo en relación con mi viejo y -- habitual yo.. Era como si súbitamente hubiese alcanzado un conocimiento objetivo de mi propia personalidad..."

El agente farmacológicamente activo que se ha obte-

nido del peyote es el alcaloide mescalina, la 3,4,5-trimetoxifeniletilamina. La dosis oral de 5 mg por Kg de peso produce en el individuo normal promedio un grado variable de ansiedad, síntomas simpatomiméticos, hiperreflexia de las extremidades, temblores estáticos y las vívidas alucinaciones antes ejemplificadas, generalmente visuales (pueden ser auditivas, olfativas, viscerales) que consisten de luces de brillantes colores, diseños geométricos, animales y a veces gente; la percepción de los colores y del espacio está concomitantemente perturbada, fuera de ello el sensorium está normal y el individuo conserva su perspicacia. Cuando las alteraciones psíquicas son ligeras, el EEG es normal generalmente, pero en las intoxicaciones más severas el ritmo alfa está acelerado y puede incluso desaparecer durante los episodios de alucinaciones.. Los efectos de una dosis de mescalina persisten por cosa de 12 hora.

El hecho de que la mescalina produzca alucinaciones, un síntoma tan frecuente en la esquizofrenia, hizo creer a muchos que la mescalina producía alteraciones pasajeras en la química cerebral similares a las que existían en forma permanente en la esquizofrenia (aunque es menester señalar que en esta enfermedad las alucinaciones son usualmente auditivas, mientras que la mescalina produce exclusiva o predominantemente aluci-

naciones visuales.

Desde el estudio de Beringer el siglo pasado, los --
psiquiatras habían notado la semejanza de la esquizofrenia en la
intoxicación mescalínica. Guttman y Tayleur Stockings señalaban:
"La intoxicación mescalínica es en verdad una verdadera "esqui-
zofrenia" si usamos el vocablo en su significado literal de "mente
dividida", pues el efecto característico de la mescalina es una -
fragmentación molecular de toda la personalidad, similar con exac-
titud a la que hallamos en pacientes esquizofrénicos... El cambio
consiste en una alteración radical de la mente y el cuerpo, de mo-
do que el individuo puede sentir que está siendo personas diferen-
tes a la vez... Más características aún es la sensación de que -
está dividido en dos criaturas separadas: una de ellas puramente
intelectual y desprovista de emociones, y la otra un ser fantásti-
co de fantasía, la primera capaz de observar a la segunda en for-
ma objetiva y sin influjo emocional... La sensación de irreali-
dad, tanto en lo que se refiere a sí mismo como en lo que se re-
fiere al mundo extraño tan a menudo encontrada en los esquizofré-
nicos - es uno de los rasgos característicos de la psicosis mesca-
línica...."

HARMALA Y HARMINA

La harmala (Peganum harmala) es probablemente -

una de las plantas con propiedades alucinógenas más viejamente conocidas; ya Dioscórides se encargó de describir algunos de los disturbios mentales que produce y en 1847 se aisló de ella un alcaloide al que se denominó harmina capaz de provocar los mismos efectos psicomiméticos que la planta.

Por otro lado, los aborígenes ecuatorianos conocían una planta, la ayahuasca (*Banisteria* sps.) a la cual atribuyeron propiedades fantásticas, especialmente alucinogénicas; se aisló de la planta un alcaloide al que se llamó banisterina o telepatina, nombre este último que hace referencia a las supuestas propiedades de provocar fenómenos telepáticos en las personas que toman los conocimientos o las chichas preparadas con ayahuasca. Posteriormente se ha hallado que la banisterina y la harmina son un solo y mismo alcaloide.

La administración al hombre de harmina da lugar a efectos muy similares a los de la mesalina y LSD-25. Después de la fase inicial de excitación, precedida o coincidente con cambios neurovegetativos; rubefacción de la cara, salivación, etc... el paciente entra en la fase de alucinamiento visual, en la que las alucinaciones son provocadas o exageradas por los estímulos sonoros o táctiles; las alucinaciones son rícamente polícromas y

cinéticas aunque mucho menos que con el LSD-25 o la mescalina. La harmina, a diferencia de las drogas mencionadas, no produce constantemente alucinaciones agradables y no es raro que sean mas bien horrorizantes, como el sentirse perseguido por el demonio o hallarse ante animales salvajes o agresivos.

En lo que a cambio emocionales se refiere, éstos son menos marcados con la harmina que con la LSD-25 y menos frecuentemente de tipo eufórico. El fenómeno de despersonalización es menos marcado que con la mescalina y mucho menos que con la LSD-25. Con la harmina se nota con más frecuencia la aparición de cierta tendencia agresiva en el paciente. A este respecto hay que anotar además que la harmina provoca en ciertos animales fenómenos que podríamos catalogar como "tendencia agresiva"; así por ejemplo, en los ratones con dosis por encima de 50 mg/kg subcutáneo, se ve a los animales atacarse y morderse mutuamente. Fenómenos semejantes se observan con determinadas razas de perros, aunque aquí notoriamente depende de la raza, pues a algunos los hace agresivos y ladrones mientras que en otros origina un cuadro depresivo.

La harmina provoca un cuadro somatomotor más rico que los otros fármacos alucinógenos; temblores en las extre -

midades, contracciones espasmódicas.

DIETILAMIDA DEL ACIDO LISERGICO

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

De gran importancia teórica, y tal vez - a la larga - práctica, es el conjunto de estudios en relación con la actividad psicotomimética o alucinogénica; el hallazgo de que el LSD puede producir a dosis mínimas una especie de esquizofrenia transitoria ha llevado a sugerir que sustancias endógenas, de estructura y actividad similares, pueden jugar un papel importante en el surgimiento de las psicosis espontáneas. Es, desde luego, igualmente posible que los efectos de la LSD representen una psicosis tóxica altamente específica que tiene tan solo un parecido superficial con los estados psicóticos de ocurrencia espontánea. Aún cuando fuese esta última explicación la correcta, el estudio de los efectos de la LSD, la mescalina y otras drogas similares acrecentaría

nuestros conocimientos acerca de la psicología anormal y sugeriría por ende nuevos acercamientos terapéuticos.

La secuencia de eventos en los individuos que han tomado LSD es similar a la que sigue a la mescalina; los síntomas físicos (inquietud, temblores, debilidad, sudoración) van acompañados de cambios mentales y emocionales. Una hora después de ingerir la LSD el individuo empieza a mostrar irritación, hostilidad o ansiedad; a la segunda hora empieza a perder contacto con la realidad, retirándose en su interior, dominado por cierta apatía, letargo y confusión. Sigue a esto las ilusiones, sensaciones extraordinarias de inexistencia, la sensación de que partes de su cuerpo se habían esfumado (un individuo sintió que nada había entre su cadera y su pie), alucinaciones gustativas, auditivas, olfatorias y visuales, la sensación de estar "fuera del tiempo" que recuerda a la que se ve con la mescalina o el hashish. Los individuos se vuelven más o menos inarticulados, incapaces de expresar con palabras las ideas desusuales y las extrañas sensaciones que experimentan. El individuo puede, empero, expresar sus ideas en forma pictórica y los dibujos y pinturas han sido interpretadas como mostrando relajación del control, aumento en la percepción de áreas embotadas y separación de los detalles de la unidad de la estructura; se ha afirmado que estos dibujos refle

jan cambios psicopatológicos similares a los que se ven en la esquizofrenia.

Aunque la mayoría de los efectos clínicos de la LSD semejan cualitativamente a los de la mescalina, se ha señalado - que produce un estado predominantemente hebefrénico, mientras que con la mescalina sobresalen rasgos catatónicos. La LSD es más potente, ya que produce sus efectos característicos con dosis orales de 1 microgramo por kilo de peso.

La administración repetida de LSD trae consigo la aparición de un alto grado de tolerancia a su acción alucinogénica. Los efectos absolutos de la mescalina y la LSD son menos notables en psicóticos que en individuos normales; ambas drogas intensifican la sintomatología en muchos pacientes esquizofrénicos, aunque el porcentaje de los que así responden se ha notado que es mayor con mescalina.

Varios investigadores han reportado que la LSD-25 es un valioso auxiliar a la psicoterapia, sobre todo cuando se usa adecuadamente junto con el psicoanálisis. Bajo la influencia de - la droga, puede hacerse brotar material reprimido más fácilmente que por medio de entrevistas solas, y puede reducirse frecuentemente el número de sesiones requeridas. La LSD ha mostrado

ser de poco o ningún valor en el tratamiento de depresiones y su valor potencial como medio auxiliar diagnóstico es dudoso.

En los últimos años la droga ha ganado un uso cada vez más creciente entre algunos intelectuales y bohemios en donde se ingiere con miras a obtener una mejor visión introspectiva de sí, o a "expandir la conciencia" o "encontrar a Dios". Las -- alucinaciones que la droga proporciona, así como las ilusiones que produce, son a veces agradables y placenteras, pero otras -- veces son sumamente desagradables y un tormento para el individuo. Personas hay que han cometido suicidio o asesinatos bajo -- los efectos de la LSD-25, y hay varios casos de psicosis desen -- cadenadas por la administración del fármaco.

POSIBLE RELACION DE LA LSD CON LA ETIOLOGIA DE LAS PSICOSIS

Varios reportes han llamado la atención acerca de las posibles relaciones entre los efectos psicológicos de la LSD y el metabolismo de ciertas sustancias endógenas, a saber: adrenalina, noradrenalina y 5-hidroxitriptamina (5-HT).

En 1952 Osmond y Smythies sugirieron que un derivado de la adrenalina pudiese causar los cambios mentales característicos de la esquizofrenia. Dos años después Hoffer, Osmond y Smythies presentaron una descripción de los efectos psicológicos

del adrenocromo, un producto de la oxidación de la adrenalina; al parecer se trataba de efectos bastante similares a los que producen la mescalina y la LSD. Estos hallazgos parecieron sustanciar la teoría de que una producción o destrucción anormal del -- adrenocromo sería la responsable de los síntomas de la esquizofrenia. La presencia de adrenocromo en el organismo nunca ha sido demostrada, aunque los mamíferos tienen enzimas capaces de producirlo. Rinkel y asociados, usando una preparación estable de la semicarbazona del adrenocromo, no pudieron obtener los hallazgos antes descritos, y subsecuentes intentos de repetir los primeros resultados terminaron en el fracaso, aunque ello -- bien puede deberse a la inestabilidad del adrenocromo y a sus -- derivados espontáneos.

El hecho de que la 5-HT o serotonina tenga un núcleo indólico como la LSD, que se haya encontrado en el encéfalo y -- que sea antagonizada en varias localizaciones periféricas llevó a Gaddum a postular que la LSD pudiese producir sus efectos mentales a través de la interferencia con la función cerebral normal de la serotonina. Aunque esta hipótesis parezca atractiva, ha sido complicada por ciertos nuevos hallazgos. Se halló que un análogo de la LSD, la dietilamida del ácido 2-bromo-D-lisérgico -- (Brom LSD) era tan eficaz como la LSD en neutralizar varios --

efectos periféricos de la serotonina, y la Brom LSD carece de los efectos psicotomiméticos o alucinógenos de la LSD.

El número de incógnitas en la información disponible acerca de los sitios y mecanismo de acción de la mescalina y la LSD no deben sorprendernos; después de todo, el alcohol y los barbitúricos han sido objetos de estudio intensivo durante décadas y aún comprendemos mal su mecanismo de acción. En el espacio de unos cuantos años, las investigaciones de la LSD han estimulado el desarrollo de importantes nuevos conceptos de neuroquímica, farmacología y psiquiatría y algunos de ellos tal vez den la clave para conocer el papel de los factores bioquímicos en la etiología de las psicosis.

BUFOTENINA Y OTROS PSICOTOMIMETICOS

Los descubrimientos realizados con la LSD-25 estimularon nuevos estudios de drogas tanto naturales como sintéticas y que producen efectos psicotomiméticos. Las drogas que han despertado mayor atención son aquellas cuya constitución química está en más estrecha relación con la serotonina, entre ellas se hallan algunas sustancias que se extraen de la especie vegetal *Piptadenia peregrina*, la cual contiene bufotenina y algunos derivados alquilíticos de la triptamina. Estas sustancias pueden -

producirse también a través del metabolismo de la triptamina o la serotonina, por lo cual algunos autores piensan, inclusive, que ciertas psicosis podrían deberse a alteraciones del metabolismo de la serotonina.

Entre las características más sobresalientes de la bufotenina y de un grupo de derivados alquílicos de la triptamina (dimetiltriptamina y dietiltriptamina) está la rapidez con que aparecen tanto los efectos psicomiméticos como los neurovegetativos. En el caso de la LSD-25, la harmina y la mescalina los efectos neurovegetativos aparecen muchos antes que los psicomiméticos; en cambio con la bufotenina y los triptamínicos los efectos neurovegetativos y psicóticos aparecen simultáneamente.

Otro carácter importante consiste en el breve período de efecto de estos derivados indólicos, siendo la dietiltriptamina de entre los 3 en referencia la que da un período un poco más largo de acción. El breve período de acción es un indicio de que estas sustancias son metabolizadas mucho más rápidamente por el organismo que la LSD-25 o la harmina.

La bufotenina produciría efectos psicomiméticos, con alucinaciones policromas, parecidas a las de LSD-25, pero de muy breve duración. En cuanto a los derivados triptamínicos,

en un auto experimento, Szára descubrió que provocan entre otros síntomas, movimientos atetoides, no producidos por otras drogas. El derivado dimetílico produjo un fuerte disturbio de la percepción espacio-temporal con predominio de delirios y una tendencia al autismo mucho más marcada que con mescalina. Es de anotar-se que la triptamina es capaz de producir en gatos, catalepsia y negativismo.

DERIVADOS DEL PIPERIDILBENSILATO. Abood et al. estudiaron una serie de derivados alquílicos del piperidilbenzilato, cuya estructura química recuerda la de las drogas anticolinérgicas de síntesis. Efectivamente, estos derivados benzílicos actúan como anticoligérgicos y son capaces de provocar además efectos psicomiméticos que se caracterizan por una fuerte alteración de la percepción espacio-temporal, con tendencia a fijar los hechos en el pasado remoto. Las alucinaciones son tanto visuales como auditivas, con cierto predominio de delirios megalomaniacos y paranoides. En cuanto a los trastornos emocionales, éstos van desde la moderada angustia hasta el extremado terror. La droga más activa de este grupo en cuanto a los efectos psicóticos se refiere es la metilpiperidilbenzilato.

TEONANACATL Y PSILOCIBINA

Hace cuatro siglos Fray Bernardino de Sahagún señaló la existencia de hongos alucinogénicos en su obra "Historia General de las Cosas de Nueva España" indicando que " ay unos honguillos en esta tierra que se llaman, teonanacatl;... los que los comen ven visiones". Se trataba del *Psilocybe mexicana*, cuya identificación científica sólo se ha logrado muy recientemente. El teonanacatl ("hongo santo") se consumía en el marco de ceremonias religiosas indígenas, lo cual conducía a que los españoles considerasen al hongo como cosa del diablo y condenasen su consumo. De allí en adelante el consumo del hongo se hacía en el mayor de los secretos y no fué sino hasta 1953 que el neoyorquino G. R. Wasson vino a comprobar la aseveración de Sahagún a través de sus expediciones a la Sierra Mazateca, en el Estado de Oaxaca. Sus investigaciones condujeron al cultivo del hongo en medios artificiales y al aislamiento en 1958 de un principio activo, la psilocibina, que es químicamente la 4-oxidimetiltriptamina fosforilada.

La administración peroral de pocos miligramos de este fármaco produce en 20 o 30 minutos modificaciones de la esfera somática y, sobre todo, del pesimismo. En cuanto a los efectos somáticos, muchas veces se manifiestan solamente en grado notorio a dosis más elevadas y consisten, principalmente, en

reacciones neurovegetativas, como midriasis , aumento de los reflejos, ligero ascenso o descenso de la presión sanguínea, variación de la frecuencia del pulso, etc. . Entre los síntomas psíquicos se destaca, en primer lugar, la acción de pequeñas dosis de psilocibina sobre el estado de ánimo y el contacto con el ambiente, la que conduce frecuentemente a una relajación y desprendimiento del medio acompañados de sensaciones agradables y, no raras veces, de cierta pesadez y fatiga física. Al aumentar la dosis, se producen pronto alteraciones de las nociones de tiempo y lugar, y, principalmente, fenómenos psicosensoresiales de hipertesia visual, los que pueden identificarse hasta el grado de ilusiones y alucinaciones. De todos modos, estas últimas parecen ocurrir mucho menos frecuentemente que con la LSD-25 y, sobre todo, con la mescalina. Basándose en su análisis detallado del efecto agudo de la psilocibina sobre personas sanas y sobre pacientes, Delay concluye que este fármaco pertenece al grupo de sustancias designadas por el autor como psicodislépticos. Sin embargo, por poseer propiedades alucinógenas menos intensas que las de la mescalina y producir fenómenos de despersonalización inferiores a los determinados por la LSD-25, Delay la considera más apropiada para el uso terapéutico, como coadyuvante de la psicoterapia ya que favorece a la reactivación en forma de vivencia de contenidos de conciencia reprimidos.

CANNABIS

Introducción: la dorga se obtiene de los remates floridos de la planta del cáñamo; se la conoce desde la más remota antigüedad. Su uso se originó probablemente en Asia y de allí se extendió al resto del mundo . Los chinos usaban la planta como anestésico en cirugía hace dos mil años, y la planta es descrita en un herbario chino del siglo V. A. C. De los varios nombres que tiene la cannabis o sus productos mencionaremos: hashish, bhang, ganja y marihuana.

La compleja química de los principios activos de --cannabis fué un misterio hasta hace poco y no es aún bien conocida del todo. Por muchos años se creyó que el Cannabinol, descubierto en 1899, era el principio activo del cáñamo, pero después se averiguó que era un producto de la condensación interna y de la reducción del Cannabidiol. Este último ha servido de base para la síntesis de productos de laboratorio que gozan de alta potencia. A diferencia de los dos productos naturales arriba mencionados, el tetrahidrocanabinol, aislado en 1942 es muy activo desde el punto de vista farmacológico, lo mismo que muchos de sus derivados: más de 80 de éstos han sido estudiados y sintetizados. Se han creado productos sintéticos más poderosos que los productos naturales de la planta.

Cannabis y sus derivados fueron por un tiempo utilizados en terapéutica, pero en la actualidad prácticamente no se le usa. Los derivados son periódicamente objeto de estudios ex - perimentales de laboratorio y de estudios clínicos limitados. La mayor parte de los países considera ilegal el consumo de productos de cannabis.

Efectos neuropsiquiátricos: la acción de cannabis en el hombre se manifiestan casi exclusivamente sobre el SNC. Los efectos de la droga combinan elementos de excitación y depresión y varían de acuerdo con la personalidad del individuo, la ruta de administración y del tipo y potencia del fármaco en uso.

Poco después de la administración de cannabis-o del producto de ella derivado - el individuo se halla en un estado somnoliento con su conciencia alterada en tal forma que las ideas se hacen desligadas, incontrolables, y, a veces cuantiosas. A -- menudo hay una sensación de extremo bienestar, exaltación, exciticación y gozo interior. Las ideas surgen en secuencias ininterrumpidas, cosas olvidadas de tiempo atrás vienen a la memoria y cosas bien conocidas no pueden ser traídas a la mente; la imaginación se desborda, la percepción se sobrecarga en extremo y se - muestra alterada. Los minutos parecen horas y los segundos parecen minutos. La cabeza se siente grande a menudo y las extre

midades pesadas. El individuo puede experimentar alucinaciones, sumamente vívidas, placenteras y a menudo con un tinte sensual. Las ilusiones son comunes, y el individuo puede creerse dueño de una doble personalidad. La conducta es impulsiva, el individuo se siente de buen humor y las ideas que surgen al azar son pronto expresadas verbalmente.

Moreau distingue las siguientes fases en la intoxicación o embriaguez canábica:

- 1.- fase de excitación eufórica; una o dos horas después de la ingestión del preparado, el sujeto experimenta una sensación de bienestar físico y moral, e de satisfacción interior, de gozo íntimo indefinible. Esta alegría interna es expansiva y comunicativa. Se siente un deseo intenso de desplazarse, pero el individuo se frena de hacerlo para poder gozar su artificial bienestar. El individuo es dueño aún de su juicio, pero los actos empiezan a escapar al control de la voluntad.
- 2.- fase de exaltación sensorial y afectiva. Desorientación. Esta fase se inicia con una hiperestesia sensorial anormal, - con una mayor agudeza en las percepciones; el menor ruido tiene repercusiones extraordinarias engendrando ilusio-

2. - ...nes y frecuentemente alucinaciones.

Esta ebriedad (los estudios de Moreau se refieren a individuos de haschish) acrecienta en forma particular la emotividad del individuo: se vuelve extremadamente sugestionable, se vuelve tierno y comunicativo; a veces exhibe una hilaridad incoercible, pero a veces también tiene impulsos agresivos o espasmos de angustia.

Las nociones de tiempo y espacio se alteran profundamente; el sujeto ha vivido en un mundo maravilloso y fantástico, a presenciado innumerables escenas sin fin, y sin embargo el reloj no ha avanzado más que un minuto. Las distancias se agrandan en forma considerable, entre el sujeto y su vecino, entre el vaso y la mano; las extremidades del sujeto le parecen estar alargadas y deformadas.

3. - fase estática. Una sensación de éxtasis sigue al tumulto de ideas e imágenes; esta fase de tranquilidad beatífica es aún recorrida a menudo por visiones. El sujeto entra en el período de bienestar que los musulmanes llaman precisamente kif (reposo beatífico), nombre que por ello designa al preparado de Cannabis en Noráfrica. Aún si el individuo conserva su lucidez, está en un estado de marcada abulia. A veces se nota un verdadero desdoblamiento de la personalidad.

4. - Depresión y sueño. El despertar. Después de unas horas de este relajamiento extático y pasivo, el sujeto queda dormido. Despierta al día siguiente un poco atarantado y agotado. En México, el alcohol tiene fama de "antídoto" para la "cruda" cannábica.

Las dosis tóxicas de Cannabis pueden engendrar confusión mental, desorientación, excitación y ansiedad. La mariguna puede causar una psicosis verdadera, capaz de persistir por horas y aún semanas. En una personalidad psicopática y un ambiente propicio, el uso de la droga puede producir estados psicóticos reales en ciertos sujetos.

Los exámenes psicométricos cuidadosos realizados en consumidores de mariguana muestran que los tests de las funciones más sencillas (tiempo de reacción, velocidad de tecleo) - eran afectadas sólo ligeramente, incluso a dosis altas, pero las funciones más complejas (equilibrio estático, firmeza de la mano y tiempo de reacción complejo) eran afectadas en forma adversa incluso con el uso de dosis bajas de mariguana. No se vieron modificadas en forma importante ni la agudeza auditiva ni la capaacidad de valorar períodos cortos de tiempo o distancias lineales muy cortas. El efecto motor más prominentes de la droga fué la ataxia. La ingestión de mariguana producía los mismos efectos

que el fumado, pero aparecían más pronto y duraban menos con el fumado.

En lo que a las funciones intelectuales se refiere, la mariguana tiene un efecto deletéreo pasajero sobre ellas, relacionado directamente con la dosis y el tiempo que se toma en consumirla. Las funciones intelectuales complejas estaban afectadas en forma más severa que las simples. Las funciones mentales de los consumidores habituales de mariguana se alteran menos que las de los individuos normales, implicando que se desarrolla cierto grado de tolerancia.

La estructura básica de la personalidad del individuo no es alterada por la mariguana, pero algunos de los aspectos más superficiales de su conducta pueden mostrar alteración. El individuo experimenta confianza en sí mismo, desinhibición y relajación. La actividad física puede reducirse y la sensación de auto-confianza se expresa sobre todo en la conversación. La droga no produce pensamientos o emociones totalmente extraños al individuo. Las personas introvertidas con una limitación en su capacidad para obtener experiencias afectivas y contactos sociales, tienen una mayor tendencia a recurrir a la mariguana que los individuos extrovertidos.

Aspectos sociales y psiquiátricos del adicto a Canna

bis.- Desde hace años se discute si la mariguana representa una amenaza para el individuo o la sociedad y si produce o no deterioro mental, moral o físico. Los expertos europeos en cannabismo - que habían obtenido su experiencia en el Cercano Oriente - establecieron como un hecho que el uso crónico de Cannabis conducía al deterioro de las facultades psíquicas y de la salud física. Al parecer existen factores ambientales, sociales y económicos así - como la salud, mentalidad y personalidad del individuo para explicar las diferencias observables entre consumidores crónicos de mariguana en el Oriente y en los Estados Unidos, ya que en los estudios norteamericanos no se ha reportado deterioro físico o mental.

Se ha señalado que la mariguana y similares impulsan al crimen, especialmente al psicópata; este concepto se apoya en los actos de violencia cometidos supuestamente bajo la influencia aguda de la droga. Se ha culpado a la mariguana de suicidios, homicidios y atentados sexuales; se ha alegado que las inhibiciones desaparecen y que se acentúan los rasgos de la personalidad, con lo que el criminal se siente animado a cometer actos de violencia. Sin embargo, estudios bien controlados no hallaron relación alguna entre crímenes con violencia y el uso de la droga; pero buen número de sociólogos, médicos, legisladores,

etc. consideran que la marihuana es capaz de trastornar la función cerebral, e inducir al individuo a cometer actos de violencia.

AGENTES NARCOEUFORIZANTES

COCAINA

Generalidades. - La cocaína se extrae del *Erythroxylon coca*, un arbusto de la América del Sur, que después se ha visto trasplantado a Ceylán, Jamaica y, sobre todo, a Java, que se ha convertido en un gran centro productor. Desde 1850 se había señalado -- que los indígenas andinos masticaban hojas de coca para aumentar su resistencia a la fatiga, el hambre y la sed. En los círculos médicos se desconoció el carácter grave de la cocainomanía hasta que Bentley en 1878 preconizó a la cocaína como "substituto" de la morfina en las curas de deshabitación de los morfinómanos; se creó así una toxicomanía más peligrosa y más delirante que la que se quería combatir.

Efectos sobre el SNC. Adicción.

La cocaína es un poderoso estimulante de la corteza cerebral, es para obtener este efecto por lo que la emplean los adictos. Mientras que muchos adictos a la morfina toman esta última droga para mantenerse libres de los síntomas de supresión, el cocainómano usa su droga para disfrutar de la excitación eufórica que le produce. El adicto se siente dueño de una gran fuerza muscular y mental, sobreestimando grandemente sus propias --

capacidades.

Las primeras manifestaciones de la cocaína sobre la psiquis se traducen en una euforia, pero una euforia activa, la "felicidad en movimiento" la llamaba Dupré, en oposición a la felicidad pasiva del opiómano. El individuo se siente liviano, vigoroso, audaz, resistente. Está más lúcido y la producción literaria o artística puede hacerse pasajera y más notable; no hace trabajar mejor, pero sí más rápido. El cocainómano es locuaz y platicador, siente intensa necesidad de desplazarse, de mostrarse veloz, lo que a menudo se expresa por movimientos sin propósito. Esta amplificación de la personalidad física e intelectual no dura más que un momento, ya que después cae el sujeto en un estado de apatía e indiferencia del que trata de salir mediante la toma de una dosis adicional de la droga (por aplicación local, usualmente, sobre la mucosa nasal) creando un círculo vicioso. - Un grado más y tenemos la embriaguez cocaínica con visiones y alucinaciones que se manifiestan rápidamente al cabo de unas semanas o meses.

En la fase alucinatoria se instalan numerosos errores de percepción y juicio; aparecen ilusiones animadas: las pinturas de la pared se animan con vida propia, los contornos del mobiliario se deforman, las cortinas se agitan. A menudo ve ob

jetos pequeños, centelleantes; los polvillos que flotan en el rayo de sol se ven más brillantes, los detalles menudos de los tapetes se dividen y agitan, o bien el sujeto ve polvo de oro, o un enjambre de abejas, lo que ha hecho a alguien hablar del "genio puntillista de estos individuos". Se ha señalado frecuentemente la fascinación que el individuo siente por sus "visiones", lo que a veces parece querer provocar; surgen sobre una superficie lisa, - sobre un espejo, asistiendo a la proyección de sus alucinaciones. Puede también tener alucinaciones auditivas.

Propio y característico de la intoxicación cocaínica es la alucinación cutánea y mucosa: sensaciones anormales de frío, de electricidad, de picoteo. Pronto después viene la sensación de estar siendo devorado superficialmente por minúsculos parásitos, piojos, chinches, gusanos, microbios, que se han metido "entre la piel y la carne" y que a veces el sujeto ve al mismo tiempo que los siente. Esta ilusión de estar infestado es específica y su conducta está alterada por las medidas que toma -- contra ella; se rasca y frota sin cesar, se pellizca, se hierve la piel con alfileres en busca de los gusanos. Las mucosas son a veces también objeto sufriendo de estos esfuerzos.

El cocainómano cae pronto en el temor de estar -- siendo espiado, vigilado, perseguido, amenazado. Este estado

obsesivo llega a veces hasta el desdoblamiento de la personalidad. A veces se encierra en su habitación tapa todos los orificios, se inmoviliza bajo sus colchas; a veces vegeta en un desorden, negligencia y suciedad extremas. Cuando se ve obligado a salir para - procurarse más cocaína, lo hace caminando pegado a las paredes o, por el contrario, en una loca carrera por entre - o encima- de asustados y maltratados viandantes. El pequeño toxicómano que - no llega hasta estas notables alteraciones de la conducta se caracteriza por las alternancias de agitación y depresión en su conduc- ta, por su mirada inquieta, su prurito incesante, un tic especial (sorbidos nasales frecuentes).

A medida que prosigúe su marcha la adicción, abandona el individuo sus actividades prácticas, no se ocupa de su -- trabajo o negocio y la ruina económica lo acecha; se convierte en delincuente y puede llegar al asesinato. El cocainómano es una - persona peligrosa, su estado paranoide lo hace llevar armas que con frecuencia llega a usar.

Después de cinco a diez años de estar entregado al vicio, se instala la decadencia definitiva: adelgazamiento , sínto- mas viscerales variados, perforación del tabique nasal: la deca- dencia intelectual y la disgregación de la personalidad son más - notables que en otras toxicomanías.

La dependencia psíquica del individuo en la droga es notable, pero no existe dependencia física como en el caso de la morfina, de modo que el tratamiento consiste en la supresión abrupta del fármaco lo hace al paciente sufrir de depresión severa y de delirios que pueden persistir varias semanas.

OPIO Y SUS ALCALOIDES

Generalidades:

El opio es un jugo espeso, recogido mediante la incisión de la cápsula aún verde de una amapola especial, la *Papaver somniferum album*, ampliamente cultivada en una franja que se extiende por el sur de Asia, desde la Anatolia hasta los países de la antigua Indochina.

Del opio se extraen la morfina, la codeína y muchos otros. El uso del opio y sus alcaloides ha creado una intoxicación muy especial y tiránica: en Oriente se fuma y mastica el opio; en Occidente se inyectaba la morfina, y usamos el pasado porque esta droga se ha visto suplantada en la clandestinidad por su derivado (clorhidrato de diacetilmorfina), la heroína.

Los efectos anarcosedantes y analgésicos del opio y de la morfina son motivo de amplias aplicaciones en Terapéutica.

Efectos psicofisiológicos:

Aunque semejantes, no son iguales los del opio fumado con los de la morfina inyectada. Las primeras pipas, dicen los fumadores, dejan sólo sensaciones agradables si tiene uno el cuidado de permanecer inmóvil hasta la mañana del día siguiente; pero si quiere uno levantarse y ocuparse de sus labores habituales, siente uno un malestar desagradable y náuseas. La adaptación se hace rápidamente si el individuo no exagera el número de pipas, experimentando la euforia que tanto han cantado literatos y poetas: gozo pasivo, beato y contemplativo, voluptuosidad pacífica con una exaltación especial de la imaginación, de los sentidos, de las tendencias, de las aptitudes y de la cultura del fumador. Louis Laloy describía así sus experiencias: "Se instala a partir de la tercera o cuarta pipa una calma pacífica, con acentuación de la actividad cerebral. El opio genera invisibles barreras contra las influencias exteriores, sin reducir la agudeza de los sentidos, hace que el individuo no se sienta molesto por lo que percibe: lo ve todo con observadora calma. Las preocupaciones materiales, o las del amor propio, no son olvidadas, sino pacificadas.... El opio no da visiones sino al hombre de imaginación, no da emociones poéticas sino al poeta, ni da cautivadoras esperanzas más que a quien preocupa el porvenir. Gracias al opio cada uno halla aligerados sus pensamientos, de tal forma que siente

gozo sin esforzarse... " A medida que el número de pipas progresa "todo desaparece, la conciencia no está del todo abolida pero parece atisbar con un ojo abierto en las tinieblas y no percibe más que la ausencia de percepción". El punto crítico es variable, hay quienes se adormilan a las cinco pipas y hay quienes resisten hasta cuarenta.

De las opiománas, la del fumador moderado es la menos nociva, ya que permite preservar por largo tiempo, o en forma indefinida incluso, la integridad intelectual y ocupaciones del individuo.

La opiofagia es más nociva para la salud que la -- inhalación de la droga, pues la cantidad de morfina absorbida es mayor. Los efectos psicofisiológicos en caso de opiofagia son -- más marcados y más rápidos que los que halla uno en los fumadores; la adicción es más tiránica, la somnolencia más marcada, el delirio onírico más activo.

Los efectos psicofisiológicos de la morfina administrada por vía parenteral nos han llegado a través de las descripciones que nos han dejado algunos médicos que... adquirieron el hábito, como ésta de Jacquet: "A partir del segundo o tercer minuto (se trata obviamente de aplicación intravenosa) sobreviene un agradable - casi voluptuoso - relajamiento, de las piernas prime

ro, del cuerpo entero después. A los cincuenta o sesenta minutos las impresiones dolorosas se diluyen - para así decirlo - y se desvanecen junto con las preocupaciones. Se inicia entonces un período de goce cerebral: el juego de las fuerzas intelectuales parece haberse vuelto más fácil, más vivo, se cree uno más inteligente que, por otra parte, es pura ilusión. Este erotismo intelectual - se acompaña de una contrastante calma física: la embriaguez morfinica es puramente interior; el adicto desea el silencio, la calma y la inmovilidad para mejor poder saborear su efímero bienestar".

A esta euforia morfinica sigue la angustia, la tiránica necesidad de requerir más droga para calmar esa ansiedad y desasosiego.

Si el morfinómano persiste en el uso de dosis moderadas podrá vivir su vida social por tanto tiempo como sus recursos físicos y pecuniarios se lo permitan, a menos que intervenga un serio incidente médico legal; apenas sufrirá - si se modera - a causa de su vicio y nada lo traicionará en su apariencia, excepto las variaciones de su estado de ánimo y las alternancias de vivacidad y depresión.

El uso de la morfina como opiáceo de inyección ha perdido grandemente, ya que se ha visto desplazado casi del

todo por su derivado, la heroína. Esta droga es menos hipnótica que la morfina y mucho más adictiva en virtud de la intensa euforia que engendra y de la virtual ausencia de efectos colaterales - (que posee la morfina) tales como los vómitos y el estreñimiento. El tipo de adicción que produce la heroína es grave, pues el afectado es difícil de tratar, recae frecuentemente después de aparentes curas y su personalidad es habitualmente de un tipo criminal, peligroso y asocial. La euforia que experimenta viene mezclada con excitación. Mientras que el morfinómano toma su dosis diaria de morfina para mantenerse normal y prevenir la aparición de síntomas de supresión, el heroinómano busca la droga por la excitación eufórica que le produce.

Lindesmith señala que aunque el primer piquete de la aguja hipodérmica es dolorosa al morfinómano, se convierte pronto en un reflejo condicionado, la respuesta al cual es placer, y el individuo goza el piquete de la aguja; en uno de sus pacientes la respuesta estaba tan bien establecida que reaccionaba a la inyección de suero fisiológico cual si se tratase de morfina, respuesta que persistió por tanto así como quince días consecutivos.

El uso de la morfina y similares está limitado en experimentos psicológicos a individuos adictos, lo cual no permite obtener una idea clara de su efecto sobre el individuo sano. En

un estudio sobre el tiempo de reacción viso - motor se halló que la morfina tenía un efecto estimulante o depresor según el incentivo que tuviese el sujeto.

La CODEINA, obtenible del opio o por metilación de la morfina, es un alcaloide ampliamente usado como sedante de la tos, en forma de jarabes o tabletas. Tiene efecto euforizante - como la morfina, pero la dosis necesaria para producirlo es más alta, por lo que raramente es utilizada por adictos, ya que se requieren dosis altas, lo que hace el tráfico ilícito y costoso. Lo mismo puede decirse de la oxicodona, la dihidrocodeinona y otros derivados.

La DIHIDROMORFINONA o Dilaudid es un derivado sintético de la morfina, tan activo por vía oral como parenteral, usado como analgésico en enfermedades incurables, menos euforizantes que la morfina, la adicción tarda más en producirse con la administración prolongada que cuando se usa morfina.

La METILDIHIDROMORFINONA o Metopon es un derivado sintético de la morfina, tan activo por vía oral como parenteral, usado como analgésico en enfermedades incurables, menos euforizante que la morfina, la adicción tarda más en producirse con la administración prolongada que cuando se usa morfina.

La MEPERIDINA (Demerol) es un narcoanalgésico

sintético con algunas propiedades neurofarmacológicas que lo asemejan a la morfina, pero con importantes diferencias de acción - que no viene al caso profundizar acá. Cuando se administra una - dosis terapéutica de meperidina a un paciente con dolor o ansiedad, la analgesia resultante puede transformarse en euforia; en - pacientes que no están experimentando dolor o aprehensión, sólo ocasionalmente se llega a producir euforia, de hecho en tales ca - sos la resultante puede ser una disforia, caracterizada por sensaciones desagradables: trémor, aprehensión y una sensación de inseguridad; si el individuo cae dormido, puede tener sueños desagradables. Dosis excesivas producen excitación cerebral, in - coordinación muscular, e incluso convulsiones. Puede ocurrir ha - bituación a la morfina; el paciente depende psicológicamente de - la droga y desea usarla repetidamente; en algunos individuos ésto puede deberse a euforia y otros efectos psíquicos producidos, - mientras que en otros la habituación está basada en el alivio del dolor o malestar consecutivo al uso de la droga. La dependencia fisiológica a la droga puede ocurrir igual que con la morfina, con la aparición de síndrome de abstinencia al suprimirla.

La METADONA es otro narcoanalgésico sintético , con tanta eficacia como analgésico como la morfina, siendo menos sedante. La administración subcutánea de metadona a ex-nar

cómanos producía definitiva euforia, que persiste por más tiempo que la producida por la morfina; es la razón por la que algunos -- adictos prefieren este compuesto a los alcaloides naturales. La conducta del adicto a la metadona es notablemente similar a la -- del morfinómano; alternan los períodos de somnolencia y de vigilia, descuida su apariencia personala así como el trabajo productivo; la somnolencia y la inactividad son más notables que en el -- morfinómano, pero hay menos irritabilidad.

El tartrato de LEVORPHAN o LEVODROMORAN es el narcótico sintético que más asemeja a la morfina, siendo -- miligramo por miligramo cinco veces más potente en su efecto analgésico. Tiene, como el alcaloide natural, gran tendencia a producir adicción.

Periódicamente se introducen agentes narcóticos -- sintéticos o derivados de los conocidos, con grados diversos de capacidad adictiva; un compuesto merece empero especial atención por su efecto antagonista en relación a la morfina y similares, es la NALORFINA o N-A/LILNORMORFINA que previene o neutraliza la depresión respiratoria inducida por la morfina o la heroína, además de que, cuando se administra por vía parenteral al narcómano produce un verdadero síndrome de abstinencia con todas sus manifestaciones somáticas y psíquicas: sudoración, -

midriasis, taquipnea, inquietud, bostezos, lacrimo, piel de gallina, etc. El síndrome de abstinencia inducido por la nalorfina subcutánea alcanza su máximo a los 30-45 minutos y ha desaparecido ya a los dos o tres horas. Los efectos de la nalorfina sobre el individuo no adicto semejan en parte a los de la morfina: dosis parenterales pequeñas (5 a 15 mg) producen relajación y somnolencia similares a las de la marihuana, whisky, barbitúricos o dosis bajas de morfina: puede notarse vértigo, dificultad subjetiva para la marcha y ligera disartria: a pesar de la letargia la mayor parte de los individuos no pueden dormir debido a visiones vívidas y molestas o a alucinaciones visuales. La disforia se hace más pronunciada si se aumenta la dosis de nalorfina y el individuo se vuelve aprehensivo y se queja de estar asediado por un galopante e incontrolable alud de pensamientos. La administración intravenosa de pentobarbital alivia la disforia, pero aumenta la somnolencia. La supresión de la nalorfina a seguidas de su administración crónica no produce síntomas de abstinencia.

AGENTES SUPRESORES DE LAS INHIBICIONES

BARBITURICOS

Hace ya más de medio siglo de la introducción de los barbitúricos en Medicina. Más de 2,500 preparados se han originado de la substitución de los diversos hidrógenos por varios radicales, lo que ha dado oportunidad a relacionar la estructura química con los efectos farmacológicos, mas se ha hecho poro trabajo en relación con las diferencias de efectos psicológicos de los diferentes preparados.

Los barbitúricos han sido divididos en 4 grupos según la duración de su acción.

1. - Barbitúricos de acción prolongada, cuyo más característico representante es el fenobarbital.
2. - Barbitúricos de acción intermedia, en donde está incluido el amilo-barbital o amital.
3. - Barbitúricos de acción corta, como el pentobarbital (Nembutal) y el secobarbital (Seconal)
4. - Barbitúricos de acción ultracorta, como el Tiopental o Pentotal.

En lo que a su efecto sobre el psiquismo y la conducta se refiere, se han estudiado con más amplitud los 3 últimos gru-

pos, hecho que ha sido muy probablemente motivado por lo abrupta que es a veces la iniciación del efecto del fármaco, lo que provee al investigador de un fácil punto de identificación de la iniciación del efecto.

El principal efecto de los barbitúricos es desde luego la depresión del SNC, en grados que varían de sedación ligera al sueño o a la anestesia. La corteza, el hipotálamo y sobre todo, el sistema activante reticular ascendente, parecen ser los sitios más sensibles al efecto de la droga. Los electroencefalogramas obtenidos en animales y hombres que han recibido dosis hipnóticas de barbitúricos son similares a los que se obtienen en el sueño natural; Brazier y Finnsinger obtuvieron interesantes resultados con el uso de barbitúricos intravenosos; en todos los individuos se notó la aparición de actividad rápida de alto voltaje, la que apareció primero de las derivaciones frontales, luego en las parietales y finalmente en las occipitales, desapareciendo en orden inverso. Por lo que se ve, las áreas filogenéticamente más recientes eran las más vulnerables.

No todos los barbitúricos son depresores o anticonvulsivantes, aunque sí lo es la inmensa mayoría de ellos, sin embargo, el 5-etil-5 (1,3-dimetilbutil) barbiturato sódico tiene propiedades neuroestimulantes y convulsivantes. Así mismo, diferentes

autores han adjudicado propiedades psicoestimulantes a algunos - barbitúricos de acción corta o intermedia, dado que pueden mejorar la depresión y causar euforia, efecto que se ve anulado u obliterado por el efecto hipnótico del fármaco, sobre todo si se usan dosis mayores.

Las drogas pueden administrarse por vía oral o parenteral. El efecto de la administración oral del amital se hace aparente en 20 a 50 minutos, y la administración intravenosa del pentotal produce un efecto casi inmediato.

Uno de los primeros en investigar los efectos de los -- barbitúricos de acción corta o intermedia sobre el estado de ánimo fué Lindeman, en 1932, quien halló que la administración intravenosa de amital producía un aumento en el rapport en el individuo y en su deseo de comunicarse con el mundo exterior, así - como un aumento en el interés por éste. La administración del - barbitúrico (de los grupos 2 a 4) produce como regla una sensación de euforia y reducción de la ansiedad, aunque hay diferencia de un individuo a otro: locuacidad en uno, mayor serenidad a otro. Wendt señala que la administración de 100 mg de secobarbital hace sentirse al individuo más amigable, valiente, decidido, animado, lleno de energía. El grado de extraversión del individuo se - encuentra aumentado.

Es el efecto euforizante del secobarbital y similares el responsable de la creación de una adicción a los barbitúricos en individuos predispuestos; la administración prolongada del fármaco conduce a un aumento de la tolerancia del organismo hacia ellos, de modo que un individuo puede llegar a utilizar en un día dosis de secobarbital o pentobarbital que podrían ser fatales a organismos vírgenes. Fraser et al. citan casos de individuos que consumían hasta 3.8 gramos de amital al día o hasta 2.2 gramos de seconal. El uso crónico de tales dosis de barbitúricos semeja a la intoxicación alcohólica: confusión, dificultad para razonar, juicio afectado, oscilaciones marcadas en el humor entre la euforia y la depresión, irritabilidad acentuada, reducción en el control del ego (carácter peleonero, accesos de llanto, etc) los individuos descuidan su cuidado personal y sus habitaciones. Hay un cuadro similar al delirium tremens al suspender los barbitúricos en tales individuos; pudiendo presentarse convulsiones de gran mal epiléptico.

En lo que a su efecto sobre la emotividad se refiere, todos los barbitúricos tienden a reducir la ansiedad, pero la reducción del miedo y el temor es más notable con los de los grupos 2, 3 y 4. Las inhibiciones son suspendidas temporalmente --merced a su acción y el individuo puede actuar en forma similar

a un ebrio, infringiendo reglas y leyes, cuando ha usado una dosis adecuada y cuando se es dueño de una personalidad psicopática. La velocidad y el rendimiento del trabajo pueden aumentar al principio de la acción del barbitúrico "corto", por el efecto euforizante y anti-fatiga que marca la iniciación del efecto del fármaco, pero después la velocidad y rendimiento del trabajo descienden por debajo de lo normal. Todos los barbitúricos reducen la percepción sensorial, la atención, la capacidad de concentración, el aprendizaje, la memoria, el rendimiento en las pruebas psicomotoras; en un estudio usando pentobarbital sódico 100 mg (cuya acción hipnótica es de menos de 3 horas de duración) se -- aprecian esos efectos aún presentes 4 horas después y había evidencia que sugerían - más sin haber base estadística - un rendimiento reducido aún 14 horas después de la ingestión del pentobarbital.

Durante el tiempo de acción del fármaco se nota una - reducción en la exactitud de las operaciones manuales, en la puntería, en la ejecución de operaciones aritméticas, torpeza en la actividad motora; ante el combate provocado el individuo puede - mostrarse agresivo, pero la respuesta varía según su personalidad básica. Por lo general la irritabilidad psíquica se reduce, - el individuo se hace extrovertido y, al menos al principio, puede

notar mejoría en su fatiga. Prácticamente la única prueba psicológica que muestra "mejoría" bajo el efecto de un barbitúrico de acción corta, es la de la asociación de sílabas sin sentido en virtud de existir un mejor flujo de ideas y asociaciones y es esta propiedad de los fármacos la que los ha hecho útiles en técnicas narcoanalíticas. En el narcoanálisis o narcoterapia se dan al individuo dosis altas de barbitúricos por vía oral o dosis cortas por vía intravenosa para producir depresión central sin llegar a la anestesia basal. El objetivo es establecer un estado de sedación profunda y de relajación en el que se suprimen las inhibiciones y el paciente es inducido a comunicar libremente el material emotivo -- que causa sus síntomas (narcocatársis). Durante este estado seudohipnótico puede también hacerse psicoterapia, ya que el individuo se hace más receptivo a las sugerencias, las que pueden hacerse en tal forma que conduzcan al alivio de sus síntomas neuróticos.

AGENTES CON EFECTO INCIDENTAL SOBRE

LA PSIQUIS
ANESTESICOS GENERALES

ETER SULFURICO

Este anestésico, cuando se inhala en forma intermitente o cuando se ingiere en forma pausada, produce un estado de -- ebriedad similar a la del alcohol. Desde el punto de vista de la -- eteromanía tiene un interés más bien histórico; en ciertos países; hace un siglo, se consumía cual las bebidas alcohólicas, habiendo establecimientos, en Irlanda y otros países, que lo servían al público: una copia varias veces al día, seguida de tragos de agua fría. DeMaupassant usaba el éter inhalado (supuestamente para -- el tratamiento de sus jaquecas) y describe el estado de ebriedad que le producía en alguna de sus obras. Solía usarse mezclado -- con bebidas alcohólicas; tal tipo de cocktail era usado por soldados alemanes en la Primera Guerra, para sentirse más animados ante la inminencia de acciones de guerra.

La embriaguez por éter aparece rápido y se disipa -- también prontamente: se acompaña de ruidos auriculares más o menos molestos, de una impresionante hiperactividad ideativa , que es, sin embargo, incoherente o improductiva. Pueden verse verdaderas crisis de delirio alucinatorio semejantes a las del -- delirium tremens.

En el eterismo crónico aparece una inestabilidad psicomotora muy marcada, con ansiedad, erotismo y decadencia moral similar a la de otras toxicomanías severas.

OXIDO NITROSO

Desde fines del siglo XVIII reconoció el químico inglés Humphrey Davy las propiedades anestésicas de este fármaco. -- Cuando el óxido nitroso se administra mezclado con aire y a la presión ordinaria no se llega a obtener anestesia completa sino un cuadro conocido desde los días de Davy: sabor azucarado, sensación de calor, hormigueos en las orejas y en las extremidades, alteraciones visuales, sensación de alargamiento de las extremidades y de alejamiento agradable, disminución de la sensibilidad al dolor, etc. Esta borrachera hilarante era buscada mediante la inhalación del gas al aire libre, tal cual se practicaba en fiestas, reuniones y ferias de hace ya más de un siglo: si la inhalación se prolonga se ve aparecer cierto grado de confusión mental y accesos de risa, y si se llega hasta la pérdida de conciencia pueden presentarse sueños muy vívidos, de hecho, alucinaciones: muchas mujeres han pretendido ser víctimas de atentados sexuales de parte del dentista que las ha anestesiado, y ello a pesar de que un familiar las acompañaba durante la realización de la intervención dental.

La administración de óxido nitroso es una mezcla de - 30 % con 70 % de oxígeno, inhalada a través de una máscara facial, tiene un efecto depresor sobre el SNC, afectando en forma adversa la memoria inmediata: Russell y Steinberg (1955) hallaron que frenaba la rapidez del aprendizaje en un laberinto temporal. Tales resultados se prestan a dos interpretaciones: que la droga actúe en forma primaria sobre la formación de asociaciones, o sobre su disponibilidad. En los estudios mencionados tanto las pruebas de aprendizaje como las de rendimiento fueron hechas bajo la influencia de la droga , mezclando así los dos efectos.

El óxido nitroso se presta bien a los estudios que tratan de separar los dos efectos, ya que la droga se excreta rápidamente y los sujetos retornan a su estado normal casi inmediatamente después de retirada la droga. Dos experimentos, interesantes desde el punto de vista metodológico, han sido reportados por Steinberg y Summerfield (1957) En el primero de los experimentos, dos grupos se dedicaron a aprender sílabas sin sentido: el grupo control respiró aire durante el aprendizaje, mientras que el grupo experimental respiró 30 % de óxido nitroso. Después de 15 ensayos el grupo con fármaco reconvirtió a respirar aire puro - durante intervalos de unos minutos, sin que el score de este grupo haya mejorado durante los intervalos, lo que sugiere que el -

efecto de la droga es sobre la adquisición, no sobre el rendimiento o ejecución, o sea, que actúa interfiriendo con el proceso formativo, no meramente obscureciendo el progreso del aprendizaje bloqueando las respuestas.

En un segundo experimento Steinberg y Summerfield emplearon 3 grupos: el grupo C o control respiró aire todo el tiempo, el grupo E-1 respiró aire durante el aprendizaje inicial y óxido nitroso durante el intervalo, y el grupo E-2 respiró óxido nitroso todo el tiempo. De acuerdo con los que sostienen la teoría de la interferencia, el olvido se debe a que asociaciones extrañas alteran el patrón modelado durante el aprendizaje. Si se administra óxido nitroso inmediatamente después del aprendizaje, se reducirá el olvido, por reducir la interferencia al trastornar la construcción de nuevas asociaciones. En los resultados se vio que el grupo C mostró deterioro en su rendimiento, lo que no pasó en los grupos E-1 y E-2, resultados que apoyan la hipótesis general.

ADRENALINA

Nuestros conocimientos acerca del papel que juegan las catecolaminas en la fisiología del SNC se ha acelerado considerablemente en los últimos años. La femilalanina, un aminoácido

esencial, es probablemente la substancia inicial en la síntesis; - la hidroxilación de las posiciones 4 forma la tirosina, y la hidroxilación adicional en la posición 3 forma dihidroxifenilalanina (Dopa); en presencia de la dopa-decarboxilasase forma dopamina (hidroxitiramina) que es el primer precursor biológicamente activo en la biosíntesis de la epinefrina. La norepinefrina se forma en presencia de adenosino-trifosfato mediante la adición de un grupo hidroxilo al carbono beta y, finalmente, en presencia de s-adenosilmetionina se agrega un radical metilo y se forma la epinefrina.

La farmacología de las catecolaminas está basada en la comprensión de la fisiología normal. Cuando los impulsos eferentes parten del sistema nervioso central hacia los ganglios simpáticos, se libera acetilcolina que estimula a la célula y fibra postganglionares. En las terminaciones nerviosas adrenérgicas se libera dopamina y noradrenalina, y posiblemente también pequeñas cantidades de adrenalina. Se cree que es la liberación de catecolaminas bajo el influjo de factores emotivos (miedo, ira, etc.) las responsables de sensación de ansiedad, hiperexcitabilidad, palidez, sudor, etc. que acompañan a las emociones mencionadas.

Cantidades pequeñas de epinefrina, 0.25 mg por vía intramuscular, producen poco o ningún efecto cardiovascular en el

hombre y sin embargo engendran una sensación de nerviosidad , ansiedad y aprehensión que dura hasta 30 minutos. El efecto excitante de la adrenalina lleva al individuo a un estado de ansiedad y de alerta desusual, que hace que los individuos definan su estado como una sensación de "estar listo para pelear".

Varios investigadores han demostrado que la respuesta psicológica al stress va acompañada de una elevación en el nivel de adrenalina circulante, a la que se tiene en gran parte responsable de los cambios que tienen lugar en la esfera afectiva. A pesar de la observación con tanta frecuencia hecha de que la administración de adrenalina al hombre produce ansiedad con todo su corolario de manifestaciones somáticas, poco se ha hecho para estudiar más a fondo la relación entre la acción adrenalínica y la ansiedad humana. Basowitz y colaboradores administraron epinefrina por vía intravenosa a dosis pequeñas para ver si reactivaba patrones de ansiedad idiosincráticas habitual en personas normales, para determinar en qué forma influenciaba las respuestas subjetivas producidas por la administración de adrenalina.

Entre las pruebas de ejecución (performance tests) a que fueron sometidos los 12 voluntarios, las tareas motoras revelaban una reducción en el control motor. Los cambios subjeti-

vos desencadenados por la epinefrina superaban, en frecuencia e intensidad a los que se obtenían con la administración de una solución o suero fisiológico y siempre que se experimentaba ansiedad por adrenalina se trataba generalmente de un trastorno de baja graduación expresado usualmente en forma de ligera aprehensión o incomodidad. La observación más interesante de los autores se refiere a que los síntomas que presentaban los individuos sometidos a la administración de adrenalina, variaban de un individuo a otro, pero eran siempre los mismos para el mismo individuo y se trataba siempre de los síntomas que el individuo en cuestión presentaba cuando se hallaba sometido a las presiones (streses) de la vida diaria: aprehensión, sensación de estar preocupado, dolor de cabeza, temblores, sensación de estar tenso, palpitaciones, sensaciones abdomino-viscerales, oleadas de calor en cara o abdomen, sudoración, boca seca, extremidades frías, irritabilidad, ganas de defecar, opresión en el pecho y otros.

La naturaleza de las defensas psicológicas con las que el individuo entra al experimento parece estar relacionada con la intensidad de la respuesta evocada por la epinefrina. Las personas que tienen defensas impenetrables muestran menos tendencia a experimentar cambios subjetivos que las personas que dan

rienda suelta a sus expresiones afectivas. Dos de los casos muestran reacciones que contrastan: el individuo rígido se mantuvo inalterado y dueño de sí durante el experimento pero mostrando elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, mientras que el individuo lábil presentó un estado de pánico sin mostrar cambio alguno en su presión arterial y frecuencia cardíaca. - Esto parece sugerir que la aparente polaridad de los efectos en la esfera psíquica tiene su contraparte en reacciones fisiológicas, claras.

La administración de 0.5 mg de adrenalina intravenosa en el hombre produce un aumento general en los niveles de voltaje en el EEG y un marcado desplazamiento hacia el lado rápido del espectro electroencefalográfico, similar al causado por la -- atención, pero más marcado que el producido por la cafeína o la amfetamina.

La NOREPINEFRINA o NORADRENALINA difiere de la adrenalina químicamente en que le falta un grupo metilo. En los estudios que Goldenberg realizó en 1950 en seres humanos empleando la adrenalina y la noradrenalina, obtuvo sensaciones subjetivas de intensidad 1; con la adrenalina, para la noradrenalina (o levarterenol) las sensaciones subjetivas variaban de 0 (ninguna sensación) a 1 /

Es probable que los niveles de adrenalina y noradrenalina estén relacionados con reacciones emotivas diferentes. En los estudios de Funkestein la ira expresada al exterior iba acompañada de elevación de la PA y del nivel de sustancias afines a la noradrenalina; por otro lado, la ansiedad o la ira dirigidas hacia uno mismo van asociadas a respuestas hipotensoras y a una liberación exagerada de sustancias afines a la adrenalina. Se hace más factible la relación de estas respuestas afectivas a cambios bioquímicos y vasopresores en vista de la demostración de que el centro hipotalámico específico que gobierna la liberación selectiva de adrenalina era casi anatómicamente idéntico al centro temor-huída descrito por Hess; se han descrito centros separados para la ira y la noradrenalina, pero que no parecen estar relacionados uno con otro. A propósito de esto es interesante la observación de Goodall que los animales agresivos como el león secretaban niveles altos de noradrenalina, mientras que los animales "correlones" como el conejo tienden a secretar grandes cantidades de adrenalina .

En el hombre que padece feocromositoma hay sobreproducción de adrenalina y levarterenol. Además de los síntomas y signos debidos a la acción de estas catecolaminas sobre la fisiología se presentan frecuentemente síntomas indiferenciables

de aquellos que acompañan a los síndromes de ansiedad, nerviosismo, tensión nerviosa, irritabilidad, etc. han sido descritos como síntomas de feocromositoma.

SEROTONINA

La 5-hidroxitriptamina o serotonina es una sustancia elaborada en el organismo a partir del triptofano, hallándose en importantes concentraciones en el encéfalo, especialmente el hipotálamo, y la evidencia disponible hace aventurar que la serotonina tiene una importante función en el metabolismo cerebral, aunque su modo de acción no está aún bien aclarado. Algunos creen que la reserpina produce su acción central a través de una interferencia del metabolismo de la serotonina, ya que su administración conduce a una reducción de la 5-hidroxitriptamina (y de la norepinefrina) encefálica; en cambio, la iproniazida - un inhibidor de la monoaminooxidasa - aumenta las concentraciones encefálicas de serotonina. Dado que la reserpina es psicosedante y la iproniazida psicoenergizante, parecería que la serotonina tiene un efecto psicoestimulante, sin embargo su administración por vía oral o parenteral produce efectos inconstantes: ansiedad, alivio de la depresión en algunos deprimidos, insomnio, agitación maníaca en pacientes mentales y ausencia de efectos algunos en

muchos individuos .

Según algunos autores la serotonina encefálica es una amina ligada, endógena y el aporte exógeno de serotonina no alcanzaría los centros nerviosos por no poder franquear la barrera meníngea, pero ciertos experimentos nulifican esta última opinión.

Respecto a si los padecimientos mentales se pueden o no explicar por un exceso o déficit de serotonina, Wooley piensa que es el déficit la causa de la esquizofrenia, pero J. Delay piensa lo contrario: es el exceso, ya que la administración de serotonina a los esquizofrénicos provoca un estado de excitación psicomotora intensa con impulsos, en pacientes deprimidos puede provocar excitación maníaca y puede agravar los estados de ansiedad; no tiene efecto en los procesos delirantes.

Aunque la serotonina sea activa en ciertos grados de inhibición, apatía, inercia, ello no quiere decir que juegue un papel específico como neurohormona, posición para la que no está mejor calificada que la adrenalina, la acetilcolina o la histamina.

HORMONA TIROIDEA

La hormona tiroidea desempeña un papel bien comprendido desde hace años en el metabolismo del sistema nervioso, a

cuyo conocimiento se ha llegado a través del estudio de los estados de hipo- e hipertiroidismo.

El HIPOTIROIDISMO puede deberse a padecimientos - que afectan la glándula tiroides o la hipófisis, a la acción del yodo radioactivo ingerido, a la ablación quirúrgica de la glándula o buena parte de ella, a la acción de ciertos fármacos (yoduros, -- tiouracilos) que actúan impidiendo la síntesis o la liberación de - hormona tiroidea.

Cuando hay francos síndromes y signos que permiten - establecer el diagnóstico clínico de mixedema se presentan invariablemente cambios psicológicos: torpor mental, falta de espontaneidad, retardo psicomotor, pudiendo además haber déficit en la memoria, delirios y alucinaciones . El acompañante clínico - psiquiátrico más frecuente del estado hipotiroideo es la depresión.

Se ha reportado reducción de excitabilidad encefálica después de la tiroidectomía o la administración de propiltiouracilo; lo opuesto sucede con la administración de tiroxina y triyodotironina y el incremento parece estar relacionado con la dosis - administrada.

En el cretinismo - deficiencia congénita de hormona - tiroidea se observa retraso e inactividad, reducción en el tiempo

de respuesta, y evidencia de reducción en la agudeza sensorial - que se expresa en una reducción en la capacidad para sentarse, - caminar y hablar. La idiocia es el estado mental de los pacientes no tratados.

La administración de dosis exagerada de hormona tiroidea (hipotiroidismo facticio) conduce a la aparición de cambios en el estado emotivo del individuo, iguales a los que aparecen en los estados patológicos de hiperfuncionamiento de la glándula: -- motilidad excesiva, irritabilidad, excitabilidad, impaciencia, carácter pendenciero, accesos de furia o de ira explosiva, insomnio, pueden presentarse estados de angustia o ansiedad o reproducirse diferentes formas de síndromes neuróticos o psicóticos, v. gr.: depresión paranoide. El tipo de trastorno del psiquismo - que se presenta con la administración de dosis exageradas de tirohormona (o con la sobreproducción de la misma) depende de la estructura básica de la personalidad del individuo y varía de acuerdo con ella.

ESTROGENOS

Es una observación corriente que ciertas neurosis y psicosis tiene altas y bajas relacionadas con el ciclo menstrual; existe igualmente el síndrome de tensión premenstrual que puede

presentar a los que siguen como algunos de sus componentes: inestabilidad emotiva, depresión, irritabilidad, inquietud, nerviosidad, insomnio y otros trastornos psíquicos. Fué Frank quien postuló en 1931 que la tensión premenstrual es debida a un aumento de los estrógenos en el organismo debido probablemente a un alto umbral renal para esta hormona, pero no hay datos científicos que permitan adscribir con certeza las alteraciones emotivas que preceden al flujo menstrual a un exceso de estrógenos.

En el varón, la administración de dosis feminizantes de estrógenos provoca reducción de la líbido y la potencia sexual.

En estudios de laboratorio Baruk ha constatado que dosis altas de estrógenos en animales hembra conducen a un aumento considerable de la combatividad, a veces exterminándose los animales entre sí. En la gata la dosis alta de estrógenos genera una hostilidad hacia el macho con considerable agresividad. "Estos hechos experimentales - escribe Baruk - han permitido tratar y explicar las psicosis hiperfoliculínicas de la mujer. Estas psicosis también van marcadas por una intensa agresividad, pero en la esfera humana esta agresividad toma una forma más compleja". A este respecto citamos un caso de Lederer de una joven con hiperfoliculinemia demostrada que mostraba impulsos clep -

tómanos durante la fase premenstrual; la cleptomanía desapareció al corregirse el trastorno endocrino.

TESTOSTERONA

La administración de testosterona u otros andrógenos a dosis masculinizantes no tienen más efecto que el aumento de la libido normal, en lo que a la esfera psíquica se refiere. Su uso en varones homosexuales no hace más que acentuar la libido en la forma patológica en ellos presente.

PROGESTERONA Y PROGESTAGENCOS EN GENERAL

Se ha tratado de relacionar el síndrome de tensión premenstrual con una deficiencia de progesterona, pero no se ha podido demostrar ésto.

Así mismo y mediante un mecanismo sin demostrar se ha incriminado a la progesterona en la génesis de la psicosis post-partum. Según Bowen y Altschule la progesterona producida durante el embarazo tiende a deprimir la hipófisis anterior y por ello la corteza suprarrenal, pero el ACTH producido por la placenta misma estimula directamente la corteza suprarrenal. La pérdida post-partum de la placenta, con la consecuente cesación del estímulo del ACTH placentario explicaría la frecuente pérdida de euforia que aparece hacia el cuarto día del puerperio.

La pérdida concomitante de la progesterona, por otro lado, tal vez vaya seguida después por un rebote de la función ante-hipofisiaria y, consecuentemente, por una reestimulación de la corteza adrenal. Según los autores este último cambio, de ser excesivo, contribuiría al desarrollo de la psicosis post-partum.

Utilizaron progesterona a altas dosis en el tratamiento de 39 casos de psicosis post-partum con resultados aparentemente superiores a los obtenidos con métodos convencionales.

Es difícil precisar actualmente si la progesterona y los progestógenos en general influencian en alguna forma el psiquismo.

ANTIHISTAMINICOS

La mayor parte de los antihistamínicos pueden tener un efecto perceptible sobre el sistema nervioso central, depresor por lo general, a veces estimulante (inquietud, nerviosidad, insomnio) Todos los antihistamínicos, pero sobre todo la difenhidramina (Benadryl) son capaces de producir somnolencia en algunas personas, lo que supuestamente se debe a una acción depresora sobre la corteza cerebral, acción que no va ligada al efecto inhibitor de la histamina que las drogas tienen. Heinrich ha notado que los antihistamínicos potencian el efecto somnifaciente del --

hexetil sódico y del éter en animales de experimentación, siendo en este aspecto la difenhidramina (Benadryl) el fármaco más activo, siguiéndole de cerca en origen descendente la antazolina (Antistina), la clorfenamina (Clorotrimetón), la metapirilina (Histadyl) y, finalmente, la tripelenamina. Bajo estas condiciones, la depresión que en el SNC de la rata produce la defenhidramina pudo ser antagonizada casi completamente con amfetamina.

En un estudio sobre el efecto de los antihistamínicos en individuos normales, se halló que la capacidad mental, el tiempo de reacción y la capacidad de distinguir la distancia entre dos puntos se hallaban alteradas por los fármacos en más de la mitad de los sujetos, la tripelenamina causó una mayor reducción en la -- eficiencia que la difenhidramina, como promedio: pero esta última droga causó algunos descensos considerables en la eficiencia individual. Debe tenerse pues presente que el paciente que ingiere medicación antihistamínica no puede realizar actividades en las que el tiempo de reacción del individuo es importante, v. gr.: conducir un vehículo.

TRIPLELENAMINA

Nombre químico: 2-Bencil (2-dimetyl-aminoethyl) aminolpiridina. La sal en uso es el clorhidrato.

Nombre oficial: o genérico: clorhidrato de tripelenamina.

Nombre comercial: Clorhidrato de Piribenzamina

La tripelenamina fué uno de los primeros agentes anti-histamínicos introducidos para el tratamiento de padecimientos con base alérgica. En lo que a efectos sobre la psiquis se refería, los primeros estudios señalaban que - como la mayoría de los agentes antihistamínicos - podrá inducir somnolencia y por ende, ejercer un efecto depresor sobre la atención, el tiempo de reacción del individuo, la coordinación en la ideación y en la ejecución de actividades psicomotoras. Desde la introducción del preparado se hizo notar que aquellos que lo ingiriesen debían abstenerse de conducir vehículos o estar a cargo de maquinaria que requiriese la concentración constante del individuo. Ocasionalmente, sin embargo, el preparado produce un efecto contrario, de excitación psíquica, con nerviosidad, angustia, inquietud e insomnio; es posible que este efecto se deba a la propiedad que tiene la tripelenamina de potenciar la acción de la epinefrina (propiedad que comparte la cocaína y que podría ser responsable de parte de los fenómenos de excitabilidad que acompaña la acción de la cocaína).

Algunos narcómanos habrán sabido del efecto psicoestimulante que ocasionalmente produce este antihistamínico, y fué

con la idea de obtener este efecto en una forma más constante y más marcada que empezaron a utilizar la piribenzamina por vía intravenosa.

En un caso reportado de administración por esta vía, - la dosis de 100 mg parece producir una sensación de liviandad, de "ligereza" acentuando en la conciencia del individuo la satisfacción que siente normalmente con las actividades que son de su agrado, lo vuelve más extrovertido. El efecto perdura por más tiempo si el individuo permanece en reposo que si se ejercita. No hay desorientación y los procesos mentales parecen no perturbarse. El individuo no siente hambre, y aparentemente se reduce la libido y la potencia sexual.

La supresión súbita de la droga no provocó más que -- nerviosidad, temor y ligera cefaléa; la administración oral de tripelenamina no dió marcado alivio a estos "síntomas de supresión". No parece producir verdadera adicción.

Es sabido que los narcómanos usan la droga asociada al elixir paregórico por vía intravenosa, y producen una acentuación de los efectos del opiáceo. Entre los adictos se conoce a la mezcla (y a la tripelenamina sola) como terciopelo azul. Los adictos al antihistamínico se inyectan a las venas una suspensión de las tabletas (para uso oral) machacadas, introducen con ello en

la circulación el excipiente de la tableta, el cual va a alojarse en las ramas terminales de la arteria pulmonar, originando a la larga reacciones inflamatorias y formación de coágulos que llevan a la insuficiencia respiratoria a la hipertensión pulmonar y a la insuficiencia ventricular derecha.

AGENTES CON EFECTO INCONSTANTE U OCASIONAL

PROCAINA

Nombre químico: Para-aminobenzoato de 2-dietilaminoetilo

Nombre habitual: Procaína. Novocaína.

Nombre comercial: Diversos

La procaína fue sintetizada por Einhorn en 1905 y a diferencia de la cocaína (a la que vino a substituir en buena parte - como anestésico local) carecía del efecto euforizante y adictivo - de esta última.

A través de muchos años la doctora Aslan, en Rumanía, ha insistido en los efectos benéfico que la procaína tiene (administrada en forma regular por vía parenteral) en la senilidad y multitud de padecimientos crónicos; entre estos efectos benéficos se - ha señalado sensación de bienestar, euforia, alivio a la depresión, mejoría en las funciones psíquicas (atención, memoria , ideación). Las pretensiones de Aslan y discípulos han sido puestas seriamente en duda, y se señala que los efectos que obtiene se deben - en parte a efecto placebo y en parte a atención médico-social que reciben sus pacientes seniles. En la Gran Bretaña tuvo lugar un estudio en amplia escala en diversas instituciones hospitalarias con el uso de testigos y métodos de control: los autores concluye-

ron que el tratamiento no tenía más efectos que el que tenía una inyección de solución salina normal.

Otros estudios señalan sin embargo a la procaína una capacidad de estimular el sistema nervioso central y provocar una sensación de eudaemonia y de mayor fortaleza física. Se señala esta propiedad a la capacidad de la procaína de inhibir la monoaminoxidasa.

La procaína se absorbe rápidamente después de su administración intramuscular; es hidrolizada y descompuesta en ácido para-aminobenzóico y dietolaminoetanol o deanol, producto este último que es activo clínicamente como psicoestimulante débil con moderado efecto antipsicótico.

No encontramos referencia al uso controlado de procaína en individuos normales para el estudio de su efecto sobre la psiquis normal. Bucci y Saunders la utilizaron en 25 pacientes psicóticas a las que dividieron en dos grupos: en el grupo I incluyeron a las que tenían signos de depresión, regresión y deterioro mental, y en el grupo II a los que tenían déficit intelectual, pérdida de la memoria y pobres relaciones interpersonales. Se les administró 100 mg de procaína a veces a la semana por 6 meses, 160 mg 3 veces a la semana los siguientes 3 meses. Los resultados por lo general fueron mejores en el grupo I, y el progreso -

ocurrió en esta secuencia: a) paciente reposado, cooperativo, mejorado en su afecto e higiene personal. b) alivio de la depresión, mejor respuesta a la gente y contornos. c) mejor contacto con la realidad, reducción en alucinaciones. d) mejor verbalización. e) mejoría en la memoria. La ideación paranoide de la esquizofrenia empeoró durante los 2-3 primeros meses de tratamiento, pero estas ideas fueron reduciéndose progresivamente con la terapia.

CICLOSERINA

La cicloserina es un antibiótico elaborado por el *Streptomyces orchidaceus*, químicamente es la D-4-amino-3-isoxazolidina. Es utilizada casi exclusivamente en el tratamiento de casos de tuberculosis resistentes a los antituberculosos de primera línea (estreptomina, isoniazida, ácido para-aminosalicílico). Se absorbe rápidamente en el tracto digestivo y a las 3 o 4 horas aparecen niveles cumbre en la sangre y a las 12 horas quedan solo cantidades insignificantes: un 35 % de la droga es transformada químicamente en el organismo en derivados aún no identificados. Pasa fácilmente la barrera hemato-encefálica alcanzando concentraciones altas en el líquido cefalorraquídeo. La dosis habitual es de 1 gramo al día, dividida en dos o más dosis individuales. Esta dosis produce alteraciones psíquicas en un porcentaje de pacientes que varía en las diferentes series de un 5 hasta un 50 %, aunque

en la mayoría de las series no excede el 10 %. Al parecer la incidencia de estos efectos está más bien relacionada con los niveles de la droga en la sangre, ya que se ven poco con concentraciones que no exceden los 25 a 30 microgramos por ml. Los efectos sobre el SNC, cuando aparecen, generalmente lo hacen a la semana o dos de iniciado el tratamiento.

Las alteraciones neurológicas, convulsiones sobre todo, son más importantes y serias que las psíquicas y aparecen en un 5 - 10 % de los casos, y son lo bastante serias como para producir la muerte en algunos pacientes.

La cicloserina tiene una acción psicoestimulante que se manifiesta en su forma más simple, por un efecto euforizante y elevación del estado de ánimo. Como manifestaciones representativas de un grado mayor de efecto neurotrope tenemos: logorrea, atención deficiente, insomnio, disminución del autocontrol, pérdida de la inhibición de los dominios moral, afectivo o sexual, reprimaciones, indisciplina, reclamaciones, indisciplina, y en casos más graves, fugas, agresiones, intentos de suicidio y crisis de excitación maníaca.

Se ha señalado con menos frecuencia la aparición de estados de ansiedad, de depresión, presencia de ideas delirantes -

generalmente con temática reclamativa (celos, persecución) y, más raramente aún, alteraciones psíquicas mal definidas, de tipo esquizofrénico, catatónico o paranoide, ello generalmente en individuos predispuestos que habían presentado antes dificultades análogas, como si la cicloserina reactivase un proceso ya latente.

Los efectos neurológicos descritos se ven con mayor frecuencia en individuos mayores de 45 años así como en pacientes con historia de alcoholismo y en aquellos que reciben en forma concomitante la isoniazida.

No parece que el EEG tomado antes de la instauración del tratamiento con cicloserina tenga valor para predecir la posibilidad de que aparezcan o no efectos anormales sobre el SNC, -- aunque éstos parecen ser más frecuentes en pacientes con trazos anormales. Los efectos psíquicos desaparecen prontamente al su primirse la droga o al reducirse la dosis, y hasta ahora han sido rápidamente reversibles.

En lo que respecta al mecanismo a través del cual la cicloserina produce los efectos señalados, se ha especulado que podría ser uno similar al responsable de la acción antibacteriana del fármaco. Strominger ha demostrado que en el estafilococo la cicloserina interfiere con la elaboración e incorporación de ---

D-alanina entre los núcleos aminoácidos reconocidos. De hecho , la mayor parte de los mamíferos, tal vez todos los vertebrados , están equipados con D-aminoácido-oxidasa, instrumento eficaz para desprenderse de los D-aminoácidos, la D-alanina incluida.

Asumiendo que la D-alanina no tiene una función esencial en el metabolismo humano, cómo es que la cicloserina interviene para provocar esas notables alteraciones en la función del SNC, la severidad de las cuales aparentemente varía en proporción directa a la concentración del fármaco en el individuo? Se ha demostrado que la cicloserina bloquea la transaminación en la *Escherichia coli* y ello puede tener relación con su efecto sobre el SNC. Hay precedente para esta especulación en las anomalías neurológicas observadas en pacientes tratados con isoniazida; el bloqueo en la transmisión es claramente un efecto de la isoniazida, una acción muy probablemente asociada a las propiedades quelantes de este agente. Dado que la cicloserina es también un agente con importante actividad quelante, la droga podría también por quelación - interferir con la transaminación mediada por el piridoxal. Un eslabón que falta es la prueba de que la interferencia con la transaminación conduce a neurotoxicidad. En todo caso, la administración de piridoxina en asociación a la cicloserina no interfiere con la aparición de los efectos sobre el SNC, a diferencia

de lo que sucede en el caso de la isoniazida.

Guyotat y Routier han utilizado la cicloserina en enfermos mentales en virtud de su acción aforizante. En los 19 casos tratados (en su mayoría esquizofrénicos y delirantes) sólo en 3 hubo franca mejoría; los pacientes no dejaron de tomar los neuroplégicos (clorpromazina y otros) durante el tratamiento con cicloserina. Estos agentes, así como los barbitúricos, los ataráxicos, - los tranquilizantes, protegen contra la acción convulsivante de la droga, por lo que algunos fisiólogos las administran en forma rutinaria a los pacientes que reciben al antibiótico que nos ocupa.

QUINACRINA

Nombre: Atabrina. Atebrina. Mepacrina

Nombre químico: 6-cloro-9-(1-metil-4-dietilamino) butilamino-2-metixiacridina.

El uso de la quinacrina en amplia escala durante la segunda guerra mundial mostró que producía psicosis tóxicas en -- aproximadamente el 0.2 a 0.3 % de los pacientes palúdicos tratados. La psicosis es causada por el fármaco mismo y no por el paludismo o factores concurrentes. Las dosis altas y su administración a intervalos cortos acentúan la posibilidad de episodios psi-cóticos.

La reacción más frecuente está caracterizada por un súbito incremento en la actividad motora y psicomotora, hay alucinaciones auditivas y visuales, delirios, ideas de referencia y raramente se vuelve el paciente maniaco. Este es el cuadro que se ve en el 65 % de los casos de psicosis quinacrínica.

Un otro tipo de psicosis es de instalación más paulatina, caracterizándose por enturbamiento gradual del sensorio, desorientación, amnesia para los acontecimientos recientes y confabulación.

El cuadro clínico a aparecer está probablemente determinado por la personalidad prepsicótica del paciente. La duración de la psicosis es de 2 a 4 semanas y su pronóstico es relativamente benigno. La administración de quinacrina en una ocasión ulterior raramente produce reaparición del cuadro psicótico en un paciente que lo ha presentado una vez lo que parece invalidar las suposiciones de algunos autores de que el factor etiológico en la psicosis por quinacrina sería una sensibilidad individual a la droga o una psicopatía constitucional en algunos casos.

Aunque la psicosis tiende a presentarse a los 5 u 8 días de estar tomando atebрина, a veces aparece unos días después de terminado el tratamiento.

Alteraciones menores de la afectividad a de algunos pacientes que reciben quinacrina son tal vez más frecuentes de lo -

que se cree; la incidencia de efectos colaterales psíquicos se elevaría al 1 % si se incluyen todos los trastornos psicoafectivos.

Es de señalarse que las manifestaciones neuropsiquiátricas generadas por el paludismo en sí ceden prontamente a la terapia quinacrínica.

Las dosis habituales de la droga en malaria tienden a producir concentraciones de 30 a 50 microgramos de quinacrina por litro de plasma. Cuando se usan en el individuo sano dosis altas, que elevan el nivel plasmático más allá de 100 microgramos por litro, se produce excitación del sistema nervioso central manifestada bajo la forma de estimulación psíquica, aceleración motora, inquietud, insomnio, aumento en la capacidad para el trabajo y una migración en el EEG hacia las frecuencias más rápidas. Estas observaciones clínicas difieren de los hallazgos en animales de experimentación, en los que se ha notado efecto depresor sobre el SNC, observándose usualmente en el electrocorticograma desaparición de las ondas de frecuencia rápida, quedando solo ondas de poca amplitud.

La reacción depresora parece presentarse ocasionalmente en el hombre. En el estudio de Hoobler se dió quinacrina a 31 oficiales sanos en dosis algo por encima de las habitualmente utilizadas en la terapia antimalárica y 24 presentaron síntomas

tóxicos del SNC que variaron de insomnio o moderado a depresión; hubo reacción psicótica severa en 3 casos.

A) En el estudio de Engel y asociados se hicieron las observaciones en 5 adultos sanos, en los que los signos de estimulación psíquica aparecieron hacia el tercer día de administración, persistiendo por 6 a 8 días después de haber discontinuado la droga y hasta que los niveles plasmáticos habían caído a menos de 40 microgramos por litro. Se concluyó de este estudio clínico que la quinacrina era un estimulante de la corteza cerebral.

En lo que a otros agentes antimaláricos se refiere, no parece que ninguno tenga un efecto farmacológico constante sobre el sistema nervioso central como la quinacrina. La QUININA a dosis terapéuticas no tiene más que cierto efecto antipirético y analgésico; es interesante que **pequeñas** dosis del preparado tienden a acentuar la agudeza auditiva en algunos individuos; a dosis tóxicas la quinina estimula primero brevemente el sistema nervioso central para deprimirlo después en forma marcada.

La CLOROQUINA no tiene efecto alguno sobre el sistema nervioso central a dosis terapéuticas y no puede afirmarse -- que los raros casos de psicosis observados en el curso del tratamiento con cloroquina estén en alguna forma relacionados con la

administración del medicamento. Sapp, en un estudio de los pocos casos hasta ahora reportados de psicosis por cloraquina, señala que síntomas del SNC como nerviosidad e irritabilidad han sido señalados como de aparición infrecuente con el uso de ese antipalúdico.

La PAMAQUINA produce depresión del SNC solamente a dosis tóxicas, más en la intoxicación los síntomas mentales -- quedan oscurecidos por la gama de síntomas digestivos, cardiovasculares, etc. que se presentan. En casos de intoxicación se ven ocasionalmente psicosis.

CURARE

El curare y las diversas drogas curariformes producen una parálisis selectiva de los músculos esqueléticos a través de su acción sobre las placas nerviosas terminales.

El curare ha sido usado en Medicina en forma intermitente desde hace un siglo, y aunque los viejos reportes médicos -- señalan efectos sobre la psiquis (excitación) no es probable que éstos se debiesen al mismo factor responsable de la parálisis -- muscular. Los estudios experimentales modernos no han conducido a resultados uniformes en este aspecto, a más de que la expe

rimentación en animales de poco aceptables evidencias de efecto alguno de los agentes curarizantes sobre la psiquis. Hay reportes de pacientes que recibieron agentes curarizantes con fines quirúrgicos, pero el valor de estos informes queda oscurecido por la existencia de factores asociados que pueden haber influido sobre psiquis y sensorium: dolor, angustia, medicación, preanestésica, etc.

En 1947, 4 autores estudiaron en circunstancias por demás impresionantes el efecto de un curarizante - la d-tubocurarina- sobre el SNC; uno de los investigadores, S. M. Smith, permitió se le administrase por vía intravenosa el agente en cuestión a una dosis suficiente para producir parálisis músculo - esquelético general y parálisis respiratoria; se mantuvo respiración artificial, y entre los estudios realizados en forma continua o repetida se incluyeron electroencefalografía, estado de la actividad mental, del sensorium, de la memoria, etc. No hubo alteraciones de la conciencia, de la atención o del sensorio, ni aparecieron anomalías en el EEG de reposo, concluyendo los autores que el agente carecía de efectos sobre los centros nerviosos superiores.

Los Hallazgos de Smith y colaboradores han sido interpretados por algunos autores como apoyando que "la ideación no puede depender de la función de la musculatura estriada; una teoría

motora del pensamiento es, pues, insostenible". K. Smith sostiene empero que otra hipótesis sería igualmente defensible: "Dado que los procesos de ideación permanecen inalterados en un individuo profundamente ... curarizado, y dado que existe bastante evidencia en favor de una teoría motora del pensamiento, parecería que ni aún la curarización radical suprime respuestas en los músculos estriados."

ANTIPILEPTICOS

El DIFENILHIDANTOINATO SODICO O DILANTINA no produce modificaciones en el EEG de reposo de los animales o del hombre lo que concuerda con la ausencia habitual de efectos sedantes de la droga. Esta produce síntomas sobre el sistema nervioso central solamente a dosis tóxicas, pero un buen número de pacientes presentan síntomas "tóxicos" a dosis terapéuticas: sensación de mareo o atarantamiento, ataxia, nerviosidad, temblores, etc. En algunos la droga puede ocasionar apatía o confusión, somnolencia o cefalea; en otros puede notarse insomnio, irritabilidad y humor pendenciero; raramente pueden aparecer delirios, alucinaciones y otras manifestaciones psicóticas. Dosis altas del fármaco - varios gramos en ocasiones - han sido ingeridos por algunos en forma accidental o con intención suicida, sin pro-

ducirse depresión del SNC., sino más bien excitación y alborozo.

Este efecto exhilarante del difenilhidantoinato sódico a dosis altas ha sido notado por algunos individuos que lo han utilizado como agente inebriante. Un paciente alcohólico de Aring y -- Rosenbaum substituyó el whisky por la dilantina al hallar que ésta le producía el mismo efecto que el licor sin la desagradable sensación de ardor asociada a la ingestión del último; señalaba que la droga le quitaba las preocupaciones de la cabeza y elevaba su estado de ánimo.

La PRIMIDONA (Mysoline) utilizada - como la anterior- en el gran mal produce somnolencia en un 2 % de los que la toman; ocasionalmente es causa de euforia, cambios en la personalidad, irritabilidad, letargo, incapacidad de con ent arse, paranoia pasajera, etc.

La TRIMETADIONA y la PARAMETADIONA no producen efecto sobre la psiquis excepto por una ocasional somnolencia.

La FENACEMIA o FENURONA es f útil en diferentes - variedades clínicas de epilepsia, pero su utilización está limitada por frecuentes fenómenos tóxicos, algunos de ellos bastante serios. Puede inducir cambios en la personalidad (en un 17% en la serie de Tyler y King) del paciente en quien la droga reduce el componente

no - ícteo. Los cambios consisten en pérdida de interés en el medio ambiente, depresión y tendencias suicidas; menos frecuentemente se ve irritabilidad, agresividad, violencia o paranoia. Se han reportado psicosis agudas con alucinaciones auditivas y delirio de persecución.

Los cambios en la personalidad tienen a ocurrir especialmente en pacientes con desórdenes psiquiátricos preexistentes. Se han atribuido a la droga casos de suicidio. Por otro lado, en algunos pacientes - en los niños en particular - se ve mejoría en la conducta gracias a la terapia con fenurona. En los niños, la incidencia de reacciones mentales o emocionales tiende a ser más baja que en los adultos. La administración del medicamento debe suspenderse al primer signo de pérdida del interés en general, retraimiento, exageración de defectos previos de la personalidad, o aparición de otras anomalías de la conducta; tales cambios pueden ser heraldo de alteraciones más serias. El paciente que ya tiene trastornos serios de la personalidad puede presentar acentuación de los mismos bajo el efecto de la fenurona por lo que en tales casos es mejor prescindir de este medicamento.

NICOTINA Y TABACO

La nicotina es un alcaloide que tiene la propiedad de -

estimular el SNC, pero esto sólo al nivel bulbar, excitando los centros respiratorios, vasomotor y emético; dosis tóxicas producen convulsiones. No ha podido establecerse que los supuestos efectos del cigarrillo sobre la ideación o ánimo del individuo se deban a la nicotina. Existe una multiplicidad de sustancias en el humo -- del tabaco; no ha sido posible apreciar si una o varias de ellas -- tienen un efecto definitivo sobre el psiquismo. L. Lewin señalaba que el fumar "no produce una exaltación del bienestar interior como lo hace el vino, pero ajusta la mente y el ánimo a una especie de serenidad o "quietismo" durante la cual la actividad del pensamiento no está alterada y, desde el punto de vista físico aparece cierta calma en los movimientos. Aunque la acción del tabaco consiste en la mayoría de los casos en ahuyentar el vacío de la mente y el aburrimiento - de modo que el ello tiene la impresión de una ligera narcosis - se trata en cualquier forma de una ligera excitación..." Es la impresión subjetiva de muchos fumadores - que el fumar les permite idear mejor, les da una sensación de -- calma, alivia la ansiedad. Señala Porot "Muchos intelectuales, escritores... no pueden sentirse en el adecuado estado de ánimo o continuar sus esfuerzos más que con la ayuda de su cigarrillo o pipa. No hay por qué ver en esto una acción estimulante directa sobre el cerebro, sino simplemente la entrada en juego de refle-

jos condicionados que han creado un comportamiento habitual y un verdadero requerimiento (del tabaco). La acción nociva del tabaco sobre la atención, la memoria, la orientación, han sido comprobadas experimentalmente... Los estudios hechos hace tiempo por Bertillos y otros mostraron que en las calificaciones de fin de año tocaban los mejores lugares a los alumnos que no fumaban o fumaban poco".

BELLADONA Y SUS ALCALOIDES

En las plantas del grupo de la belladona (solanáceas) - existen alcaloides que tienen un efecto inhibitor sobre órganos - inervados por los nervios colinérgicos postganglionares; los dos más importantes son la atropina y la escopolamina.

Antecedentes .- Los efectos de la belladona han sido conocidos desde hace siglos; los envenenadores profesionales de la Edad Media usaban la mortífera *Atropa belladonna* para producir una intoxicación a menudo prolongada en su duración y obscura en su carácter. La *Atropa belladonna* contiene sobre todo atropina y hiosciamina, mismos dos alcaloides que se hallan en la *Datura stramonium*; el alcaloide escopolamina se halla sobre todo en el arbusto *Hyoscyamus niger* y *Scopola carniolica*. Las propiedades estupefacientes de estas plantas han sido conocidas desde hace siglos, aunque co

mo regla no aparecen sino cuando se usan dosis más bien tóxicas que medicinales (la escopolamina es el único alcaloide solanáceo con efectos psicótropos a dosis medicinales). Dioscórides escribía acerca de la datura que " la raíz se tomaba con vino teniendo el poder de producir fantasías no desagradables; el beber dos dracmas pone a una hombre fuera de sí por tres días y cuatro lo matan".

Es indudable que estas plantas fueron usadas en ritos orgiásticos caracterizados por excesos sexuales, como en las banales. Los ritos orgiásticos de este tipo persistieron a través de la Edad Media a pesar de la vigilancia de la Iglesia, y tal cosa era el "sabbath de la brujas" puesto al descubierto en los juicios que tuvieron lugar en Bavaria en el siglo XVI: los participantes ingerían una coacción que contenía solanáceas y frotaban contra su -- piel una unción que contenía hojas trituradas de belladona (la atropina es absorbible a través de la piel), aparecían luego los efectos tóxicos o cuasitóxicos de las drogas: pérdida de las inhibiciones, alucinaciones visuales, desorientación. La hija del pastor local había participado en el "sabbath" y las vívidas alucinaciones la habían convencido de que todos los demonios del infierno habían hecho uso de su cuerpo, que había montado en una escoba y viajado por encima de las montañas, que había visitado el infierno, --

visto sus hornos y sentido el aroma de los cuerpos que se asaban.

Albertus Magnus, obispo del siglo XIII señalaba que el Hyoscyamus niger formaba parte de las ocasiones que preparaban los nigromantes para conjurar a los demonios.

ESCOPOLAMINA. - Según se dijo antes, la escopolamina es el único fármaco del grupo con psicoefectos a dosis medicinales, a las que produce una acción tranquilizadora (lo que lo hace útil como preanestésico) siendo eficaz frecuentemente en aliviar los disturbios emocionales del paciente. La droga produce amnesia y, cuando se la usa en el parto, se usa a menudo de que la parturienta recuerda mal o confusamente todo el trabajo de parto.

Cuando el paciente está bajo el efecto de la escopolamina puede revelar con más facilidad al psiquiatra material reprimido, al igual como sucede con los barbitúricos cortos o ultracortos; en este estado está igualmente más abierto a las sugerencias terapéuticas y a la inducción hipnótica. Estas propiedades de la escopolamina son las responsables de su uso como "droga de la verdad" para arrancar secretos o confesiones a prisioneros de guerra y criminales. Tal como se dice en el capítulo de barbitúricos, un individuo puede retener en numerosos casos la información que se desea de él o proporcionar información falsa o deformada y tenida

como verdadera por él.

En algunos individuos sensibles o supuestamente dueños de una idiosincrasia especial, la escopolamina puede tener un efecto excitante, producir confusión mental, delirio, agitación y alucinaciones.

ATROPINA. - A dosis medicinales la atropina no tiene ningún psicoefecto perceptible o franco, y es sólo a dosis tóxicas - que varían con la sensibilidad individual - que se hacen aparentes, consistiendo en vívidas alucinaciones visuales, desorientación en el espacio y en el tiempo, el individuo puede mostrarse calmado o agitado, o alternar entre la calma y la agitación, puede despojarse de sus ropas y actuar en forma tal que sugiera un episodio psicótico agudo; de hecho algunos intoxicados por belladona han sido internados con diagnóstico de delirio alcohólico o episodio - esquizofrénico agudo, pues el delirio y la actitud maníaca se ven frecuentemente en la intoxicación atropínica. Hay multitud de casos reportados en Medicina de individuos hipersensibles a dosis terapéuticas de atropina o a colirio de atropina o derivados (éstos en niños, particularmente) y que presentan cuadros de agitación, ataxia, alucinaciones, delirio, agresividad, etc.

El reciente interés en los círculos "bohemitos" por las

drogas alucinantes han sido responsable de un cierto número de casos de intoxicación autoinducida con solanáceas. Dean reporta un par de casos de individuos que ingirieron un preparado antiasmático a base de stramonium y belladona para tener alucinaciones o "comprenderse mejor a sí mismos", en las palabras de un joven estudiante de literatura.

CORTISONA Y ANALOGOS DE LA CORTISONA

Desde la introducción de los corticoesteroides en Terapéutica se ha notado el efecto de estos fármacos sobre la esfera afectiva. No hay duda de que pueden producir cambios mentales - que van desde la euforia o la depresión hasta la psicosis franca o el suicidio. Es difícil sin embargo valorar el papel de la hormona en un individuo dado; en algunos pacientes la cortisona solamente acentúa una tendencia latente en el individuo, tal vez a través de un desengaño o desilusión respecto al grado de mejoría alcanzado o, al revés, a través de la amenaza de una recuperación de la incapacidad que se ha convertido en un apoyo psicológico vital del cual el individuo depende.

Aunque la cortisona no tiene un efecto sobre la psiquis más que en un número relativamente escaso de individuos, este efecto tiende a ser constante para el individuo dado: aquel en --

quién la hormona depresión durante un curso de terapia, la producirá - de producir alguna alteración emocional - en un ulterior --
curso de tratamiento.

BLIBIOGRAFIA

Adler, Fritz F. - "Caffeine with Sodium Benzoate for Acute Alcoholism" J.A.M.A. 130: 530, Feb. 23, 1946.

American Medical Association. - "New and Nonofficial Drugs". - J. B. Lippincott Co. Philadelphia 1960.

American Medical Association. - "New and Nonofficial Drugs. 1965" Philadelphia J. B. Lippincott Company. - 1965.

Aring, Charles D. & Rosenbaum, M. - "Ingestion of large doses of Dilantin Sodium". Arch. Neurol. & Psychiat. 45: 265, 1941.

Askevold, A. - "Paranoid incidents, Delirium and Amphetamina". Acta Psychait. et. Neurol. Scandinava 34: 145, 1959.

Ayala, F. Bravo, G. - "Psicosis durante el tratamiento del paludismo con una combinación de atabrina con plasmoquina". Revista Clínica Española 7: 70, 1942.

Ayd, F. J. - "Tofranil therapy for depressed states". J. Neuropsychiat. 1: 35, 1959.

Ayd, F. J. Jr. - "Amitryptiline therapy for depressive reaction". - Psychosomatics 1: 320-325, 1960.

Ball J. R. B. & Kiloh, L. G. - "A control trial of imipramine in treatment of depressive states". - Brit. Med. J. 1959/11, 1052.

Bartels, C. C. - "A new Rauwolfia preparation". - New Eng. J. 261: 785, 1959.

Baruk, Henri. - "La psychopathologie Expérimentale". - Paris. - Presses Universitaires de France. - 1964.

Basowitz, Harold et al. - "Anxiety and Performance Changes with a Minimal Dose of Epinephrine". - Arch. Neurol. Psychiat. 76:98, 1956.

Borrus J. C. - "Meprobamate in psychiatric disorders". Med. - Clin. N. A. 41: 327, Marc 1957.

Bower, W. H. & Altschule, M. D. - "Use of Progesterone in the treatment of Post-Partum Psicosis". New Eng. J. Med. 254:157, - Jan, 26, 1956.

Brodie, B. B. & Shore, P. A. - "Concept for role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in brain". Ann. New York Acad. Sc. 66: 631, 1957.

Bucci, L & Saunders, J. C. - "A Psychopharmacological evaluation of 2-diethylaminoethyl- paraaminobenzoatoato (Procaine)". Journal

of Neuropsychiatry 1 (No. 5) Mayo-Junio 1960 P. 276-281.

Bueno, P. & Capp, A. B. - Resultados clínicos con el empleo de un nuevo psicotónico en los oligofrénicos y los epilépticos jóvenes". O Hospital 62: 1003, 1962.

Carter, C. H. & Maley, M.C. - "Parenteral use of methylphenidate". Dis. Nerv. System 18: 146, 1957.

Cohen, s. & Parlour, R.R. - "Preliminary observations on the use of Frenquel in Hospital Psychiatry". J.A.M.A. 172: , 1956.

Connors, C. K. & Eisenberg, L. - "Effects of methylphenidate (Ritalin) on Symptomatology and Learning in Disturbed Children". AM. J. Psychiat. 120: 458-464, November 1963.

Connors, C.K. et al. - "Effects of methylphenidate on paired- associate learning and Porteus maze performance in emotionally disturbed children". J. consult. Psychol., 28: 14, 1964.

Current Comment. - "Effect of amphetamine sulfate on physical and psychic performance". J.A.M.A. 126: 1031, 1944.

Current Comment. - "Mental symptoms following the use of atabrine" J.A.M.A. 121: 765, Mar. 6, 1943.

Chernoff, R. W. et al. - "Cardiac toxicity of methylphenidate". New Eng. J. Med. 266: 400, 1962.

Davidoff E. et al. - "Amphetamine Sulfate- Sodium Amytal Treatment of Schizophrenia". - Arch. Neurol. Psych. 45: 439, 1941.

Davidson, B. - "The thrill-Pill Menace". Saturday Evening Post - Dec. 4, 1965.

De Ropp, Robert S. Drugs and the Mind. Gollancz London 1958 pp 247-259.

Dean Edward S. - "Self-Induced Stramonium intoxication". J. A. M. A. 185:880 Sept. 14, 1963.

Diethelm, O. et al. - "Emotions and Adrenergic and Cholinergic Changes in the blood". Arch. Neurol. & Psychiat. 54:110-115, 1945.

Delphaut, Jean. - "Les Hipnotiques". - Paris. Presses Universitaires de France 1963.

Doust, B. C. - "Anxiety as a Manifestation of Pheochromocytoma. Report of two cases." Arch. Int. Med. 102: 811, 1958.

Dragstedt, C. A. - "Histamine and Antihistaminics". - Pharmacology in Medicine. A Collaborative Textbook. Edited by Victor A. -

Drill. McGraw-Hill Book Co. New York. 1054. Págs. 41/13, 41/11.

Dreisbach, R.H. & Pfeiffer, C. - "Caffeine withdrawal headache".

J. Lab. & Clin. Med., 28:1212-1219, 1942/1943.

Ebaugh, F.G. & Drake, F. R. - "The current drug Therapy of epi -
lepsy: A review". AM. J. Med. Sc. 230: 98, 1955.

Editorial. - "Amphetamine. Olfactory Depressant". J.A.M.A. --
138: 513, 1948.

Editorial. - "Research in aviation medicine for the German Air For
ce". J.A.M.A. 130: 788, March 23, 1964.

Ellinwood, E. H. et al. - "Habituation to Ethilamate". New Eng. J.
Med. 266:185.

Engel G. L. et al. - "Effect of quinacrine (atabrine) on the central
nervous system. Clinical and electrocardiographic studies". Arch.
Neurol. & Psychiat. 58: 337-350. 1947.

Evans, J. - "Psychosis and addiction to phenmetrazine (Preludin)".
Lancet 2: 152, 1959.

Ewing, j.e. & Haizlip, T. M. - "Controlled study of habit-forming
propensities of meprobamate" Am J Psychiat 114: 835, 1958.

Eysenck, H. J. (Editor). - "Handbook of Abnormal Psychology". - New York. Basic Books, Inc., 1961.

Fabing, H. D.: "Alpha- (2 -piperidyl) benzhydrol hydrochloride, a new central stimulant. Clinical studies." Am. J. Psychiat. 111: 832, 1965.

Fabing, H. D. & Hawkins, J. R. - "One year experience with Frenquel in experimental and clinical schizophrenia. Dis. Nervous Sys. 16: 329, 1955.

Fabing, H. D. - "Frenquel, a blocking agent against an experimental LSD- 25 and mescaline psychosis". - Neurology 5: 319, 1955.

Fazekas, J. F. - "Current Concepts in Therapy. Anorexigenic Agents" New Eng. J. Med. 264: 501, 1961.

Fazekas, J. F. et al. - "Comparative effectiveness of phenylpropylamine and dextro-amphetamine on weight reductions". J.A.M.A. 170: 1018, 1959.

Fee, S. R. et al. - "Clinical trial of Procaine Hydrochloride". British Med. J. No. 5268: 23, Diciembre 1961.

Ferguson, J. T. - "Treatment of reserpine-induced depression with new analeptic: phenidylate". - J.A.M.A. 160: 259, 1956.

- Foreign Letters. - "Amphetamine psychosis". - J.A.M.A. 168: 2046, 1958.
- Friend, D.G. - "The tranquilizers". O Med. Cl. N.A. 42: 1353, 1958.
- Friend D. G. - "Current concepts in Therapy". Tranquilizers 111". New Eng. J. Med. 264: 870, 1961.
- Fois, A et al. - "Studio Médico e Psicologico sugli Effetti del Dime-tilamino Etanol en un Gruppo di 50 Bambini". Riv. Clin. pediat. 64: 318-328, Dicembre 1959.
- Gadek, R. J. et al. - "Study of 1-phenyl-2-aminopropane alginate - (Levonor) new anorectic". J.A.M.A. 167: May 24, 1958.
- Gale, A. S. - "Intravenous Ritalin: Barbiturate and Meperidine antagonist". Anesthesiology 19: 101, 1958.
- Gemmil, Chalmers L. - "The Xantines" en Pharmacology in Medicine. A collaborative Textbook Edited by Victor A. Drill. McGraw-Hill New York, 1954.
- Goodfellow, L.D. "Significant incidental factors in the measurement of auditory sensitivity" J. gen. Psychol. 35:33-41, 1946.

Goodman, L. S. & Gilman, A. - "The Pharmacological Basis of Therapeutics". Mac Millan 1956 New York 2nd Ed.

Goetzl, F. R. & Stone, F. - "The influence of amphetamine sulfate upon olfactory acuity and appetite". Gastroenterology 10:708, 1948.

Goldenberg, M. et al. - "Pheochromocytoma and Essential Hypertensive Vascular Disease". Arch. Int. Med. 86:823, 1950.

Gottschalk, L. A. et al. - "Exploration in testing drugs affecting physical and mental activity". J.A.M.A. 161: 1055, 1956.

Hartert, D. & Browne-Mayers, A. N. - "The use of methylphenidate HCL in alcoholism". J.A.M.A. 166: 1982, 1958.

Hilla, D. - "Amphetamine in psychopathic states". - Brit. J. Addiction 44: 50, 1947.

Hill, H. E. & Belleville, R. E. - "Some effects of chronic barbiturate intoxication on motivation and muscular coordination". Arch. Neurol. & Psychiat. 64: 1-28, July 1950.

Hoeprich, P. D. - "Alanine: Cycloserine antagonism". - Arch. Int. Med. 112: 405-414, 1963.

Holliday, A. R. - "Effect of meprobamate on stuttering". - North -

west Medicine 58: 837, 1959.

Holtkamp, D. E. & D. D. Hagerman. - "Side effects of antihistaminic drugs". J. Allergy 19 : 384, 1948

Howard, F. A. et al. - "Pheochromocytoma Pharmacology". - Med. C1. N. A. 44: 1297, 1960.

Hunt, H. F. - "Some effects of meprobamate on conditions fear and emotional behavior". Ann. N. Y. Acad. Sci. 67: 712, 1957.

Hunter J. - "Action of atabrine on Electro Cortico Potentials". - J. Pharmacol. & Exper. Therap., 80: 354, 1944.

Inglis, J., Jones, R. P. & Sloane, R. B. - "Psychiatric and Psychologic Study of Amitryptiline as an Antidepressant". Canad. M. A. J. 88: 797-802 Apr. 13, 1963.

Isbell, H. et al. - "Chronic barbiturate intoxication: an experimental study Arch. Neurol. & Psychiat. 64: 1- 28, July, 1950.

Ivey, E. P. - "Methylphenidate hydrochloride therapy after attempted suicide". J. A. M. A. 167: 2071, 1958.

Jacobson, A. - "The use of Ritalin in Psychotherapy of depressions of the aged. (Resumido) J. A. M. A. 169: 1674, 1959.

Kerenyi, A. B. et al. - "Use of intravenous methyphenidate in psychiatric interviewing". *Canad.M.A. J.* 80: 963, 1959.

Kety, S. S. - "Implications of psychopharmacology in etiology and treatment of mental illness" *Ann. New York Acad. Sc.* 66:836, 1957.

Kline, N.S. - "Depression: "Diagnosis and Treatment". - *Med. Clin. N.A.* 45: 1041, 1961.

Kline Nathan S. - "Psychopharmacology Frontiers: Second International Congress of Psychiatry. Proceedings of the Psychopharmacology Symposium" Boston. - Little, Brown and Company. 1959.

Knobel, M. et al. - "Hynerkinesis and Organicity in children" *A.M. A. Arch. gen. Psychiat.* 1:310, 1959.

Koelle, George B. - "The pharmacology of mescaline and d-lysergic acid diethylamide (LSD)". *New Eng. J. Med.* 258: 25, Jan 2, 1958.

Kornetsky, C. et al. - "The effects of dextro-amphetamine on behavior deficits produced by sleep loss in humans". *J. Pharmacol. & Ex - pert, Therap.* 127: 46, 1959.

Krakowski, A. J. - "Suppression of anxiety with oxazepam in a pri-

vate psychiatric practice". - Psychosomatics 6:26, Jan- Feb, 1965.

Krus, D. M. - "Effects of reserpine and iproniazide on space location". -AMA Arch. Neurol. Psychiat. 80: 768, 1958.

Lebensohn, J.E. & Sullivan, R.R. - "Temporary Stimulation of Emmetropic Visual Acuity". - U.S. Naval. Med. Bull. 43:90, 1944.

Lederer, J. - "Menstruation et Cleptomanie". - Presse Méd. 71: 365. 1963.

Lemere, F. - "Habit-forming properties of meprobamate". Arch. Neurol. & Psychiat. 76:205, 1956.

Lemere F & Lasater, J.H. - "Deanol (Deaner), New Cerebral Stimulant for Treatment of Neurasthenia and mild depressions: Preliminary Report". Am. J. Psychiat. 655, 1958.

Leslie, A. - "Ethics and Practice of Placebo Therapy" Am. J. Med. 61: 854, 1954.

Levi-Valensi, A. et al. - "Less accidents neuro-psychiatriques survenant chez les tuberculeux traités par la cycloserine". - Presse Medicale 66:849-854, 1958.

Lewis, B. I. - "Central nervous system and cardiovascular effects

of Rauwolfia serpentina" J.A.M.A. 160:622, 1956.

Livingston, S. & Petersen, D. - "Primidone (Mysoline) in the treatment of epilepsy". New Eng. J. Med. 254: 327, 1956.

Loranger, A. W. & Prout C. T. - "A Controlled Evaluation of Deanol and Benactyzine-Meproamate". New Eng. J. Med. 266: 1073, 1962.

Loughlin, E.H. et al. - "Clinical studies on toxicity and hipnotic and sedative effects of Nodular". Internat. Rec. Med. 168: 52-60.

McGraw, R.B. & J. F. Oliven- "Miscellaneous Therapies" en Silvano Arieti. - American Handbook of Psychiatry" Basic Books. - New York. 1959.

McLeod, J.P. U. - "D-Amphetamine Sulfate and Libido". J.A.M.A. 150:66, 1962.

Michelson, A.I. & F. C. Lowell. - "Antihistaminic drugs". New Eng. J. Med. 258:994, 1958.

Miller, J. G. & L. Uhr. - "An experimental study of the behavioral effects of carbethoxysyringoyl methylreserpate". - Toxicology and Applied Pharmacology 1: 534, 1959.

Mohr, R. C. & Mead, B. T. - "Meprobamate Addiction". New Eng. J. Med. 259:865, 1958.

Modell, W. - "Status and Prospect of Drugs for Overeating". J. A. M. A. 173: 1131, 1960.

Moreau, Fernand. - "Alcaloides et Plantes Alcaloiferes." Paris, - Presses Universitaires de France. - 1948. - 2a. edición.

Muller, C. C. - "Depression and anxiety occurring during Rauwolfia therapy". J.A.M.A. 159:836, 1955.

Mullin, F. J. et al. - "Studies on the Physiology of Sleep. The effect of alcohol and caffeine on Motility and Body Temperature during Sleep". Am. J. Physiol., 106:478-487, 1933.

Myerson, A. - "The Sleeping and Waking Mechanisms: A Theory of the Depressions and their Treatment". J. Nerv. & Ment. Dis. - 105:598, 1947.

Naranjo, Plutarco. "Estudio comparativo de la harmina, la dietilamina del ácido lisérgico (LSD-25) y la mescalina". - Revista de la Confederación Médica Panamericana 6:1-8, Enero 1959.

Nee, K. F. - "Ephedrine and impotence". - J.A.M.A. 131:1093, 1946.

- Newman, H. W. - "Effect of Amphetamine sulfate on pilots". Journal of Aviation Medicine 17:490, 1946.
- Oettinger, L. - "The use of Deanol in the Treatment of Disorders of Behaviors in Children" J. Ped. 53:671, 1958.
- O'Driscoll, W. G. & Lindley, G. R. - "Self-Administration of Tripeleminamine by a narcotic addict". - New Eng. J. Med. 257 (No. 8); 376-7, Aug. 22, 1957.
- Odland, T.M. - "Azacyclonol HCL in the Treatment of chronic schizophrenia" J.A.M.A. 165:333, 1957.
- Ostow, Mortimer. - "Drugs in Psychoanalysis and Psychotherapy". - Basic Books, Inc. New York, 1962.
- Parker, A. S. - "The Premenstrual Tension Syndrome". - Med. Clin. N. A. 44:339, March 1960.
- Pfeiffer, C. C. Jenney, E. H. & Gallagher, W. - "Stimulant effect of 2-dimethyl-aminoethanol-Possible Precursor of Brain Acetylcholine" Science 126: 610-611, Sept. 27, 1957.
- Plichet, A. - "Essai de Traitement par la procaine des gens agés". La Presse Medicale 70 (No. 12): 605, 10 Marzo 1962.

Porot Antoine. - "Les Toxicomanies". - Paris. - Presses Universitaires de France. - 1960. - 2a. Edición.

Prensa Médica Internacional. - "Terciopelo Azul, Pronóstico Negro". El Médico, México 14(No. 5) p. 15, Agosto 1964.

Proctor, R.C. & Odland, T. - "Frenquel". Dis Nervous Sys. 17:1, 1956.

Queries. - "Amphetamine and Narcotics". - J.A.M.A. 145: 1394, 1951.

Queries. - "Toxicity of Amphetamine". - J.A.M.A. 13. 120:1946.

Queries. - "Cola and Aspirin" J.A.M.A. 137:919, July 3, 1948.

Rodgers, G. A. - "Addiction to glutethimide". AM. J. Psychiat. 115:5551, 1958.

Rodgers, G. A. - "Evaluation of methyphenidate". - J.A.M.A. 170: 1108, 1959.

Rothman. I. - "Aplicación clínica de drogas en la inducción y terminación del estado hipnótico". Acta Hipnológica Latinoamericana -- (Buenos Aires) 1:57, 1960.

Saunders, V. - Neurologic Manifestations of Myxedema". New Eng.

J. Med. 266:547, Mar 15, 1962.

Shepeck, M.L. & Wechsberg, L.E. - "Toxic Psychoses associated with quinacrina medication". - Archives of Neurology and Psychiatry 55:489, 1946.

Siegler, P.E. - "Current status of drug treatment in the depressive state"- Med. Clin. N.A. 48: 483, 1964.

Sivadon, P et al. - "Resultatas cliniques de l'emploi en psychatrie - d'un nouveau psychotonique, le 8228 R.P.". Communication au Congres de Psychiatrie de Neurologie de Langue Francaise, LVIII ses - sion, Lille juin 2 juillet 1960.

Skarbeck A. - "Trail of Amutryptiline in Chronic Depression". Dis. Nerv. System 24: 115-9, February, 1963.

Smith, K. - "Curare Drugs and Total Paralysis". Psychol. Rev. 81:77-79, 1964.

Smith G. M. & H. K. Beecher. "Amphetamine, Secobarbital and - Athletic Performance". - J.A.M.A. 172: 1623, April 9, 1960.

Smith G. M. & H. K. Beecher. - "Amphetamine Sulfate and Athle- tic Performance I. Objective Effects". J.A.M.A. 170:542, 1959.

Smith G. M. & H. K. Beecher. - "Amphetamine, Secobarbital, and Athletic Performance".- J.A.M.A. 172: 1502, 1960.

Smith, S. M., Brown, H.O., Toman, J.E.P. & Goodman, L.S.
"The lack of cerebral effects of d-tubocurarine". Anesthesiology 8:
1-14, 1947,

Solomon, R.L. & Turner, L.H. - "Discriminative classical conditioning in dogs paralyzed by curare can later control discriminative avoidance responses in the normal state". Psychol. Rev. 69:202-219, 1962.

Swinyard, E.A. et al. - "Withdrawal hyperexcitability following chronic administration of meprobamate to mice". Science 125:739, 1957.

Trouton, D. & Eysenck. - "The Effects of drugs on Behaviour" en Handbook of Abnormal Psychology Edited by H. J. Eysenck. Basic Books, Inc. New York, 1st ed 1961, pp. 652-653.

Tyler, Mary W. & King E. Q. - "Phenacemide in treatment of epilepsy" J. A.M.A. 147: 17-21, 1951.

Uhr, Leonard & J.G. Milleir. - (Editors) "Drugs and Behavior". Wiley and Sons. New York. 1962 2nd printing.

Wilkins, R.W. - "Rauwolfia alkaloids and serotonin antagonists in

hypertension" Med. Cl. N.A.: 361, 1961.

Wolinsky, E. - "Modern drug treatment of mycobacterial diseases".
Med. Clin. N.A. 47: 1271-1283, 1963.

Yahr, MD. & Merritt, H.H. - "Current status of the drug therapy -
of epileptics seizures". - J.A.M.A. 161:33-338, 1956.

Young, z. o. - "Deaner, new stimulant for office practice". Clin.
Med.: 1801-1809, 1959.

Zalis, E. G. & L. F. Parmley. - "Fatal amphetamine poisoning". -
AMA Arch. Int. Mwed. 112: 822, 1963.

Zivin I & M. Shalowitz. - "Acute toxic reactions to prolonged glu-
tethimide administration". New Eng. J. Med. 266: 496, 1962.

Zuidema, G. D. et al. - "Catecholamine and psychologic correlatus
of vascular responses". - New Eng. J. Med 256: 976, 1957.

Zukin, Paul et al. - "Comparative effects of phenaglycodol and me-
probamate on anxiety reactions" J. Nerv. & Ment. Dis. 129:193,
1959.