

Principios Activos Naturales con Acción Alucinógena: III. Psilocina y Psilocibina. Su presencia en ciertos géneros de Basidiomicetes

ELOY L. MANDRILE**, GRACIELA M. BONGIORNO de PFIRTER**
y MARTA T. NAJERA*

Cátedras de Botánica y Farmacognosia**, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

El estudio científico sobre hongos alucinógenos es de larga data, pero a partir de 1950 despiertan interés público, mientras que en la década del setenta sobreviene en los EE.UU. un gran entusiasmo por la literatura referida a estos hongos y también a "experimentar con ellos", en búsqueda de sus efectos alucinógenos^{1,2}.

Luego de la síntesis de la principal sustancia activa (psilocibina, 1960), su empleo se generalizó y si bien afortunadamente en nuestro país no se produjo una gran divulgación las autoridades sanitarias han incluido a psilocibina y psilocina en la última nómina oficial de drogas psicotrópicas ("Lista I").

RESEÑA HISTORICA

Su uso probablemente se remonte a más de 3500 años, según la edad proporcionada por algunos pequeños íconos encontrados y que fueran realizados por culturas aborígenes centroamericanas. El nombre azteca de los hongos sagrados es "*teonanacatl*" (carne de los dioses) y está vinculado con experiencias religiosas y sus manifestaciones rituales.

Antiguos observadores españoles relataron especialmente el sufrimiento que ocasionaba a los indios el consumo

de estos hongos. Quizás el primero y más objetivo de los testigos fuera Francisco Hernández, un farmacobotánico del siglo XVI, quien describió sus efectos sobre los indios de Nueva España (Méjico), señalando que cuando eran comidos causaban locura, en algunas ocasiones terminal; su síntoma más notable era una risa descontrolada, mientras que otras especies botánicas, que no provocaban hilaridad, motivaban visiones tales como escenas bélicas y apariciones demoníacas³.

El monje franciscano español Bernardino de Sahagún (1529), relató con enorme realismo las experiencias vividas por los indios al ingerir hongos sagrados. Sus comentarios se refieren a lo que muchos otros investigadores describieron: la esencial naturaleza pasiva de la experiencia, la evidencia meditativa del placer y el horror de la vida, además del alto grado de imaginación, diciendo "la primera cosa que ellos comieron, luego de recogerlos, fueron hongos pequeños de color negro a los que llamaron "*nanacatl*" (teonanacatl). Estos son hongos tóxicos que provocan visiones y acrecientan la sensualidad. Los indios ingerían los hongos al amanecer y tomaban el chocolate antes que el sol naciera. Comían con miel estos pequeños hongos y cuando comenzaban

a excitarse por su acción, algunos empezaban a bailar, otros a sollozar o también a cantar, ya que estaban intoxicados. Los que cantaban se quedaban meditativos, sentados en sus lugares. Algunos se vieron morir a sí mismos, otros se observaban comidos por una vívora o por una bestia o bien suponían que eran ricos y poseían muchos esclavos, que habían cometido adulterio y por esa razón veían sus cabezas cortadas, que habían sido culpables de un robo y debían ser matados y un sinfín de alucinaciones extrañas. Cuando las intoxicaciones pasaban, los indios comentaban entre ellos sus visiones⁴.

El fraile español Toribio de Benavente describió un acontecimiento más vívido y enérgico, en el que decía "los hongos de estas tierras eran comidos crudos, por eso eran tan amargos. Los indios bebían enseguida que los ingerían, o les agregaban miel, y al poco tiempo tenían cientos de visiones, especialmente vívoras. Al perder completamente los sentidos, advertían que sus piernas y cuerpos estaban llenos de gusanos que los comían vivos y con esa sensación regresaban a sus casas, deseando que alguien los matara"⁵.

A pesar de este aspecto desagradable de la experiencia, de más de cuatrocientos años de esfuerzos de la Iglesia Católica y de la influencia conquistadora para suprimir la cultura "teonanacatl", el uso de los hongos sagrados por algunos grupos aborígenes ha continuado hasta nuestros días. Según etnobotánicos y micólogos⁶, quizás unas veinticinco especies son aún usadas entre los indios de Méjico y América Central. Los hongos son venerados, consagrados y usados en ritos mágico-religiosos.

Ceremonias indígenas. Aunque los indios centroamericanos habían usado

hongos alucinógenos durante cientos de años, sus prácticas fueron mantenidas en secreto por los colonizadores españoles. Hasta descubrirse su verdadera identidad, la iniciación en el consumo de alucinógenos se debe más al "mescal" que a los hongos sagrados.

En 1930, mientras estudiaba la cultura mazateca, el antropólogo Robert Weitlanen se enteró que los indios usaban ciertos hongos para ritos religiosos y curativos. Estas noticias fueron llevadas a Richard Schultes, que viajaba por la zona colectando material para su tesis, quien juntó algunas muestras de hongos y las depositó en el herbario de la Universidad de Harvard, escribiendo un artículo sobre la identificación del legendario "teonanacatl". Esta publicación quedó en el olvido y así permaneció hasta que R. G. Wasson desarrolló más tarde su brillante tesis sobre la identificación del "soma" como *Amanita muscaria*; el mismo día que presentó su trabajo recibió un cuadro de un ícono que representaba un pequeño hongo. Así, por un sinfín de coincidencias, lo que había sido descubierto por Schultes en 1936 resultó conocido para el mundo veintiún años después, en la revista donde Wasson describía y contaba su experiencia con la "carne de los dioses".

Wasson se conectó con Weitlanen y el etnobotánico Blas P. Reko y en 1953 los invitó a una recorrida por campos mejicanos; fueron a Hautla de Jiménez, una ciudad situada más al norte del estado mejicano de Oaxaca, lugar donde Schultes había colectado sus especies y observado el rito divino. Los investigadores advirtieron que el líder de la ceremonia era el único que tomaba los hongos causantes de provocar en él ese poder que le permitía contestar las preguntas formuladas por los suplicantes.



Figura de piedra en forma de hongo perteneciente a culturas aborígenes centroamericanas (300 a.C. y 200 d.C.)

Wasson quiso participar de esa ceremonia que consistía en un ritual cantado, en la cual todos reunidos tomaban parte de la ingestión de los hongos. El curandero se convertía en el vehículo por el cual el espíritu hablaba y respondía preguntas de importancia a algunos de los presentes. Fue en su tercera expedición cuando Wasson pudo romper la barrera de los indios e introducirse en el rito del curanderismo. Así relató el autor su experiencia, en una entrevista mantenida con Jonathan Ott y Steven Pollock: "En Huatla nosotros nos hicimos amigos de un oficial llamado Cayetano García y le pedimos si nos podía ayudar. Lo introdujimos en la conversación hablando de cómo se hacía el cultivo del maíz y del bajo precio del café. Cuando en un momento de la charla yo me acerqué a él y le pregunté: "¿puede hacerme una confidencia e informarme sobre el secreto del "nti-shito" (nombre indígena que le daban a todos los hongos alucinógenos)?", él se sorprendió al comprobar que yo sabía el nombre de los hongos en mazateca y

me respondió "nada puede ser más fácil", recomendándome que lo viera a la hora de la siesta. Le avisé a Richardson, quién me acompañaría para obtener fotografías de la ceremonia. Cuando llegamos a la casa de Cayetano, éste le pidió a su hermano que nos llevara hasta un barranco cercano a su casa. Allí había hongos que a primera vista no nos resultaban familiares. Los juntamos y pusimos dentro de una caja de cartón. Cayetano nos llevó a una casa habitada por la curandera María Sabina y nos dijo "vayan, visítenla y pregúntenle si esta noche hará una ceremonia para ustedes". La encontramos en la casa de su hija María Apolonia. Las dos mujeres quedaron encantadas cuando vieron los hongos. Yo enseguida le pregunté "¿hará el ritual esta noche?" María Sabina me miró y contestó "estén en la casa de Cayetano, después que oscurezca". Llegamos a lo de García y a las 23 horas la hija de la curandera nos trajo chocolate, que me hizo recordar lo que un fraile del siglo XVI había escrito al respecto. La ceremonia seguía lentamente; primero María Sabina puso incienso a los hongos y con una resina llamada "copal" se encendieron las velas de la sala. Luego la curandera separó los hongos, formando 13 pares y nos ofreció seis pares a cada uno de nosotros. Comimos todos los hongos, masticándolos enteramente. Cuando la mujer comenzó a sentir los efectos sobre su persona, invirtió una flor que estaba sobre el altar y con ella apagó la llama de las velas. Arriba de la puerta había una abertura a través del cual entraba la luz de la luna. Estuvimos a oscuras por un tiempo. Luego oí un zumbido que terminó en sílabas sueltas que decían "si-si-so-so-so" y después se formaron palabras. Lo que dijo María no lo entendimos, porque no hablábamos su lengua.

Ella comenzó a cantar gradualmente y esto siguió durante toda la noche”.

“Al lado de la habitación había un baño donde podíamos acudir por nuestras necesidades, si sentíamos deseos de vomitar. Aquella noche, Richardson vomitó tres veces y yo dos. Pero esto fue un episodio trivial. La casa estaba cerrada y en la puerta fueron puestas trancas; nos habían dicho que ninguno se podría ir, hasta que el gallo cantara. Esperamos, pero no pasaba nada. Luego de un tiempo, después que los dos vomitamos, Richardson me dijo en el oído: “Gordon, yo estoy viendo cosas”. Está bien, le contesté, yo también. A partir de ese momento empezamos a tener visiones. Eran en colores caleidoscópicos. En mi caso tomaban formas angulares y podían ir más rápido o más lento, según yo quisiera. Tuve sensaciones encantadoras, supongo que eran de euforia y de paz. Los efectos duraron cuatro horas, quedando tendidos en el suelo, dormidos. Nos despertamos dos horas más tarde, entre las 5.30 y 6 horas, sin ningún síntoma de fatiga o cansancio por la experiencia sufrida”.

En otro artículo, Wasson relata los efectos alucinógenos de los hongos y la impresión causada por su prueba, diciendo: “Los hongos sagrados de Méjico lo atrapan a uno con un poder irresistible. Lo llevan a una esquizofrenia en donde el cuerpo yace tan pesado como un metal, mientras el alma vuela hacia el fin del mundo y hasta otros planos de la existencia. Los hongos ejercen efectos diferentes en distintas personas. Algunos sienten solamente la experiencia de una euforia divina, manifestándose con una risa descontrolada. En mi caso tuve alucinaciones: visiones de palacios, jardines y montañas, con la rapidez de los pensamientos que la persona desee. Uno se en-

cuentra allí, con un ojo incorpóreo, suspendido en el espacio, viendo y no mirando, invisible, sin cuerpo. He enfatizado sobre las alucinaciones visuales, pero todos los sentidos son igualmente afectados y los órganos humanos, igual que uno, son llevados a un plano de intensa experiencia. Un sorbo de agua, una pitada de cigarrillo, lo transforman a uno dejándolo sin respiración, con deseos y encantamiento. Las emociones y el intelecto son afectados similarmente”.

Según Wasson, los indígenas no usaban estos hongos por placer, aunque Singer no está de acuerdo con esto, por lo menos entre los indios mazatecas, que los ingerían por sus efectos alucinantes y eufóricos.

En algunas comunidades indígenas son consumidos privadamente, pero en otras un curandero es llamado para officiar la ceremonia.

Uso contemporáneo. En la actualidad el conocimiento popular, sobre todo en EE.UU.; se debe especialmente al libro “Isla” de Aldous Huxley, a artículos periodísticos de R. G. Wasson (1976) y a “El rito divino de los hongos”, de R. Graves. Muchos han tenido conocimiento de los hongos sagrados a través de los libros más difundidos de Carlos Castañeda⁷, en los que el autor se presenta como narrador, acólito de las enseñanzas de un hechicero de los indios “yaqui” o “yalsi” a quien llama “Don Juan”. Castañeda describe el uso de estos hongos, a los que identifica como “posible *Psilocybe mexicana*”, como un “aliado” capaz de transportar a un hombre más allá de los límites de sí mismo. Los hongos primeramente eran desecados, más tarde (pasado un año) se mezclaban con hierbas secas y luego eran fumados por los indios, aunque Castañeda dice: “yo he llamado a esta forma

ingestión-inhalación, porque era una combinación de ambos procesos. Los hongos eran suaves porque se los desecaba y transformaba en un polvo muy bueno, difícil de quemar. Los otros ingredientes se trituraban antes de ser desecados y eran incinerados en el hornillo de la pipa, mientras que los hongos pulverizados, no tan fáciles de quemar, eran llevados a la boca e ingeridos. Lógicamente que la proporción de los otros ingredientes quemados e inhalados era menor que la cantidad de hongos desecados e ingeridos⁸”.

Según la describe Castañeda, la experiencia era intensa y también placentera. En una ocasión, el autor tuvo la sensación de ser transportado más allá de sus límites. “Don Juan” le había dicho que asumiera una forma alternada: convertirse en cuervo. Bajo la influencia del humo y el poder de sugestión, creyó que había hechado alas y comenzó a volar; cuando despertó se encontró yaciendo boca arriba en un arroyo, sumergido hasta el barbijo.

Castañeda ha basado su trabajo en consejos dirigidos a los hombres que elegían los hongos equivocadamente y al fumarlos caían muertos. Así y todo otros fumaban mezclas que según “Don Juan” fueron preparadas en proporciones correctas e igualmente morían porque no tenían a nadie que los guiara y dijera cómo debían fumarlas. Por supuesto, “Don Juan” prohibía al narrador que revelara el secreto de cómo se hacía la mezcla para fumar.

A todo esto, los hongos no habían sido aún sometidos a una adecuada identificación. Wasson dice que no eran pulverizados y que no hay evidencia etnobotánica de su uso como fumitorio por ninguna tribu indígena.

En marcado contraste con las cró-

nicas escritas por conquistadores españoles, muchos autores contemporáneos han participado de ceremonias donde se consumían hongos mejicanos, o han experimentado con ejemplares de sus propios cultivos y sus descripciones están llenas de elogios. Wasson, luego de haber participado de su primera ceremonia, dice “nosotros los masticamos y tragamos; eran ácidos, muy ácidos, tuvimos visiones y emergimos pasmados de la experiencia”⁹. Timothy Leary describe así su caso: “tres años atrás, en 1960, en una soleada tarde y estando en una villa de Cuernavaca, comí siete de estos hongos llamados sacros, puestos en mis manos por un científico de la Universidad de Méjico. Luego de haber pasado aproximadamente cinco horas fui transportado a través de una experiencia que puede ser descripta bajo la forma de muchas metáforas extravagantes, pero que va más allá que eso: fue la experiencia religiosa más profunda de mi vida”¹⁰.

No todas las pruebas han sido placenteras; algunas, como la de Andrew Weil, fue relatada así: “en 1964, cuando estaba en el último año de la escuela secundaria, tomé una gran dosis (40 mg) de psilocibina. En aquella época yo no conocía a los alucinógenos lo suficientemente bien como para saber qué dosis podía ingerir. Tomé la droga en mi dormitorio del colegio y veinte minutos más tarde comencé a experimentar impresionantes alucinaciones visuales que se iban convirtiendo en más y más caleidoscópicas. En una hora de experiencia, la realidad se había fragmentado completamente. Yo era un buen estudiante de Harvard, pero no fui capaz de deleitarme a mí mismo desde mi intelecto. El día se fue convirtiendo en más y más feo. La esencia de esta fealdad

estaba simbolizada en hechos desagradables. Llegaban recuerdos de mi niñez y me veía sentado en los sillones de peluquería, transformado a través de los espejos que se enfrentaban uno con otro. Con esa dosis de psilocibina no encontraba la forma de orientarme hacia la realidad, en la que pudiera comunicarme con los demás. Mi intelecto estaba tan afectado que cada vez que producía un pensamiento, pensaba automáticamente acerca del pensamiento y así sucesivamente en un imaginario túnel de espejos. Cuanto más quería usar mi intelecto para salir de allí, mayor era mi confusión. Pude liberarme de esto después de varias horas y solamente me quedó un fuerte dolor de cabeza”¹¹.

Desde 1970 han aparecido muchos libros y artículos escritos por aficionados, quienes invitan a conocer, identificar y encontrar a estos hongos, además de cultivar las especies más comunes. Una publicación clandestina de un periódico norteamericano ofrece a sus lectores, en las páginas centrales, ilustraciones de los hongos mágicos, dando indicaciones para su cultivo. Describe cuatro especies americanas de hongos alucinógenos, iniciando así el artículo: “¿Por qué no unirse a la psicodélica recolección de hongos, que está invadiendo la nación entera?”. Todo lo que uno necesita hacer, así lo aseguran algunas publicaciones, es encontrar al hongo creciendo sobre estiércol y que sus tallos manchen de azul al arrancarlos. “Envíe una carta preguntando por aquellos que contienen psilocibina y hágase su propio equipo. No permita a los demás la oportunidad de cultivar sus propios hongos sin el esfuerzo y las frustraciones que ofrece la recolección, o la ansiedad que proporciona encontrar un hongo que no es el verdadero”¹².

Estos hongos pueden ser adquiridos en las costas del oeste norteamericano, pero muchas personas prefieren buscarlos abriendo nuevos caminos en la obtención de los “hongos mágicos”.

Psilocybe stuntzi apareció recientemente sobre la corteza de plantas usadas en la parquización de la Universidad de Washington, mientras que el uso de distintas especies con fines alucinógenos ha sido informado en Washington, Idaho, Oregon, California y Columbia Británica.

Existe una corriente estable de americanos llamados “long hair gringos” (extranjeros de pelo largo), que frecuentemente se dirigen a Méjico en procura de hongos alucinógenos. La búsqueda la realizan en campos de las afueras de la capital y así relatan un hallazgo: “yo corté el hongo por la mitad y busqué la tinta violeta, que era la que me decía si la especie estaba madura y con jugo psicoactivo; como un jugo azul fluía, supe que el hongo era el verdadero. Lo mordí crudo y experimenté sensaciones llenas de color”.

Ciertas especies también contienen componentes tóxicos, por lo que pueden ocasionar serios inconvenientes.

En algunos estados norteamericanos las sustancias alucinógenas están prohibidas y muchas personas han sido arrestadas por el uso de estos hongos, su tenencia y entrada ilegal al país. Además, para aquéllos que lo comen intencionalmente, existe el peligro de sufrir vómitos, con sensación de abatimiento y parálisis en forma temporaria. Todos estos síntomas son severos en su momento, pero pasan a las pocas horas y al día siguiente sólo quedan recuerdos ingratos.

En forma diferente a las especies del género *Amanita*, que llaman la

atención por sus vistosos colores y su ornamentación, estos hongos son bastante pequeños y no atraen para su consumo alimenticio, sino a los recolectores que buscan sustancias alucinógenas, principalmente en base a dos de sus características: que se desarrollan sobre estiércol y manchan de azul al arrancarlos.

Si por ejemplo el recolector encuentra especies del género *Coprinus*, presentes en el mismo habitat, no obtendrá ningún efecto psicoactivo. Si en cambio recolecta ciertos ejemplares de *Panaeolus* o *Stropharia*, que también crecen sobre estiércol o cerca de éste, podrá intoxicarse severamente. En 1975 dos hermanos recogieron hongos supuestamente alimenticios con los que prepararon una sopa; uno de ellos tomó más de la mitad de una taza y el otro sólo una pequeña cantidad. Al cabo de una hora los dos comenzaron a sentir fuerte dolor de cabeza y de huesos, mareos y serias dificultades para caminar vómitos, calambres y diarrea. Ambos experimentaron visiones y el que ingirió mayor cantidad tuvo la sensación que los hongos brotaban de su cuerpo. Deliraban y hubo que hospitalizarlos. Cuando el médico los revisó parecían estar gravemente enfermos, pero al otro día se recuperaron de aquella experiencia y sólo les había quedado una sensación de dolor. Algunos de los hongos fueron identificados como *Stropharia coronilla* especie que no se conocía contuviera psilocibina, pero sí otros principios tóxicos. Aunque generalmente crece sobre césped y no presenta el característico tinte azul o azul violáceo, se asemeja a algunas especies de *Psilocybe*¹³.

Si los micólogos especialistas tienen dificultad en su reconocimiento, los recolectores poco informados

habitualmente cometen serios errores. Algunas equivocaciones pueden ser inofensivas, pero no deja de ser una desilusión para aquél que quiere pasar por una experiencia psicodélica.

DESCRIPCION DE LAS ESPECIES, HABITAT y ORIGEN BOTANICO

En la actualidad disponemos de una detallada descripción de aproximadamente cincuenta mil especies diferentes de hongos, incorporándose anualmente unas mil, se estima que por lo menos ciento cincuenta de ellas son tóxicas y cerca de la mitad manifiesta propiedades psicoactivas.

Las especies que contienen psilocina y psilocibina pueden ser agrupados en ocho géneros: *Psilocybe*, *Stropharia*, *Panaeolus*, *Lycoperdon*, *Clitocybe*, *Conocybe*, *Gymnopilus* y *Amanita*, aunque en los dos últimos la presencia de estos alucinógenos es discutida.

En una próxima publicación nos referiremos a ellas más detalladamente en lo que respecta a sus caracteres morfológicos, "status" taxonómico y distribución geográfica.

COMPOSICION QUIMICA

El material necesario para los estudios químicos provino de cultivos obtenidas en el laboratorio¹⁴.

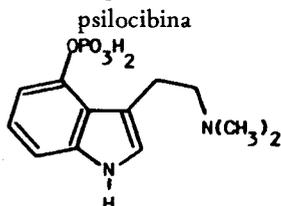
La puesta a punto del método de cultivo se realizó con *Psilocybe mexicana*, desarrollado en medios nutritivos con gelosa, obteniéndose esclerocios de peso relativamente elevado en proporción al volumen¹⁵. A partir de este material se aislaron los principios activos, iniciándose así una serie de investigaciones químicas y ensayos farmacodinámicos.

Extracción y aislamiento de principios activos. Los hongos desecados

fueron extraídos con metanol, evaporando el extractivo metanólico, a baja presión, el residuo se redujo a polvo fino y fue tratado sucesivamente con éter de petróleo, cloroformo y alcohol-cloroformo. Por disolución en agua se separan componentes residuales que precipitan con alcohol absoluto.

El residuo seco total de las extracciones fue cromatografiado en columna de celulosa con una mezcla de butanol-agua a saturación. Luego de separar una primera fracción inactiva, de color oscuro, se obtuvieron otras que con el reactivo de Keller dan coloraciones que van desde un tinte azulado hasta el violeta¹⁵. Reunidas estas fracciones, fueron sometidas a una corrida cromatográfica minuciosa sobre soporte de celulosa en polvo, empleando como solvente de desarrollo butanol - agua a saturación, distinguiéndose también dos zonas bien delimitadas: una tenue, que se desplaza rápidamente dando una coloración azul y una segunda zona principal, caracterizada por presentar una coloración violeta.

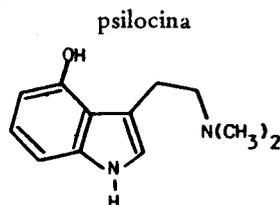
De los cromatogramas se separa un polvo extremadamente soluble, de gran actividad fisiológica, impuro, que aún, contiene halógenos. Esta solución acuosa se purificó agregando carbonato de plata y eliminando luego la plata con sulfuro de hidrógeno concentrado; la solución cristaliza en forma de finas agujas blancas y la sustancia activa fue llamada *psilocibina* por Hofmann y col.¹⁵.



éster fosfórico dihidrogenado del 3-[2-(Dimetilamino)etil] indol-4-ol (O-fosforil-4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina)

El análisis elemental condujo a la fórmula $C_{13}H_{18}O_3N_2P_2$ ¹⁶, que luego se confirmó como $C_{12}H_{17}O_2N_2P$. Por espectroscopía UV e IR posteriormente se estableció su estructura.

La sustancia que da coloración azul con R. de Keller fue denominada *psilocina*.



3-[2-(Dimetilamino)etil]indol-4-ol-(4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina)

La cantidad de psilocibina varía de 0,01 a 0,6 %, mientras que la de psilocina es sensiblemente menor (0,05%)

El doble problema de establecer la estructura y obtener la síntesis de esta sustancia fue resuelto en 1958 por Hofmann *et al.*¹⁶ y un año después por Hofmann y Troxler¹⁷.

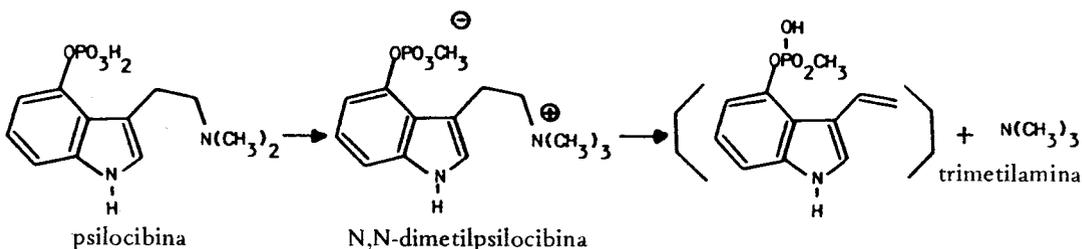
La hidrólisis de psilocibina se consigue saturando con anhídrido carbónico una solución acuosa de psilocibina (para eliminar el oxígeno del aire y calentándola a 150 °C durante una hora en tubo cerrado, obteniéndose así una molécula de 4-hidroxi-dimetiltriptamina y una molécula de ácido fosfórico.

El paso de psilocibina a psilocina no solo es un hecho experimental de laboratorio, sino que también se desfosforila en tejidos de mamíferos por acción de la fosfatasa alcalina¹⁸.

Alcalinizando con bicarbonato de sodio la solución hidrolizada y extra-yéndola con una mezcla de cloroformo e isopropanol, la psilocibina cristaliza de acetona diluida. Por espectroscopía U. V. se confirma que es el derivado indólico sustituido en posición 4. Luego

de la extracción de la 4-hidroxi-dimetil-triptamina, la fase acuosa contiene ácido fosfórico; el que precipita bajo la forma de sal amónica magnésica.

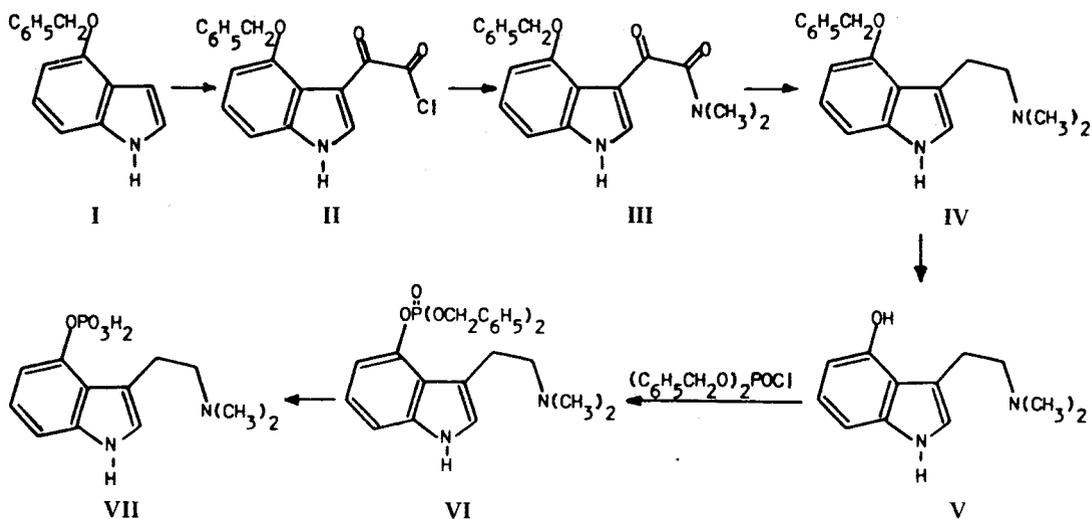
Tratando la psilocibina en solución metanólica con diazometano, dos grupos metílicos se introducen en la molécula formando dimetilpsilocibina,



La fórmula estructural de la psilocibina, ha sido probada por síntesis total, realizada por Hofmann *et. al*¹⁷ según el esquema siguiente: partiendo del 4-benciloxiindol (I), que es acetilado con cloruro de oxalilo dando el alfa-cetoalcloruro (II), se convierte luego en la correspondiente N,N-dimetilamida (III) con el agregado de dimetilamina; reduciendo a continuación con

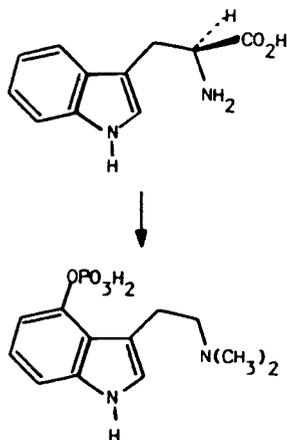
tetrahidruro de aluminio y litio da primero *O*-benziltriptamina (IV) y por hidrogenólisis psilocina (V).

La conversión de psilocina en psilocibina se logra por medio del dibencil fosfoclorhidrato, que esterifica al hidroxilo fenólico (VI). La posterior hidrogenólisis (escisión reductora) de los grupos reductores nos conduce a psilocibina (VII)¹⁸.



Síntesis de la psilocibina

El estudio de la biogénesis de psilocibina tiene por fundamento comparaciones estructurales de la larga serie de bases indólicas, interpretadas, con gran detalle en términos de hipótesis biogénica; el trabajo experimental es bastante menos exitoso¹⁹. Como todos los alcaloides indólicos simples, estas sustancias derivan del aminoácido aromático triptofano, siendo su precursor el ácido antranílico²⁰. La hidroxilación ha sido comprobada en *Psilocibe semperiva*; aislando los compuestos intermedios, se verificó que la decarboxilación es previa a la formación del 4-hidroxi-fosfoderivado (psilocibina)²¹.



Acción Farmacológica. En 1955 el famoso micólogo francés Roger Heim se unió a Wasson en un fructífero viaje a Méjico, y a partir de ese momento se inició el verdadero conocimiento científico de la acción de estos hongos, alucinógenos⁶.

Como hemos visto, cada tribu tenía su propio hongo "divino" preferido, existiendo numerosos relatos que describen acciones diversas de acuerdo al origen, administración, dosis o tipo de preparado; Heim permitió fundamentar su farmacodinamia, al identificar más de

una docena de especies, conseguir su cultivo e impulsar el aislamiento de los principios activos, estableciendo luego la estructura y síntesis de psilocibina y psilocina.

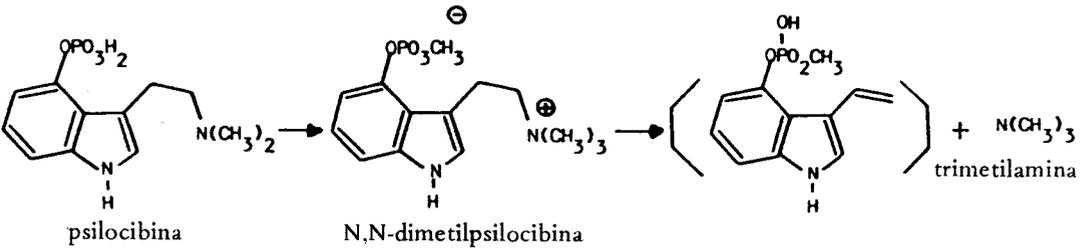
Como todos los fármacos derivados del indol estas sustancias han despertado interés porque se sospechó la posibilidad de que algunas de ellas se formen en el organismo y que en ciertas psicosis, especialmente en la esquizofrenia, se produzcan elevados niveles sanguíneos que ocasionen algunos de sus síntomas. Por este motivo las investigaciones concernientes a psilocina, y psilocibina han estado animadas de un espíritu de controversia, que más bien ha dificultado antes que favorecido, su estudio.

La dosis usual de psilocibina en humanos es de 10 mg, con límites que van de 5 a 20 mg. En el organismo se transforma rápidamente en psilocina, de allí que la dosis de esta última sea prácticamente igual o ligeramente menor: por vía intramuscular poco empleada las dosis son de alrededor de 60 μ g por kg de peso corporal 22-25.

Las acciones psíquicas se manifiestan después de un período latente de 20 a 30 minutos por vía bucal y de 10 a 15 minutos por vía intramuscular. Se inician con una fase de excitación psíquica que antecede o coincide con manifestaciones autonómicas (taquicardia, midriasis, salivación). La evidencia preliminar es una distorsión de las sensaciones, en la que los colores se ven más brillantes, los objetos muy próximos y grandes, el sujeto se puede sentir pequeño o a veces se invierten esas imágenes, teniendo el individuo la impresión de agigantarse y los objetos de empequeñecerse. Las alucinaciones son sobre todo visuales y menos frecuentemente auditivas.

de la extracción de la 4-hidroxi-dimetil-triptamina, la fase acuosa contiene ácido fosfórico; el que precipita bajo la forma de sal amónica magnésica.

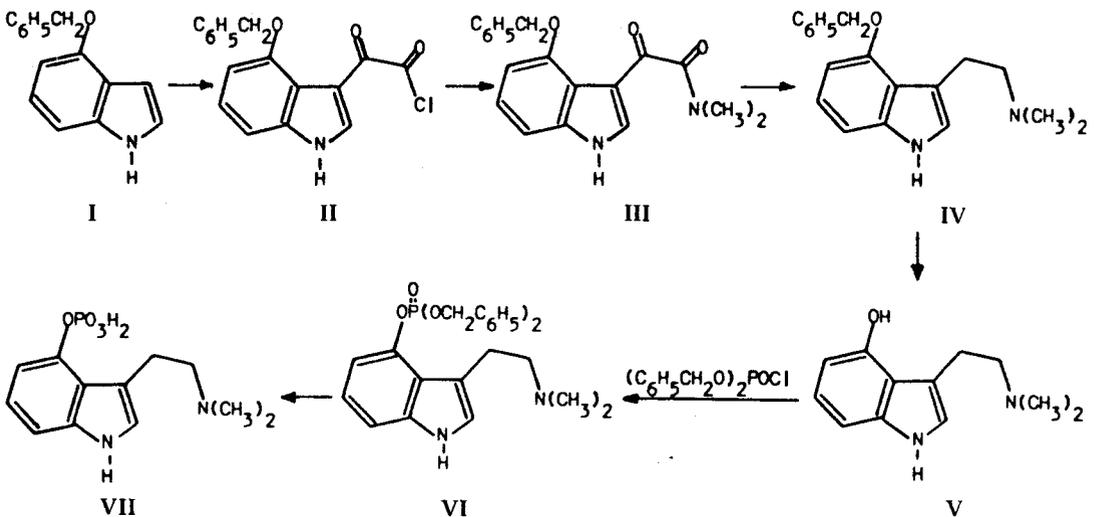
Tratando la psilocibina en solución metanólica con diazometano, dos grupos metílicos se introducen en la molécula formando dimetilpsilocibina,



La fórmula estructural de la psilocibina, ha sido probada por síntesis total, realizada por Hofmann *et. al*¹⁷ según el esquema siguiente: partiendo del 4-benciloxiindol (I), que es acetilado con cloruro de oxalilo dando el alfa-cetoalcloruro (II), se convierte luego en la correspondiente N,N-dimetilamida (III) con el agregado de dimetilamina; reduciendo a continuación con

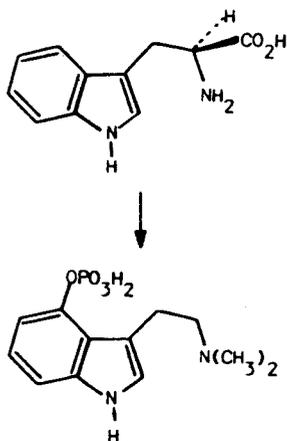
tetrahidruro de aluminio y litio da primero *O*-benziltriptamina (IV) y por hidrogenólisis psilocina (V).

La conversión de psilocina en psilocibina se logra por medio del dibencil fosfoclorhidrato, que esterifica al hidroxilo fenólico (VI). La posterior hidrogenólisis (escisión reductora) de los grupos reductores nos conduce a psilocibina (VII)¹⁸.



Síntesis de la psilocibina

El estudio de la biogénesis de psilocibina tiene por fundamento comparaciones estructurales de la larga serie de bases indólicas, interpretadas, con gran detalle en términos de hipótesis biogénica; el trabajo experimental es bastante menos exitoso¹⁹. Como todos los alcaloides indólicos simples, estas sustancias derivan del aminoácido aromático triptofano, siendo su precursor el ácido antranílico²⁰. La hidroxilación ha sido comprobada en *Psilocibe semperiva*; aislando los compuestos intermedios, se verificó que la decarboxilación es previa a la formación del 4-hidroxi-fosfoderivado (psilocibina)²¹.



Acción Farmacológica. En 1955 el famoso micólogo francés Roger Heim se unió a Wasson en un fructífero viaje a Méjico, y a partir de ese momento se inició el verdadero conocimiento científico de la acción de estos hongos, alucinógenos⁶.

Como hemos visto, cada tribu tenía su propio hongo "divino" preferido, existiendo numerosos relatos que describen acciones diversas de acuerdo al origen, administración, dosis o tipo de preparado; Heim permitió fundamentar su farmacodinamia, al identificar más de

una docena de especies, conseguir su cultivo e impulsar el aislamiento de los principios activos, estableciendo luego la estructura y síntesis de psilocibina y psilocina.

Como todos los fármacos derivados del indol estas sustancias han despertado interés porque se sospechó la posibilidad de que algunas de ellas se formen en el organismo y que en ciertas psicosis, especialmente en la esquizofrenia, se produzcan elevados niveles sanguíneos que ocasionen algunos de sus síntomas. Por este motivo las investigaciones concernientes a psilocina, y psilocibina han estado animadas de un espíritu de controversia, que más bien ha dificultado antes que favorecido, su estudio.

La dosis usual de psilocibina en humanos es de 10 mg, con límites que van de 5 a 20 mg. En el organismo se transforma rápidamente en psilocina, de allí que la dosis de esta última sea prácticamente igual o ligeramente menor: por vía intramuscular poco empleada las dosis son de alrededor de 60 µg por kg de peso corporal 22-25.

Las acciones psíquicas se manifiestan después de un período latente de 20 a 30 minutos por vía bucal y de 10 a 15 minutos por vía intramuscular. Se inician con una fase de excitación psíquica que antecede o coincide con manifestaciones autonómicas (taquicardia, midriasis, salivación). La evidencia preliminar es una distorsión de las sensaciones, en la que los colores se ven más brillantes, los objetos muy próximos y grandes, el sujeto se puede sentir pequeño o a veces se invierten esas imágenes, teniendo el individuo la impresión de agigantarse y los objetos de empequeñecerse. Las alucinaciones son sobre todo visuales y menos frecuentemente auditivas.

La experiencia tiene un carácter emocional extraño, con sensación de euforia, aunque en su fase final, al desaparecer las alucinaciones, puede producirse un estado de ansiedad y aún de angustia²⁶.

A continuación de las alucinaciones, corresponde al fenómeno de la despersonalización: el sujeto está consciente, pero tiene la sensación de no sentirse él mismo, de estar desprendido de su cuerpo y de haber perdido contacto con el ambiente, pudiendo observarse casos de desdoblamiento de la personalidad. Se trata de un estado semejante a la esquizofrenia, lo que justifica el empleo de estas drogas en farmacología experimental (drogas psicomiméticas).

En perros y gatos la psilocibina ocasiona excitación y agresividad, existiendo indicios de que los animales experimentan alucinaciones, pues actúan como si estuvieran amenazadas por algo, ya que los gatos arañan el aire frente a ellos. Tiene efectos motores en los animales de experimentación; en dosis elevadas produce excitación psicomotora que se revela por saltos y carreras, temblores, ataxia y la característica "marcha hacia atrás", sobre todo en el ratón.

En el hombre, con las dosis utilizadas, no se observan por lo general fenómenos motores importantes, salvo ataxia, hiperreflexia y ocasionales temblores.

Afecta el sistema nervioso autónomo provocando midriasis, taquicardia, elevación de la presión arterial, hiperglucemia, piloerección e hipertemia; es notable la elevación de temperatura en el conejo.

Los efectos simpaticomiméticos periféricos, observados en órganos aislados, incluyen la contracción del útero de coneja, vasoconstricción y rela-

jación intestinal, también son contraídos los vasos placentarios.

Si se relacionan las dosis con drogas de efectos análogos, debemos decir que LSD-25 es la droga alucinógena más potente, posee una actividad 5.000 veces mayor que la mescalina, mientras que la psilocibina es 50 veces más potente que ésta última²³. El máximo efecto se logra entre 1 y 2 horas después de su administración y su duración es de 3 a 4 horas.

Si se administra psilocibina en forma repetida, cada 24 hs. se desarrolla rápidamente tolerancia que requiere el aumento de la dosis para producir el efecto correspondiente; dicha tolerancia desaparece con rapidez al suprimir la droga, aún al cabo de tres días. Existe tolerancia cruzada con otros alcaloides indólicos.

La psilocibina se absorbe perfectamente cuando se administra por vía bucal y parenteral. En el organismo la psilocibina se transforma rápidamente en psilocina, esta hidrólisis es sumamente rápida de manera que la psilocibina desaparece pronto del organismo. La psilocina es sustrato de una oxidasa que se encuentra en mayor proporción en riñón, corazón y cerebro y en menor cantidad en hígado, lo que ha sido comprobado con moléculas marcadas con C₁₄. Esta oxidasa la transforma en un derivado oxiquinoloide. En parte es demetilada y la amina resultante es desaminada por la monoaminoxidasa y sigue posteriormente hasta 4-hidroxiindolacético. Cerca del 25 % se elimina inalterada y el resto en forma de metabolitos.^{27, 28}. Todos los metabolitos, así como la droga administrada, se excretan por orina.

Los trastornos mentales y autónomos provocados por la psilocibina

y la psilocina, deben considerarse como fenómenos tóxicos. No son amenazantes de por sí, pero el peligro reside en actos de los que el individuo no es conciente, como saltar por una ventana por creer que el cuerpo no pesa o herirse por creerse invulnerable; también pueden observarse tendencias suicidas. Produce farmacodependencia que debe considerarse co-

mo adicción, pues presenta los rasgos de necesidad de recibir la droga (compulsión), aumentar la dosis (tolerancia) y dependencia psíquica. La droga no produce dependencia física ni síndrome de abstinencia por supresión, pero los trastornos mentales que ocasiona representan efectos nocivos para el individuo y la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lampe, Kenneth F. (1979) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19: 85-104
2. Guzman, G. y Col. (1976) *Mycología* 68: 1267-72
3. Hernandez, F. (1651) "*Nova Plantarum, Animalium et Mineralium Mexicanorum Historia*" B. Deuersini et Z. Masotti, Roma
4. Ramsbottom, J. (1960) "*Mushrooms and Toadstools*", Collins, London
5. Wasson, R. G. y V. P. Wasson (1957) "*Mushrooms, Russia and History*" 2 Vols Patheon Books, New York
6. Heim, R. y R. G. Wasson (1958) "*Les Champignons hallucinogènes du Mexique*". Editions du Mus. Nat. d'Hist. Nat., Paris
7. Castañeda, C. (1968) "*The teachings of Don Juan: a Yaqui Way of Knowledge*", Ballantine Books, New York
8. Heim, R. (1967) "*Nouvelles investigations sur les champignons hallucinogènes*", Editions du Mus. Nat. d'Hist. Nat. Paris .
9. Wasson, R. G. (1957) *Life* 42: 100-20
10. Leary, T. (1963) *Psychodelic Rev.* 1: 324-46
11. Weil, A. (1972) "*The Natural Mind*", Houghton Mifflin, Boston
12. Oss, O. T. y O. N. Oeric (1976) "*Psilocybin: Magic Mushroom Grower's Guide*" And/Or Press, Berkeley
13. Lincoff, G. y D. H. Mitchel (1977) "*Toxic and Hallucinogenic Mushroom Poisoning*" Van Nostrand Reinhold Company New York págs. 106-14
14. Heim, R. y R. Cailleaux (1956) (1958) - de (1963) - "*Les Champignons Toxiques*" (Heim Roger) Editions N. Boubée y Cia. Paris, pág. 235
15. Heim, R., H. Brack, H. Kobel, A. Hofmann, y R. Cailleux (1958) de "*Les Champignons Toxiques*" (Heim Roger) Editions N. Boubée y Cía. Paris, pág. 236
16. Hofmann, A. R. Heim, A. Brack, y H. Kobel (1958) *Experientia* 14: 107
17. Hofmann, A. y F. Troxler (1959) *Experientia* 15: 101
18. Dalton, D. R. (1979) "*The Alkaloids*" The Fundamental Chemistry Marcel Dekker, Inc. New York, págs. 477-9
19. O'Donovan, D. y E. Leete (1963) *J. Amer. Chem. Soc.* 85: 461
20. Gross, D., A. Nemechova, y R. H. Schütte (1967) *Z. Pflanzenphysiol.* 57: 60
21. Gross, D., A. Nemechova, y R. H. Schütte (1974) *Biochem. Physiol. Pflanz.* 166. 281
22. Hollister, L. E. (1961) *Arch. Int. Pharmacodyn.* 130: 42

23. Wolbach, A. B., E. J. Miner y H. Isbell (1962) *Psychopharmacologia*. 3: 219
24. Goodman Gilman, A., L. S. Goddman y A. Gilman (1980) "*The Pharmacological Basis of Therapeutics*" MacMillan Publishing New York págs. 564-6
25. Horita, A. y L. J. Weber (1961) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 106: 32
26. Horita, A. (1963) *J. Neuropsychiat*, 4: 270
27. Hopf, A., y H. Eckert (1969) *Psychopharmacología* 16: 201
28. Kalberer, F., W. Kreis y J. Rutschmann (1962) *Biochem. Pharmacol.* 11: 261