

Principios Activos Naturales con Acción Alucinógena. VII. Derivados del Acido Lisérgico. Su presencia en *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne (Clavicipetáceas)

GRACIELA M. BONGIORNO de PFIRTER y ELOY L. MANDRILE

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

RESUMEN. Se presenta una reseña histórica del "ergot", centrada especialmente en los acontecimientos ocurridos durante la Edad Media. A continuación se efectúa una detallada descripción del ciclo evolutivo del *Claviceps*, antes de entrar a considerar los aspectos químicos y bioquímicos de sus alcaloides y sustancias relacionadas, para finalizar con el análisis de su acción sobre el sistema nervioso.

SUMMARY. "Natural Active Principles with Hallucinogenic Effects. VII. Lysergic Acid Derivatives. Their Presence in *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne (Clavicipetaceae)". The history of "ergot", mainly during the Middle Age, is followed by a detailed description of the biologic cycle of *Claviceps* and chemical and biochemical aspects of its alkaloids and related substances, including pharmacological action onto the nervous system.

Si bien la última nómina oficial de drogas psicotrópicas (Lista I)* incluye a la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-LSD₂₅), que es producto de hemisíntesis, hemos considerado conveniente referirnos al "cornezuelo de centeno" por contener una amplia variedad de alcaloides derivados del ácido lisérgico (LS), inactivo por sí mismo, pero cuyas amidas (dietilamida, butanolamida) son poderosísimos psicotomiméticos a muy pequeñas dosis.

HISTORIA

La historia del cornezuelo no concierne solamente a este hongo sino que cons-

tituye un complejo entrelazamiento de hechos sociales, religiosos, legales, políticos, médicos y económicos.

Según el testimonio del historiador Sigebert de Gembloux "el 1089 fue un año de grandes epidemias, sobre todo en la parte occidental de Lorraine, donde se han visto muchas enfermedades en personas con las entrañas devoradas por el ardor del *fuego sagrado* y los miembros destrozados, ennegrecidos como el carbón que, o bien mueren miserablemente o bien conservan la vida, mientras sus pies o manos gangrenadas se separan del resto del cuerpo; muchos sufren una contracción deformante de sus miembros".

* Lista oficial de drogas de uso prohibido en la elaboración de especialidades farmacéuticas y fórmulas magistrales (Ley Nº 19.303, art. 3º).

PALABRAS CLAVE: Alucinógenos; Alcaloides; Acido lisérgico; *Claviceps purpurea*; Cornezuelo de Centeno.

KEY WORDS: *Hallucinogens; Alkaloids; Lysergic Acid; Claviceps purpurea; Ergot*

Ciertos antiguos escritos evocan ya al *fuego sagrado* (“*ignis sacer*”), pero ninguno anterior a Sigebert había efectuado una descripción tan precisa.

A este tremendo mal Chaumartin¹ (*Le Mal des Ardents et le Feu de Saint-Antoine*, 1946, editado por el autor) ha consagrado una obra muy voluminosa, en la que expresa: “la enfermedad aparece furtivamente como una mancha negra que se extiende, arde insoportablemente, pudre la carne y los músculos y finalmente parte los huesos. Los miembros ennegrecidos, como calcinados, se desprenden del tronco; horribles dolores mortifican a las víctimas...”. Estas víctimas mueren, como ha descripto Guy de Chauliac en 1363 en su *Grande chirurgie*, “por disipación de los miembros con podredumbre y ablandamiento”.

La enfermedad hace terribles estragos durante los siglos X, XI y XII y, frente a tal peligro, no queda otro recurso que remitirse a Dios... o a sus santos. Es precisamente en el año de gracia de 1083 que los restos de San Antonio el Grande son llevados a la iglesia parroquial de la Motte-au-Bois (*).

En el 1090 una espantosa epidemia de *fuego sagrado* se abate sobre la zona. Para conseguir un remedio eficaz que se

oponga a esta horrible miseria y calamidad no se encuentran mejores ni más seguros medios que implorar la ayuda y ponerse bajo la protección del gran San Antonio; como los restos de su santo cuerpo se hallaban en la iglesia de la Motte, una multitud de personas concurren de todos los lugares. Entre otros, llegaron dos gentilhombres: Gaston, señor de la Valloire y su hijo Gérin. La vida de este último estaba amenazada por la enfermedad, prometiendo el padre a San Antonio que si su hijo sanaba consagraría todos sus bienes al alivio de los afectados por el *fuego sagrado*. Gérin recuperó rápidamente su salud y los dos señores cumplieron con la palabra empeñada: uniéndose a otros gentilhombres de los alrededores fundaron la orden de San Antonio, que se consagraría al auxilio de las víctimas del *fuego sagrado*, llamado para ese entonces *fuego de San Antonio*.

El culto al santo se desarrolló muy rápidamente, atribuyéndosele al mismo poderes sobrenaturales en lo referente a la enfermedad, pero a todo esto no se conocían cuáles eran las reales causas que motivaban tantas calamidades.

Uno de los signos del mal era la gangrena de las extremidades, que ocasionaba el desecamiento y rotura de los miembros, observándose ese tipo de mutilaciones a través de toda la Edad Media en Europa occidental.

Según los historiadores, las epidemias de *fuego sagrado* tomaban formas muy diversas. En particular se ha señalado una forma convulsiva acompañada de delirio y agitación mental (una epidemia de este tipo golpeó a Alemania en 1581, causando la muerte de 523 personas en la villa de Lüneburg); esta forma de la enfermedad fue conocida como *fuego sagrado* o *mal de San Andrés*, considerándose a éste como el patrono de las “contraccio-

(*) San Antonio, “estrella del desierto, padre de todos los monjes”, había nacido en Arcadia en el año 251, produciéndose su iniciación religiosa a la edad de 20 años. Tomando al pie de la letra un pasaje del Evangelio (San Mateo) que hace referencia al desprendimiento de los bienes materiales para alcanzar la perfección, dándolos a los pobres, se retira a los desiertos egipcios iniciando una hermitaña existencia. San Antonio no sucumbe a pesar de la diversidad de peligros que la historia dice debe afrontar (leones, lobos y serpientes) y a las tentaciones a que es sometido. Seguido de dos discípulos, Amatus y Macaras, termina su vida en las profundidades del desierto. Las tribulaciones del santo alimentan la pluma de los historiadores, encontrándose librado a la veneración pública. Así es como en 1083 los restos de San Antonio son llevados a Francia, siendo depositados en la iglesia parroquial de la Motte-au-Bois.

nes" (ergotismo convulsivo), mientras que San Antonio tenía el patronazgo de los "desmembrados" (ergotismo gangrenoso).

Saillant², citado por Chaumartin, en 1788 describe detalladamente la forma convulsiva de la enfermedad, aludiendo a la alienación del espíritu; muchos historiadores mencionan los sueños horrosos, la alteración de la inteligencia y la memoria y la perturbaciones sensoriales que a veces acompañan a la enfermedad.

Las causas del *fuego sagrado* no comenzaron a ser entrevistadas hasta fines del siglo XVII. Gradualmente los médicos reconocen el desarrollo de los procesos de la enfermedad. Gradualmente la terminología comienza a ser más precisa. Gradualmente va surgiendo una primitiva terapia. Gradualmente se fueron tomando medidas preventivas y... gradualmente comienza a conocerse la causa determinante de la enfermedad.

En 1670 una epidemia de gangrena azota Sologne y en 1717 un hecho similar se produce en Suiza; el Dr. Karl Nikolaus Lang atribuye la responsabilidad, por vez primera, al cornezuelo de centeno o "ergot" del centeno. La toxicidad del hongo por fin es demostrada sin ambigüedades gracias a las pacientes investigaciones del abad Teissier^{3 4} en "*Mémoire sur la maladie du seigle appelée ergot*" presentado a la Sociedad Real de Medicina en 1777, relatando las observaciones que él mismo había realizado en Sologne. Pero Teissier va más lejos aún: administrando cornezuelo de centeno pulverizado a canarios y cerdos, reproduce en esos animales síntomas comparables a la gangrena de Sologne. La causa del mal está al fin identificada. Ahora se comprende por qué las epidemias de fuego de San Antonio se declaraban siempre en períodos de gran carestía o de hambre.

En esos momentos, "las pobres gentes no separan el cornezuelo del centeno". Así, hacia fines del reinado de Luis XIV, en 1709, se vivieron los días más sombríos de la Edad Media: un invierno empobrecido hace resucitar los horrores del hambre sobre todo el territorio y el fuego de San Antonio se declara, principalmente en Dauphiné, y se lo identifica sin equivocación con la epidemia que esta provincia había conocido durante los siglos XI y XII. Las observaciones clínicas no dejan duda que el ergotismo aparece cuando la gente, acosada por el hambre, ingiere pan preparado con harina de centeno contaminada con cornezuelo.

En el siglo XIX se notan algunos casos episódicos de ergotismo en Suiza y Rusia, pero poco a poco, como la peste y los grandes flagelos de la Edad Media, se extiende al occidente.

Después de dos siglos, las investigaciones sobre la fisiología y la química del cornezuelo se suceden sin discontinuidad. Hizo falta tiempo para reconocer la naturaleza fúngica del "ergot" y aún un tiempo mayor para comprender el ciclo evolutivo de este curioso hongo que parasita al centeno.

El cornezuelo fue ignorado por los médicos de la antigüedad, mencionándose por primera vez en 1565 por Lonicer⁵ con el nombre de *Claviceps siliginis*; este autor, que lo creía poco tóxico, pone en evidencia en 1582 su fuerte acción contracturante del útero, propiedad que ya había sido reconocida en medicina popular, donde el cornezuelo de centeno ayudaba en los partos dificultosos. La utilización obstétrica del cornezuelo va acompañada de riesgos y los accidentes graves terminan con su reputación.

Hizo falta más de un siglo para que se aclarara poco a poco la constitución del cornezuelo, una de las más complejas

de la química vegetal. Charles Tanret⁶, farmacéutico de Troyes, fue el primero en poner en evidencia la existencia de alcaloides. En 1875 aisla ergotina, que más tarde se revela estar constituida por una mezcla de tres pares de isómeros. Estos trabajos, y los de otros precursores, fueron desarrollados contemporáneamente por los químicos de los laboratorios Sandoz, de Basilea (Suiza), y es así como entre 1918 y 1944, el profesor Stoll y su colega Hofmann aislaron doce pares de alcaloides isómeros (*).

La complejidad química se manifiesta por la multiplicidad de efectos y la diversidad de síntomas clínicos producidos por las intoxicaciones con cornezuelo, con predominio de formas gangrenosas o formas convulsivas. Los efectos varían según cuál constituyente o grupo de constituyentes predominan, lo que complica singularmente la farmacología de los principios activos de este hongo.

La principal propiedad de los alcaloides del cornezuelo de centeno es la de provocar una poderosa contracción de las fibras lisas que regulan el calibre de los vasos (vasoconstricción). Esta contracción es tan intensa que los pequeños vasos periféricos pueden cerrarse completamente, originando una brusca disminución de la irrigación sanguínea a los tejidos, determinando el fenómeno de gangrena. Por otra parte, ciertos alcaloides (ergoblastina) provocan una intensa contracción uterina, lo que justifica la tradicional utilización de la droga en obstetricia.

Por hidrogenación, los alcaloides pierden una unión etilénica y esta modesta perturbación química atenta sobre

sus efectos, suprimiendo todas sus propiedades.

Empleados en tratamientos de hipertensiones arteriales, migrañas, así como en distintos tipos de problemas neurovegetativos, los alcaloides hidrogenados del cornezuelo de centeno hoy en día se han transformado en fármacos de primerísima línea.

CICLO EVOLUTIVO

El ciclo biológico del cornezuelo de centeno es muy particular (Fig. 1). Es Louis Tulasne quien lo elucida completamente en 1853, ya que las primeras observaciones sugirieron que se trataba de dos hongos distintos.

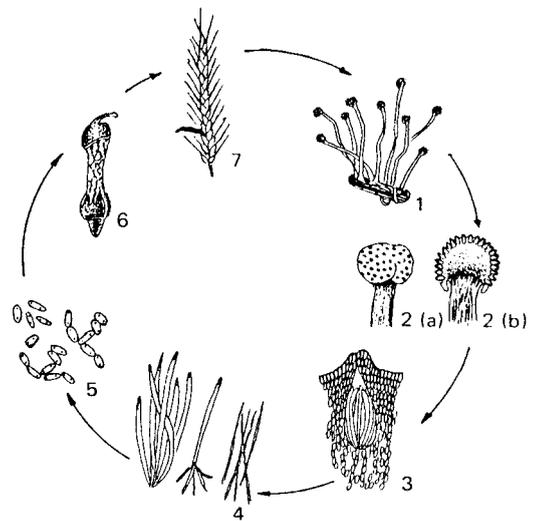


Figura 1. Ciclo evolutivo de *Claviceps purpurea* Tulasne. 1. Esclerocio en germinación. 2. Detalle de una cabeza de estroma en relieve (a) y en corte longitudinal (b). 3. Detalle de uno de los peritecios del estroma. El peritecio contiene numerosos ascos. 4. Ascosporas liberando las ocho ascosporas filiformes que contienen. En este estado se realiza la infección de la flor de centeno en la naturaleza. 5. La ascospora da nacimiento a un micelio que invade el ovario de la flor de centeno. El micelio va a producir conidios capaces también de propagar la enfermedad (ciclo secundario). 6. Estado de esclerocio: ovario de flor de centeno invadido por el micelio del hongo. 7. Espiga de centeno soportando un cornezuelo.

(*) Estos alcaloides tienen en común una estructura básica, la del ácido lisérgico, que existe bajo dos formas isómeras (ácido lisérgico e isolisérgico).

Ciclo en tierra

El oscuro *esclerocio* (*), o micelio condensado que se forma sobre las espigas del centeno u otras Gramíneas, se desprende fácilmente y cae al suelo hacia el fin del verano, permaneciendo allí durante todo el invierno, por ser resistente a condiciones adversas.

Con la llegada de la primavera el esclerocio "germina", debido a que la estación ofrece humedad y temperaturas adecuadas. Resquebrajada su oscura superficie, de él surgen de 6 a 15 pedúnculos cilíndricos estériles y rectos, de 10-20 mm de longitud, denominados *estromas* (*estado de estroma*: fase de multiplicación sexual). El ápice de cada estroma se abulta, formando una cabezuela esférica (capítulo o esferidio) fértil de unos 2 mm de diámetro y color púrpura oscuro que recuerda la cabeza de un clavo, de donde deriva el epíteto genérico *Claviceps*. En cada una de esas cabezuelas se hallan incluidas numerosas cavidades con forma de botella denominadas *peritecios* o *ascocarpos*, que contienen un gran número de sacos o esporangios alargados llamados *ascos*, dentro de los que se originan ocho *ascosporas* filiformes y hialinas ($2 \times 60-70 \mu$), las que escapan por un poro localizado en el ápice; al ser arrastradas por el viento o los insectos las ascosporas llegan a los jóvenes ovarios de una nueva planta, que en ese momento se halla en etapa de floración.

Ciclo en la planta

Una vez que llegan a los jóvenes ova-

rios, y encontrando la humedad apropiada, las ascosporas del hongo germinan originando un micelio filamentososo cuyas hifas atraviesan las paredes ováricas debido a la formación de enzimas hidrolíticas que favorecen el proceso. Los tejidos del ovario van siendo sustituidos por el cuerpo fúngico, tornándose esponjosos y formando masas blancas y blandas (*estado de esfacelio*: fase reproductiva asexual).

De los extremos de algunas hifas se desprenden cadenas de pequeños *conidiosporos* ovales que quedan retenidos por un líquido azucarado ("rocío de miel" o "miel de centeno") segregado por el hongo en este estado de esfacelio. La secreción es buscada con avidez por los insectos que al libarla se impregnan de conidiosporos, actuando de agentes diseminadores; al posarse sobre las inflorescencias de otras Gramíneas infectan las plantas, provocando a veces verdaderas epidemias.

Las hifas del hongo penetran más y más profundamente en el ovario de las flores, donde los tejidos son reemplazados por un afelpado compacto formado una masa color blanco sucio, de consistencia carnosa, a partir de la cual subsiste un cierto tiempo el estigma del ovario abortado. Al cesar el aporte de material nutritivo, las hifas se ramifican y entrelazan, originando un *esclerocio* negro violáceo de consistencia córnea que, al completar su desarrollo, sobrepasa las glumas florales de la planta (*estado de esclerocio*: fase de conservación).

HABITAT

Se lo halla naturalmente en toda Europa: Rusia, Polonia, Estonia, Letonia, Lituania, Alemania, Austria, España (Galicia), Portugal, siendo los más ricos en principios activos; existe también en otros países europeos (Finlandia y países

(*) constituye la droga, pues en este estado el hongo presenta su mayor contenido en alcaloides; es subcilíndrico, ahusado, ligeramente curvado y así lo define F.A. V Ed. "es el micelio condensado o escleroso del micete *Claviceps purpurea* Tulasne (Hipoocreaceae) que se desarrolla en las espigas del centeno *Secale cereale* L. y otras especies (Gramíneas)". Fue excluido de F.A. VI Ed., pero en ella figuran algunos de sus alcaloides.

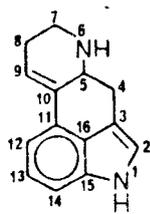
escandinavos), pero en éstos resulta de mucha menor actividad. También se lo encuentra espontáneamente en Africa del Norte, Islas Canarias (Tenerife), Asia (India) y América del Sur.

En la República Argentina rara vez fue localizado sobre centeno, pero sí parasitando otros géneros de Gramíneas: *Andropogon*, *Spartina*, *Lolium*, *Festuca*, *Bromus*, *Dactylis*, *Cortaderia*, *Poa*, etc.

En 1936 Ringuelet⁷ halló en la Bahía de Samborombón (Prov. de Buenos Aires) especies del género *Spartina* intensamente parasitadas, formando extensos pajonales y parcialmente sumergidas en agua salobre. A principios del otoño son notables los abundantes esclerocios. Este cornezuelo contiene un porcentaje total de alcaloides del 1%, del cual 0,88% corresponden al grupo de la ergotoxina-ergotoxinina, siendo su único componente el par ergocriptina-ergocriptinina y constituyéndose en la mayor fuente natural conocida hasta el presente⁸.

ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

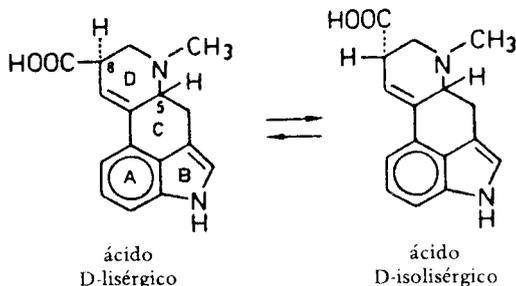
Son indólicos y el sistema tetracíclico que constituye la estructura fundamental se denomina *ergolina*: núcleo indol y quinoleína hidrogenada⁹.



ergolina

Los alcaloides se presentan de a pares de estereoisómeros, intercambiables recíproca y reversiblemente entre sí. Esta isomería está dada por un componente

común a todos los alcaloides del cornezuelo, el ácido lisérgico y su isómero, el ácido isolisérgico, ambos con un doble enlace fácilmente hidrogenable en el anillo D (posición 9-10).



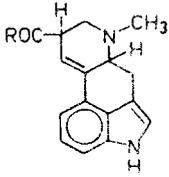
El ácido lisérgico posee dos centros asimétricos en las posiciones 5 y 8. El Carbono 5 es el punto de referencia para distinguir entre isómeros D y L; por correlación con compuestos de estereoquímica absoluta conocida, todos los alcaloides del cornezuelo pertenecen a la serie D. El átomo de H en C₅ está sobre el plano de la molécula en la serie D, por consiguiente los ácidos lisérgico e isolisérgico son estereoisómeros que se distinguen por la estereoquímica de los sustituyentes en C₈¹¹⁻¹³.

De los dos ácidos, el lisérgico es levógiro y sus derivados (inas) son muy activos, mientras que el isolisérgico es dextrógiro y sus derivados (ininas) son muy poco activos. Es preciso señalar que ninguno de ellos se halla libre en el cornezuelo.

Los alcaloides aislados se agrupan en *amídicos* (amidas del amino-2-propanol con el ácido lisérgico) y *peptídicos*. Estos dos grupos se exponen en el cuadro 1, correspondiendo a cada uno su derivado dextrógiro (ininas).

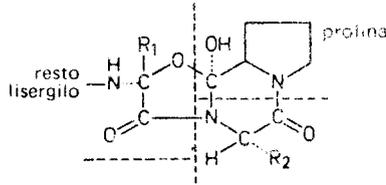
Los alcaloides derivados de la 6-8 dimetilergolina se denominan "clavinas". Difieren de los derivados del ácido D-li-

Alcaloides amídicos



Ergina ^{14, 15}	R : NH ₂
Metilcarbinolamida del ácido lisérgico ¹⁶	R : NH-CH-OH CH ₃
Ergometrina ^{11, 16, 17} (Ergobasina, Ergonovina)	R : NH-CH-CH ₂ OH CH ₃

Alcaloides peptídicos



1. Grupo de la ergotamina

alcaloide	R ₁	aminoácido	R ₂	aminoácido
Ergotamina ^{18, 19}	CH ₃	α-hidroxi-alanina	CH ₂ -	fenilalanina
Ergosina ²⁰	CH ₃		CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	leucina

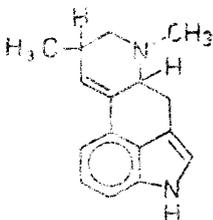
2. Grupo de la ergotoxina

alcaloide	R ₁	aminoácido	R ₂	aminoácido
Erogocristina ^{21, 22}	CH(CH ₃) ₂	α-hidroxi-alina	CH ₂ -	fenilalanina
α-ergocriptina ²³	CH(CH ₃) ₂		CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	leucina
Ergocornina ²³	CH(CH ₃) ₂		CH(CH ₃) ₂	valina

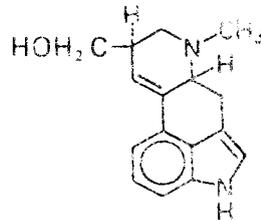
Cuadro 1. Alcaloides del cornezuelo de centeno.

sérgico en que el grupo carboxilo está reducido a hidroximetilo o metilo. Casi todos los alcaloides derivados de este

núcleo poseen el sufijo "clavina" en su denominación.



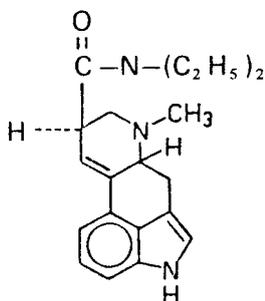
6,8-dimetilergolina



6-metil-8-hidroxi-metilergolina

LISERGIDA

(9,10 - didehidro -N,N - dietil-6-metil-ergolina-8-carboxamida; N,N-dietil-D-lisergamida; dietilamida del ácido D-lisérgico; LSD; LSD-25; delisid).



Es usado como D-tartrato, que es soluble en agua; estas soluciones acuosas son estables una semana a 0 °C en recipientes oscuros y al abrigo del aire. A temperatura ambiente y a la luz se deteriora en 24 hs., lo mismo que por exposición al aire. Es incompatible con el cloro y otros halógenos; sus soluciones deben ser siempre preparadas en agua destilada.

El ácido lisérgico fue aislado del cornezuelo en 1938 por Jacobs y Craig¹¹, quienes contribuyeron a la elucidación de su estructura.

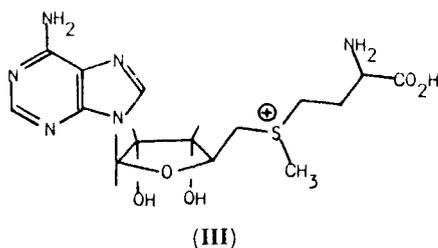
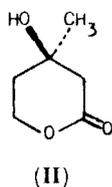
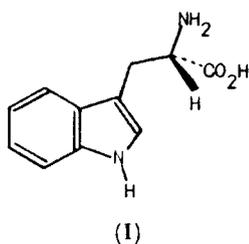
En 1945 Uhle y Jacobs¹² prepararon por síntesis una mezcla de ácidos dihidrolisérgicos racémicos, pensando en un principio que la diferencia entre los ácidos era debida a la posición del doble enlace en el anillo D. Recién en 1949 fue propuesta la fórmula hoy aceptada, con el doble enlace fácilmente hidrogenable en el anillo D (posición 9-10)¹³. La síntesis total fue lograda en 1954 por Kornfeld *et al.*²⁴.

La dietilamida del ácido lisérgico (LSD: del alemán Lysergsäure-diethylamid) fue obtenida con anterioridad mediante síntesis parcial por Stoll y Hof-

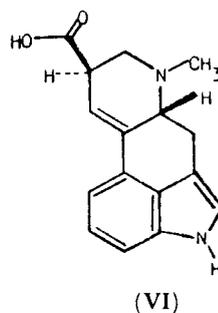
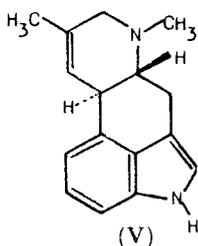
man²⁵ en 1943, quienes hidrolizando los alcaloides totales de cornezuelo obtuvieron varios derivados del ácido lisérgico, que fueron modificando químicamente. En la obtención de la dietilamida lisérgica usaron originariamente hidracina (H₂N-NH₂) para convertir el ácido lisérgico en hidrazida, que separada de sus antípodas y por agregado de ácido nitroso genera la azida correspondiente y por un proceso de acilación y tratamiento con dietilamina produce la LSD-25. Esta hemisíntesis tiene valor histórico, ya que varias desventajas se señalaron: la hidracinólisis de los alcaloides del cornezuelo causa su racemización e isomerización, la separación de la azida requiere grandes volúmenes de éter y el proceso de acilación lleva varias horas. Posteriormente han sido propuestas numerosas síntesis con significativas ventajas, entre ellas la de Garbrecht²⁶, quien hidroliza los alcaloides del cornezuelo con álcali acuoso²⁷, liberando ácido D-lisérgico (+) y algunos racémicos. La secuencia de la reacción no demora más de treinta minutos, se efectúa en un rango de temperaturas de -20 a 35 °C, es necesario un mínimo de equipo y se emplean reactivos comunes, teniendo buen rendimiento en un corto tiempo. El compuesto es aislado en forma cristalina como maleato o tartrato y purificado por recristalización con metanol-éter.

BIOSÍNTESIS DE LOS ALCALOIDES DEL CORNEZUELO

La primera comprobación de la biosíntesis del heteronúcleo *ergolina* fue que los tres precursores principales son el aminoácido triptofano (I), una unidad isopreno (II) derivada del ácido mevalónico²⁸ y un grupo N-metilo que proviene de la metionina, vía la S-adenosilmetionina²⁹ (III).

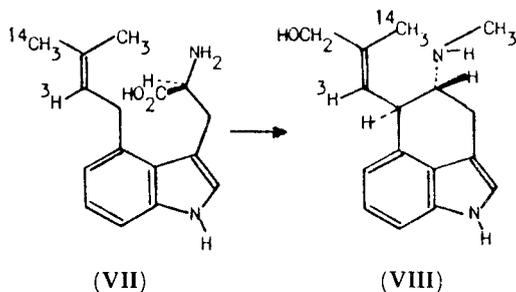


En la formación del ciclo, estos metabolitos siguen la vía triptofano + C₅ (triptofano-mevalonato) y dan origen a las estructuras elimoclavina (IV), agroclavina (V) y derivados del ácido lisérgico (VI).



La vía triptofano-mevalonato no sólo es posible en hongos, sino que también ha sido propuesta para las Convolvulaceae (*Ipomoea*, *Rivea*, *Argyreia*).

Se ha sugerido que el mevalonato es incorporado vía γ,γ -dimetilalilpirofosfato para producir 4-(γ,γ -dimetilalil)triptofano (VII), que finalmente conduce a la formación de una serie de bases isómeras de la chanoclavina I (VIII), con anillo fusionado trans.³⁰



La hipotética serie de reacciones que conducen a la formación de chanoclavina I (Fig. 2) parte de la oxidación del 4-(γ,γ -dimetilalil)triptofano (VIII), con formación del correspondiente alcohol alílico (IX). Una posterior deshidratación conduce al respectivo dieno (X), el cual por rotación y epoxidación del doble enlace terminal, acoplada a una decarboxilación catalizada por piridoxal, genera el intermediario (XI)³¹. Finalmente, éste sufre ciclación, remoción del resto piridoxal y metilación para dar lugar a la chanoclavina I (VIII).

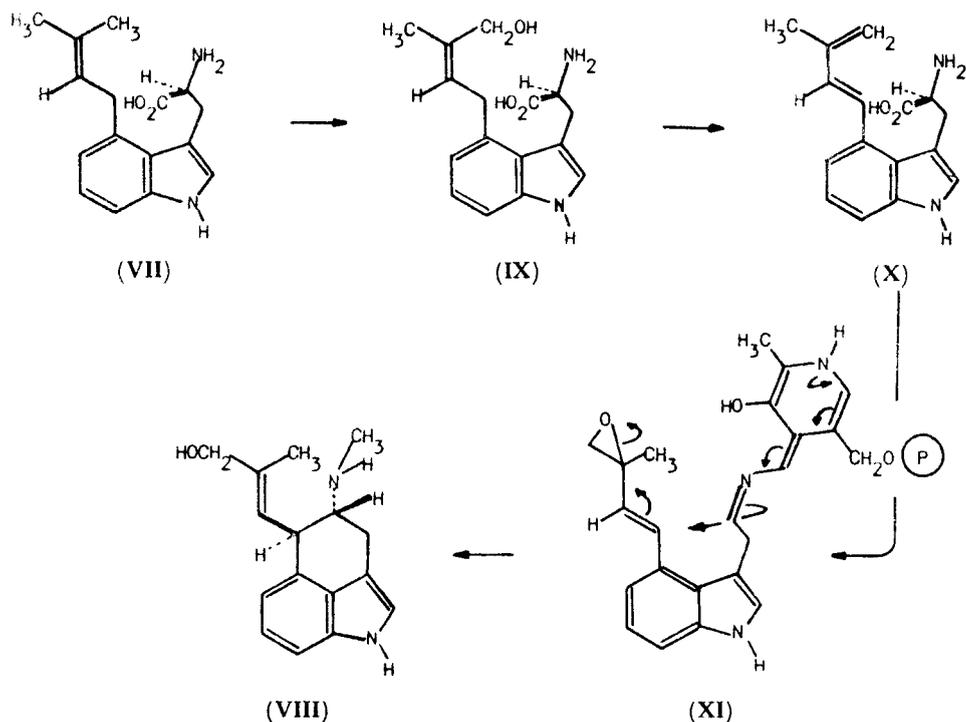


Figura 2. Mecanismo postulado para la conversión de 4-(γ,γ -dimetilalil)triptofano en chanoclavina (I).

En forma similar puede elaborarse un esquema (Fig. 3) que permita el pasaje de chanoclavina I (VIII) a elimoclavina (IV). Aquí se postula que la primera se isomeriza para dar el enol (XII), que por rotación y conversión en el aldehído (XIII) y ciclación conduce al amino alcohol (XIV). La posterior deshidratación a enamina (XV) y la isomerización del doble enlace provoca la aparición de la agroclavina (V), cuya oxidación produce elimoclavina (IV) y, finalmente, ácido lisérgico³² (VI).

ACCION FARMACOLOGICA

Por sus peculiares e importantes propiedades terapéuticas consignamos un aporte inicial y sumario de aquéllas vinculadas con los alcaloides naturalmente

presentes en el cornezuelo, antes de revisar las de la LSD. La estereoisomería de estos alcaloides está directamente vinculada con su farmacodinamia; los compuestos que derivan de ácido lisérgico ("inas") son muy activos, en tanto que los derivados del isómero isolisérgico ("ininas") son poco activos.

La *ergometrina* (ergobasina o ergonovina) es ampliamente usada como ocitócica, en tanto que la *ergometrínina* (dextrógira) tiene acción farmacológica mucho menor. Este fue el principal uso de los alcaloides del cornezuelo (extracto fluído) empleado para combatir la inercia uterina en cualquiera de las etapas del parto, pero luego se abandonó su empleo en la primera y segunda etapa del mismo por el peligro que implica la contracción excesiva del útero, limitándose a la terce-

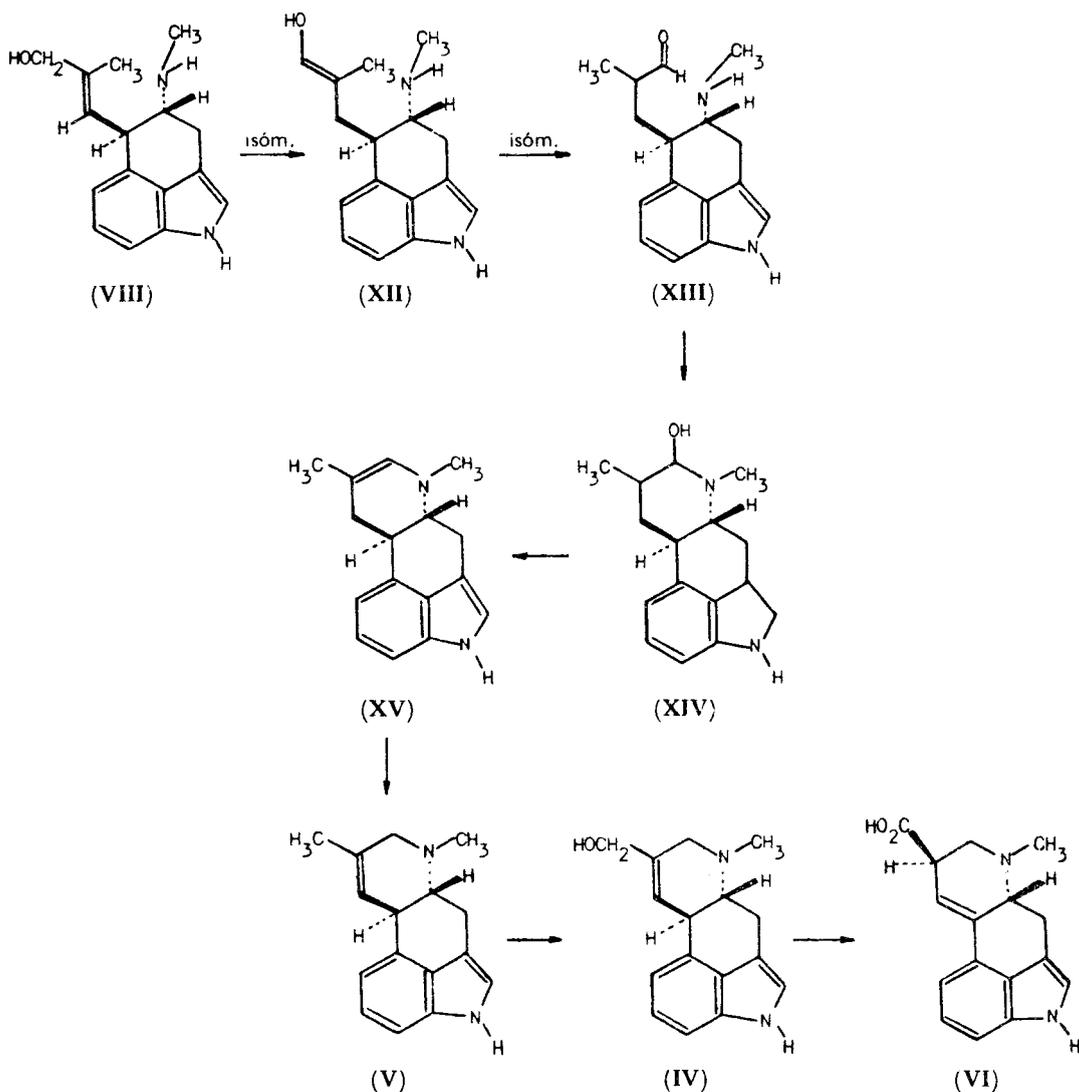


Figura 3. Mecanismo postulado para la conversión de chanoclavina en elimoclavina y ácido lisérgico, vía agroclavina.

ra etapa y al puerperio para evitar la hemorragia posparto mediante contracción intensa del músculo uterino.

Los alcaloides polipeptídicos son estimulantes de las fibras lisas (particularmente del útero grávido y de los vasos: vasoconstricción periférica) y simpaticolíticos, invirtiendo los efectos de la adrenalina; son los responsables de las intoxicaciones (ergotismo), efectos conocidos ya desde hace mucho tiempo.

Particularmente *ergocornina*, *ergocristina* y *ergocriptina* tienen actividad antiadrenérgica alfa y no producen efecto contráctil en el músculo uterino, pero tienen cierta acción constrictora directa sobre las arterias.

Además de los alcaloides naturales se han obtenido varios modificados, con útil aplicación farmacológica (derivados hemisintéticos).

Por reducción parcial del núcleo del

ácido lisérgico presente en la ergotamina natural se obtiene *dihidroergotamina*; se prefiere este dihidroderivado en lugar del precursor porque manifiesta menor actividad estimulante sobre el músculo liso y, paralelamente, mayor actividad bloqueadora adrenérgica.

La reducción catalítica de los alcaloides que componen el grupo de la ergotoxina (mezcla de los tres alcaloides: ergocornina, ergocristina y ergocriptina) origina *dihidroergotoxina*, usada en el tratamiento de las vasculopatías espásticas periféricas, senescencia, desequilibrios neurovegetativos, hipertensión, etc. La *bromocriptina* es también un alcaloide semisintético del grupo de la ergotoxina que posee principalmente acción inhibitoria de la secreción de prolactina.

Este es cuadro sucinto de la farmacología más importante de los principales alcaloides del cornezuelo, que escapa al objetivo de esta publicación, por lo cual centraremos la atención en la acción farmacológica de la dietilamida del ácido lisérgico³³.

Hay un incremento en la evidencia de que LSD actúa tanto como un agonista triptaminérgico³⁴ o como un agonista serotoninérgico^{35, 36}.

Por su modo de acción podemos clasificarla, de acuerdo con la moderna psicofarmacología, como agonista de la triptamina y de la 5-hidroxitriptamina (5-HT). El papel de la 5-HT como un neurotransmisor del SNC está bien establecido, y cada vez es más evidente que la triptamina es un neurotransmisor³⁷. Hay incontestables experiencias en favor de que la LSD produce alteraciones significativas en la bioquímica y en la fisiología de las neuronas 5-HT en el cerebro³⁸. Los trabajos iniciales demostraron que produce un aumento discreto, pero reproducible, en la concentración cerebral

de 5-HT³⁹ y también se ha comprobado que la concentración de ácido 5-hidroxi-indolacético, principal metabolito de la 5-HT en el cerebro, disminuye tras la administración de LSD^{40, 41}; además, también disminuye la velocidad de síntesis de la 5-HT a partir del L-triptofano marcado^{41, 42}. Tomados en conjunto, estos resultados indican que la LSD reduce la velocidad de recambio de la 5-HT cerebral.

La estimulación eléctrica de los núcleos del rafe mesencefálico da lugar a un aumento en el recambio de 5-HT⁴³. También se sugirió que la LSD podría disminuir el recambio de 5-HT al deprimir la actividad de las neuronas 5-HT. Andén et al.⁴⁴ efectuaron una sugerencia parecida al encontrar que cuando se inhibe la síntesis de la 5-HT, la LSD reduce marcadamente la velocidad habitual de vaciamiento de 5-HT en el cerebro y en la médula espinal. Se razonó por analogía que el descenso en el recambio de 5-HT podría resultar de una disminución de la actividad de las neuronas serotoninérgicas centrales, ya que una interrupción de los impulsos descendentes de los nervios 5-HT —por una transección espinal—, reduce la velocidad de recambio de 5-HT en la médula espinal distal. También se supuso que la LSD podría causar tal reducción en la actividad de las neuronas 5-HT, estimulando los receptores postsinápticos 5-HT, poniendo en marcha un circuito neuronal retroactivo, compensatorio, con inhibición de las neuronas 5-HT (es decir presinápticas).

Dosis intravenosas extremadamente pequeñas de LSD (10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) producen una inhibición total, pero reversible, de los disparos de las neuronas 5-HT en los núcleos del rafe dorsal y medial del mesencéfalo de la rata⁴⁵. La inhibición de las neuronas 5-HT, por pequeñas dosis

de LSD administradas sistemáticamente, se encontró que era exclusivamente selectiva: la actividad de neuronas no pertenecientes a los núcleos del rafe no era afectada, o bien aumentaba, dentro del mismo margen de dosis. El hecho de que la LSD inhibía la frecuencia de disparo de las neuronas 5-HT apoya la hipótesis de que la depresión del recambio de 5-HT, tras la administración de LSD, resulta de una reducción en el flujo de impulsos en las neuronas 5-HT.

La elevada potencia, especificidad y precisión con que la LSD induce alteraciones mentales transitorias ha suscitado la esperanza de que el fármaco proporcione datos sobre importantes aspectos bioconductuales. En general, la droga ha sido válida para dos tipos de investigación: el estudio del mecanismo de acción de la LSD y fármacos afines —identificando sus efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos (5-HT) y las monoaminas— y como elemento para el estudio de dichos neurotransmisores en los sistemas cerebro-conducta de los mamíferos. Algunas pruebas bioquímicas realizadas incluyen la identificación y manipulación del sistema rafe (grupo celular morfológica, bioquímica y funcionalmente específico para la 5-HT)⁴⁶. Se cuenta con datos sobre los lugares estereoespecíficos aceptores de la LSD y su unión con fármacos afines, monoaminas, agonistas y antagonistas de la 5-HT⁴⁷ y las enzimas inhibidas estereoespecíficamente por LSD y 5-HT⁴⁸⁻⁵⁰. Se han estudiado los efectos de la LSD sobre la adenil-ciclasa sensible a la noradrenalina (NA) y a la dopamina (DA) en mamíferos^{51, 52} y sobre ciclasa 5-HT sensible en vertebrados. Estudios conductuales, bioquímicos e investigaciones que demuestran la unión del fármaco a receptores, sugieren un efecto común de los psicotomiméticos sobre 5-HT

y el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Existen efectos a largo y corto plazo sobre la regulación del "turnover" de la 5-HT y las catecolaminas, en posible relación con el fenómeno de tolerancia⁵³ y con los cambios conductuales a largo plazo, observado tras la administración de LSD⁵⁴.

También es importante el análisis de los efectos de la LSD a nivel de membrana en las terminaciones nerviosas para conocer la regulación intraneuronal de la 5-HT en dichas terminaciones y las posibles zonas o compartimientos relacionados con la fijación, catabolismo y liberación de 5-HT. El problema general consiste en deducir la actividad central, que está empezando a conocerse gracias a los avances en la fisiología de la 5-HT en el SNC. Es difícil la comparación de dosis en la evaluación de un modo combinado de aspectos bioquímicos, neurofisiológicos y neuroconductuales. En los próximos años, de acuerdo a los sustanciales avances mencionados, tendremos una mejor comprensión de los estados LSD y de sus mecanismos de acción.

Dosis y metabolismo de la LSD

Es el más potente de los alucinógenos conocidos y se utiliza como patrón de comparación. Albert Hofmann⁵⁵ experimentó con 250 μg (dosis única). Se estima que por administración bucal 0,5-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ causan efectos que duran de 8 a 10 horas y pueden ir seguidos del fenómeno de reaparición. Psicoterapeutas han propiciado la dosis de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Los usuarios de LSD adquieren rápidamente un alto grado de tolerancia que desaparece con la misma velocidad. Pueden gustar de sus efectos y desear repetirlos, pero si no encuentran la droga con facilidad, se pasarán sin ella o aceptarán un sustituto.

Una minoría puede adquirir una intensa dependencia psíquica al LSD. No se han detectado indicios de dependencia física cuando se suprime bruscamente el uso de la droga³³.

Se absorbe rápidamente a partir del tubo gastrointestinal y marcada con C^{14} aparece en el plasma unida a las proteínas y en la bilis; su concentración en el cerebro es baja. Aparentemente es inactivada en el hígado, apareciendo sin modificar en la orina y en las heces en pequeñas cantidades.

Efectos de la LSD sobre el estado de ánimo

En cerca de la mitad de los individuos normales que reciben LSD se observa un estado de elación, excitación del sistema nervioso central e hiperactividad autonómica central que se manifiesta por cambios del estado de ánimo (usualmente eufórico, pero a veces depresivo). Como primeros síntomas, que aparecen una hora después de la administración bucal, la desconcentración y la hilaridad fácil (injustificada) son características de esta fase. En algunos individuos, o con mayores dosis, se puede provocar ansiedad, estados de terror o pánico incontrolable. El grave menoscabo del juicio ha ocasionado decisiones peligrosas y accidentes, mientras que un "mal viaje" con una reacción de pánico asociado puede ser una experiencia pavorosa. En personas acostumbradas a la meditación, como religiosos o místicos, suele producir un "estado trascendental", durante el cual el individuo siente paz interior, felicidad y un intenso interés por los acontecimientos del mundo que los rodea.

Perturbaciones de la percepción por efecto de la LSD

Las perturbaciones en la esfera de la percepción son semejantes a las que producen otros alucinógenos. Prevalecen también las ilusiones, pseudoalucinaciones y alucinaciones visuales (visiones fantásticas llenas de colorido). De igual modo ejerce su acción en menor grado sobre los otros sentidos: los sonidos pueden ser hiper-acúsicos, el sentido de la imagen es más acentuado y los objetos externos pueden aparecer alterados en su forma; la impresión del transcurso del tiempo es más perturbada por las amidas del ácido lisérgico que por otros alucinógenos (en ocasiones los minutos parecen horas). Se desnaturaliza la sensación de las formas corpóreas e incluso puede haber un sentido espiritual de despersonalización.

En el hombre se ha observado una acción analgésica, dilatación de las pupilas y aumento de la temperatura corporal y de la presión arterial.

Los efectos subjetivos del uso de la LSD, de la misma manera que la conducta sociopática y la personalidad antisocial del adicto han sido objeto de medida por parte de psicoterapeutas; estos parámetros se apoyan en criterios derivados de la historia clínica, cuestionarios estandarizados y un sistema de puntuación para poder evaluarlos. La LSD, como otras drogas de abuso, alivia los sentimientos de hipoforia (se sienten impopulares, ineptos y no respetados o apreciados) cuando se administra agudamente, pero no cuando se lo hace crónicamente. Estas observaciones también sugieren una relación causal entre las necesidades, estados de ánimo, personalidad y adicción a la droga.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chaumartin, H. (1946) *Le mal des Ardents et le Feu de Saint-Antoine* (Ternet-Martin, Viena / Dauphiné)
2. Saillant, C.J. (1778) *Hist. Soc. roy. Méd.* págs. 303-11
3. Tessier, H.A. (1777) *Hist. Soc. roy. Méd.* págs. 417-30
4. Tessier, H.A. (1777) *Hist. Soc. roy. Méd.* págs. 61-72
5. Lonicer, A. (1737) "Kräuter-Buch" (Bartholomai, Ulm)
6. Tanret, Ch. (1875) *C.R. Acad. Sci.* 81: 896-97
7. Ringuelet, E.J. (1936) *Rev. Fac. Agronomía* 21: 15-186
8. Ferraro, G.E. (1977) *Tesis Doctoral*, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires
9. Stadler, P.A. y P. Stütz (1975) en "The Alkaloids" 15: 1-40, R.H.F. Manske (Ed.) Academic Press, New York
10. Stoll, A. y A. Hofmann (1965) en "The Alkaloids" 8: 726, R.H.F. Manske (Ed.), Academic Press, New York
11. Jacobs, W.A. y L.C. Craig (1938) *J. Am. Chem. Soc.* 60: 1701-8
12. Uhle, F.C. y W.A. Jacobs (1945) *J. Org. Chem.* 10: 76-80
13. Stoll, A., A. Hofmann y F. Troxler (1949) *Helv. Chim. Acta* 32: 506-20
14. Abe, M., Y. Yamano, Y. Kozu y M. Kusumoto (1952) *J. Agr. Chem. Soc. Japan* 25: 458-62
15. Hofmann, A. y A. Tscherter (1960) *Experientia* 16: 414-20
16. Stoll, A. y A. Hofmann (1938) *Zeit. Physiol. Chem.* 251: 155-60
17. Craig, L.C., Th. Shedlovsky, R. Gould y W.A. Jacobs (1938) *J. Biol. Chem.* 125: 289-95
18. Smith, S. y G.M. Timmis (1930) *J. Chem. Soc.* 30: 1390-2
19. Hofmann, A. (1963) *Helv. Chim. Acta* 46: 2306-10
20. Stoll, A., A. Hofmann y A. Pretzilka (1951) *Helv. Chim. Acta* 34: 1544-50
21. Stoll, A. y E. Burckhardt (1937) *Z. Physiol. Chem.* 250: 1-10
22. Stoll, A. y A. Hofmann (1943) *Helv. Chim. Acta* 26: 1570-8
23. Stadler, D. (1969) *Helv. Chim. Acta* 52: 1549-55
24. Kornfeld, E.C., E.J. Fornefeld, G.B. Kline, M.J. Mann, R.G. Jones y M. Woodnod (1954) *J. Am. Chem. Soc.* 76: 5256-61
25. Stoll, A. y A. Hofmann (1943) *Helv. Chim. Acta* 26: 944-9
26. Garbrecht, W.L. (1959) *J. Org. Chem.* 24: 368-74
27. Jacobs, W.A. y L.C. Craig (1934) *J. Biol. Chem.* 104: 547-58
28. Agurell, S. y E. Ramstad (1962) *Arch. Biochem. Biophys.* 98: 457-62
29. Weygand, F. y H.G. Floss (1963) *Angew. Chem. Intern. Ed.* 2: 243-5
30. Pachlatko, P., C. Tobacik, W. Acklin y D. Arigoni (1975) *Chimia* 29: 526-9
31. Barrow, K.D. y F.R. Quigley (1975) *Tetraedron Letts.* 4269
32. Floss, H.G. (1976) *Tetraedron Letts.* 32: 873-6
33. Goodman Gilman, A., L.S. Goodman y A. Gilman (1980) "The Pharmacological Basis of Therapeutics" VI Ed. 939-49, Ed. Macmillan Publishing, New York
34. Martin, W.R. y C.G. Eades (1970) *Psychopharmacologia* 17: 242-57
35. Aghajanian, G.K., E.W. Foote y M.H. Sheard (1968) *Science* 161: 706-608
36. Andén, N.E., H. Corrodi y K. Fuxe (1971) *J. Pharmacolo. Exp. Ther.* 179: 236-49
37. Lipton, M.A., A. DiMascio y K.F. Killan (1982) "Psicofarmacología" Cap. 145: 1777-8, Ed. Espaxs, Barcelona
38. Aghajanian, G.K. (1972) *Annu. Rev. Pharmacol.* 12: 157-68
39. Freeman, D.X. y N.J. Giarman (1962) *Ann. NY Acad. Sci.* 96: 98-106
40. Rosecrans, J.A., R.A. Lowell y D.X. Freeman (1967) *Biochem. Pharmacol.* 16: 2011-2
41. Lin, R.C., S.H. Ngai y E. Costa (1969) *Science* 166: 237-9
42. Nauta, W.J.H. (1958) *Brain Res.* 94: 57-66
43. Shields, P.J. y D. Eccleston (1972) *J. Neurochem.* 19: 265-72
44. Andén, N.E., H. Corrodi, K. Fuxe y T. Hkfelt (1968) *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 34: 1-7

45. Bramwell, G.J. (1974) *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 211: 24-33
46. Aghajanian, G.K. (1972) *Ann. NY Acad. Sci.* 193: 86-94
47. Lovell, R.A. y D.X. Freedman (1976) *Mol. Pharmacol.* 12: 620-30
48. Hsu, L.L., A.E. Halaris, S.M. Paul y D.X. Freedman (1976) *The Pharmacologist* 18: 201-2
49. Paul, S.M. y A.E. Halaris (1976) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 70: 207-11
50. Paul, S.M., A.E. Halaris, D.X. Freedman y L.L. Hsu (1976) *J. Neurochem.* 27: 625-7
51. Von Hungen, K., S. Roberts y D.F. Hill (1974) *Nature* 252: 588-9
52. Von Hungen, K., S. Roberts y D.F. Hill (1975) *Brain Res.* 94: 57-66
53. Smith, R.C., W.O. Boggan y D.X. Freedman (1975) *Psychopharmacologia* 42: 271-6
54. Bowers, M. (1972) *Arch. Gen. Psychiatry.* 27: 437-42
55. Hofmann, H. (1980) "*LSD, testimonio por su descubridor*", Ed. Gedisa, Barcelona