

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

ACERCA DE LAS SUSTANCIAS
PSICOTROPAS

DISCURSO

LEIDO POR EL ACADEMICO ELECTO

PROF. DR. F. BUSCARONS UBEDA

Y

CONTESTACION

DEL ACADEMICO NUMERARIO

DR. B. RODRIGUEZ ARIAS

BARCELONA

1962

Señores Académicos:

Llego aquí confuso ante el honor y la responsabilidad que suponen ser recibido en corporación de tan alto prestigio como esta Real Academia de Medicina de Barcelona.

Sería difícil sustraerse en este ambiente al peso de una tradición gloriosa, iniciada hace siglos con el Real Colegio de Cirugía, continuada después por la Facultad de Medicina aquí radicada y mantenida siempre por los miembros que se han ido sucediendo en esta Academia.

Al ingresar en ella, lo hago con el ánimo dispuesto a colaborar en sus tareas en la medida de mis posibilidades; único modo de demostrar a sus componentes mi agradecimiento por la generosidad con que me concedieron un lugar entre ellos.

Vengo a ocupar la vacante dejada por el Dr. D. Isidro Pólit, electo para la Sección de Ciencias Físico-Químicas y Naturales y al que la muerte impidió llevar a cabo su ingreso. Presidente de la Real Academia de Ciencias, Catedrático de Física de nuestra Universidad y Director del Observatorio Fabra, tuvo una participación directa en la vida médica barcelonesa como profesor de Física de muchas generaciones de médicos y como profesional de la misma ciencia en su aplicación a la Medicina. En todas sus actividades, docentes e investigadoras, alcanzó una calidad superior, y su bondad, su vocación y su sencillez de auténtico hombre de ciencia fueron un ejemplo para los que tuvimos la fortuna de vivir cerca de él y son motivo de recuerdo permanente.

* * *

Para quien ingresa en Academia cuya ciencia o arte cultiva, la dificultad de elección de tema para su discurso reglamentario puede residir en la duda entre los varios que conoce. Para quien, ignorante de

todos, no puede dudar, la dificultad radica en el hallazgo de uno que, al menos, pueda parecer discreto.

Tal es mi caso en relación con la Medicina, ciencia a la que admiro, pero en la que mi actividad no ha rebasado la del buen paciente de algunas enfermedades.

No lo podía resolver sin buscar la ayuda de la Química, en la que se encuadra mi profesión y unida a aquélla por lazos cada vez más íntimos.

La verdad es que, dentro de ella, los temas son infinitos y la elección ardua. Si no por el dominio personal de varios, si por la igualdad de atractivo de muchos. Difícil decidir entre los que ofrece una Quimioterapia fabulosa que, en los últimos años, ha puesto en manos del clínico remedios insospechados, o los de una Bioquímica desentrañadora, cuyos hallazgos trascienden a los fundamentos y aplicaciones de la Biología y, por ende, a los de la Medicina.

Tras muchas dudas he creído que pudieran tener cierto interés algunas consideraciones acerca del estado actual de la investigación en el campo de las sustancias de acción psicofarmacológica, tema de facetas varias con componentes en parte científicos y en parte empíricos, en algunos casos lindantes con lo esotérico y al que querría atraer vuestra atención durante algunos minutos para exponer siquiera sólo sea alguno de entre los muchos aspectos, principalmente químicos, que pueden merecer nuestra curiosidad.

* * *

El conocimiento empírico de los efectos psíquicos de algunas sustancias naturales se remonta a la antigüedad. Es el fruto de una larga experiencia humana, de la busca incesante llevada a cabo por el hombre en pos de medios curativos de sus enfermedades y, quizá también, de la necesidad, hoy acentuada, pero siempre sentida, de suavizar las aristas de sus dificultades y de evadirse, siquiera por breve tiempo, de la opresión de la realidad.

Pero si el uso de estas sustancias naturales aparece y deja huella en casi todas las épocas y culturas —la «kava», el «haxix», la «cohoba», el «peyotl», nos son conocidos a través de relatos clásicos—, su estudio sistemático y científico, el esclarecimiento de su constitución, del modo como actúan y de su posible empleo, no se inicia hasta muy recientemente. Cuando los nuevos métodos de la química y, especialmente, de la bioquímica y la farmacología, permiten —una vez más en la historia de la investigación química— la extracción de sus principios activos,

su análisis y su síntesis, y ponen a disposición del científico cantidades importantes y productos definidos de sustancias no frecuentes o de obtención difícil.

Varios factores influyen en el retraso con que, en comparación con investigaciones realizadas en otros campos, ha sido emprendida esta tarea. No son los menos importantes el carácter nocivo de muchas de estas sustancias, y la condena moral que pesa sobre el uso de algunas; pero quizás hayan sido más decisivos, en ocasiones, la naturaleza de algunos de los fenómenos a que dan lugar y los ambientes oscuros en que éstos se producían. No hay que olvidar que, en algunos casos, su empleo ha sido casi exclusivo de ritos religiosos primitivos o de prácticas curativas secretas; en cualquier manera, materiales de difícil acceso al científico y guardados por magos y curanderos con el celo debido al misterio y al poder.

En los últimos decenios, sin embargo, el hallazgo de productos sintéticos de propiedades más o menos psicoactivas coincide con la investigación de muchas de estas sustancias naturales. El resultado de esta coincidencia es la aparición, en plazo breve, de un vasto conjunto de sustancias capaces de influir sobre las funciones psíquicas a través de su acción sobre el cerebro y el sistema nervioso y con las que la química entra de lleno en un campo de la Medicina que, hasta hace poco, le estaba vedado: la Psiquiatría.

Este conjunto de sustancias y acciones ofrece hoy al científico un panorama aún no muy claro y de ordenación difícil. Las primeras dificultades —como siempre que se trata de conceptos más o menos nuevos— aparecen ya en la denominación atribuible; y si bien la más aceptada hoy para esta nueva rama es la de «Psicofarmacología», no sería muy inadecuada —al menos pensando en un futuro más desarrollado— la más amplia, y alguna vez sugerida, de «Psicoquímica», a cuyas puertas, con toda su trascendencia, es posible nos encontremos en el momento actual.

Nuevas y mayores dificultades surgen cuando se intenta una clasificación, siquiera provisional, de este conjunto de sustancias indistintamente llamadas «psicofarmacológicas» y «psicotropas». Terreno en continua y rápida evolución, ofrece demasiadas facetas no bien delimitadas y más de un criterio al que atenerse para llevar a cabo el establecimiento de grupos bien definidos.

Por el momento, es forzoso renunciar a una clasificación completamente satisfactoria basada en el carácter químico. No se dispone de conocimientos suficientes para establecer algo más que unas relaciones químicas limitadas que contrastan con la existencia de compuestos que,

de composición fundamentalmente diferente, producen efectos análogos.

Una clasificación correcta basada en las acciones farmacológicas tropieza con obstáculos parecidos que, en este caso, nacen de la falta de correlación entre los datos que suministran laboratorio y clínica, de la diferencia de efectos que, según la dosis, puede producir una misma sustancia en el sujeto de la experiencia, y de otras muchas circunstancias.

El comentario de los varios intentos de clasificación y denominación, más o menos afortunados, llevados a cabo, cae fuera de nuestro propósito. Para nuestros fines, que son: considerar con cierto detalle, pero no de modo exhaustivo, algunas de las sustancias de interés más destacado, de modo especial los alucinógenos últimamente estudiados y entrever algunas relaciones entre composición química, efectos y posible mecanismo, nos basta una clasificación, más simple, en la que consideramos dos grandes grupos generales de sustancias de acciones opuestas:

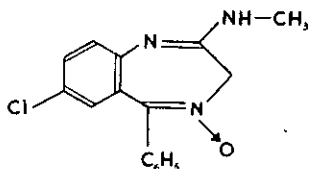
Uno, que comprende los fármacos empleados en la normalización de alteraciones mentales graves (psicosis) y los destinados al tratamiento de alteraciones leves (neurosis) y de estados de excitación y de depresión psíquica. Otro, constituido exclusivamente por los llamados «alucinógenos» y «psicoticomiméticos» que originan trastornos mentales en el ser normal.

Una idea bastante clara del panorama que actualmente ofrece el primer grupo y una base para el estudio de ciertas relaciones entre constitución química y acción farmacológica se tienen a través de la agrupación establecida por Jucker (cuadro 1) desde un punto de vista químico. Se aprecian en ella, a su vez, tres grupos bastante definidos. Un primer grupo, el de los neurolépticos, neuropléjicos o «tranquilizantes mayores», formado por la reserpina y compuestos de constitución semejante, por las fenotiazinas y análogos y, en parte, por los tioxantenos, productos todos los cuales producen principalmente efectos antipsicóticos y se emplean en los estados de excitación.

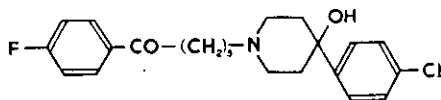
El segundo grupo, el de los timolépticos y antidepresivos, está constituido por algunos tioxantenos, la dibenzoacepina y los dibenzocicloheptadieno y heptatrieno —todos ellos químicamente relacionados con las fenotiazinas del grupo anterior— y por otros compuestos de carácter químico muy distinto de ellos, tales como algunos derivados de la hidracina y otros aminoderivados con acción antiaminoxidasa. Todos se usan en los estados de depresión y pertenecen al grupo de los estimulantes.

Un tercer y último grupo lo forman los llamados «tranquilizantes menores», divididos a su vez desde el punto de vista médico en «inter-neuronales» (internunciales) y «sedantes vegetativos», los que, si bien poseen acción psicosedante y psicorrelajante, carecen en cambio de efectos antipsicóticos. Constituyen a su vez dos agrupaciones químicas bastante diversas: los derivados de alcoholes alifáticos y los del difenilmetano.

En esta ordenación, presidida por un criterio de parentesco químico, y comprensiva de la mayor parte de los productos hoy existentes del que hemos llamado nuestro primer grupo general, no pueden tener todavía entrada algunos productos recientes interesantes pero nada relacionados con las familias químicas citadas, ni siquiera relacionados entre ellos mismos y que representan casos con características particulares. Así algunos como el derivado del 1,4-Benzodiazepina-4-óxido de fórmula:



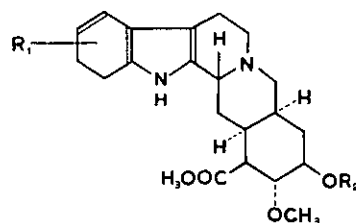
difícil de asignar a grupo alguno, o el



cuyas propiedades psicótropas le hacen afin a los neurolépticos del grupo de la fenotiazina y cuya constitución química, sin embargo, semeja la de los actuales analgésicos derivados de la fenetidina.

Sobre la base de la clasificación que antecede, hacemos a continuación una referencia sucinta a los aspectos químicos más fundamentales y acaso farmacológicos, de los principales representantes de cada uno de sus grupos.

RESERPINA Y ANALOGOS



$R_1 = \text{H, OCH}_3, \text{Cl, etc.}$

$R_2 = \text{Acilo}$

FENOTIAZINA Y ANALOGOS

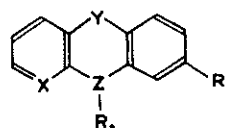
$R_1 = \text{sustituyente monovalente o H}$

$R_2 = \text{resto básico}$

$X = =\text{CH}-, =\text{N}-$

$Y = \text{S, } -\text{CH}_2-\text{CH}_2-, \overset{\text{H}}{\text{C}}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-$

$Z = >\text{N}-, >\text{C}=\text{}$



DERIVADOS HIDRACÍNICOS

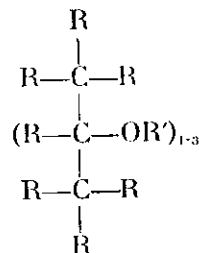


$R_1 = \text{Resto alifático o aromático}$

$R_2 = \text{H, alquilo, bencilo}$

$X = \text{CO, } -\text{CH}_2-, \text{CH}-$

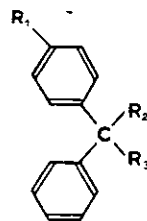
DERIVADOS DE ALCOHOLES ALIFÁTICOS



$\text{R} = \text{H, alquilo, fenilo}$

$\text{R}' = \text{H, CONH}_2, \text{fenilo sustituido}$

DERIVADOS DEL DIFENILMETANO



$R_1 = \text{H, Cl, SC}_2\text{H}_5$

$R_2 = \text{H, OH}$

$R_3 = \text{resto básico}$

	ACCION FARMACOLOGICA
	NEUROLEPTICOS NEUROPLEJICOS («tranquilizantes mayores»)
Fenotiazinas Azafenotiazinas Tioxantenos Dibenzoacepina Dibenzocicloheptadieno Dibenzocicloheptatrieno	TIMOLEPTICOS ANTIDEPRESIVOS
	Relajantes interneuronales
	«Tranquilizantes menores»

I

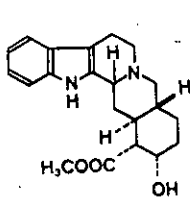
a) *Reserpina y análogos*

Como hemos indicado, la reserpina y sus análogos, junto con las fenotiazinas, constituyen el gran grupo de los neurolépticos que tienen como característica la acción amortiguadora, e incluso represora, de los estados de angustia, excitación, inquietud y confusión. Las dos sustancias más representativas del grupo son, seguramente, la reserpina y la clorpromacina. La primera, el principio activo de la *Rauwolfia Serpentina*; la segunda, fruto de la síntesis química y no hallada hasta el momento en la naturaleza. El uso en la India del extracto de varias clases de *Rauwolfia*, como remedio contra los estados de excitación, picaduras de serpiente, disenteria, etc., data de varios siglos. Por el contrario, el aislamiento de la Reserpina, el conocimiento de su constitución y su síntesis total, tienen lugar en breve plazo a partir de 1952.

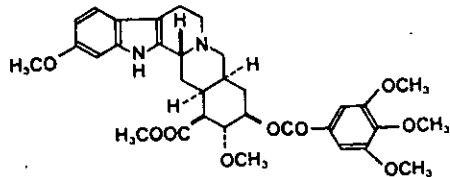
Tras estos estudios, aparece como un alcaloide del grupo de la yohimbina; por consiguiente, un derivado indólico relacionado, como puede verse en el cuadro adjunto, con la ergotamina, la estricnina y la psilocibina, esta última agente alucinógeno al que nos referiremos más adelante.

CUADRO II

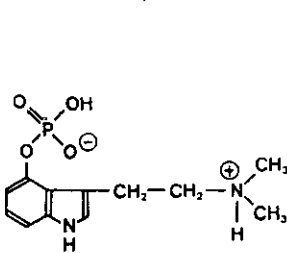
Relación estructural de la reserpina con otros alcaloides indólicos



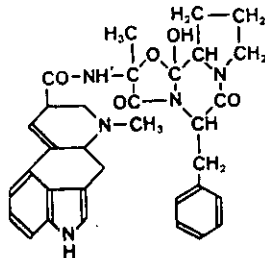
Yohimbina



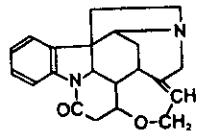
Reserpina



Psilocibina



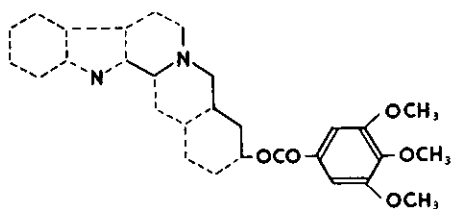
Ergotamina



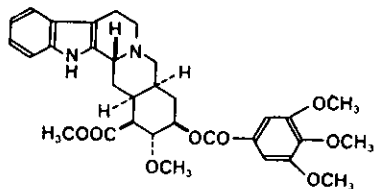
Estrictina

Además de estas relaciones, destaca en su constitución química la presencia de un anillo cinco de cuyos seis átomos de carbono son asimétricos, acumulación de asimetría que constituyó la mayor dificultad a vencer en su síntesis total. Si, en principio, su principal aplicación es como hipotensor, posteriormente aparecen sus posibilidades como fármaco eficaz en los estados de excitación y en el tratamiento de algunas enfermedades mentales crónicas, tales como la esquizofrenia. Ello acelera la actividad de la investigación química y conduce, por una parte, a su síntesis realizada por Woodward, que puede señalarse como una de las gestas de la química moderna; por otra, al logro de compuestos en los que se han desdoblado las dos acciones —hipotensora y neuroléptica— del alcaloide y conservan sólo la primera.

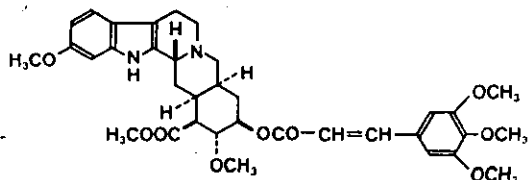
En el curso de estos estudios por cierto se apunta que algunos ésteres dietilamino alquílicos del ácido trimetoxibenzoico presentan una acción inferior pero análoga a la de la reserpina; analogía que podría interpretarse a través de la estructura de dichos ésteres, entre los cuales el dietilamino butílico puede aparecer como un retazo importante de la molécula reserpínica.



Es también de señalar que las experiencias realizadas hasta la fecha en busca de productos de síntesis y modificación de la reserpina, no han conducido a ninguno que sobrepase las cualidades del alcaloide que es el que ofrece una combinación molecular más valiosa, con la que tienen gran semejanza otros alcaloides como la rescinamina y la deserpidina, de efectos muy parecidos y procedentes de diversas especies de *Rauwolfia*.



Deserpidina



Rescinamina

Pero, en cambio, en el curso de síntesis ajenas a las sustancias psicótropas, se han encontrado neurolépticos derivados de la 2-oxo-hexahidro-benzo (a) quinolicina, que no tienen ninguna semejanza química con la reserpina y que, sin embargo, originan una disminución del contenido en catecolamina en el cerebro del mismo orden que la que causan los alcaloides de la Rauwolfia.

b) Fenotiazinas y análogos

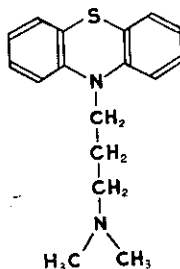
Pocas sustancias psicótropas han tenido la resonancia del derivado fenotiazínico «cloropromacina», producto de síntesis, hallado en 1951 en el curso de investigaciones sobre antihistamínicos derivados de la fenotiazina. Su éxito y propiedades fomentaron la busca de centenares de sustancias de constitución química semejante, algunas de las cuales ofrecen marcado interés farmacológico.

El estado actual de nuestros conocimientos nos permite incluir en un grupo afin, no sólo estas fenotiazinas, sino también otras sustancias

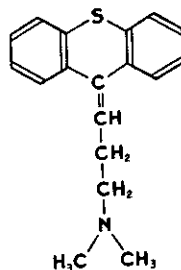
CUADRO III



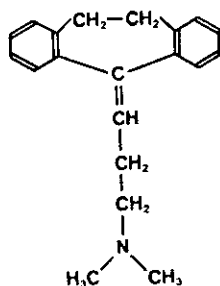
Fenotiazinas



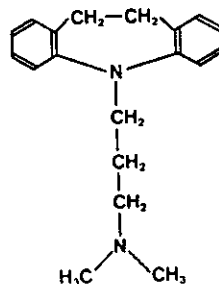
Azafenotiazina



Tiaxanteno



Dibenzocicloheptadieno

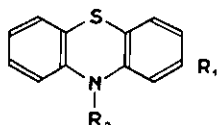


Dibenzoacepina

de manifiesto parentesco químico, como son las azafenotiazinas, los tioxantenos, la dibenzoacepina, el dibenzocicloheptadieno y el dibenzocicloheptatrieno, si bien las tres últimas, tal como hemos visto en la clasificación general, entren en el campo de los timolépticos.

La constitución y relaciones químicas de los principales representantes del grupo queda reflejada en las fórmulas del cuadro III.

CUADRO IV



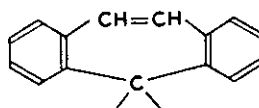
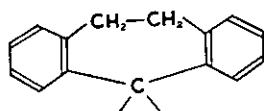
	Cloropromazina	Promazina	Trifluopromazina	Tioridazina
R ₁	— Cl	— H	— CF ₃	— SCH ₃
R ₂	<p>I</p>	<p>II</p>	<p>III</p>	<p>IV</p>
	Procloperazina	Trifluoperazina	Perfenazina	Tiopropazato
R ₁	— Cl	— CF ₃	— Cl	— Cl
R ₂	<p>V</p>	<p>VI</p>	<p>VII</p>	<p>VIII</p>

En la fórmula general del cuadro IV se ve cómo las distintas fenotiazinas pueden resultar de dos clases de sustituciones: las en el carbono tres y las en el nitrógeno tiazínico. La gran variedad de sustituyentes utilizables nos da idea de la de los productos posibles, entre los que han quedado consagrados una veintena, de algunos de los cuales se indican las fórmulas en el dicho cuadro IV.

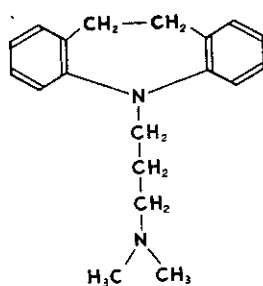
Todos ellos son hoy obtenibles en escala industrial mediante síntesis perfectamente logradas, si que relativamente laboriosas, en las que, en varios pasos, se construye el complejo armazón fenotiazínico.

Igualmente asequibles son las azafenotiazinas, los tioxantenos y el iminodibencilo (dibenzoacepina), que son los demás compuestos heterocíclicos del grupo.

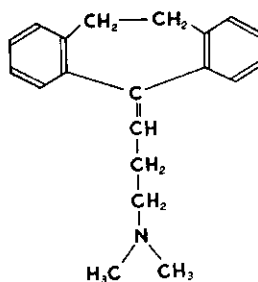
Éste se cierra con los representantes de otro sistema aromático, no heterocíclico, el dibenzocicloheptadieno y el dibenzocicloheptatrieno



que tienen una marcada acción antidepresiva y estimulante, muy semejante a la de los derivados dibenzoazepínicos antes citados. En este aspecto, y en relación con las interrelaciones entre constitución química y acción farmacológica, es de notar el caso de los dos compuestos de fórmulas VI y VII, en los que la sustitución de un átomo de nitrógeno por uno de carbono para pasar de una estructura heterocíclica a otra homocíclica, no se traduce en una variación de importancia en sus propiedades.



VI



VII

Sin embargo, en casi todos los productos considerados en este grupo, surge la posibilidad de variaciones en la acción psicofarmacológica, y ello es debido no sólo a los múltiples tipos de sustituyentes, sino tam-

bién a sus distintas ordenaciones estéreas. Así, por ejemplo: los tiaxantenos (cuadro III) con sustitución unilateral en la armazón cíclica, tal como la ahí indicada, pueden dar lugar a isómeros cis-trans, y en algunas fenotiazinas, tal como la muy conocida tioridazina (fórmula IV del cuadro IV), el carbono asimétrico del anillo piperidínico da lugar a isómeros ópticos.

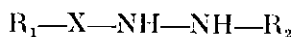
Una rápida consideración de las propiedades psicofarmacológicas de todos estos compuestos y de su constitución química puede poner de relieve cómo, mientras las fenotiazinas tienen amplia aplicación como neurolépticos —con efectos, por cierto, muy distintos según el empleo de dosis bajas o altas, llegando a ejercer en estas últimas una acción antipsicótica—, las dibenzoacepinas, de composición análoga a aquellas (pues sólo se diferencian en la sustitución de un azufre por un puente etilénico), tienen una acción farmacológica distinta actuando como timolépticos antidepresivos y se emplean como estimulantes, y los tiaxantenos ocupan una posición intermedia entre ambos con una acción en parte sedante y en parte estimulante por poseer propiedades neurolépticas de las fenotiazinas y timolépticas de la dibenzoacepina.

c) *Derivados hidracínicos*

El siguiente grupo, el de los derivados de la hidracina, ofrece una serie de sustancias de acción fundamentalmente antidepresiva y estimulante que ocupan una posición de transición entre los neurolépticos hasta ahora considerados y los tranquilizantes menores que veremos a continuación.

Iniciada la investigación en este campo químico merced al hallazgo casual de una frecuente mejoría del estado de ánimo de muchos pacientes tuberculosos tratados con la hidracida del ácido isonicotínico y sus derivados, puesta en evidencia su acción antiaminooxidasa manifestada en dominios funcionalmente importantes del sistema nervioso central, que se traduce en la supresión de los estados de depresión y el aumento de la actividad motora, se ha llegado tras una investigación metódica a la obtención de un gran número de derivados hidracínicos cuya acción ofrece matices muy varios.

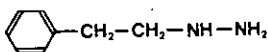
Partiendo de la fórmula general



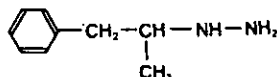
en la que R_1 = radical alifático o aromático; R_2 = hidrógeno, bencilo o alquilo, y $X = CO, -CH_2-CH-$ se dispone hoy de preparados no

sólo para el tratamiento de los estados depresivos, sino también para el de varios síndromes dolorosos que, como la angina de pecho, van acompañados generalmente de estados de depresión.

En este grupo, como en los anteriores, se pone en algunos casos de manifiesto cómo una ligera variación de la constitución química da lugar a un cambio importante en las propiedades psicotropas, así ocurre en los compuestos *a*) y *b*) de propiedades distintas, en los que sólo un hidrógeno de la cadena alifática ha sido sustituido por un metilo:



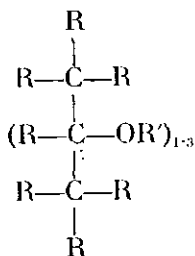
a



b

d) *Derivados de alcoholes alifáticos*

Cómo representantes genuinos de los «tranquilizantes menores» puede figurar la serie de derivados de alcoholes alifáticos, encabezada por el conocido con el nombre de «Meprobamato», abreviatura de una denominación química más compleja: 2-metil-2-n-propil-1,3 propanodiol dicarbamato. De la importancia terapéutica de este tipo de compuestos en el tratamiento de alteraciones psíquicas leves da idea el elevado número de estos derivados hoy en uso. Todos ellos responden a la fórmula general:



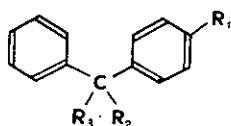
en la que $R = H$, alquilo o fenilo, y $R' = H$, $CONH_2$ o fenilos sustituidos.

La variación de los sustituyentes da lugar a la de sus propiedades particulares dentro de su carácter general de relajantes de la musculatura central. (Esta acción la presentan también otros varios productos de síntesis, de composición completamente distinta a los polialcoholes, e incluso de poco o nulo parentesco entre sí, y cuya descripción no es del caso.)

e) Derivados del difenilmetano

Las varias sustituciones a que puede dar lugar el difenilmetano se traducen en compuestos bastante diferentes desde el punto de vista químico y, en este caso, bastante diferentes también en sus campos de aplicación.

Partiendo de la fórmula general



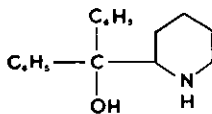
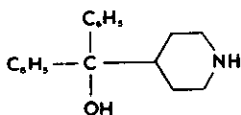
en la que $R_1 = H, Cl, \text{ etc.}$

$R_2 = H, OH$

$R_3 = \text{resto de carácter básico}$

se obtienen derivados cuya aplicación, según su composición, va desde el tratamiento tranquilizante de individuos normales, hasta el de psicosis agudas, incluso de la esquizofrenia, al parecer a través de su acción antialucinégena.

Su acción sedante aparece ya esbozada en la que de este tipo presentan muchos espasmolíticos y antihistamínicos bien conocidos de la serie del difenilmetano con los que presentan la natural analogía química. Entre ellos surgen, sin embargo, algunas anomalías, como la de los derivados del tipo:



En ellos, la diferente unión entre el grupo benzhidrido y el anillo piperidínico origina un cambio en sus propiedades y hace del segundo un estimulante central contrapuesto al primero.

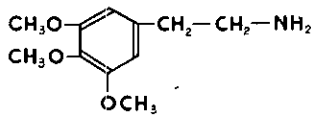
II

Alucinógenos y psicoticomiméticos

En este grupo se comprenden una serie de sustancias que, a diferencia de las consideradas en el anterior, poseen propiedades que afectan a la percepción y a la actividad intelectual y producen alucinaciones en el individuo normal. Estas propiedades y los primeros alentadores hallazgos en el estudio de su constitución química, hicieron concebir esperanzas en su empleo como auxiliares eficaces para el esclarecimiento de la etiología y patogenia de las psicosis y han impulsado su investigación química y farmacológica.

Ella ha conducido al conocimiento bastante completo de una serie de compuestos principales que, excepto uno, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) de origen semisintético, han sido extraídos directamente del reino vegetal; de un cactus —el Peyotl—, de un hongo —el Teonanacatl— y de una semilla —la del Ololiuqui—; todos ellos de procedencia principalmente azteca y, como hemos indicado al principio, usados en aquella cultura primitiva en prácticas religiosas y con fines medicinales.

El más antiguo, conocido químicamente desde 1895, es la mescalina, principio activo del Peyotl, identificado botánicamente como la «*Lophophora Williamsi*», sintetizado en 1919 por Späth y de constitución química relativamente sencilla: el trimetoxi derivado de la feniletilamina:



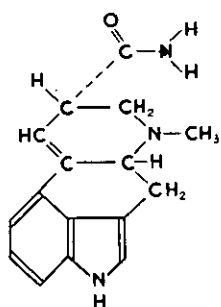
Mescalina

Sigue a ella, cronológicamente, la dietilamida del ácido lisérgico, obtenida por Stoll y Hofmann en 1938 a partir del ácido lisérgico contenido en todos los alcaloides del cornezuelo y sintetizada por Woodward en 1954. Su acción psicótropa alucinógena, descubierta accidentalmente por Hofmann al ingerir involuntariamente su solución y comprobada después en repetidas experiencias, adquiere interés creciente en psiquiatría por sus efectos sobre la actividad mental y las percepciones sensoriales incluso en dosis debilísimas; cantidades inferiores

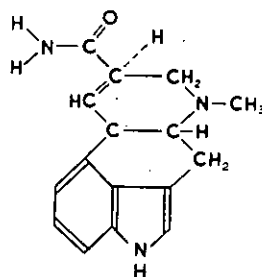
a 0,001 mg bastan para producir en un ser normal sintomas de cierta semejanza con los de la esquizofrenia; lo que la hace figurar entre las sustancias de mayor actividad biológica.

A su química y a sus propiedades nos referiremos a continuación, al tratar con cierto detalle de los principios activos psilocibina y psilocina extraídos de los hongos sagrados mejicanos, sustancias con las que tiene marcado parentesco —como puede verse en el cuadro adjunto—

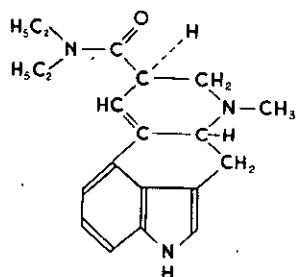
CUADRO V



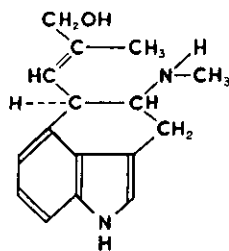
d-isoliserгамida
I



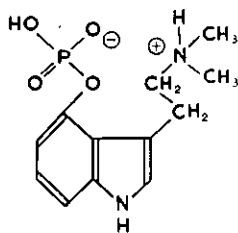
d-liserгамida
II



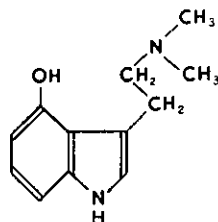
Dietilamida del ácido d-lisérgico
(LSD 25) III



Canoclavina
IV



Psilocibina
V



Psilocina
VI

y de los principios del Ololiuqui, última droga mágica mejicana investigada y uno de cuyos principales componentes ha resultado ser un compuesto amídico del ácido lisérgico; con lo que se da la circunstancia curiosa de que la actividad psicoticomimética de este tipo de derivados lisérgicos fue conocida en el laboratorio —a través de la síntesis del L.S.D.— antes de que fuera descubierta en productos naturales.

Realmente, hay pocos productos naturales tan llenos de atractivo como los «hongos sagrados» mejicanos —los «teonanacatl» de los aztecas— y las semillas del Ololiuqui, de procedencia análoga. De ambas drogas encontramos referencias en la «Historia general de las cosas nuevas en España» del cronista de Méjico padre Bernardino de Sahagún (siglo xvi), quien alude a «la ingestión de los hongos en fiestas y ceremonias religiosas de los indios» y que, asimismo, describe las semillas del Ololiuqui como «sustancias que aturden y trastornan los sentidos y son dadas por los nativos a aquellos a quienes quieren hacer mal».

Pero, unos y otros permanecen hasta nuestros días en el terreno de lo mágico y legendario, como material ajeno a la curiosidad científica hasta que los primeros, los hongos, tras un breve estudio del etnólogo J. B. Johnson, en 1938, entran de lleno en ella gracias al matrimonio Wasson, el que, en 1953, y en el curso de sus investigaciones sobre el significado de los hongos en la historia cultural de algunos pueblos, tiene ocasión de conocer lugares donde aún se mantiene su culto y de asistir, y participar, a una de esas ceremonias.

Fruto de esa experiencia personal de Wasson es la primera descripción habida de los efectos que produce en el hombre su ingestión, y de ella nace la puesta en marcha de una investigación metódica encaminada a conocer su modo de ser y actuar.

Es primero el profesor R. Heim, Director del Museo Nacional de Historia Natural de París, quien determina las especies botánicas a que tales hongos pertenecen, los clasifica entre los Basidiomicetos, pertenecientes en su mayor parte al género *Psilocybe* —en menor número al *Strofaria*— y logra cultivarlos con éxito en su laboratorio.

Es después el Dr. A. Hofmann —a cuyos trabajos sobre el ácido lisérgico nos hemos referido precedentemente— quien emprende el estudio químico y farmacológico de una de estas especies cultivadas artificialmente: la *Psilocybe mexicana* Heim, cuya forma, por cierto, recuerda extraordinariamente la del típico sombrero mejicano.

En el curso de esta investigación y en vista de la poca claridad de los datos que suministra la experimentación con animales, Hofman no

duda en convertirse, una vez más, en sujeto de la experiencia e ingiere una cantidad adecuada.

Los resultados se nos ofrecen en su propio diario de laboratorio. He aquí algunos párrafos: «Al cabo de una media hora el mundo exterior se transforma. Todo adquiere carácter mejicano. Como yo tenía plena conciencia de que, conocedor del origen mejicano de estos hongos, podía imaginarme escenas de este tipo, intenté ver mi contorno tal y como lo conocía normalmente. Todos los esfuerzos de la voluntad, para ver las cosas en la forma y color familiares, fracasaron. Con ojos abiertos o cerrados, veía únicamente, colores y motivos indios. Cuando el médico que vigilaba la experiencia inclinóse hacia mí para controlar mi presión sanguínea, se transformó en un sacerdote azteca y no me hubiera sorprendido verle desenvainar un cuchillo. A pesar de lo serio de la situación, me distrajo ver cómo el rostro germánico de mi colega adquiría la expresión de un indio. En el punto máximo de la borrachera, una hora y media después de la ingestión de los hongos, aumentó de tal manera el asalto de las imágenes interiores —generalmente motivos abstractos rápidamente cambiantes en forma y color—, que temí verme deshecho y disuelto en ese torbellino de formas y colores. Al cabo de unas seis horas, el sueño tocó a su fin. Subjetivamente, no hubiera podido indicar su duración. La vuelta a la realidad fue recibida como el dichoso regreso al hogar de un mundo extraño vivido como si hubiera sido real».

Esta experiencia sirvió, a la vez, para poner de manifiesto que el sujeto humano era el único medio seguro utilizable, en principio, para indicar el curso de los principios activos a través de las distintas extracciones y separaciones del extracto en estudio.

Con ese control fue llevado a cabo el trabajo cuidadosamente, enriqueciendo los extractos por evaporación y cromatografía, hasta que, tras una serie de operaciones que no es del caso describir, se llegó a aislar en estado de pureza la sustancia activa, que, en atención a la planta de origen, recibió el nombre de «Psilocybina».

Las primeras reacciones ensayadas pusieron de manifiesto la constitución indólica de la nueva sustancia y proporcionaron medios químicos para su caracterización con los que sustituir las pruebas personales. En el curso de esta caracterización, identificó Hofmann otros dos componentes principales del extracto activo: uno, el triptófano, que se ha encontrado en la mayor parte de los hongos investigados; otro, una sustancia, también con actividad psicótropa, a la que llamó «Psilocyna»; a resultados casi idénticos condujeron posteriormente los análisis de muchas otras especies de «hongos sagrados» de distintas proceden-

cias mejicanas, no sólo Psilocybe, sino también Stropharia, que en ocasiones se emplean asimismo con carácter ritual en el sur de Méjico.

Estudios posteriores permitieron aclarar la estructura de la «Psilocybina» y nos muestran algunos hechos sorprendentes: uno, que se trata de un derivado hidroxilado del indol en posición 4, único de este tipo conocido hasta la fecha entre los productos naturales; otro, que dicho derivado contiene fósforo, circunstancia igualmente única entre los derivados indólicos conocidos en la naturaleza. Estos datos, unidos a los que proporcionan una serie de hidrólisis, metilaciones, etc., permitieron atribuir a la psilocybina la fórmula estructural indicada (fórmula V del cuadro V), o sea la 4-fosforiloxi-N,N-dimetil-triptamina.

La comprobación de esta estructura fue llevada a cabo por Hofmann al realizar la síntesis de estos compuestos, partiendo del 4-benciloxindol, que anteriormente había sintetizado con Stoll para llegar al ácido lisérgico. Tras una serie de ingeniosos pasos logró primero la psilocina, identificada como la 4-hidroxidimetil-triptamina (fórmula VI del cuadro V) y después su éster fosfórico, la psilocibina; los dos componentes «mágicos» de los hongos tanto tiempo tenidos por sagrados por la superstición azteca, reducidos a la condición de especies químicas perfectamente definidas.

La acción farmacológica de ambos alcaloides ha sido estudiada con todo detalle. No vamos a entrar en él. Acaso indicar su acción inhibidora frente a la serotonina, su menor toxicidad que la mescalina y una, en cambio, muy superior actividad psicotocómimética que en dosis elevadas llega a ser alucinógena. Y que el comportamiento de los dos principios activos es casi idéntico, lo que parece indicar que el resto fosfórico que los diferencia no tiene influencia en su acción farmacológica y quizá sólo ejerza una acción protectora de la molécula contra la oxidación.

Un proceso de investigación semejante ha sido el de las semillas del Ololiuqui («serpiente verde»), antes aludidas, cuya primera descripción gráfica aparece en la obra «Rerum mediarum novae Hispaniae thesaurus», de Francisco Hernández, médico español que entre 1570 y 1575 investigó la flora y fauna mejicanas por encargo de Felipe II y que posteriormente fueron identificadas botánicamente como la «Rirea corymbosa» por Manuel Urbina.

No falta tampoco en este caso la autoexperimentación —a cargo esta vez de un psiquiatra canadiense: H. Osmond— para llegar después a la investigación química completa llevada a cabo recientemente por Hofmann y Cerletti, quienes, mediante técnicas análogas a las por ellos empleadas en el estudio de los «hongos sagrados», logran aislar una

fracción de marcada acción psicotropa y que caracterizan como constituida por alcaloides indólicos.

Un estudio a fondo de esta fracción permite aislar cada una de las especies químicas integrantes de estos principios activos, las que resultan ser: la amida del ácido d-isolisérgico (fórmula I del cuadro V); la amida del ácido d-lisérgico (fórmula II del cuadro V); dos alcaloides: la canoclavina y la elimoclavina (fórmulas III y IV del cuadro V), y un alcohol: el disergol.

En estos resultados, de por sí interesantes, aparece un hecho destacable desde el punto de vista fitoquímico: el hallazgo de bases del tipo de los alcaloides del cornezuelo del centeno en un vegetal de la familia de las convolvuláceas, por consiguiente superior a los hongos inferiores del género *Claviceps*, únicos en los que, hasta ahora, habían sido encontrados derivados del ácido lisérgico.

Y otro hecho interesante desde el punto de vista químico: la identificación de la canoclavina, un alcaloide que previamente en 1957 habían aislado Hofmann y sus colaboradores en cultivos saprofitos de un hongo del cornezuelo.

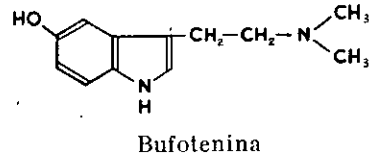
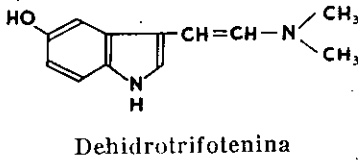
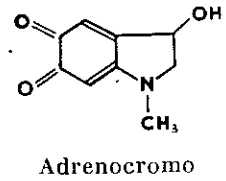
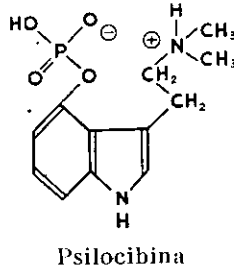
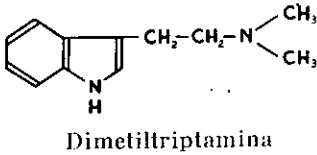
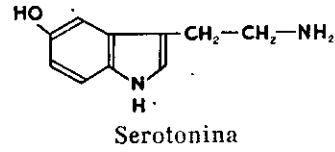
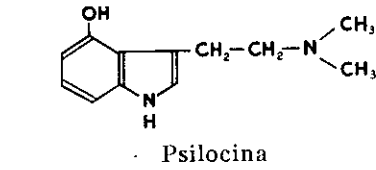
El conocimiento de las constituciones químicas de los principios activos de los «hongos sagrados» y del ololiuqui, nos permite hacer ahora algunas consideraciones acerca de las relaciones entre esta constitución y su acción psicotropa, tomándolos aisladamente y comparándolos con otras sustancias de efectos análogos.

Aparece, en primer lugar, el claro parentesco de la psilocibina y la psilocina con otros derivados triptamínicos naturales de gran interés bioquímico actual, tales como la serotonina, la bufotenina, la dimetil-triptamina, la dehidrobufotenina, etc., indicados en el cuadro VI, algunos de acción alucinógena.

De modo destacado su parentesco con la Serotonina (5-hidroxitriptamina), que tan importantísimo papel juega en los procesos del sistema nervioso central y cuya relación química con la psilocibina y la psilocina bien manifiesta parece indicarnos la posible importancia de ciertas estructuras indólicas en la bioquímica de las funciones psíquicas; mucho más si consideramos que otros compuestos indólicos, como la dimetil-triptamina y la bufotenina citadas —principios activos de la *Piptadenia Peregrina* empleada por los indios del Orinoco—, tienen acción psicotropa semejante; e incluso que la misma mescalina parece susceptible de una ciclación de tipo indólico, aunque actualmente dicha hipótesis está en tela de juicio.

Igualmente es de notar el parentesco, aunque más lejano, de la psilocina y la psilocibina con gran número de compuestos y alcaloides

CUADRO VI



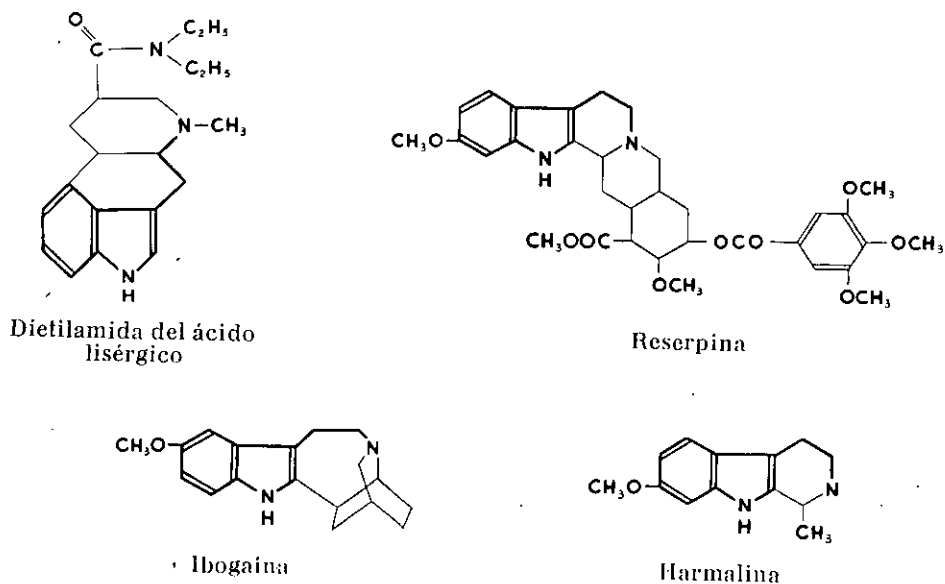
indólicos en los que también es reconocible el resto triptamínico y algunos de los cuales, como la ibogaína, la harmalina y la reserpina, comentada en la primera parte, tienen también una cierta acción psicótropa. (Ver cuadro VII.)

Si observamos estas sustancias vemos que muestran entre sí una relación, no sólo en su constitución, sino también en su comportamiento, pues la dietilamida del ácido lisérgico es un antagonista manifiesto de la 5-hidroxitriptamina, la reserpina la libera y activa de la forma combinada en que existe en los tejidos, y la harmalina inhibe la monoaminooxidasa causante de la desintegración de la triptamina y de la serotonina.

Pero lo más destacable en la constitución de éstos dos alcaloides alucinógenos radica en una diferencia estructural con todos los demás derivados hidroxilados triptamínicos naturales conocidos; ésta es la posición 4 del hidroxilo fenólico; posición que en los demás ni siquiera está sustituida, si se exceptúan los alcaloides del cornezuelo del cen-

teno que la tienen ocupada por un anillo carbonado y con los cuales, por consiguiente, aparece una cierta semejanza que se acentúa al recordar que la dietilamida del ácido lisérgico, derivada de dichos alcaloides (fórmula III del cuadro V), es una sustancia de fuerte acción psicotropa. En este punto es donde se enlazan los principios activos de los hongos sagrados con los de las semillas del Ololiuqui y con los alcaloides de cornezuelo y donde aparece el hecho quizá más destacable: en su condición de derivados indólicos con la misma particularidad de la sustitución en la posición 4, sustitución que parece ser trascendente para la acción psicomimética.

CUADRO VII



Por otra parte, la antes aludida semejanza constitucional de los alucinógenos con la serotonina (5-hidroxitriptamina), a la que se adjudica un papel decisivo en la transmisión de los impulsos en el sistema nervioso central, hace inevitable el intento de establecer algunas relaciones entre unos y otra. Máxime cuando se sabe, por una parte, de la existencia de niveles de serotonina anormales en el cerebro en algunas enfermedades mentales y se conocen, por otra, una serie de relaciones y procesos químicos a cuyo través, con intervención de la serotonina o de otras sustancias normales, puede tener lugar la formación de com-

puestos alucinógenos. Así es posible el paso de serotonina a bufotenina —alucinógeno— por metilación del grupo amino de aquélla, y el de la adrenalina a adrenocromo —también alucinógeno— mediante ciclación y oxidación.

Tales hechos podrían enlazarse a su vez con el conocimiento de algunas acciones antagónicas frente a la serotonina como la antes citada de la dietilamida del ácido lisérgico y de la reserpina, la que, en pequeñas dosis, libera la serotonina existente en tejidos, sangre y cerebro en forma combinada y permite su descomposición fermentativa para dar ácido 5-hidroxiindolacético, forma en la que se elimina. Precisamente, el paralelismo existente entre la duración de esta baja del nivel cerebral en serotonina y los efectos duraderos de la acción sedante de la reserpina, han contribuido a la suposición de que la serotonina actúe, en cierto modo, como intermediario en dicha acción tranquilizante; aunque posteriormente, al ver que también la noradrenalina y la dopamina son igualmente influidas por la reserpina, resulte difícil decidir cuál de estas aminas es la que juega un papel más importante.

Tema éste cuya discusión se aleja de la finalidad de nuestra exposición y que ofrece un panorama oscuro, en el que junto a hechos alentadores, como el citado antagonismo entre serotonina y ácido lisérgico, sugeridores de una explicación plausible de la actividad psicótica de esta sustancia, aparecen otros menos favorables, como la falta de actividad alucinógena de otros compuestos análogos al L.S.D. y, como él, fuertes antagonistas de la serotonina.

Si al terminar estas consideraciones —ya demasiado extensas— volvemos atrás, recordaremos que en la primera parte de esta exposición, al tratar de los tranquilizantes y sustancias afines, hemos encontrado igualmente, junto a relaciones manifiestas, aspectos contradictorios. Frente a casos como el de los polialcoholes, en los que es la molécula soporte la que tiene una acción rectora en la actividad psicótropa, otros como el de los derivados del difenilmetano en que el papel de aquélla es poco decisivo; casos en que una pequeña variación constitucional —la simple forma de enlace de un grupo, benzhidrido y piperidina— ocasiona varias diferencias en el comportamiento; otros, en los que grandes cambios químicos —paso de benzoacepina a dibenzocicloheptadieno, o sea de heterociclo a homociclo— no producen variaciones farmacológicas sensibles; otros, en los que composiciones químicas completamente diferentes tienen acciones bioquímicas semejantes.

Esta falta de claridad actual, esta mezcla de atisbos alentadores y contradicciones no explicables, son lógicas en un terreno en el que la investigación ordenada y sistemática está en sus comienzos y cuyas

conclusiones no permiten llegar, en el aspecto químico, mucho más allá de lo que hemos intentado exponer.

Pero no sería acorde con nuestra actitud de científicos negarnos la esperanza de que esta investigación realizada en íntima colaboración por químicos, farmacólogos y clínicos, nos lleve en plazo breve al esclarecimiento de muchos mecanismos hoy confusos y a la adquisición de ideas claras sobre los apasionantes problemas que en el orden médico, social y filosófico plantean la utilización de las sustancias de actividad psicótropa y el conocimiento de los procesos bioquímicos a través de los cuales se manifiesta esa actividad en el organismo humano.

En la meta de tales tareas se entrevén perspectivas tan trascendentes como el posible conocimiento de algunas causas y mecanismos de las alteraciones mentales, su curación quizás y la adquisición de valiosos datos para la solución del enigma de las relaciones entre cuerpo y alma.

Incapaz de discurrir sobre tales problemas, me he atrevido a retener, sobre una faceta de ellos, la atención de quienes tanto podéis aportar a su solución, limitándome al papel de mero cronista de los principales hechos que hoy conoce el químico acerca del modo de ser de las sustancias psicótropas.



DISCURSO DE CONTESTACION DEL
ACADEMICO NÚMERARIO

DR. B. RODRIGUEZ ARIAS



Excelentísimo señor Presidente,
Muy ilustres señores Académicos,
Señoras y Señores:

«*La costumbre no es poca cosa*» solía decir Platón, en un tono más bien exhortativo, a sus paisanos y discípulos. Por eso los que deseamos presumir sin jactancia de la suprema calidad de universitarios, lo hemos creído a pies juntillas —cual muchos— y lo hemos imitado, asimismo, resolutamente en el transcurso de una vida ni penosa ni ejemplar, tan sólo corriente.

Me honra sobremanera, pues, aunque me turbe tal vez en demasía a renglón seguido, contestar el discurso académico de un miembro electo.

Me honra —lo repito y lo declaro paladinamente—, imbuido como estoy y como anhelo, entre tantos compañeros de sillón, del hondo sentido reverencial que encierra la ceremonia misma que nos reúne hoy, de la fe que representa (para algunos) cumplir un rito familiar y de rancio estilo, un precepto de la tradición y de las leyes y un mandato antañón y de crédito, en suma una «*costumbre*» ambicionable y de gran sabor cultural e histórico. La simple fuerza de varias circunstancias ocasionales, felices todas y también satisfactorias (desde luego a mi juicio), es la causa inmediata o la única de que pronuncie la oración de apología y de glosa o de pura exégesis, marcada en los Estatutos.

Pero me turba, de otra parte, no lo niego, no lo oculto, la verdad sutil, la perspicacia, la oportunidad dura; que interesa descubrir o se echa de ver en la frase, en la admonición, del inclito filósofo griego.

El hábito, la regla, alcanza de raíz y equidistantemente al conjunto de titulares de una Corporación regia, valiosa, la que me escucha, si bien los separa después o los diferencia, de acuerdo con el significado intrínseco o táctico atribuido al movimiento, a la eficacia inconcusa de los hechos, en cada uno de ellos.

Acaso sea yo en teoría, dada la progenie, médico nato, estado o situación que me obliga de lleno a una muestra viva de sinceridad y de objetividad y a no soslayar, tras el juego falible de los quehaceres y de las palabras, de los encargos solemnes y predeterminados, lá figura del responsable consciente, figura que se dibujó nítidamente, sin más, el día que nuestra Junta de Gobierno, a instancia de la Presidencia, me rogó aceptara comentar la memoria que, en el acto de su recepción como Académico, iba a leer hombre de tan vasta sabiduría, siquiera en uno de los pilares apasionantes y cruciales de la Ciencia Médica, la Química, cual el profesor Buscarons Úbeda.

Si parece suficientemente axiomático que «*las circunstancias no descubren a los hombres: los prueban*», espero —al menos— que la tentativa o el ensayo, en mis manos, resulte digno del cenáculo, docto entre los prestigiosos, y de vos maestro e investigador de fuste.

* * *

A dos eminentes biólogos, que precedieron en el disfrute del notorio sitio al que ahora ingresa, considero necesario dedicarles un recuerdo cariñoso más y ofrecerles una gratitud mayor, imprescriptible.

Pedro González Juan, farmacéutico, Director que fue y recogió la preciada herencia que le legara Ramón Turró al famoso «Laboratorio Municipal» de Barcelona, había trabajado como inmunólogo, como microbiólogo, destacadamente entre los buenos, y había apadrinado con unción, con éxito visible, a numerosos Académicos Electos, al tiempo preciso de incorporarse a las tareas oficiales de este proverbial y útil Organismo Consultivo del Estado.

Durante años, los del largo y ansioso resurgimiento sanitario de la preguerra civil, el verbo —genuinamente sustantivo— de González se hizo entender y calificar, sea en las iniciativas, sea en los dictámenes, sea en las comunicaciones científicas, es decir, en todo lo que infundía savia renovadora a los asociados, en aquel ciclo y siempre —coyuntura lógica— viejos y jóvenes, ya caducos y progresistas, amantes del conservadurismo inmóvil e infértil y de la creación liberal o rápida, aferrados con calor a la experiencia muelle o tranquila y duchos en el arte perpetuo de explotar nuevas vivencias y casualidades o lances.

Porque, dilectos amigos, tal coyuntura alegoriza la manifestación eterna, la operante (si queréis), de un conclave de eruditos y de experimentadores, así mezclados, de personas de acción y de recio contenido sesudo, de arquetipos del ayer y de lo moderno, de pedagogos y de prácticos.

González, de porte y ademanes pausados, capaz, inteligente, en su trayectoria académica, remolón bien que dispuesto, en última súplica, al elaborar postulados, dominó la técnica más penetrante de las llamadas sesiones literarias y de gobierno y aseguró una etapa fructífera en la crónica, brillante, de esta bicentenaria entidad.

Isidro Pólit Buxareu, físico de talla, catedrático en la Facultad de Ciencias y mentor de incontables cursos repletos de aspirantes a galenos, especializado en las cuestiones básicas de la electrología y de la radiología clínicas, que rezumaba competencia, auténtico espíritu sacerdotal y simpatía y modestia entrelazadas, formó parte como Académico Electo de nuestro escalafón al punto de recibir la licencia en el servicio activo de la Universidad.

La edad, la senectud corporal, no le impidieron redactar en seguida la clásica disertación de entrada, pendiente solamente de contestación en la mesa de estudio del profesor V. Carulla Riera al sorprenderle la muerte —ni temida, ni improbable— en el octavo decenio de un recorrido vital beneficioso para la colectividad y trascendente.

Una designación hartó tardía, puesto que no se presentó la ocurrencia de facilitarle la más apta vacante en unos lustros, nos privó de solicitar sus consejos antes y de estar apoyados por su voz, idónea, en las reuniones plenarias de este grupo de legítimos amantes de la ilustración y de los conocimientos.

Que su lección «intramuros» sirva de perenne estímulo a los observadores y a los inquietos contumaces que buscan un hálito al través de estas legendarias paredes.

* * *

Don Francisco Buscarons Úbeda, igualmente catedrático numerario de la Facultad de Ciencias, en acabada o sólida madurez de un esfuerzo cotidiano y sistemático, de un rendimiento cabal o superior, como experto, como estudioso, en los dominios del análisis químico, que nos ha hablado de un problema de síntesis medicamentosa, importante y a la moda terapéutica, esperanzador y acuciante en sus aplicaciones todas, mediante el usage de preparados farmacéuticos, a la cabecera del enfermo, es a medias aragonés y catalán, nacido en la invencible plaza militar de Zaragoza y vinculado de derecho y de hecho a la gran urbe mediterránea, Barcelona, que para Miguel de Unamuno «no es ciudad de cultura, sino de civilización».

Y si La Rochefoucauld dio en el clavo al proclamar que «el honor adquirido es garantía del que está por adquirirse», la égida preterita

del recipiendario, que bastantes de los presentes y de los ausentes no osarían discutir por segura e íntegra, nos pone a cubierto de los graves riesgos de principio, de los serios, de los esenciales.

El patriotismo dogmático, la firmeza varonil de carácter y la sana obstinación de su ascendencia materna, a la par que el positivismo y las recias normas de preparación y de labor diaria de los autóctonos, un conjunto admirablemente unido, por tanto, de ventajosos elementos disposicionales y adquiridos, han influido de veras en el desenvolvimiento maravilloso de este Rector del «alma mater», que llevó los destinos de nuestro primer Centro docente a un punto, a un certero equilibrio, de mística educativa, de instrucción poderosa y cuidada y de conducta sobria y toleranté.

En los laboratorios que regenta, adscritos «in partibus» al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, ha ideado y planeado manipulaciones y pesquisas en las órbitas especulativa, pericial y rutinaria o empírica del análisis químico, médula de las publicaciones que preceptor y colaboradores y discípulos han sometido de buen grado y en cuantiosa proporción al cálculo reputativo de los autores nacionales y extranjeros. Véase y fállese sino, imparcialmente, la extensa lista de esas publicaciones seductivas.

El triunfo, en materia de reactivos orgánicos, lo conceptúo apodíctico, gracias a lo que significa de aporte original al saber, en su vertiente industrial más que nada.

La enseñanza, el cultivo de la propia doctrina, el afán de constituir una verdadera Escuela, ha definido tanto el fondo de su actividad de creación y de aleccionamiento, en magistral ambivalencia, de modos y de reflexiones en las aulas y en los seminarios o en las sociedades, de hallazgo y temple formativo ulterior de neófitos y futuros dómines e intelectuales o técnicos, que el país —de una parte— y el saber universal —de otra— tienen que sentir la máxima obligación hacia él.

No abundan, por mala suerte, las almas desprendidas y abiertas, poco egoístas, dadas al engrandecimiento común, apenas subjetivas, en el juego regular de nuestras muchedumbres. Valgámonos así, unánimemente, de sus energías y de su capacidad de rendimiento teorista, meditativo.

El profesor Buscarons, fecundo clarividente y prolífico institutor, ha lanzado al mundo más y más hijos espirituales, algunos de los cuales desempeñan probamente cátedras y honran al tronco del que arrancaron con la debida organización preceptiva.

Incluso el dificultoso, comprometido y feraz capítulo, en el ámbito claustral universitario, de las Tesis Doctorales sugeridas y tuteladas

oficialmente, ha sido pródigo en deferencias para el ex-Rector del que trazo, emocionadamente, un perfil biográfico, franco y circunspecto, como cuadra a su genio de omniscio.

Una sólida autoridad científica, un fehaciente entusiasmo por la óptima de las tribunas de acción, la más precípua hombría de bien y la mejor y más fina de las políticas en el discurrir o marcha de los días, encarna la personalidad del Académico cuyo ensalzamiento me compete —insisto— por un simple azar de temas y de nombres.

Bien venido seáis a esta dorada mansión de la cultura médica regional. Puesto que, lo intuyo y lo confieso además sin rodeos, los facultativos médicos os solazan y os cautivan muy señaladamente.

¡Lástima, si no ofendo y si acierto, que haya crecido fuera de nuestros láres más privativos un varón de tamañas y sobresalientes cualidades!

* * *

El mayúsculo pleito de las drogas o sustancias psicotropas, de acción neuroléptica, timoléptica, relajadora interneuronal, tranquilizante «mayor» o «menor», etc., ya que la terminología al uso desborda la más sencilla y obvia de las previsiones de orden, ha mantenido el calor de interminables polémicas —antaño y hogaño— en torno de su eficiencia o de su virtud para corregir trastornos nerviosos y mentales, de los que neurólogos, psiquiatras, neuropsiquiatras y, también, internistas advierten y tratan periódicamente, sin cesar, por su frecuencia y por su pesante repercusión familiar y social.

A las arcaicas hierbas embelesadoras de curanderos y boticarios, a los jugos o extractos mágicos de determinados productos naturales, a los venenos o tóxicos llamados sociales, causantes de las más típicas y abominables toxicomanías, ha sucedido una serie floreciente, sin fin, de preparados de síntesis, muchos de los cuales engendran fácil hábito (como los viejos alcaloides) y representan el punto de partida, inquietante, de efectos secundarios nocivos o simplemente molestos y paradójicos.

Es así que cobra de día en día marcado interés, en neuropatología, la patogenia, la sintomatología, la curación y la profilaxis de las enfermedades del sistema nervioso de naturaleza yatrógena, de los imprevisos o lógicos accidentes terapéuticos.

De los ritos, de una forma de vida brutalmente primaria, de la Psicofarmacología prehistórica o desusada se ha pegado un salto descomunal a los modificadores más selectivos, más seguros, mejores, de las funciones cerebrales superiores, en el contorno vago, anfibólico, de la Neurología y de la Psiquiatría clínicas.

industria químico-farmacéutica, que obliga a grandes rivalidades o emulaciones en los Centros de Investigación, en el comercio y en los países y que trae aparejados unos dispendios onerosos (por ventura discutibles en sana política económica) a la tremenda rueda constituida por los enfermos, sus familiares y las instituciones de la asistencia sanitaria y social pública.

Sin embargo, hay que propugnar el avance, la iniciativa y el bendito estímulo que vivifica a los adelantados y a los disconformes, porque la lucha y la obra serenas dignifican y desarrollan a las masas ciudadanas. Si se observan, consecuentemente, unas premisas, unas proposiciones, elevadas y reeditables, en la ayuda al hombre de laboratorio y en la fabricación tipo escala industrial, jamás artesana, de los medicamentos.

Interesa, desde luego, la propaganda a ultranza, si bien no la desorbitada o la huera, que sobrecarga demasiado el gasto exigible a todos y cada uno de nosotros, cuando sufrimos un morbo.

Una sabia tarea de coordinación, así legislativa como en los quehaceres de la práctica profesional, en las tradiciones y usanzas del gobernarse y distinguirse a la cabecera del enfermo, permitiría aunar óptimamente la voluntad ingenua del creador, el derecho inalienable de los que preparan y fabrican o aprontan sustancias curativas y el respeto que, en última instancia, ha de lograr el desvalido o el doliente.

El profesor Buscarons se titula a sí mismo «cronista químico» y persigue escuchar la voz del «crítico clínico».

Pero los clínicos —yo entré ellos— nos mostramos perpetuamente alarmados de lo que ofrece una composición diferente y unos efectos semejantes, en las drogas, por virtud de que se juegue, al agregar y disponer elementos, con lo radical y lo accesorio.

El magno problema de las dosis útiles y el no menos extraordinario de las acciones no deseables, frecuentemente lesivas para la sangre y el tejido nervioso, tienen que influir sobremedida en nuestras decisiones terapéuticas del momento. A mayor actividad farmacodinámica —y cito un hecho conocido y harto olvidado en la praxis— mayor nocividad potencial del agente recetado. Por eso se impone la más discreta de las cautelas, a diario, y tiene que horripilarnos la indiscriminación —a menudo popular, extramédica— en el consumo de drogas ansiolíticas, neuroestimulantes, timolépticas, etc.

Ni el misterio impenetrable de los hongos soñadores e ilusivos habría de apartarnos un algo del camino fructífero de los noveles productos de síntesis, ni la gloria que comporta su empleo en las clínicas

habría de arrastrarnos, sin más, a la infravaloración de los vegetales de origen azteca, de los alucinógenos activos cual la mescalina y sus sucedáneos, de la instructiva historia que encarna el descubrimiento de la «rauwolfia» y sus derivados artificiales, de las experiencias humanas de Hoffmann y tantísimas otras cuestiones que parecen sojuzgadas, ya, definitivamente, por los inhibidores de la monoaminoxidasa, por ejemplo.

No deberíamos evadirnos de la realidad fidedigna, de lo que simbolizan los alucinógenos, normales y anormales, y los meprobamatos, entre muchos, de la enjundia que habríamos de achacar a la más reciente farmacoterapia clínica neuro y psicótropa, a la imperiosa necesidad de clasificar bien dichos recursos neuro y psicótropos, basándose en postulados clínicos, precisamente, y de afrontar cuestiones terminológicas.

Y es que la psicoquímica alcanza los más lejanos confines de la clínica neuropsiquiátrica, primero, y de lo médico-quirúrgico entero, después.

Ha cabido mencionar, sucinta y conjuntamente por supuesto, lo mágico y lo científico, lo propio de la leyenda y de la maestría que ahora nos impulsa, el creciente surtido de palabras y de términos en danza, a gusto de todos y de las más disimilares teorías, lo experimental, lo patógeno y lo aplicado y la estabilidad ulterior del pensar neurológico y psicológico.

Mi enfoque individual de lo comentado va en pos del género de alegato, de una somera crítica dogmática, para facilitar la prescripción «ad hoc» de las drogas psicoactivas, para reivindicar su carácter neurológico, neurofisiológico y para no desestimar la función social de las carreras sanitarias.

El tiempo que discurre ante nuestros ojos, la política de mejoras y la salud mental del pueblo, incluido lo más genuino del sistema nervioso, imponen la matización y el aprovechamiento «ad libitum» de las ganancias que se obtienen en el sector ubérrimo de los métodos curativos contemporáneos.

El insomnio, la tensión emotiva, el cansancio, la angustia, lo depresivo, la inquietud, los fenómenos distónicos y muchísimos más trastornos en boga, por su omnipresencia cargante, convendría que se yugularan a punto de echar mano de las sustancias psicoactivas analizadas por el profesor Buscarons.

No sabríamos, ni podríamos, rehuir nunca el uso corriente de tales drogas en el fértil campo de las neurosis (viscerales o psíquicas), de algunas neuropatías de evolución paroxística, cual la epilepsia o la

jaqueca y de numerosas encefalopatías y mielopatías de base degenerativa, inflamatoria, vasculoesclerosa, etc.

Tan sólo deberíamos apeteer —repito— que imperara la máxima cordura en los pasajes vivientes de las indicaciones y contraindicaciones, de la posología inmediata y a la larga y de las laxas pautas de administración, aparte de que los abusos y el daño inducido no soliviantaren a escépticos, timoratos e imprudentes, por su dimensión incalculable y por las prótestas suscitadas, a veces neuróticas y frecuentemente también dialécticas.

Solicitemos de la psicoquímica tan admirablemente ensalzada por el profesor Buscarons, medios y más medios, variantes y más variantes y efectos contundentes o circunscritos y recabemos en seguida de la experimentación de tales medios, efectos y variantes, rigor, buen sentido y lo contrario del espejismo que mueve continuamente a yerros.

Quisiera ser el portavoz de la moderación, a lo británico, en estos instantes de aplauso de la vida académica. Los néurolépticos, los neurolépticos, los timolépticos, los relajadores y los diversos tranquilizantes, cuya fórmula química se nos ha explicado, los agrupa J. Deláy y los suyos en tres categorías: los psicolépticos, que frenan o deprimen la actividad mental; los psicoanalépticos, que la estimulan o la aumentan, y los psicodislépticos, que la desconciertan, con su fuerza alucinógena.

El insigne maestro de París, que ha escrito un destacado libro sobre Neuropsicofarmacología, no llega a resolver, a pesar de todo, la suma de interrogaciones y de demandas que la consulta áurea y la colectiva nos brindan sin tregua. Resulta utópico, de ordinario, lograr la búsqueda y envidiada ataraxia. Mas nos hallamos en la senda que profetiza el triunfo. Y basta a los sobrios y amantes de una psicoterapia y una farmacoterapia eclécticas.

El clínico más hábil es aquel que se atrinchera en el baluarte de la ponderación, de la medida, y se vale de lo antiguo y de lo nuevo con gracia y tino, mostrándose conservador y progresista y esperando la irrupción, por ventura ligera y precipitada, de más adelantos.

Que la opción entre medicamentos responda, por tanto, a un criterio depurado y que las normas de manejo no pendan del albur, de la prisa y del afán de novedad en una estimación superficial y frívola de motivos.

Asombra el recorrido lucrativo de unos pocos años e intuimos un mañana óptimo, si la química, la experimentación farmacológica y la clínica ligan bien sus bríos.

La lectura que acabamos de escuchar de labios del profesor Bus-

carons marca un hito en el camino que habremos de seguir los usuarios de las sustancias psicoactivas, nosotros (los aquí presentes) y el resto de colegas interesados en la materia.

Agradecemos de veras su gesto didáctico que, para el futuro, recogerán los soberbios y queridos paredones de esta generosa casa de cultura.

* * *

Al terminar, deseo que conste muy paladinamente la dicha que embarga a la Corporación por el ingreso del recipiendario.

Nuestro Reglamento señala, aunque los Estatutos nada preceptúen sobre el mismo extremo, que debemos agregar o incorporar cuando menos dos Académicos especializados en Ciencias Físico-Químicas y Naturales.

Vieja costumbre o habitud, heroica y provechosa, que ha servido para depararnos renombre y honra, a través de la centuria, dada la iníciativa de orden metafísico que supone esta visión y su nódulo efectivo, por ordenanza, impuesto a la Real Academia Nacional de Medicina.

Fortuna, así, en la doctrina y arte o primor, también, en la elección de candidato, ratifican la seguridad de una adquisición sustantiva, imprencindible, para la Academia.

Un químico de lo más distinguido, sentado al lado de médicos, farmacéuticos y veterinarios, se nos antoja la figura del laurel de ofrenda o de regalo.

Gregorio Marañón, Académico por derecho propio entre los mejores Académicos españoles, decía que «el hombre ha de ser esclavo de la acción, si quiere vivir». Y Napoleón exclamaba, asombrado, una vez, «voilà un homme».

Creo, en consecuencia, que hemos entrevisto la acción preferible y que hemos topado con el hombre justo.

El profesor Buscarons se une, de ahora en adelante, a nuestras determinaciones y a nuestras esperanzas.

Señores Académicos: la suerte no nos vuelve las espaldas. Congratulémonos.

He dicho.

