

ORIGINALES**La hipótesis adrenocrómica de la esquizofrenia***

A. HOFFER**

I. Introducción. La hipótesis de que un trastorno en el metabolismo de la adrenalina y del adrenocromo se relaciona causalmente con la esquizofrenia fue desarrollada en Saskatchewan. En la actualidad ya es conocida por muchos psiquiatras; y mientras unos la aceptan con entusiasmo, otros la rechazan sin más ni más, dependiendo esto de la actitud que se tenga frente a la psiquiatría y frente a la esquizofrenia en particular. Por lo demás, no debe asustarnos tal disparidad, pues constituye una de las funciones de toda hipótesis y un paso esencial en la investigación científica.

Han llegado hasta mí, en el lejano nores-te, de donde parten muchas de vuestras ráfagas invernales y algunas refrescantes brisas estivales, han llegado hasta mí noticias de que no se ha comprendido bien esta hipótesis. Por esta razón me propongo ahora: 1) revisar el desarrollo de la hipótesis adrenocrómica de la esquizofrenia; 2) describirla detalladamente; 3) mostrar cómo la hemos usado para guiar nuestras investigaciones psicológicas y fisiológicas; y 4) finalmente, destacar algunos de los equívocos a que ha dado lugar y ciertas dificultades que puede plantear.

II. Desarrollo de la hipótesis. Es útil, de vez en cuando, recordar las etapas que ha de seguir el método científico. Estas son, fundamentalmente, cuatro, como lo muestra la tabla I.

Examen. Acá se reúnen los datos acumulados en el pasado. Es quizá la más importante de las etapas, pues la probabilidad de

TABLA I

Las cuatro etapas esenciales del método científico:

- a) Examen
- b) Hipótesis
- c) Experimento
- d) Conclusión

éxito depende en gran parte de que se haga una valoración sincera y cabal de los hechos observados por otros investigadores. Se necesita competencia para saber qué datos son verdaderamente útiles, y sinceridad para evitar que los que trabajan en el mismo tema sean injustamente despreciados y plagiados en sus ideas sin advertirlo.

Hipótesis. La hipótesis que surge del examen de los hechos progresa por razonamiento en una relación bastante simple y satisfactoria (satisfactoria porque los hombres de ciencia no son frías máquinas objetivas). La hipótesis debe reunir ciertas condiciones. Ante todo, la hipótesis debe ser adecuada: es decir, debe estar sujeta a la comprobación experimental y debe dar una explicación mejor que otras hipótesis de los hechos estudiados. A una hipótesis no se la puede juzgar como cierta o errada. Si se supiera tal cosa la investigación no sería necesaria. Por el contrario, no importa tanto que sea cierta o errada en sí como que sea científicamente buena, pues sí, en efecto, es buena, las investigaciones que le siguen determinarán si está bien fundada. Una hipótesis que no admite comprobación, que no permite probar su grado de certeza o error, es mala, y en ciencia conduce solamente a confusión. Por desgracia, la psiquiatría está plagada de estas hipótesis malas, inverificables. De acuerdo con Pierson, una hipótesis mala comete el pecado supremo contra el espíritu científico: "Bloquea el camino de la investigación".

* Investigación efectuada con el apoyo de las Subcomisiones de Salud Pública, Ottawa, y de la Fundación Rockefeller, New York.

** Director de investigaciones psiquiátricas en el Departamento de Salud Pública del Hospital Universitario, Saskatoon, Saskatchewan, Canadá.

Traducción del inglés por Guillermo Vidal.

Experimento. Los procedimientos experimentales son ideados para solucionar los problemas planteados por las hipótesis. Por supuesto, nunca una hipótesis resulta directamente demostrable; pero permite, en cambio, la formulación de predicciones susceptibles de verificación.

Conclusión. En esta etapa se asigna un grado de probabilidad a la hipótesis. El nuevo procedimiento es repetido por otros investigadores en diferentes partes del mundo. Ciertamente que, como hombres de ciencia que somos, no pretendemos llegar a la verdad absoluta; pero sí estamos en la obligación de no inducir a error a nuestros continuadores.

Así fue cómo apelamos al método científico en el desarrollo de la hipótesis adrenocrómica. Veamos ahora los pasos que dimos en este desarrollo. Insisto, de nuevo, en que todavía no sabemos si esta hipótesis es cierta o no. Estamos convencidos, eso sí, de que es buena y de que nos brindará una más provechosa información. Pero antes debo advertir que nosotros partimos en esta investigación de dos supuestos: 1) que el estudio de la esquizofrenia corresponde a la medicina y a la psiquiatría; y 2) que todos los esquizofrénicos, cualesquiera sean sus modos propios de expresión psicológica, sufren de un idéntico proceso morboso. La forma que la esquizofrenia toma en cada individuo no es otra cosa que la forma de reaccionar el psiquismo a una enfermedad catastrófica, y, por consiguiente, depende de cómo se integran su pasado biológico en sus experiencias ambientales.

Nuestro estudio. Nosotros hemos descubierto los hechos siguientes, que aceptamos como razonablemente demostrados (tabla 2):

1) Los factores genéticos son de mayor importancia que los ambientales en el desarrollo de la esquizofrenia.

2) Su frecuencia y prevalencia es notablemente constante dentro de una cultura determinada. Por ejemplo, en el estado de Massachusetts no ha cambiado en más de un siglo. Las situaciones de esfuerzo, como las guerras, no parecen influir mayormente.

3) La psicoterapia sola resulta decididamente ineficaz en el tratamiento de la esquizofrenia.

TABLA II

Nuestro estudio

- 1) Los factores genéticos son más importantes que los ambientales.
- 2) Prevalencia constante.
- 3) Psicoterapia ineficaz.
- 4) Nutrición y quimioterapia útil.
- 5) Los alucinógenos producen psicosis modelo.
- 6) La adrenalina produce ocasionalmente esquizofrenia.
- 7) Los alucinógenos se parecen a la adrenalina o a su metabolito, el adrenocromo.
- 8) En ciertos individuos, la intensidad clínica de los síntomas puede ser atribuida al "stress".

4) La proporción de recuperación experimentalmente un ascenso cada vez que se mejora la alimentación de los enfermos o se introduce una nueva medicación farmacológica. En los últimos cincuenta años nótase un sostenido descenso en el número de esquizofrénicos hospitalizados.

5) Ciertos productos químicos — que nosotros llamamos alucinógenos ya en 1954 — reproducen la mayoría de los síntomas que caracterizan clínicamente a la esquizofrenia. Las semejanzas del cuadro clínico se destacan tanto como las diferencias. Los alucinógenos son productos químicos que, a dosis fisiológicamente atóxicas, producen cambios en el pensamiento, en la percepción, en el humor y en la actividad de sujetos normales en cuanto a orientación, memoria y conciencia. En 1954 se conocían muy pocos alucinógenos. Hoy no nos parece muy apropiado el término alucinógeno, pues los trastornos de la percepción visual no son precisamente los más notorios en la "psicosis modelo".

6) En algunos casos, la esquizofrenia aparece ligada estrechamente a la administración de adrenalina, en especial si se usan soluciones deterioradas (rosadas, amarillas o rojas, nunca negras).

7) Los alucinógenos más conocidos, mesalina y LSD-25, se asemejan, por su estructura química, a la adrenalina y a uno de sus derivados, el adrenocromo. Otros alucinógenos menos conocidos, la harmina y la ibogaína, son también indoles. El haxix, en cambio, un muy conocido alucinógeno preparado con hojas y sumidades de la *Cannabis sativa*, no es un indol.

III. Nuestra hipótesis. El problema que se nos planteaba era, pues, desarrollar una hipótesis verificable que explicara todas es-

tas observaciones. Osmond y Smythies (1952) habían sugerido que los esquizofrénicos encerraban dentro de sí una sustancia tóxica M, identificada luego con la mescalina, que se parecía a ésta por sus propiedades psicológicas y cuya estructura química estaba entre la adrenalina y la mescalina. Para los autores citados, la sustancia M podría ser un derivado metóxico de la adrenalina. Recientemente, Boscott y Armstrong, en Utah, demostraron que indudablemente existían estas sustancias, y Axelrod descubrió cómo se forman. De cualquier modo, no era entonces posible estudiar tales sustancias.

Habida cuenta de lo ya dicho con respecto a la esquizofrenia, Hoffer, Osmond y Smythies (1954) insinuaron la posibilidad de que el adrenocromo tuviese algo que ver con la génesis de aquella enfermedad, ya que el adrenocromo, un derivado de la adrenalina, parecíase químicamente a algunos alucinógenos. Era también el único derivado adrenalínico de que disponíamos entonces para la investigación.

Nuestra hipótesis consta de varios puntos:

- 1) Factores genéticos y ambientales conducen a la esquizofrenia.
- 2) Las modificaciones fisiológicas (factores genéticos) se refieren principalmente al sistema nervioso autonómico del cerebro.
- 3) En lo químico acaecen estos cambios:
 - a) Acetilcolina $\xrightarrow{\text{(esterasa)}}$ destruída
 - b) Degradación de la adrenalina
 - α aminoxidasa a aldehídos
 - β enzimas metilantes a metoxi-derivados
 - γ oxidasas a adrenocromo
 - δ esteratas a sulfatos
 - c) Degradación del adrenocromo
 - α a leuoadrenocromo
 - β a adrenolutín.

En la esquizofrenia existe un bloqueo en la transformación de adrenocromo en leuoadrenocromo, de lo que resulta: 1) un aumento en la concentración de adrenocromo, y 2) un aumento en la derivación del adrenocromo hacia el adrenolutín.

IV. Experimentos. Esta hipótesis nos conduce a varias predicciones comprobables experimentalmente. Agruparemos estas predicciones en tres clases de estudios: psicológicos, bioquímicos y terapéuticos.

Estudios psicológicos. La hipótesis anticipa que el adrenocromo y el adrenolutín provocan modificaciones psicológicas en hombres y animales, mientras que el leuoadrenocromo no las provoca.

El primer adrenocromo que usamos fue sintetizado en la Universidad de Saskatchewan. Interesa señalar que las soluciones rosadas de adrenalina, descritas por primera vez en 1850, no volvieron a ser objeto de estudio hasta 1920, cuando Kisch y otros examinaron el derivado rosado que Kisch llamó omega. Weinstein, en 1935, en el laboratorio de mi antiguo profesor, el Dr. Manning, de la Universidad de Saskatchewan, fue el primero en obtener adrenocromo cristalizado. Su estructura fue descubierta por Green y Richter en 1937.

Nuestros primeros estudios fueron hechos con este adrenocromo rojo, que era inestable y gradualmente se volvía negro. Luego hemos aprendido a sintetizar adrenocromo cristalino estable, aun cuando algunos químicos consideran la inestabilidad como una propiedad natural del adrenocromo. Es con esta sustancia estable, procedente de la d, l y dl-adrenalina, que realizamos nuestras últimas investigaciones.

El adrenocromo produce cambios en los gatos, monos, palomas, arañas y esporas. Inyectado en los ventrículos cerebrales del gato, da lugar a modificaciones electroencefalográficas y de conducta. Pocos minutos después de inyectado, Schwarz observó que los gatos parpadeaban, bostezaban y se arqueaban, para luego sentarse, acostarse o dormir; pero se despertaban al menor estímulo. Al cabo de veinte minutos, los gatos revelaban una moderada insensibilidad al dolor. Por lo demás, permanecían atentos, lúcidos y reaccionaban con afecto a las caricias. Se mantenían largo tiempo sentados en una silla, y uno de ellos se tornó sexualmente hiperexcitable. Con 1 mg de adrenocromo los gatos se sumieron en un estado de somnolencia durante veinticuatro horas. La mescalina tiene un efecto similar, no así la LSD-25, que produce solamente cambios autonómicos, como la ergotamina. Rice y McColl corroboraron los hallazgos de Sherwood (1957) tocante a la conducta inadecuada de los gatos intoxicados con adrenocromo.

Según Melander, los monos requieren grandes cantidades de adrenocromo, admi-

nistrado por vía intravenosa, para revelar trastornos de conducta. Trabajando con palomas nosotros hemos observado alteraciones en la forma de anidar y arrullar, y propinando mayores dosis también catatonía, como ya lo describió Baruk.

Witt encuentra que el adrenocromo perturba las pautas textiles de las arañas de los jardines, al igual que la mescalina y la LSD-25, bien que de modo cualitativamente distinto. El adrenoxil no produce ningún efecto específico. Por fin, Schwarzenbach descubrió que el adrenocromo, lo mismo que la LSD-25 y la mescalina, inhiben manifiestamente la germinación de ciertas esporas.

Las modificaciones psicológicas inducidas en el hombre dependen del tipo de adrenocromo que se use (es decir, dextrógiro o levógiro), de la forma de administración, de las dosis y de la personalidad del sujeto. En general, nosotros hemos encontrado los siguientes trastornos: 1) De la percepción: alucinaciones visuales, distorsiones del tiempo, del espacio y de la imagen corporal. 2) Del pensamiento: ideas paranoides, bloqueo y retardo en el curso de la ideación. 3) De la afectividad: depresión de ordinario, puede observarse a veces euforia; en sujetos tensos suele ceder la tensión. 4) De la actividad: apatía, desinterés, fatiga intensa y retraimiento.

El levo-adrenocromo, sintetizado a partir de la d-adrenalina, es psicológicamente más activo que el dextro-adrenocromo, obtenido de la l-adrenalina.

Administrado por vía sublingual, su acción es más patente que por vía intravenosa. En sujetos voluntarios, 3 mg de l-adrenocromo han producido claras modificaciones psicológicas durante dos días. En forma de aerosol bastan 300 μ g para obtener francos trastornos mentales (esta vía parece ser más útil, experimentalmente hablando), mientras que por vía intravenosa se necesitan 10 mg por lo menos, para producir un efecto semejante.

Los sujetos que más reaccionan al adrenocromo son los enfermos con síndromes esquizofrenoides y las personas normales. No así los enfermos con ansiedad y depresión, que tienden a sentirse mejor durante un tiempo después de la inyección. Los alcoholistas y otros toxicómanos son insensibles al adrenocromo. Hace poco, un toxicómano no experimentó reacción alguna

tras una dosis de 300 μ g de LSD-25, seguida dos horas más tarde de una inyección intravenosa de 25 mg de adrenocromo. Tampoco los epilépticos reaccionan a esta droga, como no reaccionan a la LSD-25 y a la mescalina.

Las modificaciones psicológicas inducidas por el adrenocromo son bastante notorias y han sido registradas por nuestros psicólogos y psiquiatras residentes e investigadores. Los trastornos visuales no destacan tanto como en la psicosis lisérgica; incluso pueden pasar inadvertidos. Quizá por ello el sujeto no suele tener conciencia de que le ha ocurrido algo extraño. Pienso que si los sujetos lisérgicos no sufrieran alteraciones de la percepción visual tendrían la misma falta de "insight".

Los trastornos psicológicos causados por el adrenocromo recuerdan a los de la esquizofrenia. Pero aquí se nos presenta un dilema. Ciertos críticos arguyen que la psicosis lisérgica y mescalínica no pueden homologarse con la esquizofrénica por la rareza con que en éste se presentan las alteraciones de la percepción visual. Ya hemos dicho que con el adrenocromo no suele alterarse la visión. Ahora bien: otros críticos pretenden que la psicosis adrenocrómica difiere precisamente de la esquizofrénica por la ausencia de alucinaciones. Con objeto de refutar estas objeciones encontradas, nosotros hemos tratado de unir el efecto del adrenocromo con el de la LSD-25. Melander halla que inyectando previamente a animales pequeñas cantidades de LSD-25 se potencializa ostensiblemente la acción del adrenolutín (metabolito estrechamente ligado al adrenocromo). Y nosotros comprobamos esto mismo en hombres: un pretratamiento con 35 o más microgramos de LSD-25 intensifica marcadamente el efecto del adrenocromo, administrado dos horas después por vía intravenosa. La psicosis así obtenida es más manifiesta que si se usara el adrenocromo o la LSD-25 por separado.

Los síntomas provocados por el adrenolutín, en animales y hombres, se parecen mucho a los inducidos por el adrenocromo. Sin embargo, el adrenolutín es más activo, pues se requiere menos cantidad para producir el mismo efecto y éste aparece antes que cuando se inyecta adrenocromo. El leuco-adrenocromo, que se obtiene añadiendo ácido ascórbico a soluciones acuosas de

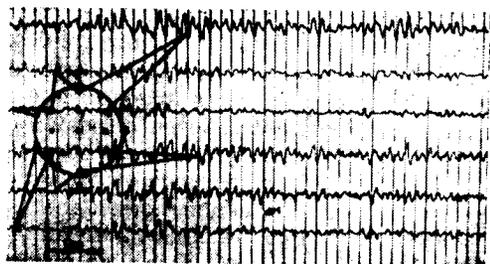


FIGURA 1

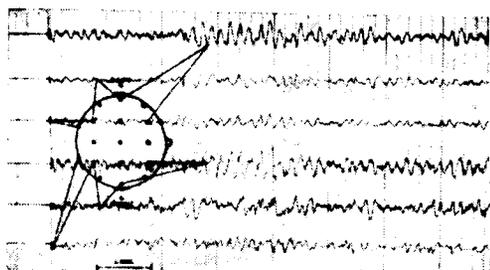


FIGURA 2

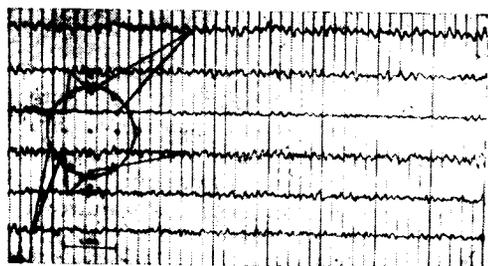


FIGURA 3

adrenocromo, es al parecer inerte para los animales. Nosotros no hemos observado cambio alguno digno de mención cuando lo administramos a sujetos humanos.

Inyectado por vía intravenosa, el adrenocromo agrava las anomalías electroencefalográficas de los epilépticos. En la figura 1 puede verse el electroencefalograma de una muchacha de 16 años de edad que tiene ataques desde los 11. Estos ataques se caracterizan por súbito sentimiento de extrañeza, y adormecimiento y dolor en el brazo derecho. Los ataques comienzan con flexión y abducción de la muñeca y codo derechos, a lo que siguen pérdida de conciencia y movimientos tónico-clónicos. Nada neurológico de importancia. El trazado del electroencefalograma muestra una acti-

vidad lenta bifrontal, simétrica. En la figura 2 se ve el electroencefalograma después de propinados 25 mg de adrenocromo; hay un extraordinario aumento de la actividad bioeléctrica cerebral. La subsiguiente inyección de 200 mg de ácido nicotónico da lugar al trazado de la fig. 3. Es así cómo la acción psicoticomimética del adrenocromo y del adrenolutín — no del leuco-adrenocromo — concuerda con nuestra hipótesis.

Estudios bioquímicos. Las propiedades psicopatológicas del adrenocromo y del adrenolutín de ninguna manera prueban que estas sustancias tengan algo que ver con la esquizofrenia. La mescalina es un alucinógeno y, sin embargo, no se halla presente en el cuerpo de los animales. Lo que predice nuestra hipótesis es que el adrenocromo puede ser un metabolito de la adrenalina y que el metabolismo de esta hormona está perturbado en la esquizofrenia. Nosotros hemos ideado un método para medir el adrenocromo en el plasma sanguíneo, orina y líquido cefalorraquídeo. Este método se basa en otro debido a Fischer, Drouaux y col. El plasma clarificado se lo trata con acetato de zinc, en presencia de ácido ascórbico y sal. Precipitada la proteína, se convierte el adrenocromo en un quelato con zinc, denominado "zinc adrenolutín". Este es extraído con acetona que contiene ácido ascórbico, y la fluorescencia se mide usando una excitación a 400 y una emisión a 500 μ . La fig. 4 muestra un trazo del fluido cerebroespinal. La curva 1 corresponde al análisis preliminar del fluido sin acetato de zinc; la 2 es la del extracto con

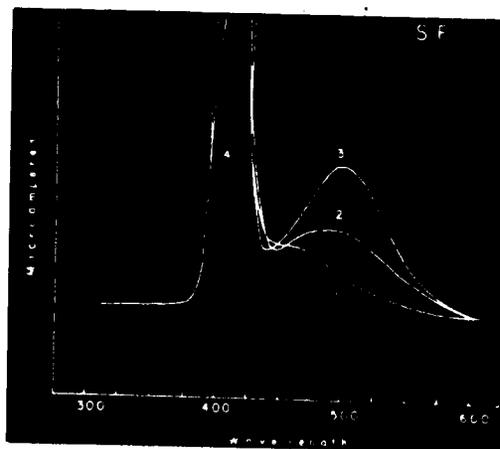


FIGURA 4

acetato de zinc; la 3 pertenece al mismo extracto, pero conteniendo adrenocromo puro y cristalino.

Recientemente, Axelrod ha publicado un método que difiere un tanto del nuestro, y encuentra menos de 20 μg , por lo cual concluye que el material fluorescente no es específico, aunque la recuperación del adrenocromo agregado sea buena. Nosotros hemos estudiado este método en relación con el nuestro, y, aparentemente, siguiendo aquél no se extrae adrenocromo plasmático, tal vez a causa de que el adrenocromo está probablemente ligado a una proteína. De acuerdo con Utevkii y Osenka, estos derivados oxidados de la adrenalina no son dializables por estar unidos a las proteínas. Es posible, pues, que la discrepancia entre los resultados obtenidos por Axelrod y nosotros radique en que, siguiendo la técnica de aquél, no se puede medir el adrenocromo proteico. Nosotros hemos inyectado adrenocromo y pudimos medirlo en la sangre y en la orina hasta dos horas después de la inyección.

Con nuestro método también pudimos apreciar algunas diferencias en el metabolismo del adrenocromo, entre esquizofrénicos por un lado, y sujetos normales y pacientes no esquizofrénicos por otro.

TABLA III

Grupo	N.	Plasma	LCR	Relación
Esquizofrénicos	15	43	82	1.9
Posibles esquizofrénicos	5	85	104	1.2
Depresión o ansiedad	7	50	47	0.9
Promedios de normales	—	66	63	1.0

En la tabla 3 vense los niveles de adrenocromo en plasma y líquido cefalorraquídeo. Estos últimos son más altos en los esquizofrénicos, y en 15 de estos enfermos la proporción de adrenocromo en líquido y plasma es de 1,9 mientras oscila alrededor de 1 en el resto de los sujetos. Los niveles plasmáticos no difieren mayormente, lo cual no debe sorprendernos, pues el adrenocromo es destruido con rapidez por la sangre, mas no por el líquido cefalorraquídeo.

Precisamente se puede medir la capacidad de la sangre para destruir adrenocromo inyectando 10 mg de esta sustancia, por vía intravenosa, y haciendo determinaciones a los 15, 30 y 60 minutos. Las curvas de tole-

rancia al adrenocromo aparecen en la tabla 4. Nótese cómo, en los esquizofrénicos, a los 15 minutos el nivel sanguíneo de adrenocromo es tres veces más alto que al principio, y 60 minutos después todavía es el doble. En cambio, en los sujetos no esquizofrénicos todo el adrenocromo desaparece en el término de una hora. Cabe asimismo observar que, administrando previamente LSD-25, decrece la velocidad de detoxicación del adrenocromo. Sólo con 35 μg de LSD-25 se reproduce una curva de tolerancia al adrenocromo propia de la esquizofrenia. En la fig. 5 pueden compararse las curvas de los esquizofrénicos con las de los no esquizofrénicos y sujetos normales lisergizados.

Cuando se mezclan adrenocromo y plasma, una parte de aquél se transforma en adrenolutín. El plasma de esquizofrénicos rinde más adrenolutín por miligramo de adrenocromo que el plasma de sujetos no esquizofrénicos. En la tabla 5 obsérvase cómo los sujetos normales rinden más proporciones de adrenocromo convertido sobre adrenolutín formado que los esquizofrénicos.

Ya cuando esboqué la hipótesis sugerí que el plasma de los esquizofrénicos contenía sustancias que bloqueaban la conversión de adrenocromo en leuco-adrenocromo. Ello explicaría: 1) la menor destrucción de adrenocromo en la sangre de los esquizofrénicos, como lo muestra la curva de tolerancia al adrenocromo; y 2) la mayor transformación de adrenocromo en adrenolutín *in vitro*.

Al dar LSD-25 se aumenta sustancialmente el adrenocromo en plasma y orina. La concentración alcanza su máximo entre la segunda y cuarta hora, y recupera sus valores ordinarios veinticuatro horas después.

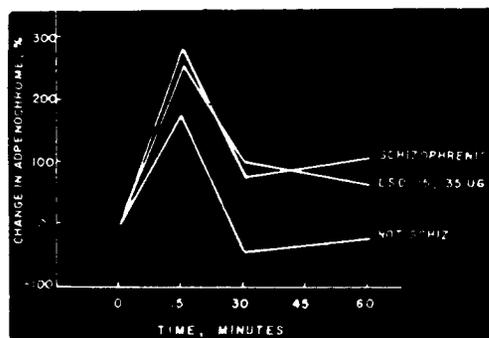


FIGURA 5

Como ya hemos visto, también estabiliza el adrenocromo inyectado. La tabla 6 muestra los niveles plasmáticos de adrenocromo después de administrado LSD-25.

Con 100 µg de LSD-25 la proporción de adrenocromo plasmático se triplica a las dos o cuatro horas y vuelve a la normalidad un día después. En los alcoholistas es menor el ascenso, pero se mantiene durante más tiempo; con 200 - 300 µg de LSD-25 la proporción de adrenocromo es doble a las veinticuatro horas. Cuando a sujetos normales se les administra ácido ascórbico

antes de LSD-25 y no durante la experiencia, el nivel de adrenocromo asciende menos. La metil LSD, que también es psicoticomimética, eleva el nivel de adrenocromo; no así la bromo LSD, que no provoca trastornos mentales.

Hay una relación entre la intensidad de la experiencia lisérgica y el aumento de adrenocromo. En la tabla 7 puede verse esto detalladamente. Cuando el aumento de adrenocromo es notable, la experiencia resulta intensa y bajo el nivel de tensión y ansiedad. Y viceversa, cuando el nivel adreno-

TABLA IV

Grupo	Tratamiento	N.	Nivel inicial	Proporción de cambio a los		
				15 min.	30 min.	60 min.
Esquizofrénicos	Ninguno	6	43	+280	+ 75	+107
Posibles esquizofrénicos	Ninguno	5	68	+220	+ 10	- 6
Esquizofrénicos	Niacina	5	50	+100	0	- 44
No esquizofrénicos	Ninguno	9	51	+170	- 45	- 23
No esquizofrénicos	35 gamma					
	LSD-25 *	6	48	+260	+100	+ 67
No esquizofrénicos	100 gamma					
	LSD-25 *	2	46	--	--	+170

* Dos horas antes de la tolerancia adrenocrómica.

TABLA V

Conversión de adrenocromo en adrenolutín, "in vitro"; cifras relativas. La relación se refiere a la densidad óptica a 480 mu dividida por el aumento a la densidad óptica a 410.

Grupo	N.	Promedio	Variación	Número bajo 0,91	Número 0,91 y por encima
Esquizofrénicos	11	0,78	,36 - 1,12	10	1
Otros pacientes *	10	1,4	,54 - 1,40	3	7
Normales	10	1,25	,55 - 2,05	1	9

* Cuatro son casos quirúrgicos no psiquiátricos. La sangre fué extraída durante la operación.

TABLA VI

Efecto de la LSD-25, con ácido ascórbico y del BOL-148 sobre los niveles plasmáticos de adrenocromo.

Grupo	N.	Tratamiento	Cantidad de LSD-25 ó BOL-148 (microgr.)	Adrenocromo, µg/litro, horas después de la LSD-25					
				0	2	4	6	24	48
Normales	4	LSD-25	100	63	198	197	142	62	75
Alcohólicos	5	LSD-25	200 - 300	59	155	125	--	126	74
Normales	5	BOL-148	500	78	61	--	--	--	--
Normales	2	Acido ascórbico antes de la LSD-25	100	84	170	115	--	84	--
Normales	3	Acido ascórbico durante la LSD-25	100	66	74	59	--	82	--

TABLA VII

Relación entre el aumento de los niveles de adrenocromo y la intensidad de la experiencia con LSD-25.

Grupo	N.	Máximo del aumento del adrenocromo %	Ansiedad	Experiencia
Alcohólicos	2	328	moderada	leve
Alcohólicos	1	140	moderada	marcada
Alcohólicos	1	50	marcada	leve
Alcohólicos	1	-50	muy marcada	leve
Normales	3	240	moderada	marcada
Normales	1	90	moderada	leve

TABLA VIII

Efecto del ácido nicotínico en la esquizofrenia. Pacientes hospitalizados y dados de alta.

Tratamiento en el hospital	Tratamiento después del alta	N.	Certificado después del alta	Suicidios
Acido nicotínico	Acido nicotínico	24	1	0
Otros tratamientos comunes	Acido nicotínico	13	0	0
Acido nicotínico	Ninguno	36	6	0
Totales	Acido nicotínico	73	7	0
Otros tratamientos	Otros tratamientos	98	47	4

crómico sube ligeramente, la ansiedad es intensa y limitada la experiencia psicológica. Esto acaece tanto en alcoholistas como en normales.

Nuestros estudios bioquímicos demuestran, por consiguiente, que el metabolismo del adrenocromo está perturbado en la esquizofrenia, y que dos alucinógenos ergotamínicos hacen que aumente la proporción de adrenocromo, cosa que no sucede con un alcaloide ergotamínico no alucinógeno. Estos hallazgos apoyan el aserto de que hay un defecto fundamental del metabolismo adrenocrómico en la esquizofrenia. También permiten pensar que la LSD-25 actúa elevando el nivel de adrenocromo en el cerebro.

Estudios terapéuticos. De acuerdo con la hipótesis de marras, aquellos factores que reduzcan la producción de adrenocromo y adrenolutín serán terapéuticos en la esquizofrenia. En este sentido hemos realizado dos trabajos experimentales.

El ácido nicotínico y la nicotinamida son fijadores metílicos, tanto que en muy grandes cantidades producen degeneración grasa del hígado en animales, es decir, una deficiencia de radicales metílicos. Es posible, por tanto, que estas sustancias, al menguar la metilación de la noradrenalina, reduzcan

la producción de adrenalina y de adrenocromo. Es más, el ácido nicotínico puede bloquear parcialmente las modificaciones psicológicas producidas por la LSD-25 y las electroencefalográficas y psicológicas inducidas por el adrenocromo en hombres. Nosotros hemos tratado a una gran cantidad de esquizofrénicos, desde 1952, con 30 mg de ácido nicotínico por día y siguiendo un doble control a ciegas. En general, este tratamiento es eficaz en los casos de esquizofrenia leve o incipiente. Aunque resultó útil en el tratamiento de algunos esquizofrénicos crónicos no internados, parece no tener valor cuando se trata de esquizofrénicos crónicos internados en hospitales psiquiátricos. Asociado al ECH, su efecto terapéutico es muy superior al del ECH solo o al de los tranquilizadores. En la tabla 8 figuran los resultados del primer ensayo.

Adviértase que de 73 pacientes tratados con ácido nicotínico y seguidos durante cuatro años consecutivos, sólo 7 fueron rehospitalizados, con un total de 8 admisiones, y ninguno se mató. Por otra parte, de 98 pacientes que recibieron adecuado tratamiento psiquiátrico sin ácido nicotínico, 47 fueron rehospitalizados, con un total de 98 admisiones, y 4 se suicidaron.

Tenemos 12 pacientes que requieren una medicación continua con ácido nicotínico. Si se interrumpe la medicación, a las pocas semanas sobreviene una agudización de la enfermedad. Algunos de nuestros pacientes han seguido este tratamiento durante cinco años. Muy pocos son los que han empeorado mientras tomaban ácido nicotínico o nicotinamida. Incidentalmente, el ácido nicotínico baja mucho el colesterol, pudiendo inhibir así el comienzo de una enfermedad cardiovascular y de la senilidad.

El ácido ascórbico favorece la conversión de adrenocromo en leuco-adrenocromo, razón por la cual podría ser útil en el tratamiento de la esquizofrenia. Hemos llevado a cabo unos pocos ensayos con grandes cantidades de ácido ascórbico y los resultados son alentadores. El ácido ascórbico impide que aumente el adrenocromo plasmático en sujetos lisergizados y modifica la naturaleza de la experiencia.

También el glutatión transforma el adrenocromo en leuco-adrenocromo, pero no tan rápidamente como el ácido ascórbico. Se ha dicho que el glutatión es beneficioso en el tratamiento de la esquizofrenia. De suerte que el ácido nicotínico, el ácido ascórbico y el glutatión, sustancias capaces de reducir la producción de adrenolutín, entrañan una cierta promesa terapéutica.

A éstas hay que agregar ahora otra sustancia: la ceruloplasmina. Esta enzima proteica, muy rica en cobre, cuya concentración sanguínea sube sostenidamente durante el último trimestre del embarazo, revela una estrecha afinidad con el adrenolutín. Según Melander, el adrenolutín solo pasa fácilmente una membrana semipermeable: pero en presencia de ceruloplasmina, el adrenolutín no dializa. Que ésta no es una propiedad general de las proteínas lo demuestra el hecho de que otras globulinas carecen de tal propiedad. De donde se deduce la posibilidad de que la ceruloplasmina, unida al adrenolutín, destoxique el cuerpo y adquiera valor para el tratamiento de la esquizofrenia. Efectivamente, Heath primero, y luego Martens han llegado a la conclusión de que la ceruloplasmina es útil en este sentido. La mejoría clínica se manifiesta pocas horas después de la inyección de ceruloplasmina.

He analizado así las tres más impor-

tantes predicciones en la hipótesis adrenocrómica:

1) Que el adrenocromo es psicoticomimético en los animales y en el hombre.

2) Que los esquizofrénicos metabolizan el adrenocromo en diferente forma que los no esquizofrénicos.

3) Que los procedimientos terapéuticos fundados en nuestra hipótesis están demostrando algún éxito.

Es evidente que nuestros experimentos y los de otros investigadores vienen en apoyo de estas predicciones. En conclusión: los hechos probarán que la hipótesis adrenocrómica de la esquizofrenia es más verdadera que falsa.

Tiene el adrenocromo dos interesantes propiedades que pueden arrojar alguna luz sobre ciertos correlatos fisiológicos extraordinarios. El adrenocromo es antihistamínico y en el cuerpo se transforma parcialmente en pigmentos melánicos. De ahí que la presencia de altas concentraciones de adrenocromo puede explicar la sorprendente correlación inversa entre alergia y esquizofrenia. Precisa señalar la rareza de las manifestaciones alérgicas en los esquizofrénicos; es más: éstos son muy tolerantes a la histamina, como se demuestra por el discreto descenso de la presión arterial después de la inyección de grandes cantidades de histamina y por la relativamente lenta formación de una roncha tras la inyección intradérmica de histamina.

Por otra parte, ciertos autores han destacado la pigmentación oscura de la piel de los esquizofrénicos. Muchos de éstos parecen estar tostados, a pesar de que no es habitual que tomen baños de sol en un hospital psiquiátrico. Pues bien, yo estimo que la excesiva formación de adrenocromo y una cierta y determinada interferencia en el metabolismo de la tirosina, podría explicar muy bien este mayor acúmulo melánico. Muchos de los esquizofrénicos que yo traté comenzaron a blanquearse con el principio de su recuperación mental.

Falsas interpretaciones. Me parece oportuno referirme ahora a ciertos equívocos a que dio lugar nuestra hipótesis. Los más graves consisten en atribuirnos la idea de que la causa exclusiva de la esquizofrenia radica en un trastorno del metabolismo del adrenocromo. Nosotros consideramos que ésta es una entre otras causas. Pero hay

que reconocer que el concepto de multicausalidad no ayuda mucho al avance de la medicina. Por lo mismo, resulta operante saber qué causa en particular está actuando en un momento determinado y cuál es la más susceptible de tratamiento. La falta de cuidados maternos pudo ser un factor decisivo en el desarrollo de la enfermedad; pero, ¿hasta qué punto puede ser esto reparable 40 años después?

No cabe duda que los factores químicos son más fácilmente modificables que la personalidad del enfermo. Esto nos hace alentar la esperanza de que la hipótesis adrenocrómica permita descubrir un tratamiento químico específico de la esquizofrenia, de modo tal que el enfermo se recupere aun cuando las otras variables de su mal permanezcan inalteradas.

Un segundo equívoco es el de que las teorías bioquímicas excluyen la necesidad de una comprensión psicológica. Una anormalidad bioquímica trastorna la función cerebral. La forma que ese trastorno adopta es seguramente psicológica. Pues bien, la química, al conocer la naturaleza de la experiencia inducida por la alteración cerebral, permite que uno comprenda y tranquilice al esquizofrénico más rápidamente.

Problemas. Creemos haber abierto un interesante campo a la investigación psiquiátrica. Por supuesto que ahora se plantean muchas más cuestiones que cuando lanzamos por primera vez nuestra hipótesis. En la actualidad estamos tratando de demostrar la presencia de adrenocromo en los tejidos corporales por medio de la cromatografía. Un grupo de investigadores rusos pretende haber encontrado adrenolutín en los tejidos corporales. Nos gustaría saber algo más acerca de las enzimas que controlan las reacciones de la adrenalina a

través del adrenocromo y otros indoles. También desearíamos saber si el adrenocromo es sintetizado en el cerebro, en los núcleos autonómicos, etc. En fin: ¿Cuál es la función del adrenocromo y por qué su metabolismo está perturbado en la esquizofrenia y en la psicosis lisérgica?

Conclusiones

Siguiendo un riguroso método científico, hemos explorado las implicaciones de la hipótesis del adrenocromo en la esquizofrenia. Tres son las principales ideas verificables que están siendo investigadas. 1) Que el adrenocromo pertenece a la familia de los alucinógenos o psicoticomiméticos; 2) que hay una relación entre el metabolismo del adrenocromo y la esquizofrenia; y 3) que los tratamientos fundados en esta hipótesis son útiles. En estos tres puntos, los resultados han confirmado más que negado la hipótesis. Concluimos, por tanto, que la hipótesis adrenocrómica de la esquizofrenia es probablemente cierta.

Summary

In conclusion, I have outlined how by using the scientific method we have explored the implications of the adrenochrome hypothesis of schizophrenia. Three main testable ideas are being investigated: 1) that adrenochrome belongs to the family of hallucinogenic or psychotomimetic drugs; 2) that there is a relationship between adrenochrome metabolism and schizophrenia; 3) that therapies based upon the hypothesis are useful. In all three areas, the results have confirmed rather than denied the hypothesis. It is therefore our final conclusion that the adrenochrome hypothesis of schizophrenia is probably right.