

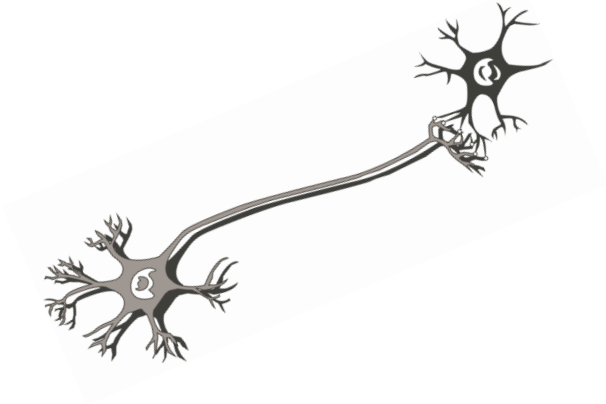


Lunaria Ediciones
etnósfera

psicodélicos

david nichols

fenomenología y química cerebral



Psicodélicos

fenomenología y química cerebral

Psicodélicos

fenomenología y química cerebral

David Nichols

Traducción de Mario Manjarrez



ETNÓSFERA
COLECCIÓN

Psicodélicos, fenomenología y química cerebral

David Nichols

D.R. © LunariaEdiciones

Primera edición

Nueva Tenochtitlan, México
2018

© David Nichols, 2004

© Mario Manjarrez, traducción

Diseño de interiores y forros / Jacinto Martínez

Traducción y prólogo / Mario Manjarrez

Cuidado de la edición / José Pulido Mata

Encuadernación / Libros Chidos

Viñeta de frontispicio / Sinapsis

<https://www.lunariaediciones.com>

lunaria.ediciones@gmail.com

Fb: /EdLunaria

ISBN: 978-607-98180-4-3



ETNÓSFERA
C O L E C C I Ó N

Anexos | 9

Prólogo | 17

Nota para la edición en español | 27

Introducción | 29

- A. Uso histórico
- B. ¿Qué son los psicodélicos?
- C. Los psicodélicos pueden producir estados extáticos con cambio positivo de personalidad

II. Seguridad de los psicodélicos | 49

- A. Temas generales de seguridad y salud mental en los usuarios de psicodélicos
- B. Reacciones adversas
- C. Trastorno de Percepción Persistente
- D. NBOME / N-(2-metoxibencil)-2,5-dimetoxi-4-fenilaminas sustituidas

III. Mecanismos de acción | 65

- A. Evidencia de acción agonista y acción agonista parcial en receptores 5-HT_{2A}
- B. Producción de tolerancia
- C. Selectividad funcional en el receptor 5-HT_{2A}
- D. La función del glutamato
- E. La función del ácido γ -aminobutírico
- F. Posible función de otros receptores

IV. ¿Dónde se expresa el receptor de serotonina 5-HT_{2A}? | 117

- A. Corteza
- B. Tálamo y el núcleo reticular
- C. Corteza visual primaria (V1)
- D. Disparo de células del rafé
- E. Área tegmental ventral (VTA)
- F. Locus cerúleo (LC)

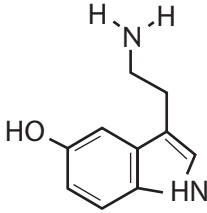
G. Amígdala	
H. ¿Una función para el claustrum?	
V. Efectos sobre la percepción visual	135
VI. Efectos sobre el sueño	143
VII. Efectos sobre la percepción del tiempo	145
VIII. Uso de modelos animales	151
A. Modelo de rata	
B. Modelo de ratón	
C. Modelo de conejo	
D. Modelo de peces	
E. Modelo de mosca	
F. Modelo de primates	
IX. Potencial valor terapéutico de los psicodélicos	181
A. Ansiedad y depresión en enfermedades de riesgo	
B. Depresión	
C. Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)	
D. Alcoholismo y adicción a la nicotina	
E. Cefalea en racimos	
F. Autismo	
G. Función cognitiva	
H. Creatividad	
I. MDMA y Estrés Post-Traumático	
J. Hipotensores oculares para glaucoma	
K. Regeneración de tejidos	
L. Respuesta inmunitaria	
M. Diferenciación celular y el crecimiento	
X. Modelos de psicosis	217
XI. Función cerebral y la conectividad	221
XII. Conclusión y perspectivas	239
Notas	241
Referencias	252

Abreviaturas

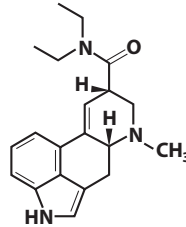
2C-I	2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl) aminoethane	EGFP	Enhanced green fluorescent protein
2C-T-7	2,5-dimethoxy-4-n-propylthiophenethylamine	EMD	7-[[4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-1-piperazinyl]carbonyl]-1H-indole-3-carbonitrile hydrochloride
5-CSRTT	Five-choice serial reaction time task	EPSC	Excitatory postsynaptic current
5-HT	5-hydroxytryptamine (serotonin)	EPSP	Excitatory postsynaptic potential
5-HTP	L-5-hydroxytryptophan	ERK	Extracellular signal-regulated kinase
5-MeO-DIPT	5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine	FAIR	Frankfurt Attention Inventory
5-MeO-DMT	5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine	FDG	Fludeoxyglucose
5D-ASC	Five-dimensional altered states of consciousness	fMRI	Functional magnetic resonance imaging
8-OH-DPAT	7-(dipropylamino)-1,2,3,4-tetrahydro naphthalene	FR	Fixed ratio
A-381393	2-[4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl-methyl]-1H-benzimidazole	GAD	Glutamate decarboxylase
AA	Arachidonic acid	GPCR	G protein-coupled receptor
ABT-724	2-[[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-benzimidazole	GTPγS	Guanosine 59-3-O-(thio)triphosphate
ACC	Anterior cingulate cortex	H-reflex	Hoffman reflex
ACh	Acetylcholine	HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety
ACP-103	N-(4-fluorophenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N9-(4-(2-methylpropyloxy) phenylmethyl)carbamide	HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
AD	Alzheimer's disease	HEK-293	Human embryonic kidney 293
AMRS	Adjective Mood Rating Scale	HPPD	Hallucinogen persisting perception disorder
AMS	α -methylserotonin	HTR	Head twitch response
APZ	Abnormal Mental States	i3	Intracellular loop 3
ASC	Altered state of consciousness	IL	Interleukin
ASR	Acoustic startle response	IOP	Intraocular pressure
BDI	Beck Depression Inventory	IP	Inositol phosphate
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	ISI	Interstimulus interval
BOL	BOL-148, 2-bromo-lysergic acid-N,N-diethylamide	JHU	Johns Hopkins University
BOLD	Blood oxygen level-dependent	KO	Knockout
BP554	1-[3-(3,4-methylenedioxyphenoxy)propyl]-4-phenylpiperazine	L-745,870	3-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1-H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
BPD	Borderline personality disorder	LC	Locus coeruleus
BPM	Behavioral pattern monitor	LFCO	Low frequency cortical oscillation
CBF	Cerebral blood flow	LFP	Local field potential
CHO	Chinese hamster ovary	LOC	Lateral occipital complex
CIMBI-5	N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine	LSD	(5R,8R)-(+)-lysergic acid-N,N-diethylamide
Cimbi-36	N-(2-[[11C]methoxybenzyl]-2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine	LY293558	(3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(2H-tetrazol-5-yl ethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid
CMRglu	Cerebral metabolic rate of glucose	LTP	Long-term potentiation
CNS	Central nervous system	LY294002	2-morpholin-4-yl-8-phenylchromen-4-one
CRPD	Cancer-related psychosocial distress	LY341495	2-[(1S,2S)-2-carboxycyclopropyl]-3-(9H-xanthen-9-yl)-D-alanine
CSTC	Cortico-striato-thalamocortical	LY354740	(1S,2S,5R,6S)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid
CT	Complete transection	LY379268	[(1R, 4R,5S,6R)-4-amino-2-oxabicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid
DH	Double hemisection	LY566332	N-(49-cyano-biphenyl-3-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)-ethanesulfonamide hydrochloride
DMN	Default mode network	M100907	(R)-(+)-a-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-pipidinemethanol
DMT	N,N-dimethyltryptamine	MAO	Monoamine oxidase
DOB	1-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane	MAPK	Mitogen-activated protein kinase
DOC	1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane	MDD	Major depressive disorder
DOI	1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane	MDL100907	(R)-(+)-a-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperinemethanol
DOM	2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine	MDL11939	a-phenyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidine methanol
DPT	N,N-dipropyltryptamine	MDMA	3,4-methylenedioxyamphetamphetamine
DSA	Dichoptic stimulus alternation	MEF	Mouse embryonic fibroblast
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition	MEG	Magnetoencephalography
EEG	Electroencephalography	MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
EGF	Epidermal growth factor	mGluR	Metabotropic glutamate receptor

MK-212	6-chloro-2-(1-piperazinyl)pyrazine	SB-206553	3,5-dihydro-5-methyl-N-3-pyridinylbenzo[1,2-b:4,5-b']dipyrrole-1(2H)-carboxamide hydrochloride
MK-801	(5R,10S)-(2)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine		
MPEP	2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine	SB-242084	6-chloro-5-methyl-N-{6-[(2-methylpyridin-3-yl)oxy]pyridin-3-yl}indoline-1-carboxamide
mPFC	Medial prefrontal cortex		
MUA	Multitunit activity		
NE	Norepinephrine	SB-243213	2,3-dihydro-5-methyl-N-[6-[(2-methyl-3-pyridinyl)oxy]-3-pyridinyl]-6-(trifluoromethyl)-1H-indole-1-carboxamide
NMDA	N-methyl-D-aspartate		
NMS	Nmethylspiperone		
NSDUH	National Survey on Drug Use and Health		
NT-3	Neurotrophin-3	SCH23390	7-chloro-3-methyl-1-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-8-ol
NYU	New York University		
OCD	Obsessive-compulsive disorder	SCI	Spinal cord injury
OFC	Orbitofrontal cortex	SER-082	[(+)-cis 4, 5,7a,8,9,10,11,11a-octahydro-7H-10-methylindolo[1,7-bc][2,6]-naphthyridine
OVA	Ovalbumin		
PAG	Periaqueductal gray matter		
PCC	Posterior cingulate cortex	sEPSC	Spontaneous excitatory postsynaptic current
PCP	Phencyclidine		
PCR	Polymerase chain reaction	SERT	Serotonin transporter
PD	Parkinson's disease	SL0101	3-[(3,4-di-O-acetyl-6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)oxy]-5,7-dihydro-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1benzopyran-4-one
PD98059	2-(2-amino-3-methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one		
PET	Positron emission tomography		
PFC	Prefrontal cortex	SNP	Single nucleotide polymorphism
phMRI	Pharmacological magnetic resonance imaging	SPECT	Single-photon emission computed tomography
PI	Phosphoinositide	SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	STAI	State-Trait Anxiety Inventory
PKC	Protein kinase C	TCB-2	4-bromo-3,6-dimethoxybenzocyclobuten-1-yl)methylamina
PLA2	Phospholipase A2		
PLC	Phospholipase C	TNF	Tumor necrosis factor
PMA	Phorbol ester	TPN	Task positive network
PP2	4-amino-5-(4-chlorophenyl)-7-(dimethylthyl)pyrazolo [3,4-d]pyrimidine	U0126	1,4-diamino-2,3-dicyano-1,4-bis[2-aminophenylthio]butadiene
PPI	Prepulse inhibition		
PTSD	Post-traumatic stress disorder	U73122	1-[6-[(17b)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-yl]amino]hexyl]-1H-pyrrole-2,5-dione
RA	Rheumatoid arthritis		
REM	Rapid eye movement	VEGF	Vascular endothelial growth factor
Ro25-6981	(aR,bS)-a-(4-hydroxyphenyl)-b-methyl-4-(phenylmethyl)-1-piperidinepropanol	VI	Variable interval
		VP	Ventral pallidum
Ro60-0175	(S)-6-chloro-5-fluoro-1H-indole-2-propanamine	VTA	Ventral tegmental area
ROI	Region of interest	WAY-100635	N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridyl)cyclohexanecarboxamide
RS102221	N-{5-[5-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)pentanoyl]-2,4-dimethoxyphenyl}-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide	WAY-161503	[(R)-8, 9- dichloro-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-one
RSC	Retrospenial cortex		
RSK	Ribosomal S6 kinase	WT	Wild type
RT	Reverse transcription	YFP	Yellow fluorescent protein.

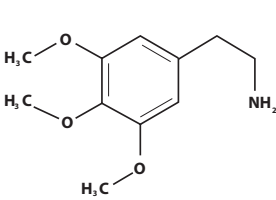
Estructura molecular de las sustancias psicodélicas clásicas



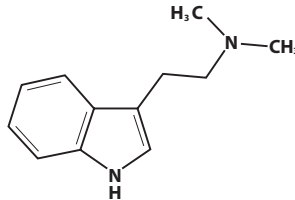
Serotonina / 5-HT



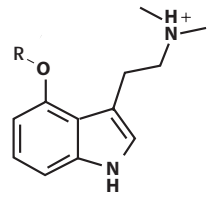
Dietilamida de Ácido Lisérgico / LSD-25



Mescalina

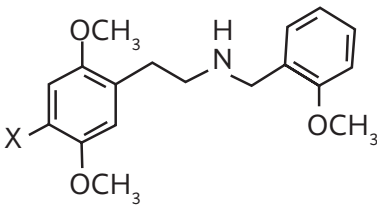


N,N-Dimetiltriptamina / DMT



R=H, psilocina

R=PO₃H, psilocibina



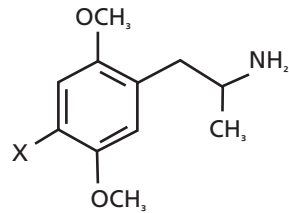
25H-NBOME, X = H

25C-NBOME, X = Cl

25B-NBOME, X = Br

25I-NBOME, X = I

Compuestos NBOME



X = CH₃; DOM

X = Br; DOB

X = I; DOI

Estructuras de
DOM, DOB Y DOI

Estructura del cerebro humano

1 - Tronco cerebral / *Brain stem*

2 Bulbo raquídeo / *Médula oblongata*

3 Puente troncoencefálico / *Pons*

4 Mesencéfalo / *Midbrain*

> Función: necesidades básicas, como la respiración, la circulación o la digestión

> Entrada y salida de información / Nervios sensoriales y motores

5 - Cerebelo / *Cerebellum*

> Función: Control motriz, memoria física

6 - Tálamo / *Thalamus*

> Función: Administración de información

7 - Hipotálamo / *Hypothalamus*

> Función: Homeóstasis, ritmo circadiano

8 - Hipófisis / *Pituitary*

9 - Neurohipófisis / *Posterior pituitary*

> Función: Glándulas endócrinas - tiroides, suprarrenales y gónadas
Regula una amplia gama de actividades fisiológicas

10 - Cerebro

> Función: Redes neuronales, integración de la información

11 - Cuerpo caloso / *Corpus callosum*

> Función: Conecta los hemisferios cerebrales y coordina sus funciones

12 - Ganglios basales / *Basal ganglia*

> Función: Control motriz

13 - Corteza cerebral / *Cerebral cortex*

14 - Lóbulo frontal / *Frontal lobe*

> Funciones ejecutivas, control emocional, expresión oral

> Corteza motora

15 - Lóbulo parietal / *Parietal lobe*

> Sensaciones y reacción al entorno

> Interpretación de señales somatosensoriales como dolor, temperatura, presión, etc. > Equilibrio

16 - Lóbulo occipital / *Oxycpital lobe*

> Interpretación de señales visuales

17 - Lóbulo temporal / *Frontal lobe*

> Interpretación de señales auditivas

> Comunicación y lenguaje

> Regulación de algunas emociones

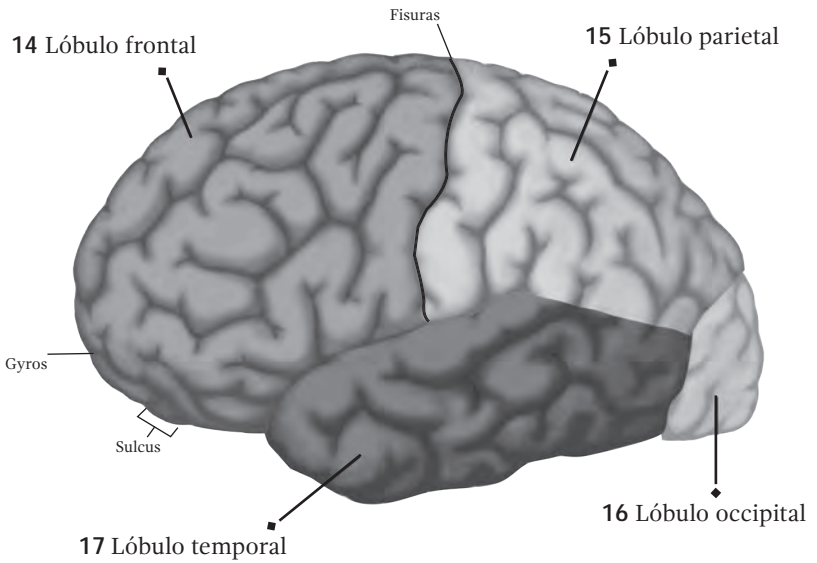
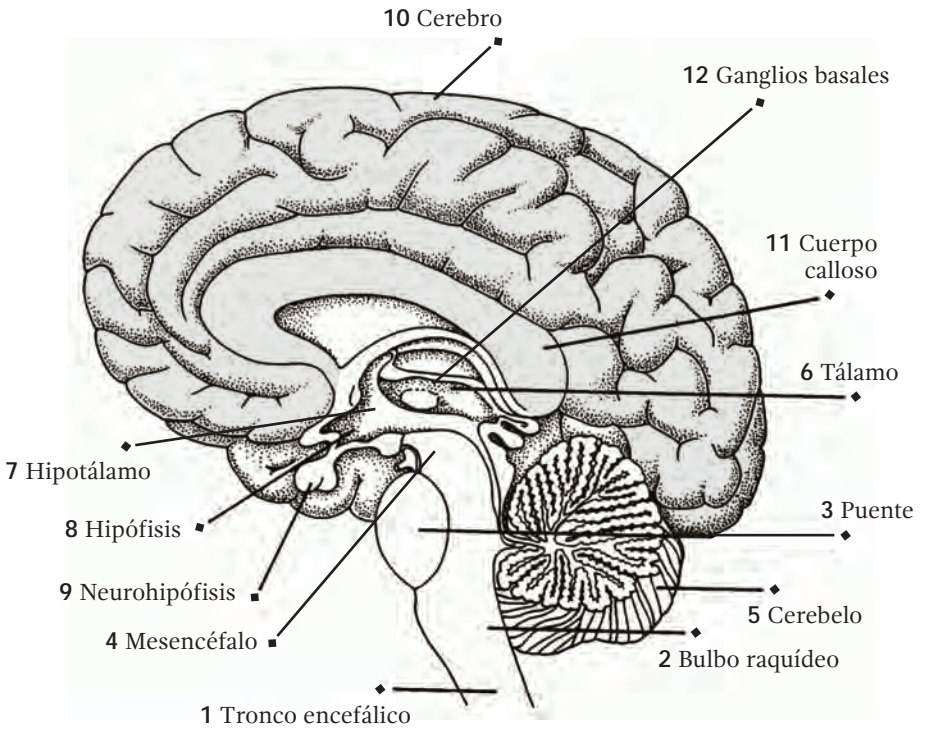
> Memoria

Navegación

<https://youtu.be/mGxomKwfJXs>

<https://youtu.be/kMKc8nfPATI>

https://www.youtube.com/watch?v=FXYY_ksRwIk



Familias psicoactivas

(A) Alcaloides	Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC): Estimulantes Disociativos Psicodélicos Depresivo
(Op) Opiáceos	
(In) Indolaminas	
(T) Triptaminas	
(F) Fenetilaminas	
(E) Ergolinas	
(C) Canabinoides	

Neurotransmisores

Colinérgicos: acetilcolina

Adrenérgicos: catecolaminas: adrenalina, noradrenalina, dopamina

indolaminas: serotonina, melatonina, histamina

Aminoacidérgicos: GABA, taurina, ergotioneina, glicina, beta alanina, glutamato, aspartato

Peptidérgicos: endorfina, encefalina, vasopresina, oxitocina, orexina, neuropéptido Y, sustancia P, dinorfina A, somatostatina, colecistoquinina, neurotensina, hormona luteinizante, gastrina y enteroglucagón.

Radicales libres: óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO), adenosin trifosfato (ATP) y ácido araquidónico.

Sustancias psicoactivas en el libro

Fenetilaminas (F)

2C-T-7	2,5-dimetoxi-4-n-propiltiofenetilamina
DOB	2,5 dimetoxi-4-bromoanfetamina
DOI	2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina
DOM	2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina
DOEt	2,5-dimetoxi-4-etilanfetamina
DOPt	2,5-dimetoxi-4-propilanfetamina
DOPr	2, 5-dimetoxi- 4-n-propilanfetamina
BrDragonFly	1- (bromobenzol [1,2-b; 4,5 - b9] difuran-4-il)-2-aminopropano
DOC	2,5 dimetoxi-4-cloroanfetamina
MDMA	Metil-dioxi-metanfetamina
2C-I	2-(4-iodo-2,55-diimetoxi)-aminoetanol

25I-NBOMe	N-(2-metoxibencil)-2, 5-dimetoxi-4-fenetilamina
25B-NBOMe	N-(2-[11C] metoxibencil) - 2, 5-dimetoxi-4 - bromofenetilamina
25C-NBOMe	N-(2-[11C] metoxibencil) - 2, 5-dimetoxi-4 - clorofenetilamina
TMA-2	2, 4, 5-trimetoxianfetamina
2CB-2	4-bromo-(3, 6-dimetoxibenzociclobuten-1-il) metilamina
Fenciclidina	1-(1-Fenilciclohexil)piperidina
Metoxetamina	2-(Etilamino)-2-(3-metoxifenil)ciclohexanona
Dizolcipina	(+/-)- MK801
Mescalina	3, 4, 5-trimetoxi-β-feniletilamina
PCP	1-(1-fenilciclohexil)piperidina
2C-N	2, 5-dimetoxi-4-nitrofenetilamina

Triptaminas (T)

DPT	N, N-dipropiltriptamina
5-MeO-DIPT / Foxy	5-metoxi-N,N disopropiltriptamina
5-MeO-DALT	5-metoxi-dialiltriptamina
5-MeO-DMT	5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina
DMT	N, N-dimetiltriptamina
Psilocibina	O-fosforil-4-hidroxi-N-N-dimetiltriptamina
Bufotenina	N, N-dimetilserotonina
DET	N,N-dietiltriptamina
4-HO-DIPT	4-hidroxi-N,N-diisopropiltriptamina
DHT	5, 7-dihidroxitriptamina

Ergolamina (E)

LSD-25	N, N-dietil-7-metil-4, 6, 6 ^a , 7, 8, 9-hexahidronidol [4, 3-fg]-quinolin-9-carboxamida
BOL	2-bromo-lisergico-N,N-dietilamida

Opiaceos (O)

DAMGO	[D-ala ² , N-MePhe ⁴ , Gly-ol]-enkhepalin
-------	---

Otros

Ketamina	(+)-ketamina
DXM	()-3-Metoxi-N-metilmorfinon
99mTc-HMPAO	99mTc-hexametilpropilenaminioxina
AMS	α-metilserotonina
m-CPP	meta-cloro-fenilpiperazina

*Se puede decir que el inicio de la neurociencia ocurrió en 1954,
con la idea de que la acción de la LSD podría estar relacionada
con el sistema de serotonina cerebral.*

David E. Nichols

Después de 40 años de pausa forzada, iniciada por el Gobierno de Estados Unidos en su cruzada prohibicionista en contra de los psicodélicos a finales de los sesenta, se ha reanudado el interés por la investigación científica de los psicodélicos, sobre sus prometedoras funciones terapéuticas y sobre su posible papel relevante en la función de la consciencia humana.

En su larga trayectoria de investigación, David E. Nichols y su equipo, junto a otros investigadores de psicodélicos, han avanzado en esclarecer la neurobiología de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y otros psicodélicos clásicos agonistas de los receptores 2A¹ de la serotonina. La molécula de la LSD y de la psilocibina, por mencionar algunas, tienen una estructura similar a la de la serotonina,² así que cuando se consume un psicodélico su molécula se enlaza de manera estrecha a los receptores serotoninérgicos; la diferencia está en que, mientras la serotonina se enlaza a una gran cantidad de subtipos de receptores, los psicodélicos clásicos lo hacen en mayor proporción al subtipo 2A. Algunos psicodélicos, como la LSD, se enlazan también a otros subtipos de receptores de serotonina, además de hacerlo a diferentes subtipos de receptores de dopamina.

.....
¹ 5-HT_{2A} es un subtipo de una de las siete clases de receptores de serotonina. Este receptor no está vinculado a un canal iónico, sino que está asociado a un complejo de proteína G trimérica. El subtipo 5-HT_{2A} parece ser importante para mediar los efectos alucinógenos de muchos fármacos, además se ha convertido en un objetivo de interés clínico pues se relaciona con trastornos en el sueño, la alimentación y la regulación del estado de ánimo en varias psicopatologías.

² La serotonina es un neurotransmisor conocido por tener un importante rol en las actividades neuronales y los comportamientos sociales. Desde los años cincuenta, el comportamiento de la serotonina y otros neurotransmisores como la dopamina se relaciona de forma inmediata con patologías psiquiátricas.

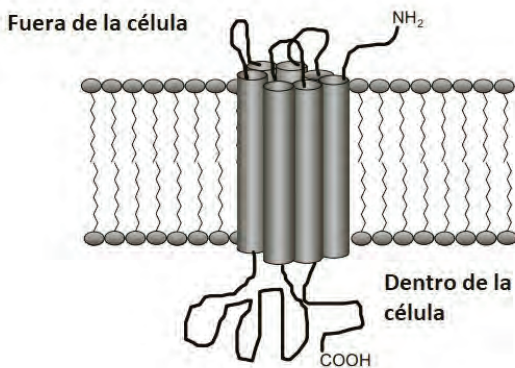


Figura 1. Representación esquemática de un receptor acoplado a proteínas G (GPCR), del cual el receptor de serotonina 5-HT2A es un ejemplo. El receptor consiste de 7 hélices alfa, representadas aquí por tubos, conectadas en el interior y exterior con lazos continuos de proteínas. Tomado de Nichols, *The Medicinal Chemistry of Phenethylamine Psychedelics*.

La molécula psicodélica, al sustituir a la de la serotonina, se acopla en sus receptores y se comporta como un neurotransmisor.³ Cuando un neurotransmisor encaja en un receptor, las siete hélices alfa se reordenan de forma diferente a la que estaban orientadas. Al unirse el neurotransmisor con el receptor se producen cambios bioquímicos en la neurona, cambios que alteran su estado y la señal que envía a la siguiente célula cerebral.

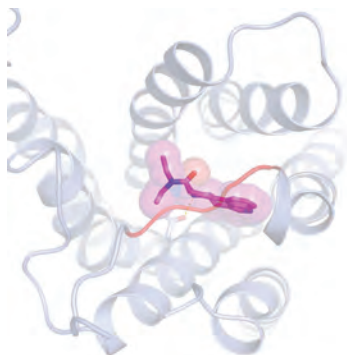


Figura 2. Molécula de LSD enlazada a un receptor de serotonina. Tomada de Bryan Roth, *UNC School of Medicine*.

³ Biomolécula que realiza la transmisión de información hacia otra neurona a través de la sinapsis.

Se cree que en estado normal de consciencia el receptor 5-HT_{2A} no está activo de manera significativa. Es decir, que el flujo de serotonina es más bajo y por eso no se produce un estado parecido al psicodélico, con lo que es evidente su papel en los efectos neurobiológicos y subjetivos producidos por los psicodélicos clásicos.

Sobre la relación entre la serotonina y la LSD, los psicodélicos clásicos y sus efectos sobre la consciencia

Es muy poco conocido el papel que tuvo la LSD en el desarrollo del estudio de la neurofarmacología moderna, de la neuroquímica de la serotonina y en el paradigma actual de las neurociencias. La idea de que los psicoactivos implican más que efectos euforizantes era por completo extraña para la comunidad científica antes del descubrimiento de la dietilamida y de la síntesis de psilocibina a partir de hongos, por parte de Albert Hofmann.

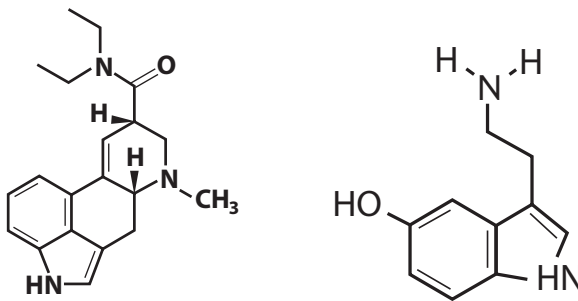


Figura 3. Estructura química de la LSD y de la serotonina.

Fue un psicofarmacólogo británico, Sir John G. Gaddum, pionero en la investigación de la serotonina, quien propuso una relación entre ésta y la acción de la LSD. Gaddum consumió la sustancia en cuatro ocasiones y fueron estos experimentos los que lo llevaron a la hipótesis de que los efectos de la LSD en coacción con la serotonina eran los principales responsables de sus potentes efectos sobre la consciencia. El descubrimiento de la serotonina en el cerebro se realizó a mediados de los cincuenta; para entonces, y desde 1947, los laboratorios Sandoz ya habían patentado la dietilamida y enviado muestras a laboratorios y hospitales en todo el mundo, con la recomendación de que podría ser útil como droga psiquiátrica.

Teniendo esto en cuenta, se puede decir que Hofmann y Gaddum fueron los científicos pioneros en sugerir que la serotonina tiene un papel importante en las patologías mentales y en los procesos de la conciencia.

En los apuntes de Gaddum se puede leer un experimento con 85 microgramos de LSD (además de 5 mg de metedrina, nombre comercial de la metanfetamina), fechado el 1 de junio de 1953.

9:48. Mi mano se veía como una imagen monstruosa, que se retorció hasta que la fijé con la vista. Presenta interesantes contrastes en los colores. Veo esta mano como una imagen irreal, como si fuera de alguien más. Todo en la habitación es bastante inestable. La metedrina no eliminó los efectos sobre las sensaciones.

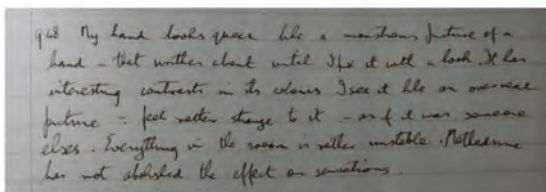


Figura 4. Apuntes del diario de laboratorio de Gaddum, escritos durante la autoadministración de LSD. Tomada de los archivos en línea de la Royal Society.

Gaddum concluyó: “La evidencia de la presencia de serotonina en ciertas partes del cerebro puede utilizarse como soporte para apoyar la teoría de que los efectos mentales de la LSD se deben a alguna interferencia anormal en la acción de la serotonina”.

Psicodélicos y conectividad

Anteriormente se creía que los psicodélicos aumentaban la actividad en ciertas áreas del cerebro. Con los nuevos resultados en estudios de neuroimagen,⁴ ahora se sabe que los psicodélicos reducen temporalmente la mayor parte de los puertos de conexión neuronales que se utilizan durante el estado normal de conciencia (vigilia, sobriedad) del adulto. Al cerrar ciertos puertos de comunicación, el cerebro comienza a comunicarse de maneras diferentes. Sabemos ahora que los potentes efectos de las sustancias psicodélicas sobre la

⁴ Se utilizaron ASL (Arterial Spin Labelling), BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependant) y MEG (Magnetoencephalography).

conciencia tienen que ver con la *conectividad* y no con la potencia o la mayor o menor actividad neuronal, y que una administración significativa de LSD disminuye la conectividad *funcional* entre las redes visuales, sensoriomotoras, visuales y auditivas. En recientes estudios liderados por el neuropsicofarmacólogo Robin L. Carhart-Harris se utilizó LSD y psilocibina en voluntarios para examinar sus efectos sobre la actividad cerebral, además de las diferentes técnicas modernas de neuroimagen. Los resultados revelaron marcados cambios en el flujo sanguíneo cerebral, en la actividad eléctrica y en los patrones de comunicación de las redes neuronales que se correlacionaban con las propiedades alucinatorias de la LSD. Estos resultados son determinantes para la neurobiología de la conciencia y para aplicaciones potenciales de la LSD en investigación psicológica.

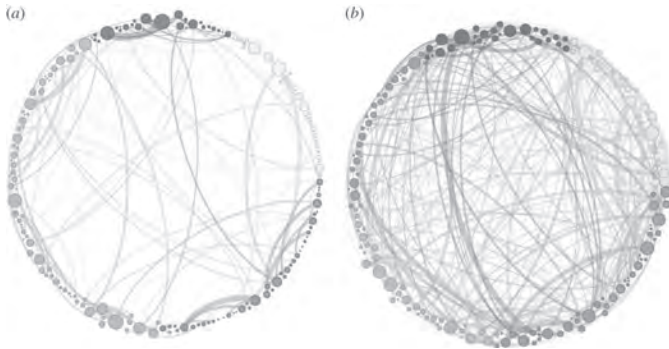


Figura 5. Esta gráfica muestra las regiones del cerebro que se comunican entre sí en (a) estado normal de consciencia o (b) después de administrar psilocibina. A la izquierda se observa que las regiones codificadas por afinidad se comunican entre sí; pero bajo la influencia de un psicodélico, los puntos comienzan a enlazarse con todo tipo de regiones cerebrales. Tomado de *Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging*.

Nichols ha remarcado la importancia de la experiencia psicodélica-mística⁵ en la terapéutica con psicodélicos. En otras palabras, la reorganización de las redes neuronales, relacionadas con el estado subjetivo de “disolución del ego” —nos dice Nichols—, *es lo que cura*. Tras el seguimiento con diferentes instrumentos para observar la

.....
⁵ La experiencia psicodélica-mística refiere a la correlación subjetiva de la pérdida del sentido del Yo. La experiencia psicodélica ocurre en varias etapas progresivas en las que la experiencia mística es la misma que ha definido de manera fenomenológica la tradición histórica: muerte del Yo, unión con el Todo, sentimiento de unidad, estado prelingüístico, precognitivo, etc., véase la figura 4.

mejoría a largo plazo de diferentes patologías (depresión mayor, ansiedad por enfermedad terminal, adicciones) en los voluntarios de los ensayos con psicodélicos, sólo los que habían llegado al punto mayor de *entropía*,⁶ el estado más caótico entre las redes neuronales, aquellos que experimentaron una *nueva y significativa forma de conectividad neuronal*, son los que tuvieron mejores resultados terapéuticos. La experiencia psicodélica-mística se relaciona con la desorganización de los patrones neuronales regularmente bien establecidos. Utilizando conceptos de la metapsicología freudiana, se ha teorizado que el estado místico-psicodélico de entropía neuro-

.....
⁶ La teoría del cerebro entrópico fue publicada en 2014 por varios científicos investigadores de la neurobiología y psicofarmacología de los psicodélicos.

Entropía es aplicada aquí en el contexto de los estados de conciencia y sus neurodinámicas asociadas, con un enfoque particular en el estado psicodélico, el cual se considera un ejemplo de un estado primitivo de conciencia que precedió al desarrollo de la vigilia normal, humana, adulta, moderna. Con base en los datos de neuroimagen con psilocibina, una droga psicodélica clásica, se ha sugerido que la característica definitoria de los “procesos primarios” es la elevada entropía en ciertos aspectos de la función cerebral, como el repertorio de motivos de conectividad funcional que se forman y fragmentan a través del tiempo. De hecho, dado que hay un mayor repertorio de motivos de conectividad en el estado psicodélico que vigilia, esto implica que los procesos primarios pueden exhibir *criticidad*, es decir, la propiedad de estar en un punto “crítico”, en una zona de transición entre orden y desorden... Además, si los procesos primarios son críticos, esto sugiere que la entropía se suprime durante la vigilia, lo que significa que el cerebro funciona justo por debajo de la *criticidad*. Se argumenta que esta supresión de entropía permite la conciencia de vigilia con una calidad restringida y funciones metacognitivas asociadas, incluidas la prueba de la realidad y la autoconciencia. También se ha planteado que la entrada a los estados de procesos primarios depende de un colapso de la actividad normal y altamente organizada de la red neuronal por defecto (DMN) y de un desacoplamiento entre ésta y los lóbulos temporales medios (que normalmente están acoplados de manera significativa). Estas hipótesis pueden probarse examinando la actividad cerebral y la cognición asociada en otros procesos primarios como el sueño REM y la psicosis temprana (*The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs*, 2014).

nal es una regresión a estados infantiles y primitivos de conciencia (procesos primarios, en Freud). A estas mismas conclusiones habían llegado otros investigadores de psicodélicos anteriormente, quienes calificaron la experiencia mística-psicodélica como prelingüística-precognitiva.

En 1973, Robert Soskin *explicó* la noción de que la experiencia “auto-relevante” inducida por los psicodélicos es quizá la más significativa para sus efectos terapéuticos:

La LSD parecía ser de un valor primordial para permitir al paciente trascender la red de juicios sociales aprendidos que anteriormente habían constituido su sentido de identidad. Al hacerlo estableció contacto con su yo real, definido por Horney como esa fuerza interior central, común a todos los seres humanos y, sin embargo, única en cada uno, que es la fuente profunda de crecimiento.⁷

Con demasiada frecuencia asumimos que lo reprimido consiste en tendencias negativas o antisociales. Sin embargo, las ideas más importantes desarrolladas por los pacientes generalmente involucran correcciones de las distorsiones en su autoimagen, la afirmación de su autoestima básica y la consciencia de sus recursos previamente desconocidos para el crecimiento y la realización.

La continuidad de los estudios sobre las funciones neuronales de los psicodélicos augura importantes avances en el entendimiento de la estructura y función de la conciencia humana. Estos y otros resultados de los diferentes estudios reseñados por Nichols en esta revisión prometen abrir una dimensión completamente nueva en un gran número de enfoques de la investigación científica, además de que con base en datos científicos redimen a las sustancias, eliminando finalmente los mitos surgidos a partir de la prohibición iniciada a finales de los años sesenta por motivos políticos. Un gran número de investigaciones con psicodélicos realizadas en los cincuenta y sesenta fueron prohibidas y relegadas a un estado marginal y de desprestigio. Aun cuando el descubrimiento de la LSD y su estructura química tuvo gran importancia para el estudio de la serotonina y de la neurociencia moderna, las investigaciones con psicodélicos fueron continuamente desacreditadas hasta el año 2006, cuando se realizó el primer estudio clínico legal con un psicodélico después de la prohibición.

.....
⁷ Soskin, “The Use of LSD in Time-Limited Psychotherapy” en *The Journal of Nervous and Mental Disease*, diciembre de 1973.

Recientes progresos en el campo de la investigación científica con psicodélicos han mostrado prometedores beneficios terapéuticos: en estudios con psilocibina asistida con psicoterapia en pacientes con angustia psicosocial se obtuvo un alivio positivo sin precedentes de la ansiedad y la depresión, mientras otros estudios indican buenos resultados en el tratamiento de adicciones, con calificaciones positivas muy por encima de los tratamientos convencionales. Se entiende entonces por qué los psicodélicos, cuando logran el estado de mayor *criticidad* —y que se correlaciona de manera subjetiva con lo que Stanislav Grof llamó “disolución o muerte del ego”—, son especialmente efectivos para atender patologías como las mencionadas, que se han relacionado con la repetición de conductas difíciles de erradicar. La experiencia psicodélica/mística, como herramienta psicoterapéutica y utilizada como instrumento tecnológico, podría ayudar al surgimiento de patrones conductuales y cognitivos benéficos y a la formación de nuevos paradigmas epistemológicos que superarían la clínica moderna. A partir de las últimas investigaciones neurofarmacológicas y neuropsiquiátricas, nuevas teorías sobre la conciencia han surgido; en conjunto con estos resultados, una nueva filosofía de la conciencia sería beneficiada en su búsqueda por los saberes.

Mario Manjarrez Briseño
Diciembre, 2018

Agradezco al profesor Alexandre Franco,
de la Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,
en Porto Alegre, Brasil, por leer críticamente el material,
ayudarme a discutir e interpretar los datos fMRI,
además de contribuir a la escritura del manuscrito.

David Nichols

Nota para la edición en español

¡Me sentí encantando cuando me enteré de que mi artículo "Psychedelics" del 2016 estaba siendo traducido al español en México! Cuando escribí un artículo similar en el 2004 llamado "Hallucinogens", muchos de mis colegas me confesaron que era la mejor reseña que habían leído sobre el tema. Debido a mi experiencia tanto en química como en farmacología, pude integrar ambas disciplinas en esta reseña. Diez años después aproximadamente, habían sucedido tantas cosas que una nueva actualización parecía necesaria. De forma afortunada, en esa época, uno de los editores asociados de la *Pharmacological Reviews* me invitó a escribir una nueva reseña sobre el tema de los psicodélicos. Escribir esta nueva reseña fue una labor de amor que me tomó alrededor de 18 meses, trabajando en ella principalmente durante las tardes y los fines de semana. El acceso digital en línea a publicaciones de revistas relevantes en el tema hizo que esta tarea fuera aún más pertinente que escribir la reseña en 2004, cuando tuve que hacer muchos viajes a la biblioteca para obtener fotocopias y solicitar numerosos préstamos bibliotecarios. Aunque mucha gente lee inglés, en especial los científicos, tener una traducción al español hace que este tema sea aún más accesible a muchas más personas interesadas en la ciencia de los psicodélicos. En especial, en estos tiempos en los que hay un creciente interés en el estudio de los psicodélicos y en los que tenemos algunos primeros resultados muy prometedores en los ensayos clínicos con MDMA, LSD y psilocibina, podríamos estar en la cúspide de un gran cambio de percepción pública sobre el valor de estas herramientas. Espero que esta reseña pueda servir como un antecedente de conocimiento fundacional para aquellos que contemplan entrar en este campo de investigación. Cuando comencé a investigar en el campo de los psicodélicos como estudiante de posgrado en 1969, no existía ninguna fuente de información apropiada o exhaustiva sobre los que entonces eran conocidos como "psicomiméticos". Desde entonces, he visto crecer este campo de conocimiento a medida que ha ido ganado -de forma lenta- ímpetu e importancia. Mi expectativa es que dentro de diez años, alrededor del 2026, alguien (¡yo no!) escribirá una nueva reseña sobre la investigación con psicodélicos y lo hará desde una perspectiva completamente diferente. Espero que para entonces se pueda discutir cómo la aprobación de la psilocibina y la

MDMA como medicamentos cambió por completo el panorama de la psiquiatría, con una sólida financiación institucional; quizás también el descubrimiento de nuevos usos de los psicodélicos en medicina que ahora mismo no nos son evidentes. Aún más emocionante, para entonces debería haber mucho que discutir sobre de qué manera los psicodélicos producen realmente sus efectos terapéuticos. Además, como un beneficio secundario muy importante, los estudios clínicos con psicodélicos que utilizan tecnologías modernas de neuroimagen cerebral sin duda nos darán una profunda comprensión sobre cómo funciona nuestro cerebro y cómo nos hace quienes somos. Esperamos para entonces, que el famoso *Problem child* del Dr. Albert Hofmann ¡pueda ser redimido y reconocido como el *Wonder child*!

David E. Nichols
Chapel Hill, Carolina del Norte
Abril del 2018

Introducción

Cuando comencé mis estudios de posgrado en 1969, en los círculos científicos lo políticamente correcto era referirse a las sustancias psicodélicas solamente como “psicomiméticos”, un término negativo que sugiere que estos propician un estado mental parecido a la psicosis.¹ Más tarde, cuando se comprendió que estos compuestos no brindaban un modelo realista del estado psicótico o de enfermedades mentales, lo correcto entonces fue referirse a ellos como “alucinógenos”, de nuevo un término peyorativo que sugiere que estos producen principalmente alucinaciones. No es esto lo que producen en la mayoría de los usuarios a dosis comunes, así que este término tampoco resulta particularmente útil o descriptivo, aunque se sigue utilizando ampliamente y parece seguir siendo el nombre preferido para referirse a estas sustancias en la mayoría de las publicaciones científicas. Además, el término alucinógeno es a menudo utilizado como una categoría más amplia que incluye muchos diferentes tipos de moléculas psicoactivas, por ejemplo, cannabinoides, agentes empatógenos o disociativos, entre otros.

Esta publicación se enfocará exclusivamente en los llamados alucinógenos serotoninérgicos clásicos (psicodélicos), las cuales son sustancias que ejercen sus efectos principalmente por una acción agonista* (o agonista parcial) en los receptores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina (5-HT) del cerebro, como se discutirá más adelante. No se incluirán los cannabinoides, los disociativos como la ketamina, la salvinorina A (un agonista opioide κ), ni sustancias entactógenas** como la MDMA (3,4-metilendioxitmetanfetamina). En determinados contextos, todas estas sustancias y otros agentes relacionados han sido incluidos en esta categoría comodín de “alu-

* Sustancia capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula.

** El término “entactógeno” fue acuñado por David Nichols, como una alternativa al término “empatógeno”, para describir a una clase de sustancias que producen efectos de empatía y apertura emocional similares a los de la MDMA. Otros entactógenos son: MDA, MBD, mefedrona, 6-APB, etc.

*Todas las notas en cuerpo de texto son del traductor. [Nota del E.]

** El resto de las notas numeradas, referencias a estudios previos, aparecen al final. [Nota del E.]

I Introducción y uso histórico

- 1 Hoffer, 1967
- 2 Osmond, 1957
- 3 Grinspoon y Bakalar, 1979
- 4 Hofmann, 1979a
- 5 Twarog y Page, 1953
- 6 Green, 2008
- 7 Nichols y Chemel, 2006; Fantegrossi et al., 2008a; Green, 2008; Passie 2008 y 2009; Griffiths y Grob, 2010; Vollenweider y Kometer, 2010; Brandt y Passie, 2012; Beck y Bonnet, 2013; Halberstadt y Geyer, 2013b; Baumeister et al., 2014; Halberstadt, 2014; Tyls et al., 2014.
- 8 Wasson y Ingalls, 1971
- 9 Wasson et al., 1978
- 10 Ott y Bigwood, 1978; Schultes y Hofmann, 1979
- 11 Carod-Artal, 2015
- 12 Pettigrew, 2011
- 13 El-Seedi et al., 2005
- 14 Bruhn et al., 2002
- 15 Dobkin de Ríos, 1971; Schultes y Hofmann, 1979
- 16 Jaffe, 1990
- 17 Freedman, 1968
- 18 Ruck et al., 1979
- 19 Studerus et al., 2012
- 20 Strassman et al., 1994
- 21 Bodmer et al., 1994
- 22 Dittrich et al., 2006
- 23 Studerus et al., 2010
- 24 *Ibid.*
- 25 Turton et al., 2014
- 26 Schmid et al., 2015
- 27 Carhart-Harris et al., 2015a
- 28 Sjobergand Hollister, 1965; Middlefell, 1967
- 29 Carhart-Harris et al., 2015a
- 30 Bonny y Pahnke, 1972
- 31 Gaston y Eagle, 1970
- 32 Kaelen et al., 2015
- 33 *Ibid.*
- 34 Zentner et al., 2008
- 35 *Ibid.*
- 36 Pahnke, 1963
- 37 Doblin, 1991
- 38 Griffiths et al., 2006
- 39 Griffiths et al., 2008
- 40 Griffiths et al., 2011
- 41 MacLean et al., 2011
- 42 Griffiths et al., 2006, 2011
- 43 MacLean et al., 2011
- 44 Studerus et al., 2011
- 45 Bouso et al., 2012
- 46 Lerner y Lyvers, 2006
- 47 Lyvers y Meester, 2012
- 48 Kometer et al., 2015
- 49 Pascual-Marqui et al., 2011
- 50 Kometer et al., 2015
- 51 *Ibid.*
- 52 *Ibid.*

II Seguridad de los psicodélicos

- 1 Jaffe, 1985
- 2 Strassman, 1984; Halpern y Pope, 1999
- 3 O'Brien, 2001
- 4 Krebs y Johansen, 2013

Referencias

- Abi-Saab W.M., Bubser M., Roth R.H. y Deutch A.Y. "5-HT₂ receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex" en *Neuropsychopharmacology*, vol. 20, 1999, pp. 92-96.
- Abuzzahab F.S. Sr. y Anderson B.J., "A review of LSD treatment in alcoholism" en *Int. Pharmacopsychiatry*, vol. 6, 1971, pp. 223-235.
- Adams K.H., Hansen E.S., Pinborg L.H., Hasselbalch S.G., Svarer C., Holm S., Bolwig T.G. y Knudsen G.M., "Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei" en *Int J Neuropsychopharmacol*, vol. 8, 2005, pp. 391+-401.
- Aghajanian G.K., "Mescaline and LSD facilitate the activation of locus coeruleus neurons by peripheral stimuli", en *Brain Res*, vol. 186, 1980, pp.492-498.
- Aghajanian G.K., Foote W.E. y Sheard M.H., "Lysergic acid diethylamide: sensitive neuronal units in the midbrain raphe", en *Science*, vol. 161, 1968, pp. 706-708; Aghajanian G.K., Foote W.E. y Sheard M.H., "Action of psychotogenic drugs on single midbrain raphe neurons" en *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 171, 1970, pp.178-187.
- Aghajanian G.K. y Haigler H.J. "Hallucinogenic indoleamines: Preferential action upon presynaptic serotonin receptors" en *Psychopharmacol Commun*, vol. 1, 1975, pp. 619-629.
- Aghajanian G.K., Haigler H.J. y Bloom F.E. "Lysergic acid diethylamide and serotonin: direct actions on serotonin-containing neurons in rat brain" en *Life Sci I*, vol. 11, 1973, pp. 615-622.
- Aghajanian G.K. y Marek G.J. "Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells" en *Neuropharmacology*, vol. 36, 1997, pp. 589-599.
- "Serotonin and hallucinogens" en *Neuropsychopharmacology*, vol. 21, 1999a, pp.165-235.
- "Serotonin, via 5-HT_{2A} receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release" en *Brain Res*, vol. 825, 1999b, pp. 61-171.
- Agnati L.F., Zoli M., Strömberg I. y Fuxe K. "Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission" en *Neuroscience*, vol. 69, 1995, pp. 711-726; Alatrash G., Majhail N.S., and Pile J.C. "Rhabdomyolysis after ingestion of 'foxy', a hallucinogenic tryptamine derivative" en *Mayo Clin Proc*, vol. 8, 2006, pp. 550-551.
- Alex K.D., Yavarian G.J., McFarlane H.G., Pluto C.P. y Pehek E.A. "Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors" en *Synapse*, vol. 55, 2005, pp.242-251.
- Aloyo V.J., Dave K.D., Rahman T. y Harvey J.A. "Selective and divergent regulation of cortical 5-HT(2A) receptors in rabbit" en *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 299, 2001, pp. 1066-1072.
- Amici R., Sanford L.D., Kearney K., McInerney B., Ross R.J., Horner R.L. y Morrison A.R. "A serotonergic (5-HT₂) receptor mechanism in the laterodorsal tegmental nucleus participates in regulating the pattern of rapid-eye-movement sleep occurrence in the rat" en *Brain Res*, vol. 996, 2004, pp. 9-18.
- Andén N.E., Corrodi H., Fuxe K. y Hökfelt T. "Evidence for a central 5hydroxytryptamine receptor stimulation by lysergic acid diethylamide" en *Br. J. Pharmacol*, vol. 34, 1968, pp.1-7.
- Andreasen M.F., Telving R., Birkler R.I., Schumacher B. y Johannsen M. "A fatal poisoning involving Bromo-Dracofly" en *Forensic Sci Int*, vol. 183, 2009, pp. 91-96.
- Angenstein F., Kammerer E. y Scheich H. "The BOLD response in the rat hippocampus depends rather on local processing of signals than on the input or output activity. A combined functional MRI and electrophysiological study" en *J Neurosci*, vol. 29, 2009, pp. 2428-2439.
- Angrist B., Rotrosen J. y Gershon S. "Assessment of tolerance to the hallucinogenic effects of DOM" en *Psychopharmacology*, vol. 36, 1974, pp. 203-207.

Psicodélicos,
fenomenología y química cerebral
de David Nichols
se editó y produjo en el *scriptorium* de Lvnaria Ediciones,
en Nueva Tenochtitlan, lago de la luna, en México.
El tiraje fue de 300 ejemplares.

Para su composición se utilizaron las tipografías
Gandhi Serif y Century Gothic.

La LSD, la psilocibina, la mescalina y la DMT, ahora conocidos como psicodélicos clásicos, son fármacos que actúan principalmente como agonistas en los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, y son sustancias capaces de producir profundos cambios en la percepción y la conciencia humanas. Tras cuarenta años de rigurosa prohibición, la investigación con agentes psicodélicos ha ido derrumbando obstáculos, volviendo gradualmente al laboratorio y mostrando continuamente prometedores beneficios terapéuticos. Desde un perfil histórico de su descubrimiento y uso, los lugares y mecanismos de acción, parámetros de seguridad y los diferentes tipos de efectos, con *Psicodélicos, fenomenología y química cerebral*, David Nichols (farmacólogo y químico estadounidense, fundador del Heffter Research Institute) presenta una exhaustiva reseña de lo más destacado en la investigación clínica con psicodélicos, con especial atención a la farmacología de las sustancias y su rango de posibles aplicaciones. Es este un material imperdible para el interesado en los mecanismos cerebrales, la formación de la experiencia y el *pharmakon* contemporáneo.

Esta edición incluye diagramas del cerebro y sus funciones, descripción y estructura molecular de fórmulas químicas, listas de familias psicoactivas, neurotransmisores y sustancias psicodélicas, además de bibliografía recomendada.

Traducción y prólogo de Mario Manjarrez

