

PLUTARCO NARANJO y ENRIQUETA de NARANJO

Estudio farmacodinámico de una planta psicotomimética

Separata de "Archivos de Criminología, Neuro-Psiquiatría y
Disciplinas Conexas". Octubre - Diciembre de 1961.

Vol. IX Nº 36



EDITORIAL CASA DE LA CULTURA ECUATORIANA

QUITO - 1961

ESTUDIO FARMACODINAMICO DE UNA PLANTA PSICOTOMIMETICA:

Coriaria thymifolia (SHANSHI) (*)

*Dr. PLUTARCO NARANJO y Dra.
ENRIQUETA DE NARANJO. De-
partamento de Farmacología, Uni-
versidad Central y Laboratorios
"Life", Quito.*

Según una vieja tradición popular ecuatoriana quienes ingieren frutos de shanshi son capaces de volar. Desde muy antiguo se sabe que quienes comen dichos frutos sufren una intoxicación caracterizada, entre otros síntomas, por ciertos trastornos mentales. León ¹, en un trabajo de revisión histórica del problema de la intoxicación por shanshi, ha encontrado que las primeras descripciones —y bastante patéticas— se las encuentra ya en las más antiguas crónicas de la conquista española de estos territorios.

El shanshi, cuyo nombre botánico es el de *Coriaria thymifolia* H.B.K., es una planta perteneciente a la familia de las Coria-

(*) La preparación de los extractos y en general la parte química del trabajo estuvo a cargo de la Dra. Azuceña Lanás.

riáceas, según parece, es autóctona de estas regiones y crece espontáneamente en la región de la Sierra, especialmente entre los 2.000 y 3.600 metros de altitud. Sus frutos negros y dulzainos, se parecen mucho a los del mortiño (*Vaccinium floribundum* H.B. K.), frutos comestibles, que la gente ingiere en forma fresca o utiliza para preparar un postre. Individuos poco conocedores de la flora confunden los dos frutos e ingieren equivocadamente shan-shi, provocándose la intoxicación que, en repetidas ocasiones, ha sido de carácter mortal.

Entre los síntomas más sobresalientes se encuentra la pérdida parcial o total de la conciencia; mareos, y en general síntomas semejantes a los de las dos primeras fases de la embriaguez alcohólica, luego aparecen ilusiones, alucinaciones y delusiones. Si la ingestión de frutos no ha sido muy grande, después de este cuadro alucinatorio el paciente entra en un período depresivo, semicomatoso y finalmente se recupera. Es capaz entonces de recordar parcialmente las alucinaciones sufridas. Entre otros trastornos, hay que anotar también náuseas y aun vómito, dilatación de la pupila, taquicardia. Si la intoxicación es más intensa, el cuadro alucinatorio es también más intenso pudiendo entrar en una fase de delirio parecido a la de la intoxicación alcohólica, la cual alterna con períodos de estupor y coma. Cuando el paciente no muere, generalmente hay pérdida de la memoria de la mayor parte del período tóxico. En algunos pacientes, según parece, hay una fuerte fase autística, durante la cual el paciente no responde ante el interrogatorio, dando la impresión de haber perdido la facultad de hablar. Al propio tiempo que estos trastornos psíquicos se producen también alteraciones somatomotoras, consistentes en un aumento de la actividad refleja, posteriormente contracciones violentas seguidas por convulsiones clónicas que alternan con períodos de flaccidez, especialmente de las extremidades inferiores.

Cuadros sintomatológicos y tóxicos muy semejantes se han descrito, en pacientes humanos, por ingestión de frutos y en ga-

nado, por ingestión de hojas, de otras coriariáceas, como *Coriaria ruscifolia* y *Coriaria sarmentosa* en Nueva Zelanda, *Coriaria myrtifolia* en la zona mediterránea, siendo conocida esta especie en España, con el nombre vulgar de *emborrachadora* y *Coriaria japónica* en otras regiones. De las *C. ruscifolia* y *C. japónica* se ha obtenido un glucósido, la tutina^{2, 3}, substancia que sería la responsable de los efectos psicotomiméticos antes descritos.

Por nuestra parte hemos querido iniciar el estudio farmacodinámico de esta especie vernacular, tratando además de obtener el principio activo, en forma químicamente pura, para un estudio más preciso del problema.

MATERIALES Y METODO

a) *Ensayos sobre presión arterial y respiración.*—Estos ensayos se realizaron en conejos de 1.500 a 2.000 gm. de peso corporal. Los animales fueron anestesiados con una mezcla de uretano 600 mg./kg. y pentobarbital 20 mg./kg., administrados por vía intraperitoneal. Para el registro de la presión arterial se canuló una de las carótidas primitivas y para el registro de la respiración, se canuló la tráquea. La administración de la droga en ensayo, se hizo mediante un tubo de polietileno introducido en una de las yugulares externas. El registro de la presión arterial se hizo mediante manómetro de mercurio y el de la respiración, mediante tambor de Marey. Se utilizó como anticoagulante Fastusol Pink, al 5%, a la dosis de 50 mg./kg., en inyección intravenosa.

b) *Ensayos sobre intestino aislado.*—Se utilizaron segmentos distales del ileon de cobayo, al cual previamente se le mantuvo en ayuno de 24 horas. El intestino se colocó en un baño de solución de Ringer para mamíferos, a 37° C. La capacidad del baño fue de 10 cc. La droga en ensayo se agregó al baño en un

volumen de 0.1 cc., diluyéndose, por consiguiente, en el baño, 100 veces. Se hicieron dos series experimentales, en la una se ensayaron extractos de coriaria frente a acetilcolina y en la otra frente a histamina. Después que se estabilizó la respuesta del intestino a una de estas drogas espasmodizantes, se agregó al baño un extracto de coriaria y un minuto más tarde, sin lavado previo, se volvió a ensayar la droga espasmodizante y luego, a intervalos regulares, por lapsos de hasta más de 30 minutos se siguió ensayando la droga espasmodizante. Después de cada dosis de droga espasmodizante y de producida la contracción respectiva del intestino se lavó la preparación dos veces. El registro gráfico de las contracciones se hizo mediante una palanca inscriptora.

c) *Ensayos sobre temperatura.*—Se realizaron en conejos y ratas. La droga se administró por vía intravenosa y la temperatura se tomó en el recto, a intervalos regulares de tiempo hasta 3 horas.

d) *Efectos somatomores y DL_{50} .*—Tanto el ensayo de los efectos somatomotrices, como algunos efectos neurovegetativos y la determinación de la dosis letal media, DL_{50} se hizo en ratones blancos adultos, de 20 a 25 gm. de peso corporal. La administración de la droga, si no se especifica de otro modo, se hizo por vía intraperitoneal. A los animales se los mantuvo en observación durante todo el tiempo que fue necesario. Cada dosis de droga se ensayó sobre un grupo de por lo menos 5 animales.

RESULTADOS

No habiendo sido posible, de primer intento, obtener el o los principios activos en forma químicamente pura, se iniciaron los ensayos farmacodinámicos utilizando diversos tipos de extractos, precisamente para orientar la labor extractiva. Entre los datos más salientes de esta primera fase de investigación, merecen citarse los siguientes:

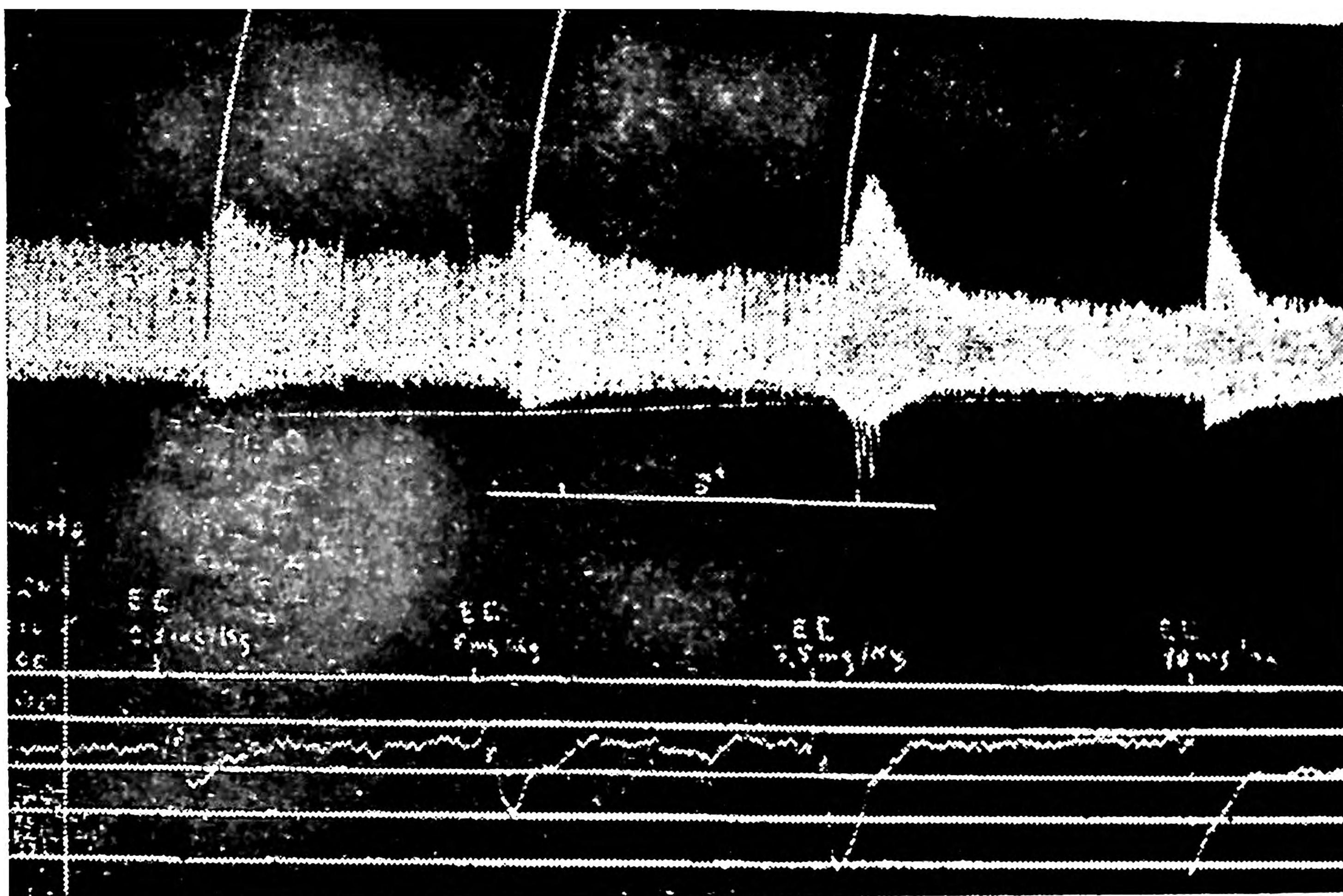


FIGURA 1: MODIFICACIONES DE LA RESPIRACION Y LA PRESION ARTERIAL, POR EXTRACTO ALCOHOLICO DE *C. thymifolia*.

El registro superior corresponde a la respiración (mediante intubación traqueal), el inferior a la presión arterial.

Las dosis están calculadas en equivalente a polvo seco de frutos.

1º) *Efectos sobre la presión arterial y la respiración.*—Los ensayos se iniciaron con un extracto alcohólico de frutos maduros desecados de coriaria. Dicho extracto, en inyección intravenosa rápida, produjo inmediata y pasajera caída de la presión arterial (figura 1). Este efecto fue observable desde dosis de 1 mg./kg. de peso, siendo proporcional el aumento de la caída tensional con el logaritmo de la dosis administrada. Con dosis de 100 mg./kg., la caída tensional fue de más del 50% de la presión normal y la recuperación más lenta que con dosis más pequeñas. La dosis de extracto se expresó siempre en equivalente de polvo seco de droga vegetal, de la cual provenía. El extracto fue al 20%, en alco-

hol de 60°, por lo cual hay que considerar que parcialmente los efectos circulatorios y respiratorios se deben a la pequeña cantidad de alcohol que se inyectaba. La respiración aumentó tanto en amplitud como en frecuencia sobre todo con las dosis más bajas. Con dosis altas, especialmente con dosis de 100 o más mg./kg., hubo una primera fase de depresión respiratoria seguida por otra de aumento de la frecuencia.

Se ensayó luego un extracto acuoso, preparado en forma parecida al extracto alcohólico. Los efectos tanto sobre la presión arterial como sobre la respiración fueron cualitativamente semejantes (figura 2) a los observados con el extracto alcohólico, pero para igualdad de efecto se requirieron dosis un poco más altas.

Los dos extractos mencionados contenían también el pigmen-

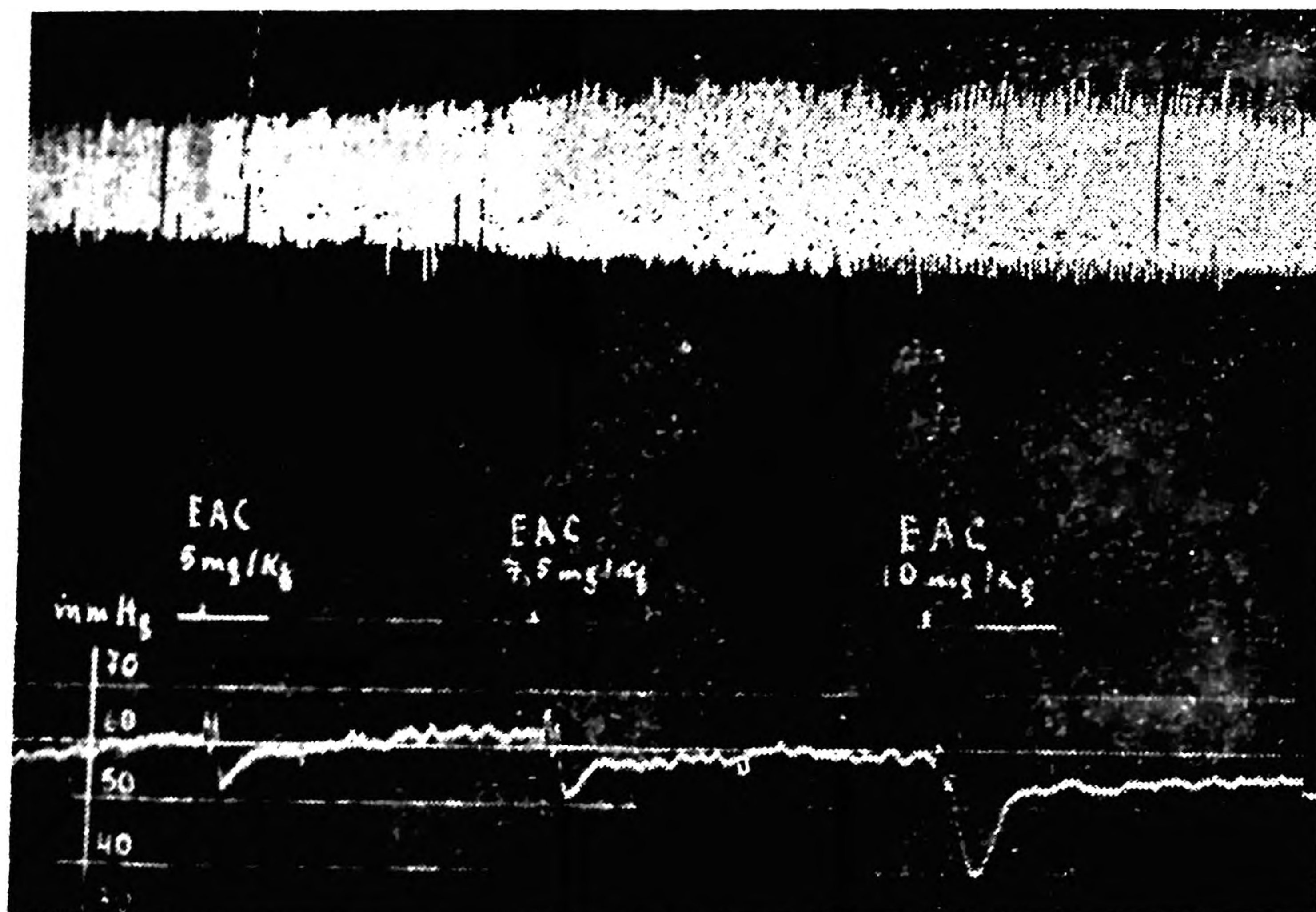


FIGURA 2: MODIFICACIONES DE LA RESPIRACION Y LA PRESION ARTERIAL POR EXTRACTO ACUOSO DE *C. thymifolia*.

Las dosis están calculadas en equivalente a polvo seco de frutos.

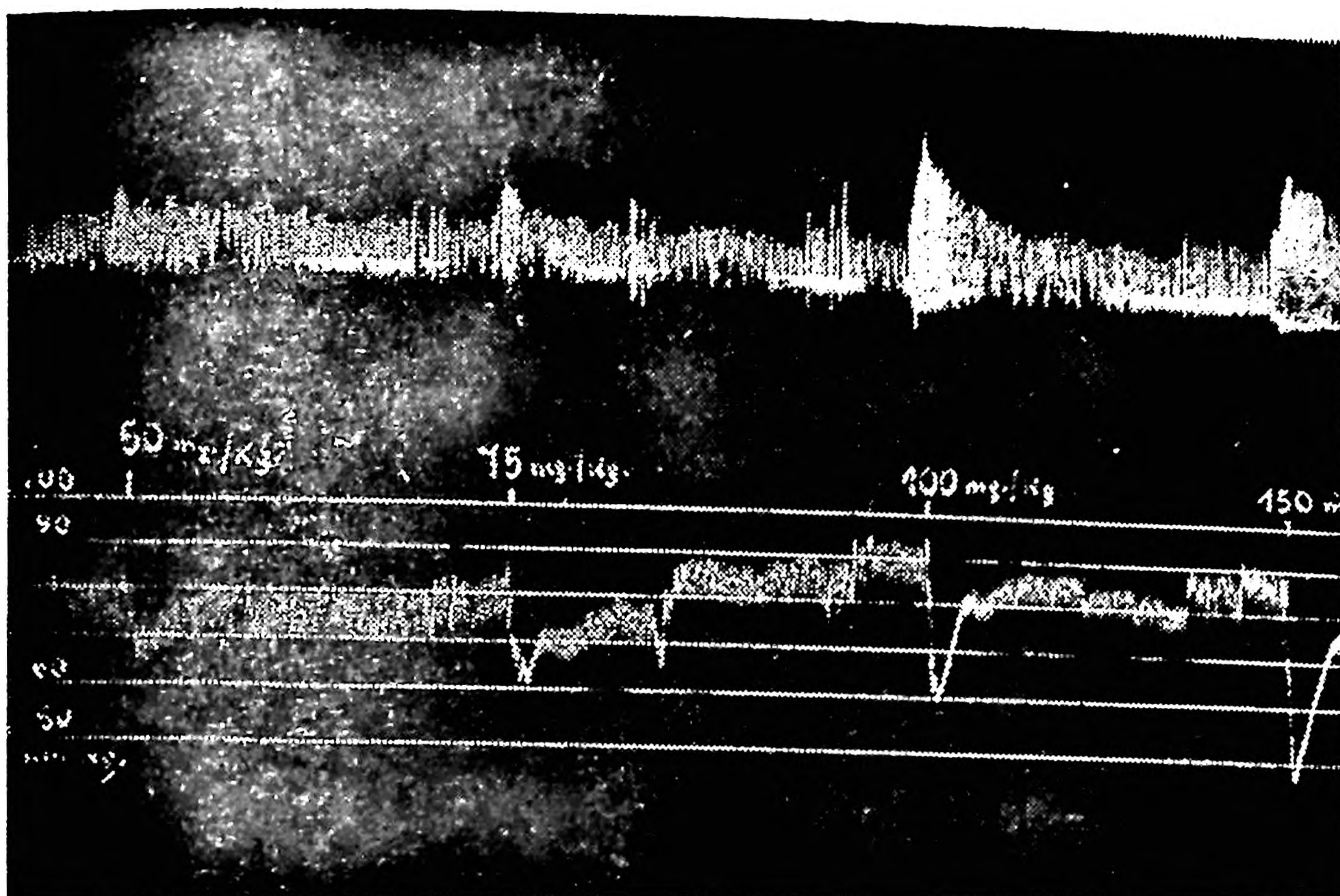


FIGURA 3: MODIFICACIONES DE LA RESPIRACION Y LA PRESION ARTERIAL POR EXTRACTO DE *C. thymifolia*

El extracto fue tratado con carbón activado para separar el colorante. El registro superior corresponde a la respiración (mediante intubación traqueal), el inferior a la presión arterial.

to del cual son ricos los frutos del shanshi. Se trató de eliminar dicho colorante para lo cual los extractos fueron tratados con carbón activado. Este tercer tipo de extracto produjo efectos farmacodinámicos cualitativamente parecidos a los anteriores pero se requirieron, para producir iguales efectos, dosis aproximadamente 10 veces más altas que el extracto alcohólico original (figura 3), lo que significaba o que buena parte del principio activo era también adsorbido por el carbón o que, aunque menos probable, el pigmento contribuía a dar los efectos antes mencionados.

Ante las dificultades para separar completamente el pigmento, sin perder el principio activo de los extractos de frutos, se iniciaron ensayos con extractos acuosos de hojas secas. Los efec-

tos cardiocirculatorios y respiratorios provocados por estos extractos fueron muy semejantes a los de frutos, pero se requirieron dosis una a dos veces superiores que del extracto de frutos, lo que significaba que las hojas contenían también el principio activo aunque en una proporción un poco inferior a la de los frutos.

2º) *Efectos sobre intestino aislado de cobayo.*—Los extractos acuosos tanto de frutos como de hojas en concentraciones, en el baño, inferiores a 10^{-1} no provocaron ningún efecto. Concentraciones superiores a 10^{-1} , provocaron muy ligera relajación y disminución del peristaltismo intestinal.

Cuando dichos extractos se ensayaron frente a acetilcolina, especialmente en concentraciones superiores a 10^{-1} , se observó que el extracto provocaba lentamente un estado de hiporeactividad frente a la acetilcolina. Como puede verse en la figura 4 la contracción intestinal por acetilcolina fue cada vez menor hasta por 15 minutos después de la adición del extracto de coriaria a la preparación intestinal; pasado este período el intestino comienza a recuperar su sensibilidad a la acetilcolina.

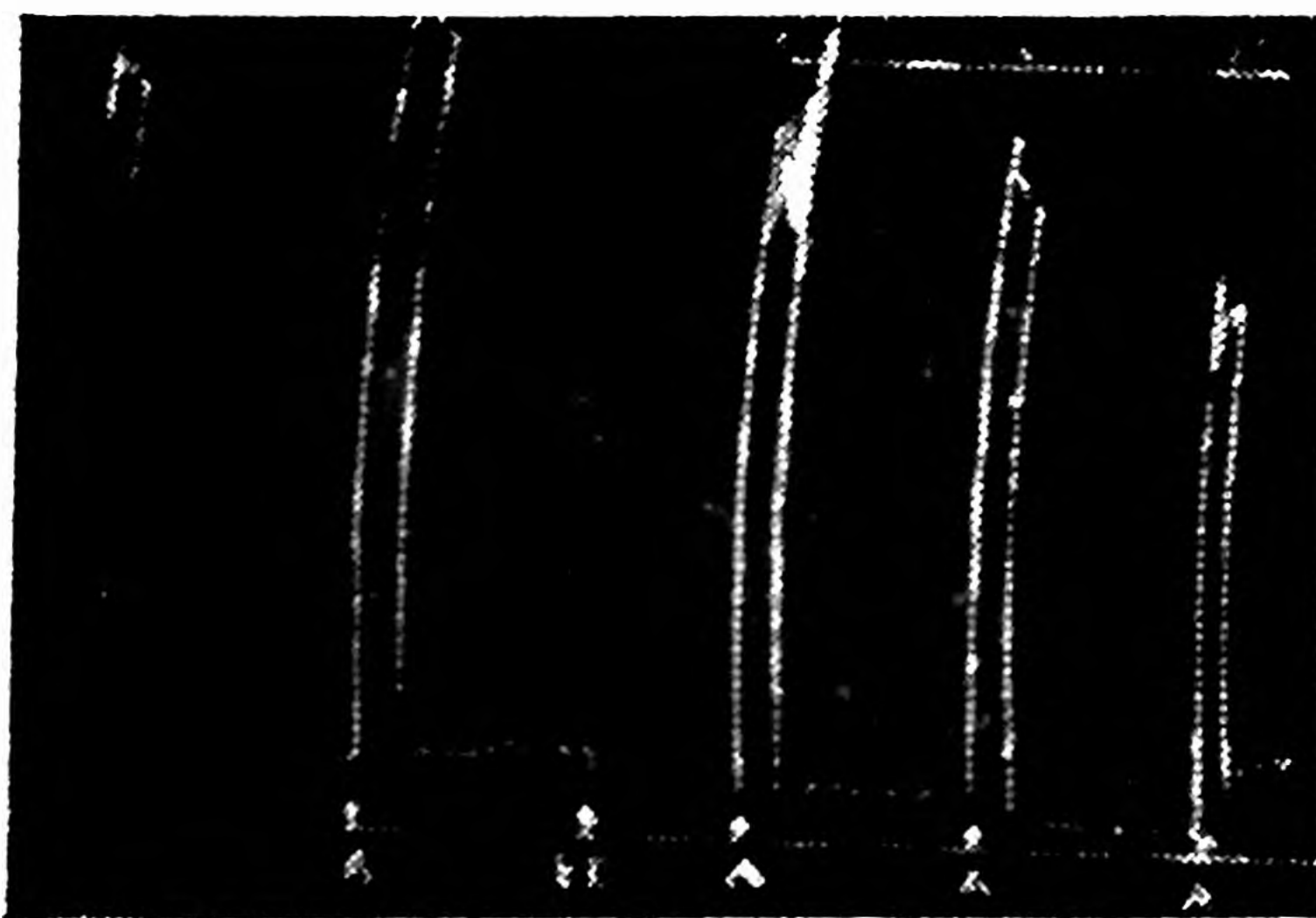


FIGURA 4: EFECTO INHIBITORIO TARDIO DE *C. Thymifolia* SOBRE INTESTINO AISLADO

Registro de las contracciones intestinales provocadas por acetilcolina (10^{-8}). En EC, se ha agregado al baño el extracto de coriaria (4×10^{-1}). Puede observarse que hasta 11 minutos después la inhibición es progresivamente mayor.

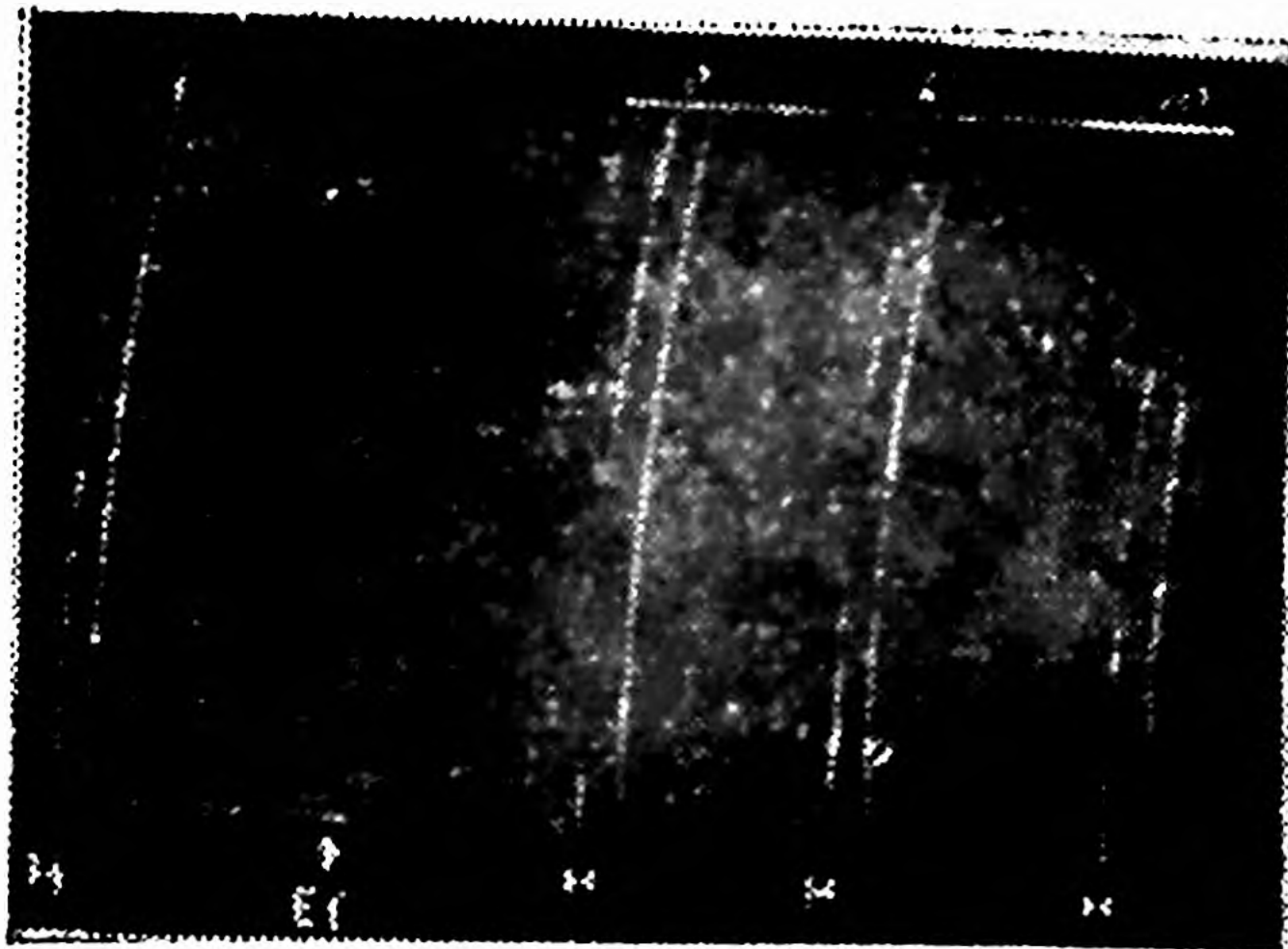


FIGURA 5: EFECTO INHIBITORIO TARDIO DE *C. thymifolia* SOBRE INTESTINO AISLADO

Registro de las contracciones intestinales provocadas por histamina (10^{-7}). En EC, se ha agregado al baño el extracto de coriaria (4×10^{-1}). Puede observarse que hasta 11 minutos después la inhibición es progresivamente mayor.

Frente a la histamina los efectos de los extractos de coriaria, fueron muy semejantes tanto en intensidad como en duración (figura 5) a los ya descritos en relación con la acetilcolina.

3º) *Efectos sobre la temperatura.*—En razón de que otras drogas psicotomiméticas como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25), la harmina, etc., producen aumento de la temperatura en el conejo y disminución en la rata, los ensayos sobre modificaciones de la temperatura se realizaron en estas dos especies de animales. En conejos, los extractos acuosos, tanto de hojas como de frutos no modificaron significativamente la temperatura, aun a dosis bastante altas (equivalente a 1 gm. o más de droga vegetal seca). Sólo un extracto que fue tratado con subacetato de plomo y ácido sulfhídrico, produjo aumento de la temperatura de aproximadamente 1° C.

En las ratas, los diferentes extractos ensayados produjeron aumento de la temperatura, que según la dosis, varió de $0,5^{\circ}$ a $1,5^{\circ}$ C., que se prolongó por más de 3 horas.

4º) *Dosis letales medias.*—De cada tipo de extracto se determinó, sobre grupos de ratones, la DL_{50} . Los resultados más importantes se presentan en la Tabla I.

TABLA I

DOSIS LETALES MEDIAS (DL_{50}) DE VARIOS EXTRACTOS DE *C. thymifolia* Y DE SU GLUCOSIDO

CLASE DE EXTRACTO	NUMERO ANIMALES	DL_{50}	DESVIACION ESTANDAR
Alcohólico de frutos:			
Alcohol de 60°	25	1,2 gm./kg.*	0,1
Alcohol de 94°	20	0,92 „	0,08
Acuoso de frutos	35	3,5 „	0,41
Acuoso de frutos, decolorado con carbón	20	9,3 „	1,02
Alcohólico de hojas	25	3,6 „	0,33
Acuoso de hojas	30	5,4 „	0,48
Glucósido puro	15	96 mg./kg.	8,2 mg./kg.

* La dosis está calculada en equivalente a gramos de droga vegetal seca.

El cuadro tóxico fue un tanto diferente según el tipo de extracto ensayado. En el caso de extractos alcohólicos, los efectos fueron distintos también en relación al grado alcohólico del extracto. A mayor grado alcohólico predominaron los síntomas depresivos del alcohol y hubo un efecto sinérgico tóxico del alcohol y el principio activo del extracto.

Como a partir del extracto acuoso de las hojas de shanshi fue posible obtener un principio activo, en forma de cristales en agujas (figura 6), cristales que fueron solubles en agua y alcohol, se pudo en la última fase de la investigación ensayar también dicha substancia, que por análisis cromatográfico dio la impresión de estar en forma químicamente pura. El análisis químico reveló que se trataba de un glucósido con un punto de fusión de 110-114° C. Con el glucósido puro se obtuvo una DL₅₀ de 96 mg./kg. de peso.



FIGURA 6. MICROFOTOGRAFIA DE LOS CRISTALES DEL GLUCOSIDO OBTENIDO DE *C. thymifolia*.

5º) *Efectos neurovegetativos.*—Sólo se estudiaron algunos aspectos neurovegetativos. En la Tabla II se resuman los hallazgos más importantes.

TABLA II

ALGUNO EFECTOS NEUROVEGETATIVOS DE *C. thymifolia*

Acción central sobre	Mesodien- céfalo	Pupila Temperatura Piloerección	Moderada dilatación Conejo: sin efecto; rata: hipotermia Moderada
	Bulbo:	Respiración: amplitud y frecuen- cia Corazón Glándulas salivales Glándulas lacrimales	Conejo, dosis pequeñas: fuerte aumento. Ratonés, dosis tóxicas: depresión Taquicardia Salivación Escasa lacrimación
Acción periférica directa		Vasos sanguíneos (Presión arterial) Intestino aislado	Dilatación Disminución Inhibición tardía

6º) *Efectos somatomotores.*—Los efectos somatomotores fueron parcialmente diferentes en el caso de extractos acuosos y alcohólicos, sin embargo el modelo general de efecto fue semejante tanto tratándose de extracto de frutos como de hojas. A continuación nos referiremos a los efectos observados por la administración del glucósido.

Con dosis de glucósido inferiores a 20 mg./kg. de peso, casi no se observó efecto motor alguno, excepto cierto grado de disminución de la actividad motora voluntaria. Con dosis superiores, hasta 50 mg./kg. de peso, se observaron los siguientes efectos: durante los primeros 15 a 20 minutos hubo un cuadro de aspecto catatónico. Los animales permanecieron en un solo sitio y no caminaron ni se movieron aún ante estímulos sonoros o luminosos. Hubo moderada bradipnea y el pelo comenzó a erizarse. Entre los 15 y 20 minutos después de la administración de la droga apa-

reció un temblor generalizado tanto del tronco como de las extremidades e inclusive de la cabeza, que fue más manifiesto cuando al animal se le obligó a caminar. Luego se hizo evidente cierto grado de impotencia refleja a nivel de las extremidades, que culminó en imposibilidad para asirse con las patas posteriores de la malla de alambre. Aproximadamente a los 45 minutos el animal entró en un período de convulsiones clónicas, que aumentaron con los estímulos sonoros o luminosos. La fase convulsiva duró alrededor de 10 a 15 minutos, luego el animal volvió a una fase de aspecto catatónico y finalmente se recuperó. Hasta 50 mg./kg. de peso no hubo efecto letal.

Con dosis superiores a 50 mg./kg., la sucesión de fenómenos somatomotores fue muy semejante a la ya descrita, pero la duración de cada fase se abrevió y la intensidad del fenómeno fue mayor. El temblor generalizado apareció más pronto, fue más intenso; luego los animales irguieron la cola, en forma parecida a lo que sucede cuando se les administra morfina, después entraron en una fase, con dosis crecientes cada vez más intensa, de excitación motora, dando saltos y cayendo finalmente en la fase convulsiva, la cual al comienzo fue de tipo clónico y al final, tónico, con flexión forzada de las extremidades seguida por extensión forzada tanto de las extremidades posteriores como de las anteriores; después de lo cual los animales fallecen. La muerte de los animales se produjo entre 60 y 80 minutos después de la administración de la droga.

DISCUSION

Los resultados descritos indican que en la especie vernacular *C. thymifolia* existen ciertos principios activos, tanto en los frutos como en las hojas. Estos principios activos serían solubles en agua

y alcohol y por lo tanto resulta más conveniente su extracción acuosa.

El glucósido aislado, produjo efectos farmacodinámicos parecidos a los de la tutina, glucósido cuyo fórmula es $C_{17}H_{20}O_{15}$ o $C_{15}H_{18}O_8$, el cual se ha obtenido de otras dos especies de coriarias. Este glucósido es dextrógiro y tiene un punto de fusión de $209-212^{\circ}$ C. El glucósido por nosotros estudiado, tiene un punto de fusión muy diferente, parece que se trata de una molécula racémica y además presenta algunas otras diferencias físicoquímicas en relación a la tutina. De *C. mirtifolia* y otras coriarias² se ha aislado otro principio activo, la coriamirtina ($C_{15}H_{18}O_5$), que funde a $228 - 230^{\circ}$ C., pero que es poco soluble en agua o alcohol y además no tendría la constitución química glucosídica. Los efectos farmacodinámicos de la coriamirtina son también parecidos a los de la tutina. De acuerdo a estos datos creemos que el glucósido por nosotros estudiado no sería ni tutina ni coriamirtina y quizá se trataría de un nuevo glucósido para el cual, por provenir de *C. thymifolia* sugeriríamos el nombre de CORIATIMINA, el mismo que requiere mayores estudios de carácter químico.

Aunque según la marcha química seguida ha sido posible obtener un glucósido, esto no excluye la posibilidad de que en las hojas y frutos de *C. thymifolia* existan otras substancias como la cuercetrina, que se ha encontrado en algunas coriarias.

En cuanto a los efectos farmacodinámicos producidos por *C. thymifolia*, sobre todo los de carácter somatomotor, se parecen a los provocados por la harmina, aunque este último alcaloide provoca trastornos motores más intensos⁴. En los animales de laboratorio y, particularmente, en el ratón no es fácil estudiar las alteraciones que se producen sobre la esfera psíquica, como ilusiones, alucinaciones, delusiones, etc. Es posible que la primera fase depresiva que se observa en el ratón corresponda a esa fase autística observada en pacientes humanos, fase que se acompaña de un florido cuadro alucinógeno.

La tradición de que los intoxicados con shanshi son "capaces de volar" quizá se explica precisamente por esta idea muy popularizada entre nuestras gentes. Como hemos descrito en un trabajo anterior ⁴, administrando a pacientes voluntarios la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25) o la harmina, es posible mediante un interrogatorio y conversación apropiados ir guiando el cuadro alucinatorio de los pacientes en experimentación ⁵, ⁶. Cuando en los pacientes hay una idea dominante, generalmente ésta reaparece también en la fase alucinatoria, aunque deformada, y es por esto que algunos autores han utilizado esta técnica de provocar el cuadro alucinatorio con LSD-25, para efectuar un cierto tipo de psicoanálisis. En nuestra tradición popular, según parece, desde épocas precolombinas existe aquella de que los individuos que toman bebidas con ayahuasca, nombre vernacular de una especie de Banisteria, de la cual hemos extraído la harmina, son capaces de ver y hablar con antepasados o con personas que están en otros sitios. Por esta razón uno de los primeros nombres que recibió el alcaloide de esta planta fue el de telepatina que finalmente, no ha subsistido por haber sido oficializado el nombre de harmina. Probablemente el individuo que ingiere una bebida con ayahuasca bajo la idea de ver y hablar con antepasados o con personas ausentes, en su fase alucinatoria, efectivamente, realiza esta idea y quizá sucede lo mismo con los individuos intoxicados con shanshi que, ante los primeros síntomas, se dan cuenta de que se han intoxicado, que equivocadamente han comido frutos de shanshi y que por lo tanto van a ser "capaces de volar".

Los resultados obtenidos sobre el estudio de DL₅₀ revelarían que el hombre es muy sensible a la acción de esta droga. La cantidad de frutos frescos que accidentalmente ingiere una persona, no contendría sino unos pocos miligramos del glucósido, sin embargo son suficientes para producir disturbios psíquicos profundos y aun intoxicación mortal, como lo atestiguan los respectivos protocolos de fallecimiento. También en este sentido hay cierta

semejanza con la harmina cuya DL_{50} en ratones es superior a 100 mg./kg. de peso y en la especie humana bastan 20 a 50 mg. por vía oral o 10 a 20 mg. por vía intramuscular para que se produzca un rico cuadro psicotomimético.

RESUMEN

En la zona montañosa del Ecuador crece espontáneamente una planta *Coriaria thymifolia* (shanshi) cuyos frutos, por ingestión, producen disturbios mentales, emocionales y neurovegetativos parecidos a los provocados por la hermina o la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25). La ingestión de abundantes frutos provoca intoxicaciones mortales.

Se ha realizado una investigación farmacodinámica con varios tipos de extractos, habiéndose encontrado que tanto los frutos como las hojas de la planta contienen el principio activo, el cual se obtuvo en forma cristalizada. Se trata de un glucósido posiblemente no identificado antes, con un punto de fusión de 110 - 114° C. y propiedades parecidas a las de la tutina.

En animales de laboratorio esta droga produce caída transitoria de la presión arterial, estimulación de la respiración a dosis bajas e inhibición a dosis altas; inhibición tardía de la contractibilidad intestinal, hipertermia en las ratas y un rico cuadro de trastornos somatomotores en el que predominan las convulsiones clónicas. La DL_{50} del glucósido, en ratones, por vía intraperitoneal fue de 96 mg./kg.

SUMMARY

In the mountainous regions of Ecuador, a wild plant is found called *Coriaria thymifolia* (shanshi) whose fruits after ingestión

produce mental and emotional disturbances and other neurovegetative effects, similar to those produced by harmine or lisergic acid diethylamide (LSD-25). By ingestion of large quantities of fruits lethal intoxications are produced.

After conducting some pharmacodynamic investigations with extracts of both the fruits and the leaves, it has been found that the active principle is present in both of them. The active principle has since been demonstrated to be a glucoside probably not yet identified, with a melting point of 110-114° C. and some properties similar to those of tutine.

In laboratory animals this drug produces a transient fall of the blood pressure, stimulation of the respiration on low doses and an inhibition on high doses levels. It also brings about a delayed inhibition of the intestinal contractility; hyperthermia in rats, and a very rich pattern of somatomotor disturbances in which clonic convulsions are predominant. The LD₅₀ of the glucoside in mice is 96 mg./kg. when administered intraperitoneally.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—LEON L. A.: Intoxicación por el shanshi o piñan. Arch. Criminol. Neuropsiquiat. 6: 174, 1958.
- 2.—SCHMIDT E.: Ausführliches Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Friedr. Vieweg & Sohn Akt.—Ges. Braunschweig, Germany, 1923.
- 3.—The Merck Index of Chemicals and Drugs, Sixth Edit. Merck & Co., Inc., Rahaway, New York.
- 4.—NARANJO P.: Drogas Psicotomiméticas. Arch. Criminol. Neuropsiquiat. 6: 358, 1958.
- 5.—WIKLER A.: The relation of psychiatry to pharmacology. William & Wilkins, Baltimore, 1957.
- 6.—SZARA S.: The comparison of the psychotic effects of triptamine derivatives with the effects of mescaline and LSD-25 in self-experiments. En: Psychotropic Drugs, S. Garatti y V. Ghetti. Elsevier, Amsterdam, 1957.