

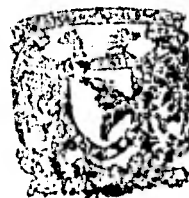
# Universidad Nacional Autónoma de México

---

FACULTAD DE QUIMICA

**TRABAJO MONOGRAFICO**

**ASPECTOS TOXICOLOGICOS Y FUNCIONALES DEL L. S. D.**



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

**RAMON DE ANDA HERRERA**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**MEXICO, D. F.**

**1982**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

- CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.  
CAPÍTULO II. GENERALIDADES.  
CAPÍTULO III. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS  
Y FUNCIONALES DEL L.S.D.  
CAPÍTULO IV. TOXICOLOGÍA.  
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES.  
CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA.

C A P I T U L O I

## I N T R O D U C C I O N

La investigación científica no ha resuelto por completo en ninguna circunstancia el problema de la farmacodependencia, por lo menos hasta el momento.

El conocimiento de la estructura química, la acción farmacológica, las lesiones producidas por el alcohol, - los barbitúricos o los opiáceos, no ha inducido a la humanidad, a abandonar su uso.

Lo que sí ha logrado la investigación científica, - es el establecer la magnitud real del problema, sus límites y tendencias. Lo que la ciencia por ser desapasionada e imparcial, puede elaborar instrumentos e hipótesis que contribuyan a despojar a los problemas de Salud Mental de sus componentes mágicos y de los prejuicios que - ancestralmente la han rodeado.

Sin pretender que sea exhaustiva, he hecho una revisión de datos sobre el L.S.D. en los últimos tres años - que he podido acopiar, especialmente los referidos a los aspectos farmacológicos y funcionales del L.S.D.

C A P I T U L O   I I

## GENERALIDADES

Desde que se tiene conciencia y se poseen documentos de la cultura humana, los hombres, siempre han mostrado una curiosidad, un deseo y una necesidad por alguna droga. Existen referencias del consumo de adormidera y de la canabis sativa en el paleolítico y, documentalmente a partir -- del neolítico.

En nuestro país, el hongo sagrado de México (*Psilocybe mexicana*), es otro de los alucinógenos precolombinos. Se cree que figuró en las orgías salvajes durante la coronación de Moctezuma como gran sacerdote de los aztecas en -- 1502. Los hongos sagrados eran teonanacatl, es decir, carne de los dioses (1).

No obstante con el derrumbamiento del Imperio Azteca, el hongo sagrado fue siendo utilizado paulatinamente y de forma cada vez más intensa con otros fines, entre ellos, los viajes privados al mundo de los espíritus.

En 1953, Gordon Wasson descubrió de nuevo las distintas propiedades del teonanacatl, dando a conocer al -- público el poder alucinógeno en una serie de artículos -- aparecidos especialmente en la revista norteamericana --

Life, a partir de aquí se desató una inquietud de gente interesada en los viajes (2).

El LSD fue sintetizado por primera vez en los LABORATORIOS SANDOZ de investigación en Basilea, Suiza, en 1938, por Stoll y Hofmann (3).

No fue sino hasta 1943, que Hofmann accidentalmente descubrió las propiedades alucinógenas de la droga.

Buscaba que si el componente dietilamida de la Niketamida pudiese transferirse al ácido lisérgico, el núcleo básico de las preparaciones de cornezuelo de centeno, -- quizás pudiera desarrollarse un analéptico interesante.

Tuve una sensación peculiar de vértigo e inquietud, describía algunos objetos, continúa, así como la forma de mis colegas en el laboratorio, parecieron sufrir cambios ópticos..

No podía concentrarme en mi trabajo, como si estuviera soñando, salí para mi casa cuando me asaltó una necesidad irresistible de acostarme. Corrí las cortinas e inmediatamente caí en un estado peculiar, parecido a una borrachera, caracterizado por una imaginación exagerada. Con los ojos cerrados, parecían surgir hacia mí cuadros fantásticos de plasticidad extraordinaria y de intenso colorido. Después de dos horas, este estado fué desapareciendo gradualmente.



Posteriormente Hofmann fue lo suficientemente valiente para poner a prueba, desde el punto de vista científico la idea de que el L.S.D. pudiera ser responsable de su estado.

Tomó 250  $\mu\text{g}$  de la sustancia, y su experiencia anterior se repitió.

Este descubrimiento echó a andar una serie de eventos que culminaron en un interés mundial por las acciones de esta droga: la era del L.S.D. había comenzado.

El L.S.D. es un compuesto semisintético; su porción de ácido lisérgico es el producto natural del cornezuelo *Claviceps purpurea* del hongo que crece sobre el centeno y otros cereales, así como en ciertas plantas superiores.

Estructuralmente, la dietilamida está relacionada con el estimulante uterino llamado ergonovina, de utilidad médica, y que es una amida del isopropanol. (Fig 1).

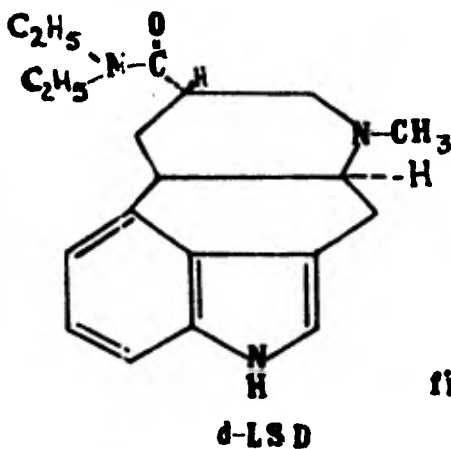
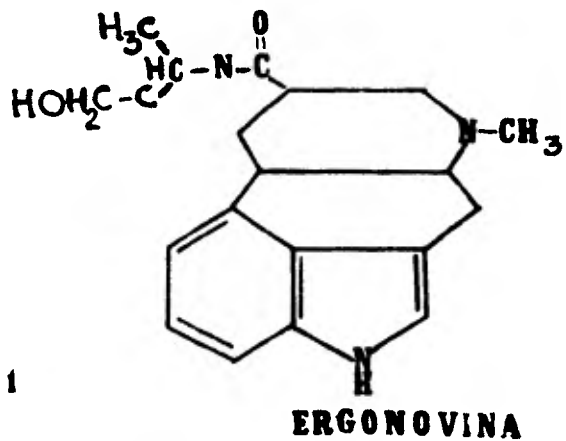


fig. 1



Dentro de la molécula de L.S.D., hay un núcleo indol separado de un nitrógeno por dos átomos de carbono en una disposición que recuerda a varias drogas psicotomiméticas más sencillas, tales como la psilocibina y la dimetiltrip tanina. Todos estos compuestos tienen una similitud es- tructural con una neurohormona natural del cerebro, la se rotonina que, por si misma, no es una psicotomimético, - pero que ha estado involucrada en varias hipótesis inter- pretativas que relacionan las funciones cerebrales con su actividad bioquímica (Fig 2).

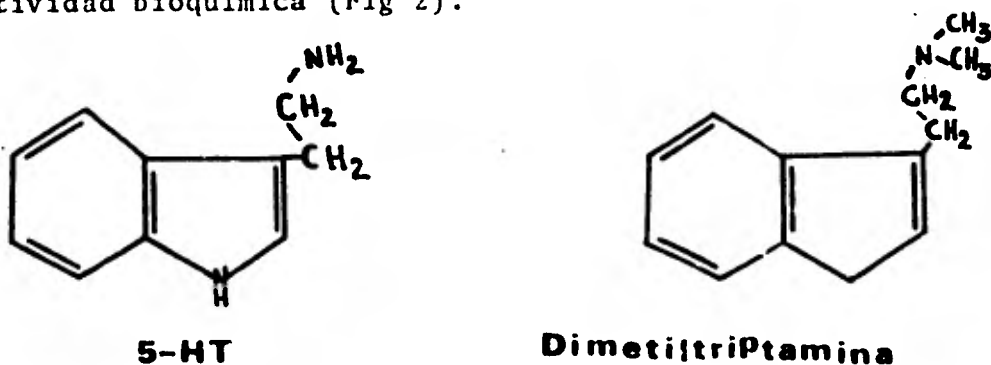


FIG. 2

Otro aspecto importante en el estudio químico del L.S.D. es su estereo-especificidad de acción. Así como hay una molécula del L.S.D., hay también una de iso-LSD, cada una de las cuales tiene actividad óptica. De los cuatro estereoisómeros que resultan, solamente uno, el L.S.D. dextrorrotatorio, tiene actividad farmacológica.

Esto indicaría una selectividad alta en el sitio de acción del L.S.D. en el cerebro.

Finalmente, entre las sustituciones en el grupo, solamente la monoetil y la dietil tienen actividad psicogénica; no la tienen los derivados monometil, dimetil, propil y butil (4).

Después de la publicación de los primeros informes sobre el L.S.D., se inició la investigación centrada en las propiedades psicotomiméticas de la droga.

Fue entonces cuando nacieron los estudios titulados; La dietilamida del ácido lisérgico como auxiliar en la psicoterapia.

En la actualidad esta sustancia está siendo objeto de estudio en investigación básica con animales de laboratorio.

#### ASPECTOS FARMACOLOGICOS Y FUNCIONALES.

Además de la actividad central sobre las funciones psíquicas, existen efectos sobre las funciones somatomotoras y sobre funciones a las que esta subordinado el -- sistema nervioso autónomo. Entre estas últimas, se in-cluyen actividades simpático-miméticas y parasimpatomiméticas, las cuales tienen un origen central.

Los efectos mediados centralmente hechos por Tothlin (5) están resumidos en el siguiente cuadro:

Esto indicaría una selectividad alta en el sitio de acción del L.S.D. en el cerebro.

Finalmente, entre las sustituciones en el grupo, solamente la monoetil y la dietil tienen actividad psicogénica; no la tienen los derivados monoetil, dimetil, propil y butil (4).

Después de la publicación de los primeros informes sobre el L.S.D., se inició la investigación centrada en las propiedades psicotomiméticas de la droga.

Fue entonces cuando nacieron los estudios titulados; La dietilamida del ácido lisérgico como auxiliar en la psicoterapia.

En la actualidad esta sustancia está siendo objeto de estudio en investigación básica con animales de laboratorio.

C A P I T U L O   I I I

## ASPECTOS FARMACOLOGICOS Y FUNCIONALES DEL L.S.D.

Además de la actividad central sobre las funciones psíquicas, existen efectos sobre las funciones somatomotoras y sobre funciones a las que está subordinado el sistema nervioso autónomo. Entre estas últimas, se incluyen actividades simpático-miméticas y parasimpatomiméticas, las cuales tienen un origen central.

Los efectos mediados centralmente hechos por Tothlin (5) están resumidos en el siguiente cuadro:

**ACTIVIDADES CENTRALES SOBRE:**

**Funciones Psíquicas.**

Excitación.

Cambios de humor: euforia y depresión.

Trastornos de la Percepción: alucinaciones.

Despersonalización.

Estados Psicóticos.

**Funciones Somatomotoras.**

Efectos piramidales y extrapiramidales.

Ataxia y Parásilis expástica.

**Funciones Nerviosas Autónomas.**

Efectos mesodiencefálicos: midriasis, taquicardia, hipertermia, hiperglicemia y reacción pilomotoras.

Efectos medulares o bulbares: hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria.

**Acciones Periféricas Directas sobre:**

Constricción de:

Utero in vivo e in vitro.

Vasos sanguíneos perfundidos artificialmente.

Musculatura bronquial a dosis altas.

Vasos sanguíneos del gato espinal.

Acción adrenolítica sobre útero aislado y vesícula seminal.

Inhibición de la 5-HT, sobre distintos órganos in vitro e in vivo.

Una característica farmacológica dominante del L.S.D. es el ser antagonista de la amina. Aunque puede imitar su actividad en los músculos estimulados por la 5-HT. Este antagonismo fue descrito por Gaddum, (6) y puede ser demostrado sobre el músculo liso de varios órganos, así como sobre ciertas estructuras de los invertebrados.

Se ha encontrado que a dosis muy bajas como  $10^{-9}$  y  $10^{-18}$  tiene acción agonista, como fue demostrado por Welch (7) al hacer estudios en corazón de almeja.

Se ha encontrado que una dosis oral efectiva promedio es de 0.5 a 10 microgramos/kg en los seres humanos normales.

Lo cual hace al L.S.D. de 3000 a 5000 veces más poderoso que la mescalina en la producción de cambios psíquicos similares.

Esto representa aproximadamente el 1% de la dosis ingerida hallada en el cerebro.

A continuación veremos algunos aspectos sobre su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Después de su administración oral, se sabe que el L.S.D. es fácilmente absorbido a través de la mucosa gastrointestinal.



La droga se distribuye rápidamente a los tejidos corporales; encontrándose las concentraciones mas altas en pulmón, hígado, riñón y cerebro. También se ha encontrado que cantidades importantes se fijan a la proteína de la sangre, como lo han demostrado estudios en gato. Axelrod, Brady, Wilkop y Evarts (8).

Una porción muy alta de la dosis se encontró en la bilis.

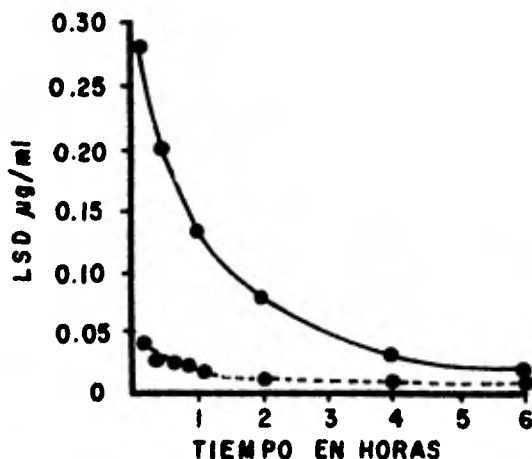
El 2-ceto-L.S.D. que se forma en los microsomas mediante una enzima que depende del N.D.H. Axelrod et al, 1957.

Constituye la ruta preferida de excreción. Además Boyd (9) ha reportado la presencia de dos metabolitos en la bilis de la rata, después de la administración del L.S.D.-C<sup>-14</sup>; se ha sugerido que son los B-gulcuronidatos del hidoxi-L.S.D. y del hidroxiiiso-L.S.D.

También Szara (10) ha señalado la formación de L.S.D. hidoxilado, probablemente en posición 13, por el hígado de la rata y el cobayo.

Aparte de su fijación a las proteínas. el L.S.D. parece distribuirse en toda el agua corporal, sin casi estar impedido por barreras anatómicas. La figura 3, Axelrod et al muestra la velocidad de puración del L.S.D. de la sangre y del líquido cefalorraquídeo, en el mono

después de una dosis intra venosa de 200 microgramos/Kg.



Tasa de depuración de LSD de la sangre (línea sólida) y del líquido cefalorraquídeo (línea punteada) del mono.

fig. 3

Puesto que se encontró en el líquido cefalorraquídeo la misma cantidad que en el plasma en estado libre, se concluye que hay pocos obstáculos al paso del L.S.D. "libre" a través de la barrera hematoencefálica.

Se ha calculado como vida media biológica, que es una medida de la velocidad del metabolismo de la droga y de la permanencia en la sangre, en aproximadamente 175 minutos en el hombre, 100 minutos en el mono, de 130 en el gato y de 7 minutos en ratón.

Aghajanian y Bing (11) hicieron investigación de los niveles de L.S.D. en la sangre de seres humanos,

estos investigadores han demostrado (fig 4), que después de la administración intravenosa de la droga se obtienen niveles razonablemente altos de L.S.D. en el plasma humano (relativos a la dosis de 2 microgramos/kg).

Lo que es mas importante, es que, parece existir -- una relación cercana entre la presencia de la droga en la sangre, que refleja su presencia en el cerebro. No apoyando la hipótesis de que la reacción dura mas allá de la presencia de la droga en el organismo.

Existen unos estudios hechos por Syder y Reivich -- (12) que muestran la tendencia de la droga a localizarse en regiones específicas del cerebro de mono como lo muestra la siguiente tabla:

COMPARACION DEL CONTENIDO DE L.S.D. EN VARIAS REGIONES - DEL CEREBRO DEL MONO.

Estructuras cerebrales	X (*)
Superficiales	1.12
Sistema extrapiramidal	1.69
Areas de reflejos visuales y auditivos	3.37
Hipctálamo	2.96
Tálamo	1.46
Sistema límbico	2.74
Glándula pituitaria	8.05

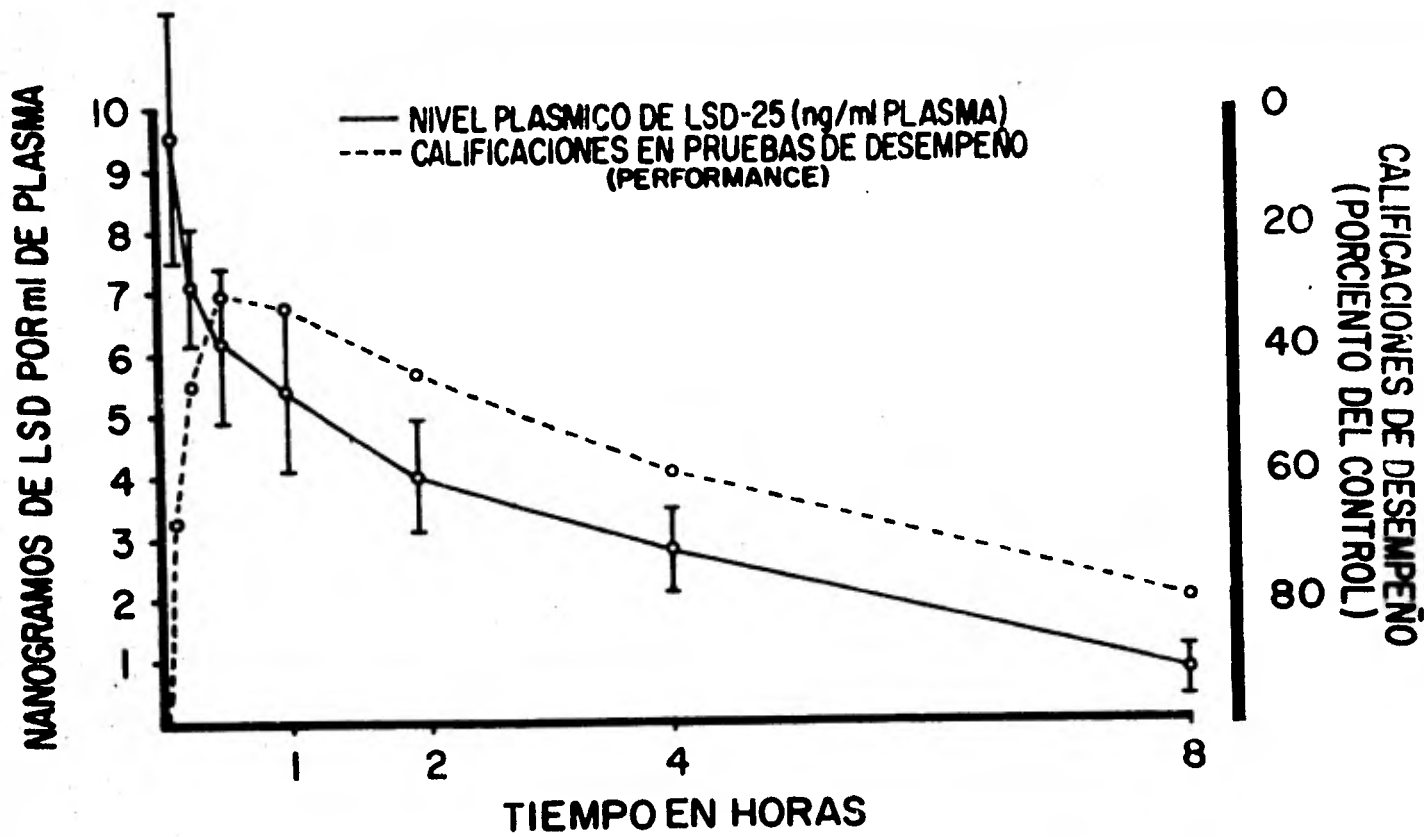


FIG. 4 Niveles plasmáticos medios de L.S.D. en el hombre, después de la administración intravenosa de 2 ug/kg de peso, expresados, en ng/ml de plasma en la escala izquierda. Las calificaciones de las pruebas de desempeño promedio, expresada como porcentaje de las calificaciones del control, se muestra en la escala derecha.

Glándula pineal	8.05
Tallo cerebral	1.09

\* (+ E.T.M.) proporción de la contracción en materia gris frontal.

#### ASPECTOS ANATOMOFUNCIONALES DE LA NEURONA.

Conviene hacer una descripción somera de las células que conforman el S.N.C. antes de empezar a analizar de una manera mas detallada, los mecanismos neurofarmacológicos específicos del L.S.D. y la neurona.

Las células nerviosas tienen dos propiedades especiales, que las hacen diferentes a las demás células en el cuerpo.

Primero, pueden conducir señales a través de grandes distancias sin ninguna pérdida de la energía de la señal. Segundo, poseen conexiones intracelulares específicas con otras células nerviosas y con todos los tejidos que inervan el músculo y las glándulas. Estas conexiones determinan los tipos de información que una neurona puede recibir y toda la gama de respuestas que a su vez puede dar.

#### CITOLOGIA DE LA NEURONA.

Una de las primeras observaciones, hechas con el método empírico de impregnación con plata, como son las --

tinciones de Golgi o de Cajal, mostró que la neurona es heterogénea desde el punto de vista de su tamaño y de su forma. Existen formas de clasificar a las neuronas en base al número de prolongaciones citoplasmáticas que poseen. Si tienen una sola prolongación denominada axón, ejemplo de esto son las fibras sensoriales cuyos somas se presentan en grupos, en los ganglios de las raíces dorsales o sensoriales.

El axón conduce la señal, la cual es generada por el receptor sensorial que se haya en la piel o en distintas víceras, en dirección a los centros a través de las raíces dorsales en la médula espinal o a través de los núcleos de los pares craneales.

Otro grupo de neurona son aquellas que poseen dos apéndices: llamadas neuronas bipolares. Entre éstas se encuentran las neuronas receptoras sensoriales de la retina, de la mucosa olfatoria y del nervio auditivo y ciertas neuronas del sistema nervioso conocidas como células granulosas.

El resto de las demás neuronas caen dentro de la clase conocida como neuronas multipolares. Aunque estas neuronas poseen un solo axón o prolongación aferente que es conductor, las diferencias principales entre unas y otras se encuentran en relación a la extensión y el

tamaño del campo receptivo de estas neuronas; que está formado por las dendritas o árbol dendrítico.

En preparaciones teñidas con plata para microscopía de luz, las ramas de las dendritas semejan árboles en invierno, aunque las ramas pueden ser largas, cortas, lisas y complejas, o mostrar espinas cortas como los cactus. Es sobre estas ramas dendríticas, al igual que sobre el cuerpo neuronal, donde terminan los axones de otras neuronas, donde se hacen las comunicaciones inter-neuronales especializadas conocidas como sinapsis.

Cuando se examina la neurona con el microscopio electrónico y se le compara con otra célula, se encuentra en general mucha semejanza, haciéndola diferenciable solo por algunos aspectos como sería entre otros, nucleolos muy grandes dentro de los cuales puede observarse uno o más nucleolos. Se cree que estos nucleolos constituyen los sitios de la transcripción del D.N.A. a R.N.A. En el citoplasma del pericarion, hallamos ribosomas libres (sitios que contienen ribonucleoproteínas para la síntesis protéica, al igual que múltiples cisternas de retículos endoplásmicos rugosos en las cuales se piensa que son fabricadas las proteínas secretorias. Las mitocondrias que son los organelos para la fosforilación oxidativa. También se encuentran gran cantidad de micro

filamentos pero no se ha podido descubrir la función específica de éstos. Dentro de las terminaciones nerviosas y la zona de contacto que ha sido identificada presuntivamente como el sitio donde se establece la comunicación interneural-funcional; es decir la sinápsis.

A medida que el axón se acerca al sitio de su terminación, exhibe propiedades estructurales que no se encuentran proximalmente, fig 5.

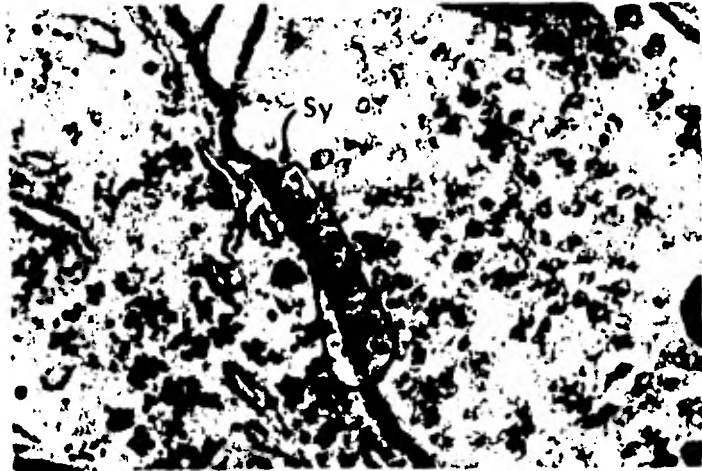


Fig. 5. Terminación Neural.

Sy=Zona de contacto especializado.

Lo más notorio es la presencia de una gran cantidad de microvesículas que han sido apodadas vesículas sinápticas.

Estas estructuras tienden a ser esféricas en su --



forma y tienen diámetros que varían entre 200 y 1200  $\text{Å}$ . Dependiendo del tipo de fijación empleada, las vesículas pueden exhibir uno o mas tipos de gránulos internos que son opacos a los electrones. Esta característica citológica parece depender de la existencia de ciertas moléculas endógenas pequeñas, consideradas como sustancias transmisoras sinápticas potenciales. Las terminaciones nerviosas también muestran mitocondrias, pero nunca exhiben micro túbulos a menos que la terminación nerviosa -- pertenezca a la clase de axones que poseen varios contactos sinápticos, con vesículas sinápticas a lo largo de su porción terminal. Cada una de estas terminaciones forma un contacto especializado con una o mas ramas dendríticas antes de la última terminación. Dichas terminaciones son conocidas como terminales en passant.

Las fotomicrografías electrónicas de las regiones sinápticas en el sistema nervioso central revelan una zona de contacto especializado entre la terminación neuronal axonal y la estructura postsináptica. Este contacto especializado se compone de un material protéico que recubre las porciones intercelulares de las membranas pre y postsinápticas y llena la hendidura sináptica entre -- las superficies celulares opuestas.

Tales tipos de contactos constituyen la forma general de los contactos especializados entre las neuro-

nas, los que se observan entre muchos otros tipos de células derivadas del ectodermo embrionario, de las cuales la neurona es solo uno de ellos.

A pesar de las amplias variaciones en la forma, el tamaño y el volúmen celular, la mayor parte de las neuronas poseen una gran cantidad de ribosomas libres, que posiblemente intervienen en la síntesis de materiales intracelulares tales como las enzimas y las macromoléculas estructurales.

Por otra parte el cuerpo celular está también lleno con cantidades variables de retículo endoplásmico rugoso y con retículo endoplásmico liso que son índices de que las células contienen material sintético para los procesos de secreción transcelular. Por lo tanto, se anticiparía que la neurona es una célula secretoria dinámica con amplias capacidades de síntesis.

Aunque los organelos que tienen tales capacidades de síntesis se encuentran tanto en las dendritas como en el citoplasma del cuerpo celular, nunca se les ha hallado en el interior del axón.

En vista de que el axón aparentemente no posee una capacidad sintética propia, hay que pensar en otros tipos de mecanismos para explicar la forma como el axón puede mantener su vitalidad. Una posibilidad de este tipo es que él sintetice todas las macromoléculas requeri-

das por el axón y que exista un proceso de transporte sa-  
matofugo que las conduzca a partir del soma celular a -  
través del mismo axón.

Independientemente de la velocidad a la cual las  
macromoléculas pueden ser transportadas cuesta abajo a -  
través del axón, hay ciertas acciones que acontecen en -  
la terminal nerviosa tales como la liberación del trans-  
misor, y que ocurren con velocidad que exceden a la can-  
tidad de macromoléculas que proceden del soma.

En estos casos, las terminales nerviosas han ad-  
quirido las enzimas necesarias con el fin de sintetizar  
a los transmisores de ново a partir de los aminoácidos -  
presentes en los espacios del líquido extracelular.

Aún más las terminaciones nerviosas están espe-  
cializadas en otra forma que ayuda a disminuir su necesi-  
dad de sintetizar los transmisores. Casi todos los ti-  
pos neuroquímicos de terminales nerviosas, exceptuando -  
aquellas que liberan la acetil colina, están capacitadas  
para recaptar y acumular en forma activa el transmisor -  
que liberan. La explotación de este proceso de recapta-  
ción es esencial en el estudio de todas las formas de lo-  
calización autorradiográfica y de la acción de los medi-  
camentos que producen simpatectomía química, como la --  
6-hidroxi-dopamina.

Un segundo elemento en el mantenimiento de la in-  
tegridad del axón depende de otro tipo de célula denomi-

nada neuroglía. Hay dos tipos principales de neuroglía. El primero comprende al astrocito fibroso, un término descriptivo basado en que estas células tienen forma semejante al de una estrella y en la naturaleza fibrosa de sus organelos citoplásmicos, que pueden ser observados tanto con el microscopio de luz como en el microscopio electrónico. El astrocito se encuentra principalmente en las regiones de los axones y de las dendritas y tiende a envolver y hacer contactos con la superficie de la capa adventicia de los vasos sanguíneos. Empíricamente se han atribuido al astrocito funciones tales como el aislamiento y la organización (rodear y separar las unidades funcionales de las terminaciones nerviosas y de las dendritas).

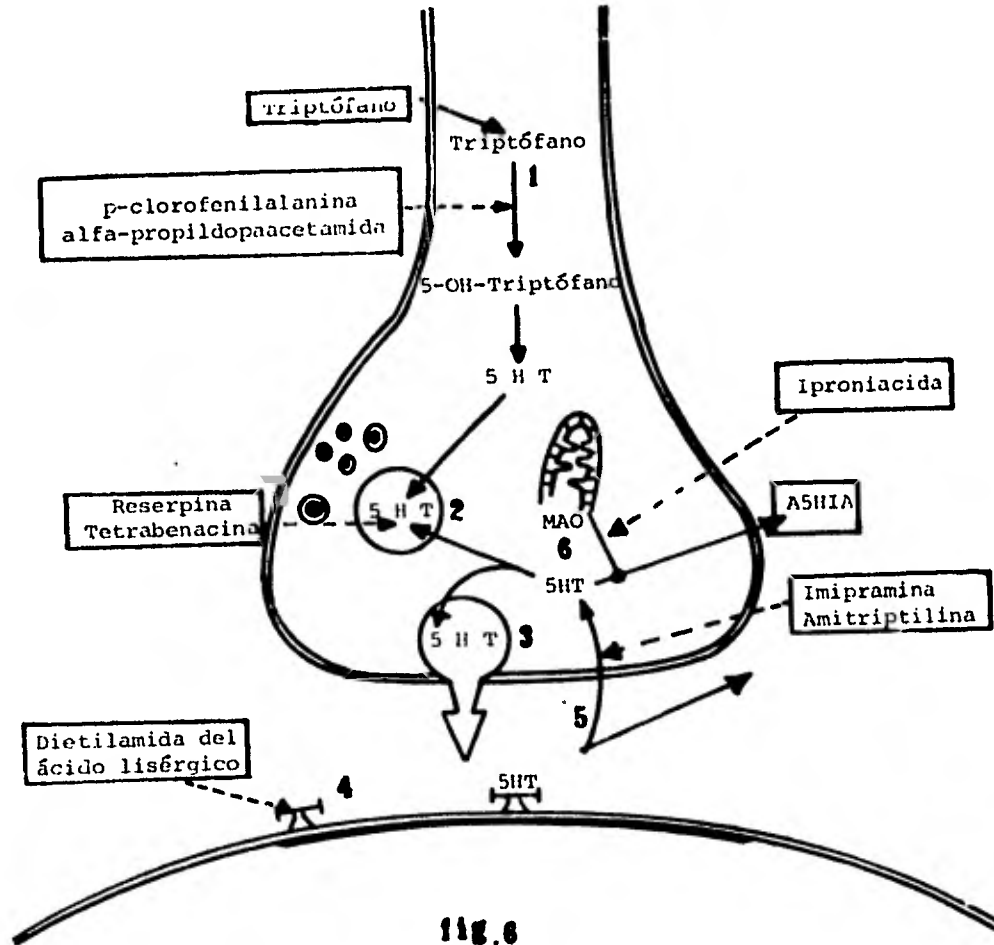
El segundo tipo de neuroglía, se conoce como oligodendrocito. Llamado también célula satélite cuando se le observa cercana a los cuerpos neuronales y células de Schwann.

Muchos axones centrales, y ciertos elementos del sistema nervioso periférico autónomo, carecen de vaina de mielina. No obstante estos axones no se encuentran expuestos totalmente al líquido extracelular, sino que se encuentran envueltos con una invaginación de la superficie de la membrana del oligodendrocito.

Debido a esta proximidad entre las porciones --

# S E R O T O N I N A

## S I N A P S I S S E R O T O N E R G I C A



112.6

- Sitio 1. Síntesis enzimática: El triptófano es captado en el interior de las neuronas que contienen serotonina y es convertido a 5-OH-triptófano por la enzima triptofanohidroxilada. Esta enzima puede ser eficazmente inhibida por la p-clorofenilamina y por la propildopaacetamida. La siguiente etapa sintética involucra la descarboxilación del 5-OH-triptófano para formar serotonina (5-HT).
- Sitio 2. Almacenamiento: La reserpina y la tetrabenacina interfieren con el mecanismo de captación-almacenamiento en los gránulos de la amina, provocando una notoria disminución de su contenido en serotonina.
- Sitio 3. Liberación: En la actualidad no existe medicamento disponible que bloquee en forma selectiva la liberación de serotonina. Sin embargo, la dietilamida del ácido lisérgico debido a su propiedad para bloquear o inhibir el disparo de las neuronas con serotonina, produce reducción en la liberación de serotonina de las terminales nerviosas.
- Sitio 4. Interacción de los receptores: La dietilamida del ácido lisérgico actúa como agonista parcial en las sinapsis serotoninérgicas en el SNC. Numerosos compuestos también han sido sugeridos para que actúen como agentes receptores bloqueantes en las sinapsis serotoninérgicas, pero la prueba directa de estas afirmaciones está faltando en la actualidad.
- Sitio 5. Recaptación: En la actualidad existe ya considerable evidencia que sugiere que pueda terminar la acción de la serotonina cuando ésta es recaptada en el interior de la terminal presináptica. Los medicamentos tricíclicos con un nitrógeno terciario como la imipramina y la amitriptilina parece que constituyen potentes inhibidores de este mecanismo de recaptación.
- Sitio 6. Monoaminoxidasa (MAO): La serotonina que se encuentra presente en estado libre en el interior de la terminal presináptica, puede ser degradada por la enzima MAO la cual aparece localizada en la membrana externa de las mitocondrias. La iproniácida es un inhibidor efectivo de la MAO.

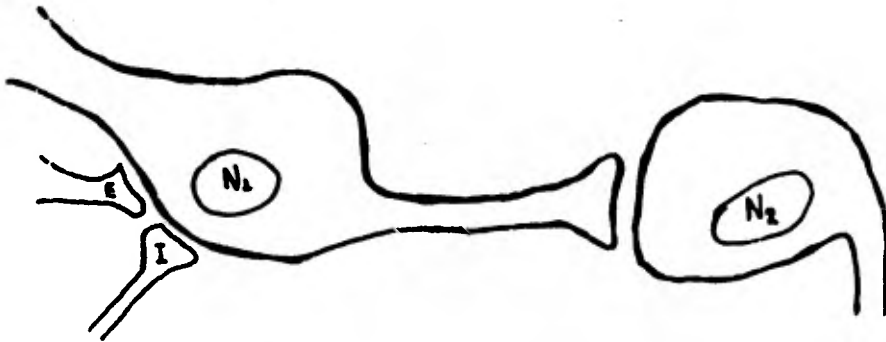
conductoras de las neuronas y de los oligodendrocitos, es fácil comprender la idea de que el oligodendrocito pueda contribuir a la nutrición de la neurona.

Una vez visto aspectos estructurales y funcionales de la neurona pasaremos a ver también algunas propiedades eléctricas.

El concepto inicial que debemos captar es que hay una diferencia de potencial que existe en un campo eléctricamente cargado, y que ocurre cuando las partículas cargadas son separadas y se evita que se distribuyan de nuevo al azar entre ellas mismas. Cuando existe una diferencia de potencial, la cantidad de carga que fluirá por unidad de tiempo entre los dos sitios.

#### POTENCIAL DE MEMBRANA

Si se toman dos electrodos y se colocan sobre el exterior de una célula o tejido viviente no se registrará prácticamente ninguna diferencia de potencial. Sin embargo, si se lesiona la célula rompiendo su membrana, se encontrará que hay una diferencia de potencial orientada de tal manera que el interior de la célula es de 50 ó más milivoltios negativos con relación al electrodo extracelular (Fig 7).



Neurona hipotética. Donde  $N_1$ , es una neurona presináptica;  $N_2$ , es una postsináptica; E, es una terminación excitatoria e I, es una terminación inhibitoria.

**fig. 7**

Esta diferencia de potencial a través de la membrana de la mayoría de las células vivientes puede explicarse por la distribución desigual de los iones intra y extracelulares.

El líquido extracelular es particularmente rico en sodio y relativamente pobre en potasio. En el interior de la célula el citoplasma contiene cantidades altas de potasio y muy bajas de sodio. Aunque la membrana de la célula permite que los iones potasio ( $K^+$ ) fluyan en vaivén, entrando y saliendo con relativa libertad, oponiéndose al movimiento de los iones de sodio ( $Na^+$ ) que podrían pasar del -



líquido extracelular hacia el interior de la célula. En virtud de que los iones potasio pueden atravesar la membrana, tenderán a moverse siguiendo el gradiente de concentración que es máximo en el interior de la célula. Su difusión al exterior de la célula dejará atrás una carga negativa de las proteínas macromoleculares. A medida que la carga negativa en el interior de la célula comienza a elevarse, se retardará la difusión subsiguiente del potasio del interior celular hacia el exterior.

Finalmente se alcanzará un punto de equilibrio que es proporcional a ciertas constantes físicas y a las concentraciones relativas del potasio intra y extracelular de los iones cloro.

Por lo general, estas características se aplican no solo a las neuronas sino también a los eritrocitos, a las células glandulares y a otras células suficientemente grandes como para que se pueda medir su potencial de membrana.

Todo lo que hemos dicho acerca de la distribución iónica a través de la membrana se aplica en igual forma -- tanto a la membrana del eritrocito como a la membrana de la neurona. Por lo tanto, la posesión de una diferencia de potencial en su membrana no es suficiente para explicar las propiedades bioquímicas de la neurona. La diferencia

esencial entre el eritrocito y la neurona puede ser establecida cuando se aplican corrientes despolarizantes a través de la membrana. Cuando se despolariza la membrana del eritrocito lo hace en forma pasiva mientras que la neurona no, sino que ocurre un proceso explosivo, autolimitante, mediante el cual el potencial de la membrana no solo se reduce a cero, sino que se pasa de cero, de manera tal que el interior de la membrana se vuelve positivo respecto al exterior.

La transmisión sináptica, varía de la transmisión axónica en ciertas características importantes. Primero - en las uniones sinápticas los impulsos pasan en una sola - dirección. En el axón de las motoneuronas los impulsos -- pueden viajar en la dirección apropiada del soma a la terminal del axón; no obstante si el extremo distal del axón es estimulado y se hacen registros en el soma se podrá observar que el potencial de acción puede propagarse en sentido retrógrado, hacia arriba del axón.

Una característica también distintiva entre la -- transmisión axonal y la sináptica es que los estímulos pre sinápticos subumbrales pueden sumarse en el tiempo, dando lugar a que se obtenga la estimulación umbral y se produzca el disparo de potenciales de acción.

Ya hemos visto que la estructura celular de la neu

rona sugiere que funcione como una célula secretoria.

La secreción de los transmisores sinápticos es la expresión de la actividad neuronal inducida por la despolarización de la terminal nerviosa.

Los experimentos bioquímicos, ultraestructurales y fisiológicos han conducido al concepto de que las moléculas de los transmisores están almacenadas en el interior de las vesículas presentes en las terminales nerviosas y que el acople excitación-secreción que es dependiente del calcio en la terminal despolarizada del nervio, requiere del vaciamiento transitorio de los contenidos vesiculares en la hendidura sináptica.

En las vesículas noradrenérgicas, el transmisor es almacenado en concentraciones muy elevadas, quizá en cierta forma de complejos ternarios en los que interviene el A.T.P., el calcio y tal vez lípidos y lipoproteínas adicionales.

Para finalizar daremos una descripción somera de la transmisión sináptica. Diremos que cada etapa en esta transmisión constituye uno de los sitios potenciales para la acción central de los medicamentos (en este caso también para el L.S.D.) Fig 8.



TRANSMISION SINAPTICA.

**fig.8**

Un estímulo natural o impuesto, activa en un axón potencial de acción todo o nada, mediante la depolarización de un potencial de membrana mas allá del nivel umbral. El potencial de acción se propagará en una forma no atenuada hacia la terminal del nervio en donde la depolarización activará un proceso de movilización que permita que un transmisor específico en esa unión actúe sobre la neurona postsináptica.

Cuando se libera el transmisor de su sitio de almacenamiento por el potencial de acción presináptico, los efectos sobre las neuronas postsinápticas provocan potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios depen-

diendo de la naturaleza del receptor de la neurona postsináptica para el agente transmisor particular. Si un número suficiente de potenciales postsinápticos excitatorios se suma temporalmente a partir de diversos sitios de llegada a la célula, la neurona postsináptica integrará estos potenciales y emitirá su propio potencial de acción todo o nada que será luego transmitido por cada uno de sus axones terminales y el proceso así continúa (13).

A partir de datos bioquímicos y morfológicos se encontró que la 5-H.T. (serotonina) del encefalo no solo está presente en el interior de las neuronas, sino también dentro de las vías específicas o las prolongaciones neuronales, con una vida media de 4 a 5 horas.

Uno de los aspectos más fascinantes del estudio de la serotonina del encéfalo lo constituye la posibilidad de que sea por intermedio de este sistema neuronal serotoninérgico que las drogas alucinógenas provoquen sus efectos.

#### MECANISMOS DE ACCION DEL L.S.D.

Hace algunos años, se propuso como primera teoría neuroquímica del mecanismo de acción, que surgió a raíz del antagonismo bien documentado entre el L.S.D y la 5-HT en las estructuras periféricas.

Como se mencionó anteriormente pequeñas dosis de L.S.D. imitan los efectos de la 5-HT, mientras que las do-

sis mayores mostraban antagonismo. Por tal efecto se especulaba que los excesos o deficiencias de la 5-HT en los receptores críticos pudieran regir la función mental normal o anormal Gaddum (14).

Al hacer pruebas con otras sustancias análogas al L.S.D., se aclaró que la acción psicotomimética no podía relacionarse con un antagonismo periférico a la 5-HT.

No obstante, no podía negarse una relación con el metabolismo de la 5-HT en el cerebro cuando Freedman y Giamman (15) demostraron, que el L.S.D., en el cerebro de la rata ocasionaba un aumento pequeño (20%), pero reproducible en el nivel de la 5-HT, que correspondía en su totalidad a la 5-HT fijada en partículas.

De estos datos, se deduce claramente que los efectos del L.S.D. son bastante opuestos a los que produce la reserpina.

También es interesante que, mientras el 5-hidroxitriptofano aumenta la 5-HT total, realmente disminuye el porcentaje de ésta que se encuentra "fijada".

Más recientemente, Freedman y sus colaboradores (16) han encontrado que, al aumentar la 5-HT y ser fijada en el cerebro después del L.S.D., el producto metabólico de la 5-HT, el ácido 5-hidroxi-indolacético, disminuye al mismo tiempo.

Esto es precisamente lo que podría esperarse cuando las condiciones son de fijación creciente de la 5-HT.

Otro aspecto interesante de esta relación es que el aumento de la 5-HT en el cerebro aparece de 15 a 30 minutos después de la administración del L.S.D., lo que relaciona, a grandes rasgos, con el final del efecto agudo sobre la conducta (40 minutos en la rata), y desaparece en unas cuatro horas, cuando todas las manifestaciones de la droga se han desvanecido. De esta manera, la absorción y la depuración del L.S.D. por el cerebro están relacionadas críticamente a los efectos mencionados en cuanto a niveles y distribución subcelular de la 5-HT. Durante el período de cambio en los niveles de otra sustancia neurohumoral cerebral, la norepinefrina, la cual se cree relacionada con la excitación producida por el L.S.D. Fredman Aghajanian (17).

Se encontró también dentro de la relación entre el L.S.D. y estas aminas cerebrales, que si se altera el metabolismo de las aminas antes de la administración del L.S.D., se produce un cambio notable en la intensidad de los efectos del L.S.D. sobre el cerebro. Por ejemplo cuando las monoaminas cerebrales son agotadas por medio de la reserpina, los efectos del L.S.D. sobre la conducta aumentan y se prolongan notablemente tanto en la rata como en el

hombre Appel y Freedman (18). Por otra parte, cuando las aminas biógenas del cerebro son elevadas mediante el tratamiento previo con un inhibidor de la monoamina oxidasa, -- enzima que destruye las aminas, los efectos del L.S.D. sobre la conducta del hombre se encuentran notablemente disminuidos. Resneck, Krans y Raskin (19).

Freedman y Aghajanian han lucubrado acerca de la interacción entre el L.S.D. y las aminas biógenas de esta manera: "normalmente, las aminas pueden tener una función amortiguadora silenciosa con respecto a ciertas dimensiones de intensidad de la conducta, y mediante un cambio en la regulación de su ciclo vital es posible que esta función normal se desenmascare". Este concepto está de acuerdo con muchos de los efectos periféricos de la 5-HT que se relacionan con la sensibilización de algunos receptores -- del dolor de la piel, a los baro-receptores del pulmón, a los presorreceptores de la mucosa gastrointestinal y a los quiniorreceptores del cuerpo carotídeo.

Actualmente Barry L. Jacobs y Michel E. Trulson -- (20), nos hablan de los mecanismos de acción del L.S.D. -- usando para tal estudio técnicas histoquímicas y microiontoforéticas que permite aplicaciones directas de cantidades pequeñas a una sola neurona.

Aghajanian demostró que el L.S.D. deprimió la acti



vidad de las neuronas serotoninérgicas a través de un efecto directo en el cuerpo celular y tuvo un pequeño efecto en las otras neuronas del S.N.C. que fueron estudiadas. Así se sabe que el L.S.D. actúa deprimiendo la actividad de la serotonina contenida en las neuronas; que a través de la desinhibición causa una liberación del sistema visual, del sistema límbico y de otras áreas cerebrales (21). Este modelo no excluye la posibilidad que el L.S.D. pueda ejercer acción directa en otras neuronas cerebrales, incluyendo la terminación de las células serotoninérgicas.

Los efectos psíquicos producidos por el L.S.D. están apoyados por el hecho, que otras drogas alucinógenas - que contienen en su estructura básica núcleos de indol, -- producen los mismos efectos en la actividad unitaria del - rafé. Por otro lado, drogas psico activas que no contie-- nen núcleos de indol como sería la marihuana por ejemplo, - no deprimen la actividad de las neuronas que producen sero-- tonina. Se ha encontrado, por otro lado, en humanos dentro de los pocos experimentos realizados, que las drogas que - bajan los niveles de serotonina cerebral aumentan los efec-- tes del L.S.D., y por el contrario drogas que incrementan los niveles de serotonina cerebral bajan los efectos del - L.S.D.

C A P I T U L O   I V

## TOXICOLOGIA

El envenenamiento agudo con L.S.D. está desprovisto de rasgos específicos; sin embargo, en todas las especies, la muerte está causada por un colapso respiratorio. No existen informes de que haya sobrevenido la muerte en el hombre, debido a la actividad tóxica directa de la droga.

Sin embargo, la toxicidad del L.S.D. en el hombre tiene algunas implicaciones especiales. Al contrario de algunas afirmaciones de la literatura, ya no pueden considerarse poco frecuentes las complicaciones serias originadas por la administración del L.S.D. al hombre.

El peligro más claro que se desprende del uso de drogas del tipo del L.S.D. se relacionan con pacientes deprimidos y psicóticos fronterizos.

Las reacciones graves del L.S.D. en el hombre pueden clasificarse en tres grupos, (Cohen, S. y Ditman, K.S. (22): 1) Reacciones Agudas; 2) Reacciones Recurrentes; 3) Efectos Prolongados.

Las reacciones agudas son de dos tipos: un estado tóxico de paranoia y confusión agudas, que puede llevar a la conducta peligrosa y al suicidio; y un estado de pánico que, probablemente, no es un efecto tóxico directo de la droga, sino la reacción del paciente a la situación de drogado.

Las reacciones recurrentes han sido observadas has-

ta un año después de la última administración de la droga. Los efectos prolongados consisten en estados crónicos de -- ansiedad, con una preponderancia de fenómenos visuales y -- despersonalización.

Tales efectos pueden durar muchos meses, y son resis tentes a la farmacoterapia y a la psicoterapia. Así pues, el peligro de la administración de los controles afectivos y emocionales y en la inducción de un estado persistente de percepción e ideación alteradas.

Se bastantes los ensayos que se han hecho en humanos, aunque estos han aportado "hallazgos" importantes, no son lo suficiente objetivos como los que se han encontrado en animales de laboratorio como son rata, conejo, gato, --- etc.

Es así como en la actualidad podemos hablar del papel que juega el L.S.D. con muchas funciones corporales especialmente a nivel de Sistema Nervioso Central. Por ejemplo: N. Murakami and Y. Sakata (23) encontraron un posible papel del sistema serotoninérgico en la termorregulación en el conejo.

El L.S.D. a dosis de 12-17 ug/kg inyectado por vía intravenosa o localmente dentro del núcleo raquí dorsales o en el núcleo raquí magnus a diferentes temperaturas ambientales 15, 25 y 35°C causó respuesta hipertérmicas de magnitud

des grandes que fluctuaban entre 15 y 25°C dependiendo de la dosis de L.S.D. administrada en ambos núcleos.

De esos resultados se puede concluir que la administración de L.S.D. a través de fibras "frías" hacen una sinapsis con 5-HT con receptores inhibitorios, en las neuronas responsables de la temperatura en el mesencéfalo y también conectadas con una sinapsis excitatoria en el sistema productor de calor.

Por lo que se puede ver el L.S.D. actúa en esos receptores como un agonista o antagonista, consecuentemente, induciendo una reacción hipertérmica.

Por otro lado Anni Sietnieks and Bengt J. Mayerson (24) encontraron una mejora en las ratas ovariectomizadas, que se les había inyectado previamente L.S.D. que les producía una inhibición en la respuesta copulatoria, al inyectarles 100 ug/kg, encontrándose la máxima respuesta a los 10 minutos. Parece ser que la progesterona interfiere con la acción del L.S.D. en un camino no específico. Posiblemente la progesterona ayuda al metabolismo del L.S.D.

Con este hallazgo, pone en tela de juicio lo que algunos autores han publicado, entre ellos; Peter Lourie, Anderson, et al, que el L.S.D. es un afrodisiaco. Más bien parece tratarse de personalidades psicosexuales anormales. Aunque hay autores que afirman que el L.S.D. da buenos re-

sultados en la psicoterapia de algunos casos de frigidez fe  
menina.

En la parte correspondiente al mecanismo de acción del L.S.D. se habló acerca de sus efectos en el S.N.C. Melena Kemali and Dargut Kimali (25) han estudiado la morfología de sus efectos en la sinapsis.

Al inyectar L.S.D. por vía intravenosa se encontró un gran acúmulo en el núcleo Habenular del 52% y 45% en el núcleo interpeduncular (con respecto a otras áreas donde no existe gran acúmulo de vesículas sinápticas. En cambio las otras tratadas con  $OsO_4$  no presentaron el mismo comportamiento. En conclusión; parece que la administración del L.S.D. indujo cambios sinápticos en las dos estructuras -- del circuito límbico.

Algo similar ha encontrado Sven-Ake Persson and -- Hakan Johansson (26) nos indican que 5-HT y BOL en la acumulación DOPA en el striatum no es mediada vía central 5-- hidroxitriptaminérgica, originándose en el núcleo dorsal -- del raquídeo, pero esto no se puede excluir de tal manera que la diferencia entre el L.S.D. y BOL pudo ser explicada por los hallazgos de que el L.S.D. es un fuerte activador de -- receptores centrales 5-HT (triptaminérgicos), mientras que BOL solamente tiene pequeños efectos en esos receptores. -- Milena Kimali and Dargut Kamali hacían mención de que el -- L.S.D. producía cambios a nivel de sistema límbico D.A.V.

Peters and S. Tang (27) encontraron que inyecciones de -- 100 ug/kg de L.S.D. durante 14 días produjo un decremento significativo en los niveles de dopamina en el cuerpo estriado que duró hasta 15 días después del tratamiento. Produjo un significativo decremento en la norepinefrina y un incremento en la actividad de la tirosoma hidroxilasa.

Todas estas sustancias, como sabemos son las que - están mediando las funciones en el Sistema Nervioso Central y si estas se ven modificadas en su cantidad o disminuido su área de acción trae como consecuencia alteraciones conductuales y funcionales.

En 1979 Linda L. Hernández and James B. Appel (28) hicieron un análisis de algunos efectos perceptuales de la morfina, clorpromazina y L.S.D. Para esto entrenaron ratas alvinas masculinas a detectar un tono puro, a las cuales se les administró morfina a una dosis de 2.5-10 mg/kg de peso. Se cuantificó su capacidad discriminatoria, durante diferentes partes del entrenamiento; y como reforzamiento obtenían alimento. Esta sustancia produjo un decremento no específico en la precisión discriminatoria cuando el estímulo se le presentó como prueba. Encontrándose una disminución en la velocidad discriminatoria dependiendo de la la dosis.

La clorpromazina (1.0-4.0 mg/kg), causó un decremento en la precisión solamente y no en la prueba estímulo.

También parecido a la Morfina decreció en velocidad. El L.S.D. a dosis de 0.04-0.16 mg/kg bajó de punta a punta la precisión de una manera no específica y decreció la velocidad por la producción de períodos donde no hubo respuesta.

Otro experimento similar se hizo por M.P. Gimpl, I. Gomezano, and J.A. Harvez (29) donde se probó el efecto del L.S.D. en el proceso de aprendizaje usando como estímulo condicionado un sonido y luz, y como respuesta condicionada, un shock de 800 msec. de duración, se inyectó 30 minutos antes de cada sesión diaria diferentes dosis que oscilaban desde 1, 10, 30, 100 y 300 nmol/kg vía iv. Se encontró que a dosis de 1 a 100 nmol/kg produjo un incremento en %, teniendo el máximo efecto entre 30 y 100 nmol/kg respondiendo a ambos al tono y la luz. Como lo muestra la parte superior de la curva en la figura (No. 9).

Mazato Nozaki, Donal B. Vaupel and William R. Martin (30), hicieron una comparación farmacológica de los efectos del dioxi 3,4-metilénanfetaminas (MDA) y L.S.D. en el perro espinal crónico.

MDA (2.0 mg/kg), L.S.D. (10 ug/kg) y d-anfetamina (3.2 mg/kg) en dosis única. Se estudió; antagonismo, tolerancia cruzada y supresión del apetito.

El MDA se pareció específicamente a la d-anfetamina por la producción marcada de midriasis, retracción de la membrana nictitante. Y el L.S.D. por una facilitación



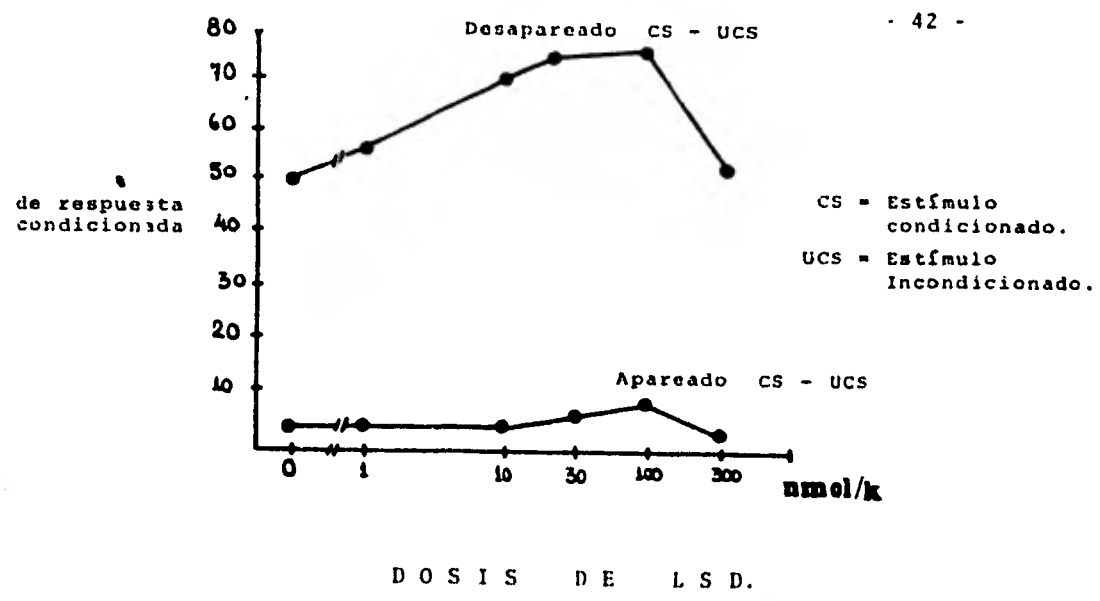


fig. 9

del reflejo flexor, produciéndose un lloriqueo y movimiento de huellas en los ojos.

L.S.D. y M.D.A. aumentaron la respiración, la temperatura corporal y la latencia del reflejo del espasmo muscular y produjo una exaltación conductual.

Como dato curioso Peter Mellet, del Horton Hospital, Epsom (31) hizo un estudio en la psicofisiología de la hipnosis. En el cual el móvil principal era hacer un análisis de las ondas cerebrales por medio de un electroencefalograma, con la ayuda de una computadora en sujetos despiertos y bajo hipnosis. Confirmaron lo encontrado por Ulett el al

(32 en 1972, un incremento en la actividad alfa y una mayor actividad todavía en la actividad beta en comparación con los sujetos hipnotizados en donde su actividad estaba disminuida. Cuando se administró una dosis de 10 ug/kg de L.S.D. por vía oral se encontró que la droga aumenta notablemente la hipnotisibilidad en comparación con los sujetos a los -- que no se les drogó o se les dió un placebo. El L.S.D. produjo un decremento en las ondas lentas y un incremento en las ondas alfa y un rápido aumento en la actividad de las ondas beta del encefalograma de este grupo.

Los sujetos hipnotizados después de recibir la droga -- mostraron inducción al trance; además un decremento en las ondas lentas, incremento en las ondas alfa y un incremento en la actividad de las ondas rápidas beta. Mientras que a los que no se les administró L.S.D., no mostraron un cambio estadístico significativo, en el periodo de inducción al -- trance.

Es digno de notar que el L.S.D. y dextro anfetamina, ambas son drogas con un efecto de introversión, disminuyendo el contacto con el mundo externo a través de los órganos de los sentidos y aumentando la fantasía (la creación de imágenes mentales) algunas veces, como en el caso del L.S.D. de un grado extremadamente raro. En conclusión este estado facilita la hipnosis.

Hay también datos, aunque todavía no confirmados absolu

tamente, pero no creo que estos tarden mucho tiempo, sobre la posibilidad de teratogenia y carcionogénesis producida por el L.S.D. El primer toque de alarma se dió en octubre de 1967. El profesor Egazcue, del laboratorio de genética de Portan, Oregon; informó sobre el nacimiento del -- llamado por la prensa "Primer niño de la generación del L. S.D." Nacido de una madre que tomaba la droga, la criatura presentó malformaciones de cabeza e intestino, y las -- mismas anomalías del cariotipo que la madre.

Desde entonces se viene hablando que el L.S.D. modifica el cariotipo humano, con todas las consecuencias que este fenómeno puede suponer para la división y multiplicación de células y tejidos anormales. En ese mismo año, 1967, - Zellweger et al (33) publicaron en The lancet la observación de roturas cromosómicas en diez pacientes que habían sido tratados con L.S.D., y otros dos que habían tomado L. S.D. por razones no terapéuticas.

Zellweger presentó otro caso de malformación congénita en una niña cuyos padres habían tomado L.S.D. en varias -- ocasiones. La madre, de diecinueve años, había tomado L. S.D. veinticinco días después de la última menstruación, y otras 3 veces entre los cuarenta y cinco y noventa y ocho días.

Las últimas dosis fueron mayores que la primera que le ocasionaron náuseas y vómitos. La niña nació siete días -

después de haber cumplido el embarazo normal. El parto también fué normal. El peso de la criatura fue de 3,280 gramos. Al explorar se encontró una malformación de la pierna derecha.

En los casos de embriopatía por talidomida, las malformaciones de extremidades se encontraron en niños cuyas madres habían tomado esa droga entre los días cuarenta y dos y cuarenta y siete después del último período menstrual. -- Puesto que en el caso del L.S.D. la madre tomó la segunda dosis de la droga exactamente durante el período crítico, a Zellweger no le pareció absurdo pensar en una relación casual entre la ingestión de L.S.D. por la madre y la malformación de la pierna de la hija.

En el mismo año 1967, Zellweger et al (34) resumió sus conclusiones de la siguiente manera:

El L.S.D. puede ocasionar tres tipos de complicaciones citogenéticas y teratogenéticas:

1. Alteraciones de la estructura cromosómica, que pueden persistir durante cierto número de años.
2. El L.S.D., ingerida durante el embarazo, produce rotura de los cromosomas de las células del feto, aunque no se ha confirmado si estas roturas sean las causantes de las malformaciones.
3. El L.S.D., ingerido durante el embarazo, puede ser causa de aborto.

En 1968, aparece otro aspecto: la carcinogénesis inducida o provocada por el L.S.D.

Sandison dijo que en dos jóvenes, de los mayores usuarios del L.S.D., apareció el cromosoma filadelfia, que tan a menudo se ha encontrado en la leucemia mieloide. Este mismo año Skakkeback (35) publicó en la revista Science el haberse confirmado científicamente que el L.S.D. determina quebranto cromosómico en el hombre, pudiendo ocasionar neoplasia y teratogénesis.

Idanpaan Heikkita (36) de Helsinki, sugiere que las discrepancias entre algunos resultados podría explicarse por la dosificación variable (que oscila entre los 50 y los 500 mcg), las impurezas del L.S.D. y el consumo de otras drogas tomadas al mismo tiempo (marihuana, anfetaminas, opiados, etc).

Más recientemente (1977) Jarry Holbrook and Ian Brown (37), hicieron ensayos de drogas antipsicóticas que bloquearon la disgregación de polisomas inducidas por el L.S.D. en conejos jóvenes a los cuales se les inyectó vía intravenosa 10, 25 y 100 ug/kg a los cuales se les produjo disgregación específica de polisomas a monosomas. Concluyendo del experimento anterior sugiere que las aminas biógenas se clasifican como neurotransmisores, receptores y que están involucradas en el mecanismo por el cual el L.S.D. afecta el aparato de la síntesis proteica del cerebro.

Sven-Ake Persson (38) estudiaron los efectos de L.S.D. y 2 bromo lyergic acid diethylamide (BOL) en la sfntesis de las catecolaminas y cuatificación en varias regiones del cerebro.

El presente estudio confirma nuestros hallazgos -- preliminares que ambos L.S.D. y BOL incrementa la hidroxilación de la tirosina in vivo en el Striatum. Persson, -- 1977a, 1977b (39 y 40).

Los hallazgos que el LS.D. pero no el BOL incrementó la acumulación de DOPA en la corteza cerebral y en el tronco cerebral, sugiere que el L.S.D. primeramente afecta rutas 5-hidroxitriptaminérgicas y puede ser explicado por las diferencias observadas entre las drogas y sus efectos en las neuronas 5-Htriptaminérgicas centrales. Aghajanian et al 1970 (41); Aghajanian, 1976 (42).

En la actualidad se sigue especulando acerca de -- los daños cromosómicos que pueden ocurrir; lo que si es verdad es que los drogadictos tendrán que someterse a un cuidadoso estudio en sus hábitos nutricionales, en la va-riedad de las infecciones virales, etc y reconsiderar to-dos los reportes sobre los daños y su significancia médica.

C A P I T U L O V

## CONCLUSIONES

No cabe duda que el atractivo o anzuelo del L.S.D. es la oportunidad de tener experiencias psicológicas, como la de oler el color, ver el sonido, convertirse en pájaro y volar, o convertirse en una fuerza invencible y conocer la inmortalidad.

Todas estas experiencias fantásticas están sin conocer exactamente su mecanismo de acción, rutas, etc. Desde luego las atracciones de la percepción indican que dicha acción debe residir en centros superiores, lo mismo que las alucinaciones que se producen en individuos ciegos y aun con los ojos enucleados. Por otra parte se encontró por medio de implantación de electrodos la aparición de actividad eléctrica en el hipocampo, nucleo amigdaloides y septales; por lo tanto, es probable la participación del sistema límbico en la génesis de dichos efectos.

Más recientemente se encontró dos sitios específicos de acción del L.S.D. (43).

Es responsable para la acción del L.S.D. primeramente, el sistema neuronal serotoninérgico (5-HT), un sitio receptor celular nervioso en el sistema nervioso central. En



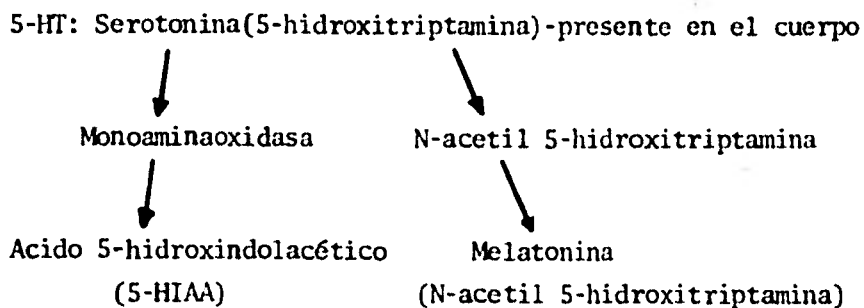
una escala menor la dopamina causa una reacción casi no --  
existente. Algunos investigadores también han reclamado un  
sitio receptor estereoespecífico para el L.S.D.

Sin embargo el peso de la corriente apoya el siste-  
ma neuronal serotoninérgico y su acción.

Kuhn, White and Appel hicieron un estudio en Sep---  
tiembre de 1977 en la acción del L.S.D.

El dato experimental mostró bloqueo a ambos recepto-  
res, al L.S.D. y 5-HT. También el L.S.D. es un potente ago-  
nista de los receptores 5-HT. Esto demuestra una propiedad  
de estímulo discriminatorio.

La ruta metabólica normal puede ser considerada pa-  
ra entender la naturaleza de esta acción. A este sitio re-  
ceptor 5-HT, la serotonina es normalmente rota en dos sus-  
tancias separadas: ácido 5-hydroxindolacético y melatonina  
(fig 10)



La conversión de serotonina a ácido 5 hidroxindol - acético descargando vía núcleo raquídeo dorsal. Este núcleo está contiguo a estructuras de la materia gris compuesta de células nerviosas, encontrándose en la porción posterior -- del Sistema Nervioso Central.

Esta área es responsable del ánimo, visión y la producción sensorial.

Si el L.S.D. bloquea la reacción de la serotonina y es administrada en cantidades que son efectivas al receptor de SHT, esto puede explicar las reacciones físicas que el L.S.D. posee a dosis que van de 1 microgramo para un encuentro corto y de 4 mcg para uno largo, teniendo en cuenta que desencadena tolerancia y que no se puede establecer una dosis máxima ni mínima ya que el efecto como la cantidad de sustancia la establece el propio individuo.

El L.S.D. es reconocido pues como un producto real semisintético. Es un potente alucinógeno que actúa en los sitios nerviosos de las células en el SNC y que su efecto farmacológico es individual.

Hay algunas evidencias de que ciertos tipos de personalidad son mas propensos a hacer una retrospectiva donde el L.S.D. actúa de manera a su propia idiosincrasia, lo que le producirá buenos o malos "viajes". Los daños cromosómicos permanecen aún como una pregunta abierta.

C A P I T U L O VI

## B I B L I O G R A F I A

1. OCTAVIO APARICIO. Drogas y Toxicomanía, Editora Nacional, S. Agustín, 5 Madrid, 1972.
2. WASSON, R.G. Seeking the magic mushroom. Life 10 de junio, 1957.
3. A. HOFMAN. Psychotomimetic agents. In Drugs Affecting the Central Nervous System. Ed. A. Burger, pg. 184-85. Marcel Dek Ker. 1968.
4. RICHARD C. DE BOLD, RUSSEL, C. Leaf, LSD: Individuo y Sociedad, Ed. Cuadernos de Joaquín Mortíz, pag. 135-37. México, 1970.
5. ROTHIL, E. "Pharmacology of lisergic acid diethylamide and some related compounds". J. Pharm. and Pharmacol. 9: 569.
6. GADDUM J.H., y HAMEED, K.A. "Drugs which antagonize 5-hydroxy tryptamine". Brit. J. Pharmacol., 9: 240, 1954.
7. WELCH, J.H. "Marine invertebrate preparations usful in the bioassay of acetylcholina and 5-hydroxi--tryptamine" Nature, 1954, 1973: 955.
8. AXELROD, J., BRADY, R.O., WITHKOP, B., y EVARTST, E.V. "The distribution and metabolism of lysergic acid diethylamide". Ann. N.Y. Acad. Sci., 1957, 66: - 435.
9. BOYD, E.S. "The metabolism of lysergic acid diethylamide", Arch. Int. Pharmacodyn. 120: 292, 1959.
10. SZARA, S. "Enzymatic Formation of a phenolic metabolite form LSD by rat liver microsomes". Life -- Sci. 1: 662, 1963.
11. AGHAJANIAN, G.K., Y. BING, O.H. Persistence of lysergic acid diethylamide in the plasma and human subjects. Clin. Pharm. and Ther., 5: 611, 1964.

12. SNYDER, S.H., y REIVICH, M. "Regional localization of lysergic acid diethylamide in monkey brain". *Nature*, 209: 1093, 1966.
13. COOPER, R. JACK, BLOOM, E. FLOYD, ROTH H. ROBERT. - "Las bases bioquímicas de la Neurofarmacología". Ed. El Manual Moderno, S.A. pág. 6-28, 1977.
14. GADDUM, J.H.: Serotonin-LSD interactions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66: 643, 1957.
15. D.X., y GIARMAN, N.J. "LSD-25 An the Status and Level of Braian serotonin". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 96: 98, 1962.
16. FREEDMAN, D.X., LOVELL, R.A., y ROSECRANS, J.A. (Tra bajo por publicarse).
17. FREEDMAN, D.X., Y AGHAHANIAN, G.S. Approaches to the pharmacology of LSD-25. *Lloydia*, 29: 309, 1966.
18. APPEL, J.B., y FREEDMAN, D.X. "Chemically-induced alterations in the behavioral effect of LSD-25". *Biochem. Pharmacol.*, 13: 861, 1964.
19. FREEDMAN, D.X., y AGHAJANIAN, G.K. "Approaches to the pharmacology of LSD-25 *Llodia*, 29: 309, 1964.
20. JACOBS, B.L.; TRULSON, M.E. "Mechanisms of action of LSD" *Am. Sci.* Jul-Aug. 67 (4); 396-404, 1979.
21. C.K. AGHAJANIAN, H.J. HAIGLER, and J.L. BENNETT. "Amine receptors in the CNS III. 5-Hydroxytripta mine in brain. In *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. 6, Ed. L.L. Iversen, S.D. Inversen, and S.H. Snuder. Plenum Press.
22. COHEN, S. Y. DITMAN, K.S. "Prolonged adverse reactions to lysergic acid dicthylamide". *Arch. Gen. Pschiat.* 8: 475, 1963.
23. MURAKAMI AND Y. SAKATA. A possible role of the serotoninergic system in thermo regulation in the rabbit. *Neurophar.* Vol. 19, pp. 891-895, Pergamon Press. LTD Printed on Great Britain, 1980.
24. ANNI SIETNIEKS AND BENGT J. Meyerson Enhancement by progesterone of lysergic acid cienthylamide inhibition of the copulatory response in the female rat. *European Journal of Pharmacology*, 61 (1980) 57-64 C Elsevier/North Holland Biomedical Press.

25. MILENA KEMALI AND DARGUL KEMALI. Lysergic acid Diethylamide: Morphological study of its effect on Synapses. *Psychopharmacology* 69, 315-317, 1980.
26. The effect of lysergic acid diethylamide (LSD) and 2-Bromo-Lysergic acid Diethylamide (BOL) on the striated dopa accumulation: Influence of central 5-hidroxitryptaminergic pathways. *Brain Research* 142, 505-513, 1978. C. Elsevier/Borth-Holland Biomedical Press.
27. The effect of repeated D-Lysergic acid Diethylamide injections on catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in rat brain regions. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 28 pp. 59-62. Pergamon Press Printes in Great Britain, 1977.
28. LINDA L. HERNANDEZ AND JAMES B. APPEL. An analysis of some perceptual effects of Morphine, chloroformazine, and LSD. *Psychopharmacology* 60, 125-130, 1979.
29. M.P. GIMPL? I. GORMEZANO; AND J.A. HARVEY. Effects of LSD on learning as measured by classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. *Journal of Pharm. and Exp. Therap.* - Vol. 206 pp. 3303-334, 1979)
30. A pharmacologic comparison of 3,4-methylene dioxyamphetamine and LSD in the chronic spinal dog. *European Journal of Pharmacology*, 46, 339-349, 1977. Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
31. Current Views on the psychophysiology of hypnosis. Peter Mellet. *Britiessh J. Hosp. Medicine* Vol. 23 Part. 5, pp. 444-6, 1980.
32. ULETT, G.A., AKPINAR, S. Itil, TM. *American Journal of Psychiatry*, 128, 799, 1972.
33. ZELWEGER, et. al. Alteraciones estructurales cromosómicas por LSD. *The Lancet*. II, pág. 1066, 1967.
34. ZELWEGER, H., MAC DONALD, J.S., y ABBO, G. ¿Es teratogena la dietilamida del ácido lisérgico? *The Lancet*, Vol. 20. pág. 1066, 1967.
35. La controversia del LSD. *Science*, 160, 1246, 1968.

36. INDAPANN HEIKKILA, J.E. Efectos del LSD en los cromosomas y el feto. Duodecim, 85, 5, pág. 274, 1969.
37. Antipsycotic drugs block LSD-induced disaggregation of brain polysomes. Life Sciences, Vol. 21, pp. 1037-1044.
38. SVEN-AKE PERSON. Effects of LSD and BOL on the catecholamine. Synthesis and turnover in various Brain regions. Psychopharmacology 59, 113-116, 1978.
39. PERSON, S.A. The effect of LSD and 2-Bromo LSD on the striatal DOPA accumulation after decarboxylase inhibition in rats. Eur. J. Pharmacol. 43, 73-83, 1977a.
40. PERSSON, S.A. Effects of LSD and 2-bromo LSD on striatal DOPA levels. Life Sci. 20, 1199-1206, 1977b.
41. AGHAJANIAN, G.K., FOOTE, W.E. SHEARD, M.H. Action of psychotogenic drugs on single midbrain raphe neurons. J. Pharmacol. Exp. Ther. 171, 178-187, 1970.
42. AGHAJANIAN, G.K.: LSD and 2-bromo LSD: comparison of effects on serotonergic neurons and on neurons in two serotonergic projection areas, the ventral lateral geniculate and amygdala. Neuropharmacology 15, 521-528, 1976.
43. SARA MACE. News, LSD Clinical Toxicology, 15(2), pp 219-224, 1979.