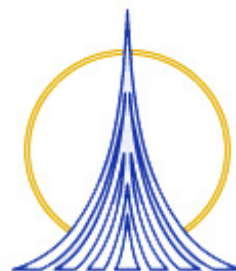




**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES ZARAGOZA**



***CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA***

***DIPLOMADO EN QUÍMICA LEGAL***

***TRABAJO FINAL DE TESIS***

***LSD: EL ALUCINOGENO PROTOTIPO***

***Año de término de la carrera: 2006***

***No. De cuenta: 97190565***

***Orientación: Bioquímica Clínica***

***Alumno: Badillo Mejía Víctor José Luis***

---

***Asesor de tesis  
M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez***



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.

# INDICE

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>2</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos</b>	<b>7</b>
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>8</b>
<b>Importancia del Estudio</b>	<b>8</b>
<b>Limitaciones del Estudio</b>	<b>8</b>
<b>Marco Teórico</b>	<b>9</b>
1. Naturaleza Química de la LSD	9
2. Mecanismo de Acción.	11
3. Efectos Farmacológicos.	11
4. Tolerancia, Toxicidad y Dependencia Física	13
5. Farmacocinética.	14
6. Usos Terapéuticos.	14
7. Formas de comercialización de la LSD	15
• <i>Tabletas</i>	15
• <i>Papel Secante</i>	16
• <i>Líquidos</i>	20
• <i>Matrices de Gelatina</i>	21
8. Síntesis Ilegal de la LSD	23
• <i>Método de la Azida</i>	24
• <i>Mezcla de Anhídridos</i>	25
• <i>Complejo Tritóxido de Azufre-dimetilformamida</i>	26
9. Identificación de la LSD en el Laboratorio	27
• <i>Determinación por CG</i>	27
• <i>Determinación por CG-EM</i>	27
• <i>Determinación en Fluidos Biológicos</i>	27
10. Discusión	28
11. Conclusiones	30
12. Referencias Bibliográficas	32

## **RESUMEN**

Los **alucinógenos** son drogas que causan alucinaciones, es decir, alteraciones profundas en la percepción de la realidad del usuario. Bajo la influencia de los alucinógenos, las personas ven imágenes, oyen sonidos y sienten sensaciones muy distintas a las propias de la vigilia. Algunos alucinógenos también producen oscilaciones emocionales rápidas e intensas.

Los alucinógenos producen sus efectos interrumpiendo la interacción de las células nerviosas y el neurotransmisor serotonina. Distribuido por el cerebro y la médula espinal, el sistema de serotonina está involucrado en el control de los sistemas de conducta, percepción y regulación, incluyendo el estado de ánimo, el hambre, la temperatura corporal, etc.

La palabra **LSD** es un germanismo. Nace como acrónimo de *Lyserg Säure-Diäthylamid 25*, 'dietilamida de ácido lisérgico'. La LSD es considerada como el prototipo de droga psicodélica (alucinógeno) debido a que induce las sensaciones más características de los alucinógenos con dosis increíblemente pequeñas pues tiene actividad farmacológica en dosis de entre 10 y 20 µg .

## INTRODUCCION

La LSD-25, o dietilamida del ácido d-lisérgico, es la sustancia química presente en los papeles secantes que se conocen popularmente como “trips” o “ácidos”. La palabra “trips” proviene del inglés *trip* (viaje) y alude a los efectos típicos de las sustancias psicodélicas que inducen una especie de excursión mental. La LSD es considerada como el prototipo de droga psicodélica debido a que induce las sensaciones más características de los psicodélicos con dosis increíblemente pequeñas. Es activa entre 10 y 20 µg, es decir, un gramo de LSD contiene unas 20,000 dosis activas (medias). La forma de presentación habitual en el mercado negro es en papel secante impregnado con la droga. También se pueden encontrar, aunque es menos frecuente, en forma de líquido para tomarlo en gotas. Otras formas de presentación aun menos comunes son en capsulas, capsulas de gelatina dura, o micropuntos. Los secantes de LSD vienen troquelados para poder dividirlos en cuadros más pequeños de entre 7 y 10 mm de lado. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Sin duda se trata del alucinógeno de referencia en farmacología, el más potente y el más estudiado. La LSD como tal no se encuentra en la naturaleza ya que es fruto de la semisíntesis o de la síntesis química completa. Su descubrimiento se debe a A. Hofmann, químico de Sandoz, mientras estaba encargado de encontrar vías semisintéticas para la producción comercial de diversos alcaloides del cornezuelo del centeno, como la ergotamina o la ergometrina. Con esta finalidad se llegó al aislamiento del ácido lisérgico, es decir, al núcleo común de todos los alcaloides del cornezuelo del centeno, a partir del cual se sintetizaron múltiples análogos dirigidos a su explotación comercial por sus posibles propiedades terapéuticas. Así fue como Hofmann sintetizó la dietilamida del ácido lisérgico en 1938, con la esperanza de que esta sustancia tuviera propiedades analépticas similares a la nicetamida o "Coramina".

Tras la ingesta de una dosis única de 20 a 100 microgramos de LSD, al cabo de unos 30 a 90 minutos aparece casi invariablemente un conjunto de reacciones farmacológicas que tienen su máximo entre 3 y 5 horas postingesta y que luego van declinando, pudiendo durar de 8 a 12 horas.

Las alteraciones inducidas por la LSD pueden clasificarse de la forma siguiente; en primer lugar destacan los cambios en la percepción (sinestesias), sobretodo en la esfera de lo visual y en la sensación subjetiva del tiempo. Los objetos del entorno cobran un interés inusitado, aumenta exageradamente la sensibilidad acerca de los detalles del entorno, pueden aparecer distorsiones en las formas y en los contornos de los objetos que se visualizan, es decir un estado de hipersensibilidad en el que se desarrollan ilusiones e incluso alucinaciones. En segundo lugar, destacan los cambios en el umbral emocional frente a los estímulos externos, por ejemplo, puede aumentar enormemente la capacidad de sugestión, de manera que cualquier asunto de carácter ordinario puede percibirse con un simbolismo totalmente extraordinario.

Todos estos cambios descritos bajo los efectos de la LSD, son cambios que dependen extraordinariamente del estado emocional previo de la persona que la ingiere, es decir, consisten en una hipermanifestación del estado psicológico de la persona en el momento de su ingesta. Algunos estudios sistemáticos han demostrado que existe un estrecho paralelismo entre la personalidad del consumidor y la reacción previsible que se desarrolla bajo los efectos de la droga. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Junto a los efectos psíquicos, la LSD presenta casi invariablemente unos efectos somáticos fruto de sus propiedades sobre los sistemas serotoninérgicos, catecolaminérgicos y colinérgicos. Por ejemplo, la LSD produce taquicardia, inhibición de las secreciones, piloerección y ligera pirexia. La LSD produce una midriasis espectacular. La LSD también produce temblor, hiperreflexia y puede ocasionar una franca descoordinación motora o ataxia. Desde un punto de vista experimental se ha demostrado que la LSD puede presentar tolerancia cruzada con otros psicotomiméticos. Sin embargo, éste fármaco no cumple criterios de dependencia, en tanto en cuanto a los paradigmas experimentales se refiere como en cuanto a la conducta observada en humanos. La LSD es una sustancia que se consume siempre ocasionalmente, es decir, no hay casos descritos de ingesta diaria. La LSD no genera una necesidad de consumo repetido, sin embargo, siempre forma parte del arsenal de policonsumo de algunos sujetos que combinan el consumo ocasional de esta sustancia con el consumo regular de otras drogas como los derivados de la cannabis o las anfetaminas.<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

## ANTECEDENTES

La dietil amida del ácido lisérgico fue sintetizada por primera vez el 2 de Mayo de 1938 por el químico Albert Hofmann en los laboratorios Sandoz (hoy Novartis) en Basilea Suiza; era el compuesto vigésimo quinto preparado en la serie y recibió el nombre código de LSD-25. Las notas personales de Hofmann, o sea el registro de sus primeras experiencias con lisérgida, señalan netamente su actividad psicotogena. En la primera ocasión, con una dosis desconocida escribe lo siguiente:

“ ... Me vi obligado a interrumpir mi trabajo en el laboratorio a media tarde e irme a casa sufriendo una inquietud peculiar, con sensación de vértigo ligero. Al llegar a casa me acosté y caí en estado parecido a la ebriedad, que no era molesto y se caracterizaba por una extraordinaria actividad de la imaginación. Estando acostado y aturdido con los ojos cerrados ( la luz del día me parecía desagradablemente intensa) me arrolló una corriente ininterrumpida de imágenes fantásticas de extraordinaria plasticidad y vividez, acompañada de muchos colores intensos, como de caleidoscopio. Esta situación fue desapareciendo gradualmente al cabo de un par de horas.” ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

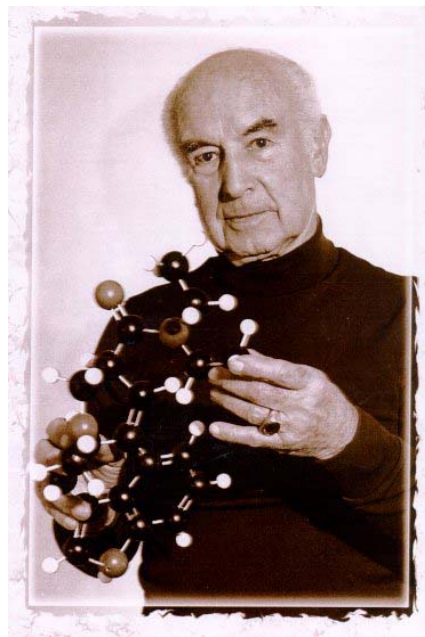
En una segunda ocasión, el 16 de Abril de 1943 Hofmann deliberadamente tomó 250 µg, basando la dosis en lo que cabía esperar tuviera efectos mínimos con los derivados del cornezuelo más poderosos conocidos. En realidad resultó ser como mínimo el quintuplo de la dosis media eficaz de la Lisérgida (como fue bautizada por los laboratorios Sandoz). Después de 40 minutos los primeros efectos se registraron como “vértigo ligero, inquietud, dificultad para concentrarse, trastornos visuales, grandes deseos de reír ...” en cuyo momento escribió las notas de laboratorio con dificultad, y luego las interrumpió. Hofmann regresó a su casa (en bicicleta) y se comprobó que lo hizo sin dificultad a pesar de los grandes trastornos de percepción visual y de coherencia de palabra. Más tarde escribió lo siguiente:

“Hasta donde recuerdo, los siguientes fueron los síntomas más notables: vértigo, trastornos visuales; las caras a mi alrededor parecían máscaras grotescas y pintarrajeadas; gran inquietud motora alternando con parálisis; una intensa sensación de peso en cabeza, extremidades y cuerpo, como si estuvieran llenos de plomo; sensación de constricción seca en el tórax; inminencia de ahogo; reconocimiento claro de mi estado, en el cual yo mismo a veces observaba, a modo de observador independiente y neutro, que gritaba cosas absurdas o balbuceaba palabras incoherentes. En ocasiones sentía como si estuviera fuera de mi cuerpo... Seis horas después de ingerir la LSD mi estado ya había mejorado considerablemente. Solo persistían intensos los trastornos visuales. Todo parecía balancearse y las proporciones eran anormales como reflejos de una superficie de agua en movimiento. Además, todos los objetos tenían colores desagradables que cambiaban constantemente; los tonos predominantes eran azul y gris acerado. Cuando cerraba mis ojos me invadía una serie interminable de imágenes coloreadas muy realistas y fantásticas. Una característica notable era la forma como todas las percepciones acústicas (por ejemplo, el ruido de un automóvil que pasa) se transformaban en efectos ópticos, cada sonido evocando una alucinación coloreada

correspondiente que estaba cambiando constantemente de forma y color como las imágenes de un caleidoscopio”.<sup>5</sup>

Después de una noche de sueño todos los efectos habían desaparecido.

Ante la sorpresa de que una sustancia a dosis tan pequeñas desplegara tal abanico de efectos psicológicos, los psiquiatras de Sandoz iniciaron ensayos clínicos entre el personal investigador de la compañía. Tras la evaluación de la LSD, consideraron que se podía convertir en una poderosa herramienta de investigación psiquiátrica, por ejemplo, como inductor de “psicosis modelo”, es decir, para entender mejor las experiencias por las que pasan las personas con esquizofrenia y otras psicosis, así que Sandoz la distribuyó gratuitamente bajo el nombre de Delysid, entre los psiquiatras de todo el mundo interesados en su investigación.<sup>6</sup>



Algunos de estos psiquiatras, tras administrárselas a personas alcohólicas y con otras patologías mentales, descubrieron que además de su uso como inductor de algo parecido a una psicosis, poseía potencialidades terapéuticas muy interesantes cuando se administraba en un contexto controlado.

Durante los años cincuenta y sesenta, la LSD se administró en contextos clínicos para tratar trastornos como el alcoholismo, la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo y enfermedades terminales, para reconciliarlos con la idea de la muerte.<sup>7</sup>

En estos enfermos, por ejemplo, la experiencia con sustancias psicodélicas genera una supresión de las fronteras del yo, en la que esta se funde con lo que lo rodea, provocando así una experiencia de éxtasis, de unión casi mística derivada de la pérdida de la individualidad. En este sentido y en el ámbito psicoterapéutico, la función coadyuvante de los psicodélicos resultó ser muy prometedora, pues reducía la ansiedad y el malestar psicológico de estos pacientes de una forma difícil de alcanzar de otro modo. Entre 1950 y mediados de la década de 1960, se publicaron más de 1000



artículos científicos que reseñaron los resultados observados tras administrar LSD a 40,000 pacientes, se publicaron varias docenas de libros y se celebraron seis congresos internacionales sobre terapia con LSD.<sup>8</sup>

La otra historia de la droga data de principios de los años sesenta, cuando la LSD salió de los círculos terapéuticos y psiquiátricos y empezó a ser utilizada en contextos no médicos por parte del incipiente movimiento contracultural norteamericano. La LSD progresivamente ganó popularidad entre la gente joven, asociándose a movimientos de creación artística, literaria y musical, junto con un creciente interés por las religiones orientales y la espiritualidad.<sup>9</sup>

Las autoridades antidroga, alteradas por esta popularidad inesperada, decidieron prohibirla en 1967. La investigación psiquiátrica con LSD también empezó, desde entonces, a estar cada vez más restringida hasta que en 1979 se interrumpieron definitivamente todos los estudios que se encontraban en proceso. Otro uso más siniestro que se dio a la LSD fue el que practicó la CIA durante los años cincuenta y sesenta; se utilizaron enfermos psiquiátricos hospitalizados, reclusos e incluso candidatos a agentes de la propia CIA, para administrarles sin escrúpulos la droga a dosis considerables para estudiar nuevas técnicas de lavado de cerebro.

Tras las experiencias iniciales de Hofmann, varios intelectuales, representantes de muy diversas tendencias e ideologías, se acercaron a la autoexperimentación con LSD y otras drogas psicodélicas, alucinógenas, visionarias o enteógenas ("Dios dentro de nosotros"), tal como prefiere denominarlas el célebre químico suizo. Ernest Jünger, Aldous Huxley, Robert Graves, Gregory Bateson, Arthur Koestler, Henri Michaux, Anaïs Nin, Alan Watts, Timothy Leary, Allen Ginsberg, Jack Kerouac y William Burroughs, entre otros, fueron los primeros en atravesar el umbral de las puertas de la percepción y descubrir unas dimensiones de conciencia poco rutinarias.<sup>7</sup>

El Hospital de Veteranos de Menlo Park (California) se comprometió en 1959 a la puesta en práctica de un programa experimental que comprendía ensayos con LSD. Entre las cobayas humanas que voluntariamente se sometieron a los experimentos se encontraba el joven novelista Ken Kesey quien, persuadido del potencial lúdico de la sustancia, comenzó a interesarse vivamente hasta conseguir más y difundir su empleo, convirtiéndose en un verdadero "profeta del ácido". En poco tiempo, Kesey aglutinó un grupo de personas que anhelaban experimentar los efectos del LSD. Pronto se les conocería como los Merry Pranksters (alegres pillos o bromistas joviales).<sup>10</sup>

Coincidiendo con este incipiente movimiento psicodélico, que estaba comenzando a gestarse en la Costa Oeste, algunos teóricos, como el filósofo Alan Watts y los profesores de psicología Timothy Leary y Richard Alpert, comenzaron a preconizar entre los estudiantes universitarios el uso del psicofármaco, a través de experiencias *místico-intelectuales-orientalistas*, como vehículo sacramental e instrumento de liberación del individuo frente a la voracidad del sistema. "Cambiad la mente y cambiaréis el mundo". Muchos jóvenes estadounidenses se lanzaron a un consumo ritual de alucinógenos. Para ellos, consumir LSD no era una experiencia frívola, sino algo profundo y trascendente, que los situaba en una esfera superior de conocimiento. Aunque todavía no pesaba ningún tipo de prohibición sobre el LSD, los días de Leary como ciudadano libre estaban contados. Como paso previo, en la primavera de 1963, él y Alpert fueron expulsados de la Universidad de Harvard.

Kesey y los Merry Pranksters atravesaron los Estados Unidos, de costa a costa, en un destartalado y llamativo autobús, para conectar y sintonizar con el grupo de Leary, protagonizando un "viaje" épico. El encuentro, sin embargo, resultó decepcionante. Kesey proponía el consumo de ácido porque sí, por diversión, para experimentar la alegría del movimiento, la vida en acción. Nada podía estar más lejos de la tesis y aspiraciones de Leary. En esencia, Kesey y los suyos lograron rescatar la LSD del estado terapéutico y de los intelectuales. No tenían ningún tipo de pretensión intelectual. La cosa fue extendiéndose y, en pocos meses, la costa californiana se convirtió en un hervidero, donde miles de jóvenes tomaban drogas psicodélicas (LSD, mezcalina, psilocibina, ketamina, marihuana, etc.) no por un afán intelectual, teórico y especulativo, sino únicamente con fines lúdicos o recreativos.<sup>11</sup>

La LSD y otras drogas psicodélicas, además de ser una de las sustancias mas consumidas en contextos recreativos, también interesan en la actualidad a muchos colectivos distintos. Algunos psiquiatras y terapeutas siguen reclamando permisos para continuar con las investigaciones que quedaron suspendidas durante los años setenta. Por otra parte muchos neurocientíficos todavía las consideran y utilizan como herramientas de gran utilidad para conocer más profundamente como funciona el cerebro y la mente.<sup>12</sup>

## **OBJETIVOS**

Objetivo general:

- Proporcionar información reciente y confiable que pueda ser útil para lograr conformar una monografía completa sobre la dietil amida del ácido lisérgico.

Objetivos específicos:

- Entender el perfil histórico de la LSD debido a que es una de las sustancias alucinógenas mas comúnmente utilizadas por los jóvenes con fines recreativos.
- Desarrollar el perfil químico de la LSD incluyendo mecanismo de acción así como la farmacología, toxicología etc. con el fin de entender los riesgos que conlleva el consumo de esta sustancia.
- Establecer los métodos mas comúnmente utilizados para la identificación de la LSD en productos de manufactura ilícita así como su rastreo en muestras biológicas.

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

La importancia de la presente investigación radica en el gran problema que representa el consumo de drogas de abuso en la población juvenil de nuestro país mas específicamente en el creciente uso de las drogas “de moda” como la LSD y los derivados amfetaminicos que cada vez están mas al alcance de nuestros jóvenes y que por ende representa un gran negocio para la industria del narcotráfico en respuesta a la gran demanda que se tiene para su consumo.

Me parece que muchas personas consideran solo como drogas de abuso aquellas sustancias mas comúnmente mencionadas como la cocaína y la marihuana pues son de las que mas se oye hablar o las que con mayor facilidad circulan por las calles; sin embargo las drogas de diseño así como otras tantas naturales con efecto psicodélico cada ves van tomando más fuerza entre la población que experimenta con el consumo de drogas debido mayormente a la implantación de la nueva cultura RAVE proveniente de Europa y Norteamérica que sin darnos cuenta se ha implantado ya en nuestro país y cuya filosofía implica la experimentación con sustancias psicodélicas valiéndose del consumo de dichas sustancias.

## ***IMPORTANCIA DEL ESTUDIO***

Dar a conocer las principales características farmacológicas y toxicológicas de la LSD para facilitar la comprensión de los alucinógenos en general debido a que esta sustancia es considerada como el alucinógeno prototipo y enfatizar en la importancia de estudiar y entender a la LSD como una sustancia potencialmente peligrosa como droga de abuso. Además proporcionar información sobre las múltiples y diversas formas en las que se puede encontrar la droga en el mercado negro para hacer más fácil su identificación proporcionando información sobre los principales métodos de identificación de la LSD

## ***LIMITACIONES DEL ESTUDIO.***

El presente trabajo se limitara al estudio de la D-dietilamida del ácido lisérgico (entiéndase LSD) dejando aun lado la larga lista de isómeros estructurales y subproductos de síntesis que puedan ser vendidos como LSD en el mercado negro que poseen por si solos actividad farmacológica propia o similar a la LSD.

Debido a que se trata de un trabajo netamente bibliográfico la información presentada se basara solo en investigaciones previas reportadas tanto en fuentes bibliográficas, hemerográficas, así como en fuentes electrónicas con el fin de proporcionar información actual y veraz.

***TIPO DE ESTUDIO:*** Monográfico, descriptivo, retrospectivo y longitudinal

Nota: Debido a que la mayoría de la investigación científica (no jurídica) relacionada con la LSD se detuvo hace ya mas de 20 años no se establecerá un rango de tiempo para considerar fuentes bibliográficas para así tratar de englobar toda la información posible sobre el tema.

## **MARCO TEORICO**

### **Naturaleza química de la LSD**

La LSD es un compuesto semisintético que no se da en la naturaleza pero que está íntimamente relacionado con los alcaloides del cornezuelo de centeno.

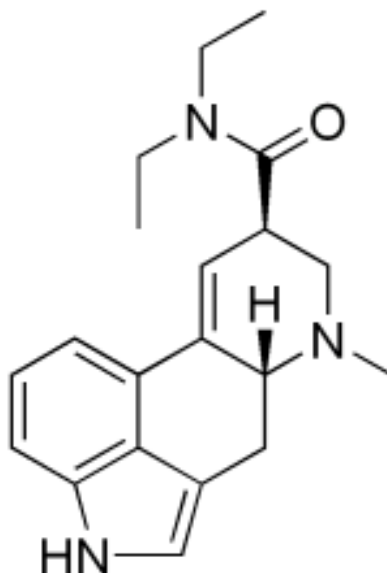
#### ***Cornezuelo de centeno y sus alcaloides.***

Desde hace más de 2000 años se conoce el efecto impresionante de la ingestión del cornezuelo de centeno durante el embarazo. En los primeros años del siglo XX se lograron el aislamiento y la identificación química de los principios activos del cornezuelo del centeno y se inició el estudio detallado de su actividad biológica. La identificación de los constitutivos del cornezuelo de centeno y de sus acciones complejas fue un capítulo importante en la evolución de la farmacología moderna.

La ergotamina es el extracto del cornezuelo del centeno, un hongo (*Claviceps purpurea*) que crece sobre diversas gramíneas. Con la contaminación de los granos comestibles por dicho hongo parasitario considerado como venenoso, la muerte cundió durante siglos. Ya en el año 600 a.C., una tablilla asiria apuntaba la existencia de una “pústula nociva en la espiga del cereal”. En la Edad Media aparecieron por primera vez descripciones del envenenamiento por cornezuelo de centeno. Se registraron epidemias extrañas en las que el síntoma característico era gangrena de pies, piernas, manos y brazos. En los casos graves, los tejidos se secaban y se ennegrecían, y los miembros momificados se desprendían sin hemorragia. Se decía que los miembros eran consumidos por el fuego sagrado y se ennegrecían como carbón con insoportable sensación de quemadura. La enfermedad se denominó entonces como fuego sagrado, o fuego de San Antonio; en honor del beato en cuyo santuario se buscaba la curación. Es probable que el alivio experimentado tras la peregrinación al santuario de San Antonio fuera real, ya que los enfermos recibían una dieta libre del grano contaminado durante su permanencia en el lugar. Los síntomas de intoxicación por cornezuelo de centeno no quedaban restringidos a las extremidades. Era frecuente que la intoxicación por este hongo se complicara con aborto. Además, el cornezuelo de centeno se conocía como hierba medicinal de utilidad en obstetricia antes de que se le identificara como causa del fuego de San Antonio.<sup>13</sup>

Todos los alcaloides del cornezuelo del centeno pueden considerarse derivados del compuesto tetracíclico 6-metilergonina. Los alcaloides naturales contienen un sustituto de la configuración  $\beta$  de la posición 8 y un doble enlace del anillo D. Los alcaloides naturales de interés terapéutico son derivados amídicos del ácido *d*-lisérgico. En 1920 se obtuvo el primer alcaloide puro del cornezuelo del centeno, la ergotamina, seguido del aislamiento de la ergonovina en 1932. Se han preparado muchos derivados semisintéticos de los alcaloides del cornezuelo de centeno por medio de hidrogenación catalítica de alcaloides naturales, por ejemplo, deshidroergotamina. Otro derivado sintético, la bromocriptina (2-bromo- $\alpha$ -ergocriptina), se utiliza para controlar la secreción de prolactina. Sin embargo, esta propiedad se deriva de un efecto del fármaco, agonista de la dopamina. Otros productos de esta serie comprenden a la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) considerada el alucinógeno prototipo y la metilsergida, un antagonista de la serotonina también llamada 5-HT.<sup>14</sup>

De los muchos fármacos que son antagonistas no selectivos de la 5-HT<sub>1</sub> (5-Hidroxitriptamina), la LSD es la más sobresaliente. Este derivado del cornezuelo del centeno altera en grado profundo el comportamiento humano y desencadena alteraciones de la percepción, como una distorsión sensitiva (en especial visual y en ocasiones auditiva), y alucinaciones aun a dosis de solo 1 µg/kg. Su precursor químico, el ácido lisérgico, se encuentra en estado natural en el hongo *Claviceps purpurea* que crece sobre el trigo y el centeno, pero que carece de efectos alucinógenos. La LSD-25 como ya se dijo es un derivado del ácido lisérgico, la (+)-NN-dietil-D-lisergamida. Su fórmula empírica es C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O, su peso molecular es de 323.4 y su pKa de 7.5. La LSD contiene una mitad indolalquilamina embebida dentro de su estructura, y los primeros investigadores postularon que interactúa con los receptores 5-HT.<sup>15</sup>



*D-dietilamida del ácido lisérgico o:*

*(6aR,9R)-N,N-dietil-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo [4,3-fg]quinolina-9-carboxamida*

## Mecanismo de Acción.

Bastantes observaciones sugieren que la LSD podrían tener interferencias con mecanismos serotoninérgicos centrales. Su estructura química es muy semejante a la de numerosos fármacos antiserotoninérgicos y se conoce desde hace bastante tiempo que en la periferia la propia LSD puede comportarse como antagonista serotoninérgico, sin embargo, estudios en el sistema nervioso central sugieren que aunque la LSD disminuye el funcionamiento de neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, presumiblemente lo hace por ser un agonista de autorreceptores inhibidores situados en las mismas. Otros alucinógenos como la psilocibina y la dimetiltryptamina ejercen una acción similar lo que apoya su relevancia para el efecto psicotomimético pero otras (como el antiparkinsoniano lisurita) que no se consideran alucinógenos, también disminuyen el funcionamiento de las neuronas del rafe.<sup>16</sup>

La LSD interactúa con varios subtipos de receptor de serotonina (5-HT) en el encéfalo. Hasta hace poco, se creía que era un potente antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>. Al parecer altera el recambio de serotonina, como lo indican las concentraciones encefálicas aumentadas de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético. Además el LSD muestra actividad agonista en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1C</sub>. Es posible que estas acciones sean más importantes para la acción alucinógena de la LSD, porque muchos otros fármacos, con buenos efectos antagonistas en los receptores 5-HT<sub>2</sub> centrales, no son alucinógenos.

También se han propuesto teorías más “mecanísticas” (menos moleculares) para explicar el efecto alucinógeno de la LSD: se sabe que la serotonina facilita el funcionamiento de algunas motoneuronas centrales y que este efecto es producido por la LSD y algún otro alucinógeno; se pretende que una acción similar en neuronas situadas en vías sensoriales ocurre durante el efecto psicotomimético. Sin embargo, tanto la hipotética activación de vías sensoriales, como su lugar de producción y los mecanismos que participan son, por el momento, especulativos al igual que la importancia de otras interferencias de la LSD con neurotransmisores distintos de la serotonina que ocasionalmente han sido descritas.<sup>14</sup>

## Efectos Farmacológicos:

En el hombre, dosis orales de LSD de tan solo 20 a 25 µg producen efectos sobre el SNC en los individuos susceptibles. Con estas dosis, son pocas las acciones detectables sobre otros sistemas orgánicos.

A dichas dosis se pueden percibir efectos psicológicos como los siguientes, hay una conciencia intensificada de la entrada sensitiva, a menudo acompañada por un aumento en la claridad de la percepción, pero con disminución del control sobre lo que se experimenta. Con frecuencia se siente que parte del ser es observador pasivo (un yo espectador) más que una fuerza organizadora y directriz, mientras que otra parte participa y recibe experiencias sensoriales vividas e inusuales. La atención del sujeto se vuelve hacia adentro, apropiada por la claridad aparente y la claridad portentosa del propio proceso del pensamiento. En este estado, la sensación más leve puede tener un significado profundo. Por lo general existe una disminución de la capacidad para diferenciar los límites entre un objeto y otro y entre el propio ser y el medio. Junto con esto puede haber una sensación de unión con “la humanidad o el cosmos”.<sup>17</sup>

La LSD produce una serie de efectos somáticos, perceptuales y psíquicos que se superponen entre sí. El desvanecimiento, la debilidad, temblores, náuseas y parestias son síntomas somáticos notorios. La visión borrosa, las distorsiones de la perspectiva, las ilusiones visuales organizadas o “alucinaciones”, audición con menos distinciones y cambio en el sentido del tiempo son anomalías perceptuales comunes. La memoria alterada, la dificultad para pensar, juicio deficiente y estado de ánimo alterado son efectos físicos notorios. Fisiológicamente, la LSD produce signos de hiperactividad del sistema nervioso simpático y estimulación central, que se manifiesta por midriasis, aumento de la frecuencia cardíaca, incremento leve de la presión arterial, temblor y estado de alerta. La mezcalina y la psilocibina producen efectos casi idénticos cuando se administran en dosis equivalentes. El comienzo de los efectos es bastante rápido, pero la duración varía con la dosis y suele medirse en horas. Los fenómenos pueden variar considerablemente de un usuario a otro debido a factores como la personalidad y las expectativas del usuario, y las circunstancias bajo las cuales se toma la droga, pero los efectos anteriores se presentan en casi cualquier persona.<sup>18</sup>

Las posimágenes son prolongadas y se produce superposición de percepciones presentes y precedentes. Algunos sujetos reconocen estas confluencias mientras que otros las elaboran en alucinaciones. Las alucinaciones auditivas son raras, en contraposición con las psicosis que se desarrollan en forma habitual. Pueden presentarse sinestesias, el desbordamiento de una modalidad sensitiva a otra. Se escuchan los colores y pueden verse los sonidos, también hay una alteración importante del tiempo subjetivo, de modo que el tiempo horario parece pasar con extrema lentitud. La pérdida de los límites y el temor de fragmentación crean la necesidad de un medio estructurado o de apoyo y de compañeros experimentados. Durante “el viaje” pueden emerger pensamientos o recuerdos de forma viva, bajo una autoguía o de modo inesperado, para el sujeto. El ánimo puede ser labil yendo de la depresión a la alegría, del júbilo al temor. Pueden presentarse temor y ansiedad alcanzando proporciones de pánico. Si no se produce un episodio importante de pánico, de 4 a 5 horas después puede producirse una sensación de despreocupación y la convicción de que se tiene el mando mágicamente.

Con dosis de 1 a 16 µg/Kg, la intensidad de los efectos psicofisiológicos de la LSD es proporcional a la dosis. Todo el síndrome, incluyendo la dilatación pupilar, comienza a desaparecer después de alrededor de 12 horas, aunque la vida media de la droga en el hombre se aproxima a tres horas. Existe poca evidencia de la aparición de cambios prolongados en la personalidad, creencias, valores o comportamiento inducidos por la droga.<sup>19</sup>

Aunque los patrones de los efectos psicológicos y bioquímicos observados con otros agentes son muy similares a los que produce la LSD existen diferencias significativas, en la potencia, la absorción, el metabolismo, la duración de la acción, las pendientes de las curvas dosis-respuesta y la neurotoxocidad potencial. Por ejemplo, la LSD tiene una acción más prolongada que la psilosibina y una potencia más de 100 veces superior que esta, es 4000 veces más potente que la mezcalina, para producir estados alterados de conciencia. también puede haber diferencias en la frecuencia de los efectos somáticos como más vómitos con mezcalina.<sup>20</sup>

## Tolerancia, toxicidad y dependencia física.

Se desarrolla un alto grado de tolerancia a los efectos de la LSD sobre la conducta después de tres o cuatro dosis consecutivas, la sensibilidad se recupera después de un intervalo comparable libre de droga. La regulación descendente (down regulation) de los receptores puede ser uno de los mecanismos responsables de la tolerancia a las acciones sobre el comportamiento. La tolerancia a los efectos cardiovasculares es menos pronunciada. Existe considerable tolerancia cruzada entre la LSD, mezcalina y psilocibina, pero ninguna entre LSD y amfetaminas o entre otras drogas semejantes a la escopolamina o el  $\Delta$ -9-THC.<sup>21</sup>

En general, esta droga no genera patrones de uso repetitivo por periodos prolongados. El patrón más común de uso de LSD es el “viaje ocasional”, separado por intervalos de semanas o meses durante los cuales se consume marihuana con una frecuencia variable. No se observan fenómenos de supresión después de la suspensión brusca de LSD. Se desconoce la existencia de muertes humanas atribuibles a efectos directos de la LSD, aunque se han producido accidentes fatales y suicidios durante la intoxicación por esta droga. A mediados de la década de los 90's se describió en Pamplona, España lo que al parecer fue una muerte relacionada a una sobredosis de LSD en la que un sujeto de 30 años inhaló una cantidad aproximada a 3 g de LSD en polvo al confundirlos accidentalmente con cocaína, lo que representaría consumir alrededor de 150,000 veces la dosis efectiva, sin embargo, lo anterior no pudo ser comprobado. La incidencia de aborto y anomalías fetales puede ser mayor entre las mujeres que usan LSD ilícito, pero son inciertos los efectos producidos por la LSD sobre el embarazo y el feto. Parece no haber un aumento llamativo en las alteraciones genéticas o en las malformaciones congénitas entre las tribus de indios americanos que han utilizado mezcalina durante varias generaciones, este dato resulta equiparable entre los consumidores habituales de LSD.<sup>14</sup>

La evidencia que indica la existencia de peligros psicológicos significativos en el uso de agentes psicodélicos no es ambigua. El efecto adverso más común es un episodio temporáneo (hasta 24 horas) de pánico –un “mal viaje”-. Esto puede tratarse tranquilizando al paciente con un medio de apoyo y familiar (“silenciar”), agentes ansiolíticos o introducción del sueño con barbitúricos. Las fenotiazinas antagonizan los efectos de LSD, aunque no suelen ser necesarias. Estos malos viajes no pueden prevenirse de forma segura y han sido experimentados aun por sujetos que tuvieron “buenos viajes” anteriores.<sup>22</sup>

Las recurrencias de los efectos de la droga sin la droga – “escenas retrospectivas” (“flashbacks”) – constituyen un fenómeno desconcertante; pueden aparecer en más del 15 % de quienes consumen la droga. Por lo general inducidas por el uso de marihuana, ansiedad, fatiga o movimiento en un ambiente oscuro, las “escenas retrospectivas” pueden persistir de manera intermitente durante varios años después de la última exposición al LSD. Son exacerbadas por el uso de fenotiazinas. En algunos individuos, la utilización de psicodélicos puede precipitar depresiones graves, conductas paranoides o episodios psicóticos prolongados. No está claro si estos han ocurrido sin la droga. Los episodios psicóticos prolongados que siguen al uso repetido de LSD tienden a parecerse a los estados psicóticos esquizofreniformes que se producen en forma natural y su pronóstico parece ser similar. Es posible que el uso repetido de LSD pueda producir diferencias sutiles en la capacidad para el pensamiento abstracto.<sup>23</sup>



## **Farmacocinética.**

Aunque la LSD se absorbe bien por cualquier vía, la habitual es la oral. Del total ingerido, solo una pequeña cantidad alcanza el cerebro. Sin embargo, por ser un fármaco muy potente, bastan dosis muy bajas para producir síntomas psicodislépticos. Se elimina en parte mediante hidroxilaciones hepáticas y su semivida es de 1.7-3.0 horas. A pesar de ello, sus efectos persisten durante más de 12 horas y hasta varios días.<sup>24</sup>

## **Usos terapéuticos.**

Hace tiempo la LSD se propuso como auxiliar en psicoterapia y como un complemento del tratamiento del alcoholismo y de la adicción a los opioides. Su uso se ha abandonado en cada una de estas situaciones, ya sea porque estudios controlados no demostraron el valor de la LSD o porque las elaboradas precauciones requeridas para minimizar las reacciones psicológicas adversas disminuían el entusiasmo y hacían poco práctico su uso terapéutico.

Aun cuando se ha experimentado tanto en esquizofrénicos, como en personas deprimidas, es más probable que la LSD induzca o agrave estos trastornos a que los alivie. Se dijo que el uso de la droga en pacientes con cáncer crónico disminuía la necesidad de los opioides, pero esta investigación no está confirmada.<sup>25</sup>

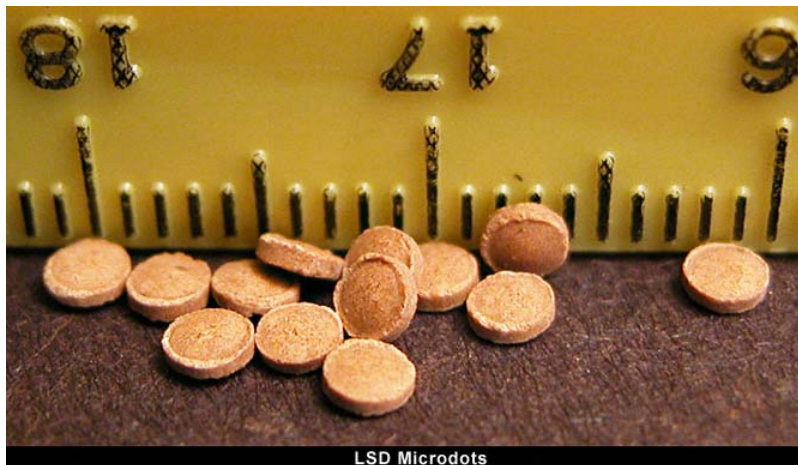
## Formas de comercialización de la LSD

### Tabletas

Una de las primeras formas de dosis ilícitas para la LSD fueron las tabletas. Más de 200 tipos de pastillas de LSD han sido identificadas desde 1969. Se han encontrado tabletas de LSD en una extensa gama de colores incluyendo amarillo, rojo, naranja, verde, blanco, negro y morado. Frecuentemente, las tabletas eran de un color uniforme pero la presencia de pastillas jaspeadas no era rara en la década de los 70's y 80's. Durante un tiempo hubo un tipo de pastillas de color gris claro que poseían un logotipo característico grabado en cada pastilla (del tipo de las pastillas de éxtasis) mientras que un segundo tipo de tabletas muy popular en los 70's tenía exterior negro e interior blanco. A través del tiempo, las dimensiones de las pastillas (diámetro y altura), peso, forma y concentración de LSD fueron evolucionando de grandes (4.5 a 8.1 mm X 2.3-4.1 mm), pesadas (> 150 mg), redondas y altas concentraciones de LSD (90-350µg) por unidad de dosis (UD) hasta llegar a formas variadas y concentraciones menores de la sustancia (12-85µg) con un rango promedio de 30-40µg por UD. Tabletadas de LSD han sido comercializadas en una gran variedad de formas incluyendo cilíndricas, conos, estrellas de cinco picos, hongos, ovnis, semillas de calabaza, corazones (droga del amor "Love"), círculos, biconvexa además de incontables "micropuntos". Los "Micropuntos", (llamados así debido al tamaño extremadamente pequeño de las tabletas) y las tabletas de forma cilíndrica llamadas "barriles" son dos de los tipos de tabletas más comunes, los tres colores más populares son el amarillo, morado y rojo.<sup>26</sup>

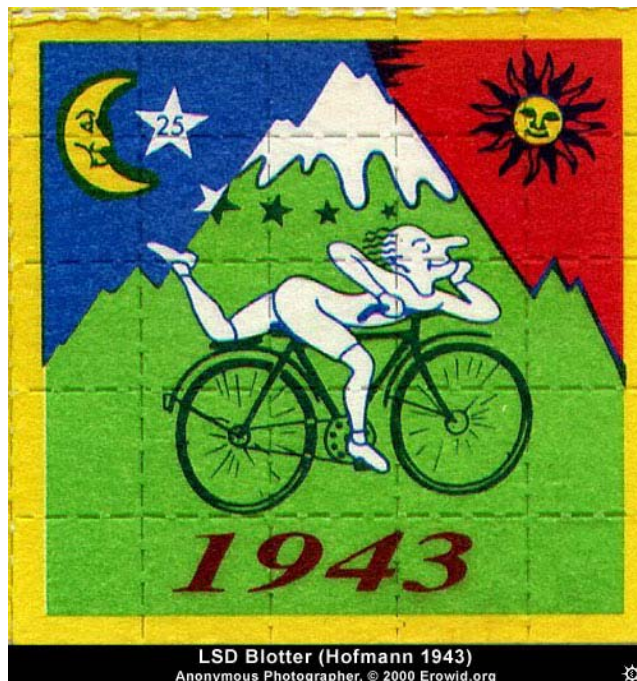
Actualmente, debido al pequeño tamaño aun de los tipos más grandes de tableta de LSD, el marcaje o grabado sobre las mismas es muy inusual. Otras distintas variedades de tabletas adquirieron "nombres callejeros" (street names) basados principalmente en su color y forma por ejemplo:

- "Lunas Azules" (Blue Moons)
- "Niebla Morada" (Purple Haze)
- "Pasión Rosa" (Pink Passion)
- "Luz de Sol Naranja" (Orange Sunshine)
- "Bellezas Negras" (Black Beauties)
- "Bombarderos Negros" (Black Bombers)



### *Papel secante*

La LSD en papel secante representa la más grande clasificación de unidades de dosis de LSD. Desde 1975 más de 350 diseños de papeles han sido clasificados. Papeles de varios tipos, dimensiones y colores han sido usados como “vehículo” adicionalmente al verdadero papel secante, estos papeles secantes han sido preparados adicionando (goteando) LSD en cada unidad individual de dosis, pero un método usado mas frecuentemente es sumergir la hoja entera de papel pre-impresa dentro de una solución de LSD agua/alcohol. Ocasionalmente se ha usado Vodka para preparar dichas disoluciones, no obstante la inmersión fortuita no es la forma mas común de aplicación de la LSD al papel secante por dos razones; primero, valiosa solución de LSD se pierde cuando se aplica demasiado liquido por lo que preferiblemente se aplican gotas sobre cada UD y segundo, existe la posibilidad de administración accidental para la persona que manipula el papel. Durante las aplicaciones de LSD a gran escala sobre papel secante se trata de calibrar el papel que se usa por medio de pruebas de ensayo y error, con el fin de determinar cuanta solución es necesaria para lograr humedecer el papel hasta los bordes por el fenómeno de capilaridad. Previamente a la aplicación de la LSD se procede a colocar el papel en la posición en la que se dejara secar. Después la cantidad calibrada de LSD es aplicada. Usualmente se usa para ello una jeringa larga o una pipeta graduada para asegurar la cantidad adecuada de solución de LSD que se desea aplicar. La aplicación entonces se lleva a cabo en forma de espiral para asegurar la uniformidad de la solución en toda la hoja de papel empezando por los bordes exteriores y finalizando en los “cuadros” del centro. Posteriormente esta se deja secar.<sup>27</sup>



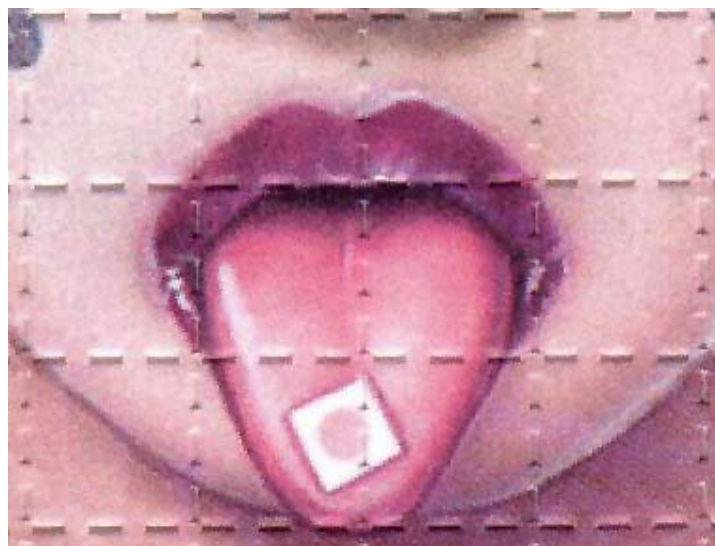
### *Ilustraciones y diseños.*

Los papeles secantes son producidos en una extensa variedad con un solo color o impresión multicolor. Las ilustraciones en el papel secante usualmente se imprimen usando tinta no soluble en soluciones alcohólicas o en agua. Si se usara tinta soluble en agua o alcohol, la aplicación de la solución de LSD provocaría que la tinta se corriera y así se arruinaría el diseño.

Ocasionalmente las impresiones son aplicadas con un sello manual, así, cuando se usa este método de impresión, generalmente se imprimen posteriormente a la aplicación de LSD al papel secante. Puesto que la tinta de los sellos de goma es casi siempre soluble en agua o en alcohol.<sup>30</sup> Los diseños pueden ser de un dibujo que cubre toda la hoja de papel secante o puede tratarse del mismo dibujo impreso en cada pequeño cuadro de la hoja, el diseño puede repetirse cuadro a cuadro o puede imprimirse una secuencia uniforme de diseños.<sup>28</sup>

Cuando el papel secante fue vendido por primera vez en 1972 no fue un producto popular en el mercado ya que aparecieron en la época de apogeo de los micropuntos. Muchos de los diferentes tipos de pastillas que eran vendidas en las calles eran hechas en prensas de pastillas por fabricas clandestinas o por legítimas empresas farmacéuticas que ilegalmente manufacturaban el producto.

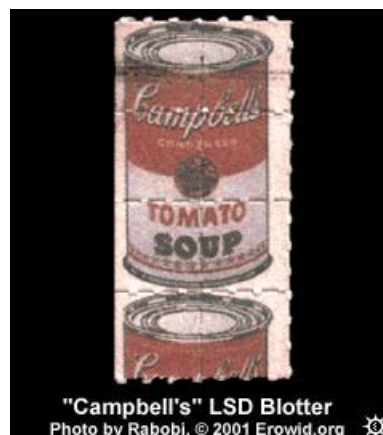
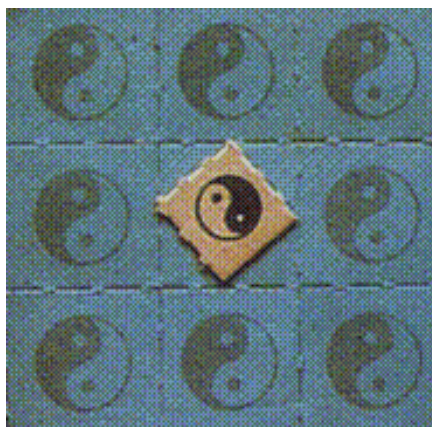
A finales de los setenta resultaba muy inseguro para los fabricantes de LSD poseer una prensa para fabricar sus propias pastillas o mandarlas manufacturar así que para 1979 varios grupos de fabricantes de LSD reintrodujeron el papel secante como presentación de sus productos y al cabo de tres años esta forma de la droga domino el mercado. Originalmente las "Planillas" de LSD no se vendían perforadas (suajadas) para cortar dosis individuales pero años mas tarde empezaron a circular "planillas" cuajadas en cuadros de 0.5 x 0.5 cm. (UD) volviéndose muy populares entre los productores de "acido"



La perforación del papel se hizo para desprender unidades individuales de manera uniforme y sea mucho más fácil, por lo que la mayoría de fabricantes de LSD pronto siguieron esta tendencia. La clase de papel usada varía muy considerablemente y la total extracción de LSD para análisis podría presentar problemas analíticos. El peso de una sola unidad de dosis promedio de papel secante con LSD era aproximadamente de 8 mg. Casualmente este fue el mismo peso del tamaño más popular de micropuntos. Era fácil aplicar de 25 a 100µg de LSD a una pieza de papel pesando 8mg y estar seguro de que el consumidor podría recibir más del producto.<sup>31</sup>

En papel secante o como un polvo, la LSD se degrada por tres rutas: 1) luz UV, 2) calor, y 3) radicales libres, especialmente ozono. La LSD fabricada clandestinamente puede ser una mezcla de LSD, iso-LSD y varios precursores. La LSD en solución o en papel secante podría sufrir igual degradación. En una cascada de eventos, el polvo o solución proveída por un fabricante de LSD en papel secante se empieza a descomponer inmediatamente después de salir al mercado en cierto grado desconocido. Las condiciones de almacenamiento previas a la aplicación sobre el papel secante contribuyen también a la degradación de la droga. La exposición de la LSD a la luz UV y radicales libres después de que la LSD se ha aplicado al papel lo aleja de la descomposición en cierto grado.<sup>11</sup>

Además de la notable descomposición, las dos mayores complicaciones para los químicos de laboratorios clandestinos en la preparación de dosis de conocida y uniforme concentración son la distribución desigual de la LSD cuando se aplica la solución sobre el papel y la subsecuente migración de la LSD por acción de la capilaridad mientras el papel se seca. Algunas muestras más viejas de LSD en papel secante (originalmente blanco) han cambiado totalmente a un color marrón por lo que dan señales visuales de degradación. Esta manifestación ilustra, por medio de la distribución del color marrón, el modo en que el papel fue soportado durante el proceso de secado, si una sección del papel no fue expuesta directamente al aire, entonces la evaporación en este punto está restringida y la acción de capilaridad lleva a la LSD al área más cercana donde el disolvente se está evaporando y de esta manera aumenta la concentración local de LSD. Eventualmente, el papel muestra un color marrón más oscuro donde la concentración de LSD es más alta. Típicamente el papel secante con LSD muestra un rango de concentración de 20-80 µg de LSD por cada unidad de dosis como se puede observar en las siguientes figuras.<sup>24</sup>





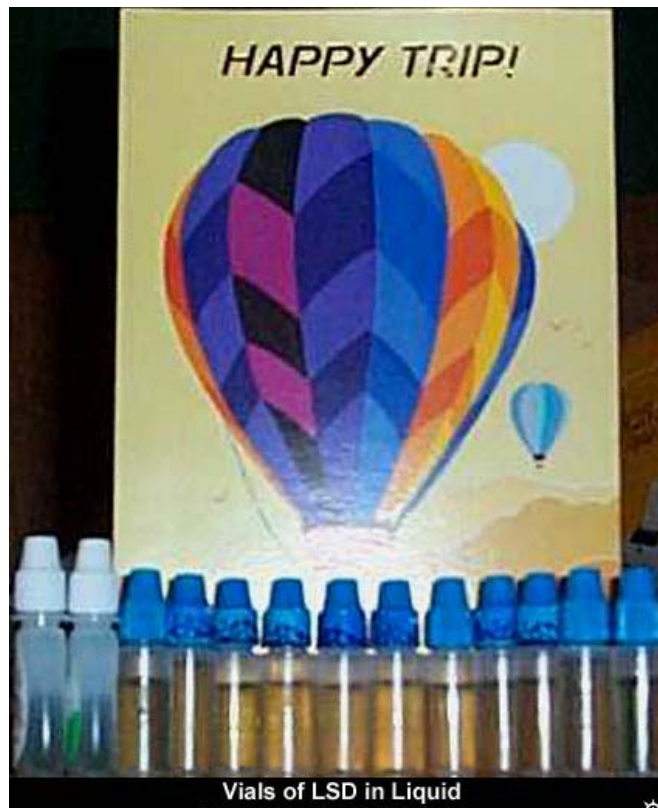
## **Líquido**

Las soluciones de LSD han sido encontradas en un gran número de productos comercialmente vendidos en envases, ya sea mezclado con el producto original o reemplazando dicho producto en el envase original. Pequeños envases coloridos han sido usados para contener líquidos de color naranja, amarillo, verde, naranja o azul, que contienen LSD. En un caso, la medición de este tipo de solución mostró una concentración de 720µg/mL. Varios casos de soluciones de LSD (1000µg/mL) reempaquetadas en envases de goteros marca “Murine” han sido encontradas también. En 1971, mezclas de LSD y el perfume comercial “Shantung”, fueron analizadas por autoridades Australianas y se encontró que tenían concentraciones dentro de un rango de 1,490 µg/mL a 21,120 µg/mL.

Uno de los principales objetivos de vender o distribuir LSD en soluciones acuosas o alcohólicas es facilitar el empaquetar el papel de LSD. Algunos pequeños contenedores suponen tener suficiente LSD hasta para empaquetar desde 100 a 1000 UD. Los traficantes intentan fabricar su propio papel secante y experimentar para determinar cuanto disolvente se requiere para mojar una pieza de papel igual al número de dosis deseadas. La solución de LSD de una pequeña botella es después diluida a su volumen “experimental” y aplicada al papel. Usando este proceso el LSD es distribuido de una forma más o menos uniforme sobre toda la hoja de papel. Después de que el disolvente se ha evaporado las partículas de LSD se adhieren a las fibras del papel haciendo una forma durable para la venta o distribución.

La base LSD y los tartratos del mismo han sido encontrados en forma de polvos casi puros (~99%) con colores variables típicos desde el blanco opaco hasta el amarillo o café. En algunos casos, los frascos de vidrio con capacidades de 1.5 y 10g son usados para almacenar la droga. también se ha encontrado LSD cortado con una gran variedad de polvos. En un polvo vendido en España como “mezcalina de chocolate” se encontró que era una mezcla de LSD, cocoa y lactosa. Un polvo de color rosado encontrado bajo el nombre de “Campos de Fresas” (Strawberry Fields) era una mezcla de la LSD y un producto sabor fresa destinado a ser mezclado con agua para producir una bebida endulzada.<sup>27</sup>





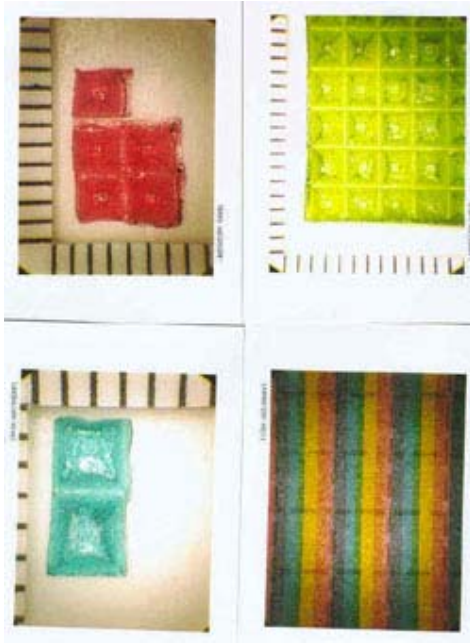
### ***Matrices de Gelatina***

Una de las formas más inusuales de distribución de la droga es la LSD en matrices de gelatina compuestas por una mezcla de LSD, gelatina y colorante para comida. Las primeras muestras encontradas en esta forma aparecieron en Inglaterra a mediados de 1970. Aproximadamente 10,000 UD fueron detenidas en forma de pequeños cuadros.

Estos cuadros varían en tamaños de 3 mm x 3 mm hasta 6 mm x 6 mm con un grosor promedio de 0.38 mm, con un peso promedio de 1.065 mg. Las concentraciones de LSD en esta forma varía entre los 120-140 µg.

Este tipo de dosis de LSD adquieren nombres como "luces claras" (clear lights), "ventanas de vidrio" (window glass), y más frecuentemente "ventanas de cristal" (window panes). Se sabe que esta clase de presentación del "ácido" alcanza sus efectos en tiempos más cortos debido a que gracias a la naturaleza de la matriz (gelatina) la LSD puede extraerse más fácilmente de ella y así llegar más fácilmente al tracto digestivo para su posterior absorción, alcanzando así sus primeros efectos a los 30 minutos de la ingestión.<sup>27</sup>

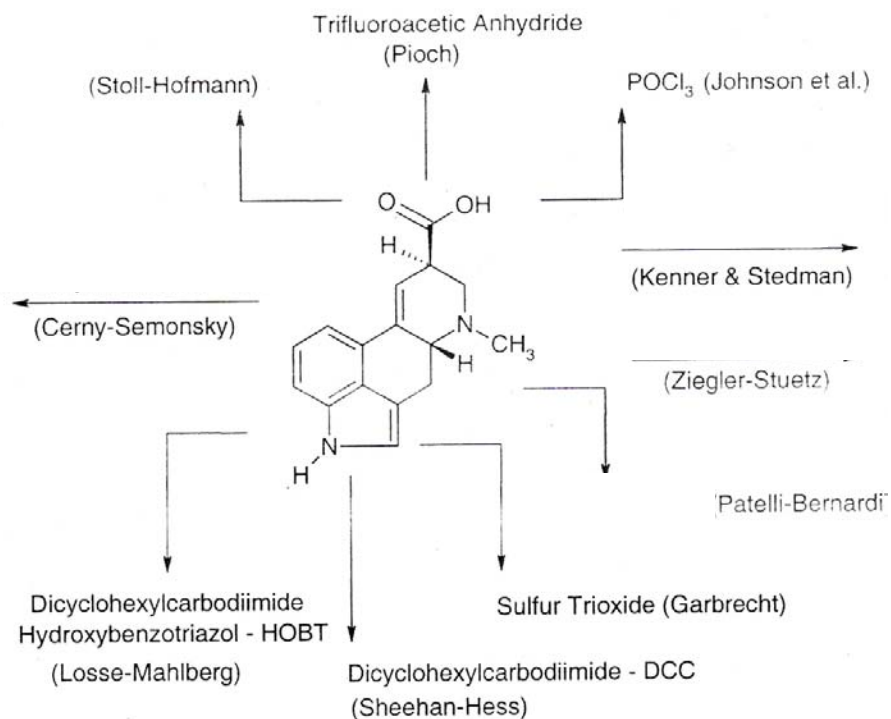




## Síntesis ilegal de la LSD

La síntesis ilegal de la LSD y amidas relacionadas del ácido lisérgico requieren de la condensación de una amina orgánica junto con el ácido carboxílico del ácido lisérgico. Numerosas rutas pueden ser empleadas en la formación de este enlace amídico y algunas técnicas tuvieron que evolucionar con avances en la química de los péptidos. Muchas de las investigaciones para el descubrimiento de nuevas lisérgidas fueron impulsadas por la industria farmacéutica en la búsqueda de nuevos principios activos. Con el propósito de crear una amida donde el grupo hidroxilo del ácido funcional debió ser removido. Debido a que este grupo hidroxilo es un mal grupo saliente es también entonces derivatizado o convertido a otro grupo funcional que lo convierte en un buen grupo saliente. Además de dicha dificultad tenemos además el hecho de que el ácido lisérgico es sensible a la luz y el oxígeno y es además altamente sensible a muchos otros reactivos.

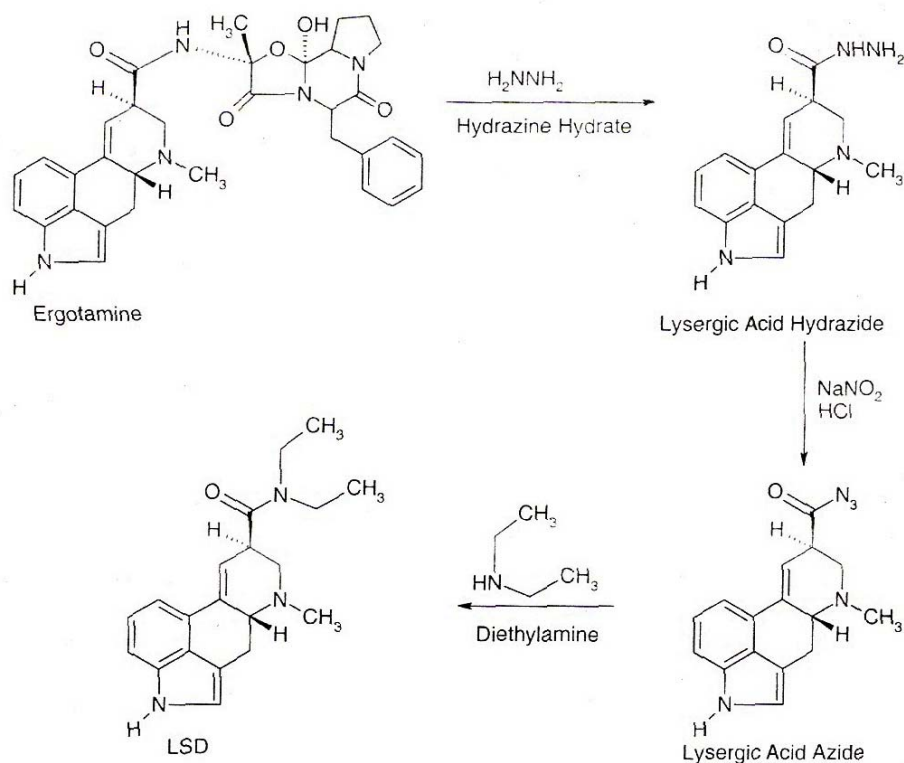
Las rutas de síntesis más comunes pueden ser clasificadas basándose en el tipo de compuesto intermediario sobre el que la alquilamida actúa como un nucleófilo formando el enlace amídico deseado: la azida, mezclada con anhídridos, ácido clorhídrico e intermediarios imidazólicos.



### Método de Azida.

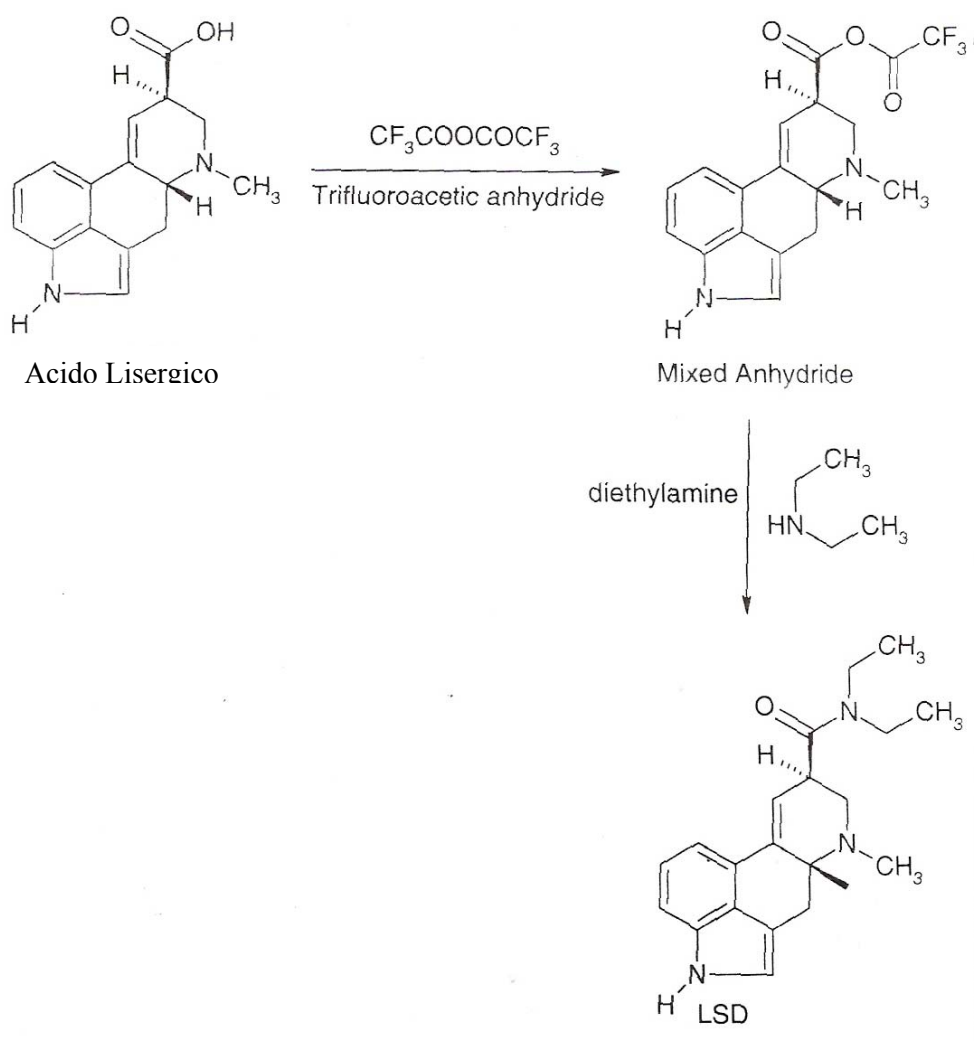
Stoll y Hofmann publicaron y patentaron extensamente su trabajo en los Laboratorios de Investigación Sandoz en Basilea Suiza, en cuanto a los derivados de la amida del ácido lisérgico.<sup>23</sup>

Primero describieron la condensación de aminas orgánicas con la azida del ácido lisérgico a bajas temperaturas. Ellos encontraron que numerosos tipos de aminas reaccionaban bien siempre que un hidrógeno labil estuviera presente en la amina. Se encontró que la azida del ácido lisérgico era muy estable y podría recristalizarse en un compuesto ópticamente puro. La azida resultante del tratamiento de la hidrazida del ácido lisérgico derivada de la ruptura de la ergotamina usando hidracina anhidra resultaba en un 70% de rendimiento con nitrato de sodio bajo condiciones ácidas. El tratamiento de ergotamina con hidrazida producía predominantemente la forma iso. Ellos también describieron la reacción de epimerización entre la forma no activa iso hacia la forma activa sometiendo las formas iso a un ambiente básico usando hidróxido de sodio o potasio. En 1943 Stoll y Hofmann describieron la síntesis de derivados dialquilaminicos del ácido lisérgico incluyendo la dietilamina, dimetilamida, dibutilamida, diamilamida, metiletilamida, butiletilamida etc. En 1944 Stoll y Hofmann solicitaron una patente norteamericana en la síntesis de la LSD que fue concedida a Sandoz Ltd en 1948. Ellos continuaron con la síntesis y caracterización de más de 46 derivados amidicos. Esta reacción produjo una mezcla de la forma activa (alrededor del 80%) y la forma iso con un rendimiento del 69% de la hidrazida del ácido lisérgico.



### Mezclando anhídridos.

Un anhídrido es formado cuando dos ácidos carboxílicos se condensan perdiendo una molécula de agua. El anhídrido resultante es reactivo y muchos tipos de este son usados en síntesis química. A principios de los 50's había gran interés por el descubrimiento de nuevas rutas sintéticas para péptidos. Boissannas y Bourne y col., describieron el uso de anhídridos en la formación de enlaces amídicos. Una mezcla de anhídridos ocurre cuando un segundo grupo de ácido carboxílico es diferente del primero, y el más electronegativo en la naturaleza resulta ser el mejor grupo saliente durante el ataque nucleofílico siendo esto muy útil durante la síntesis de péptidos. Pioche (1956) describió esta reacción en el ácido lisérgico a temperaturas menores a 0° C usando anhídrido trifluoroacético. Esto hizo que se encontrara que el derivado trifluoroacético del ácido lisérgico es inestable en este rango de temperatura, como tal, la conversión de la amida con la apropiada alquilamida ocurriera *in situ* en cuanto la mezcla de anhídridos se hubiera formado en solución. El rendimiento total fue reportado como 58% con producción de cantidades significativas de la forma *iso*

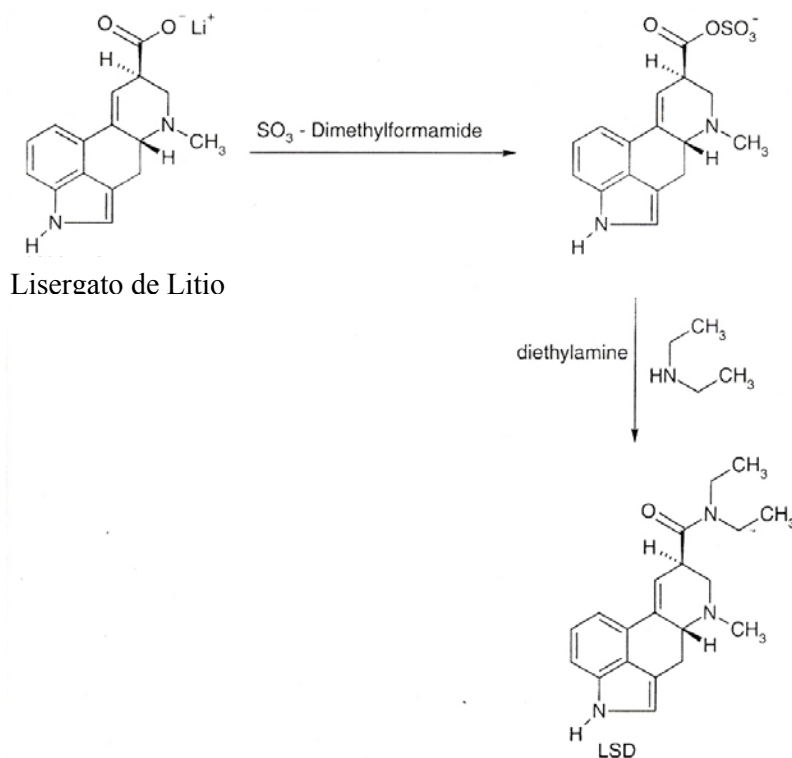


### Complejo Tritóxido de azufre-Dimetilformamida

En la continua búsqueda de conjugación de péptidos Kenner y Stedman (1952) describieron la ruta del anhídrido del ácido sulfúrico: tritóxido de azufre en dimetilformamida. LSD fue sintetizada exitosamente por Garbrecht por esta ruta. En esta reacción se descubrió que la estereoquímica de los reactivos es crítica para el éxito de la reacción.

Garbrecht (1959) describió las ventajas del complejo  $\text{SO}_3\text{-DMF}$  sobre la mezcla de anhídridos descrita por Stoll y Hofmann. En esta reacción, el método de desunión de la hidrazida de la ergotamina causa racemización en el octavo carbono requiriendo aislamiento y recristalización. Una dificultad con la reacción de mezcla de anhídridos es la naturaleza ácida de los reactivos la cual produce la descomposición del ácido lisérgico, por lo tanto el rendimiento se reduce. Además, la mezcla de anhídridos resulta ser un agente acetilador no específico formando subproductos no deseados.

La reacción de tritóxido de azufre comienza con la preparación del complejo  $\text{SO}_3\text{-DMF}$  colocando dietilformamida recién destilada en un matras adicionando cuidadosamente  $\text{SO}_3$  gota a gota durante un periodo de 4 a 5 horas con agitación constante mientras se mantiene a entre  $0\text{-}5^\circ\text{C}$ . Se descubrió que el complejo resultante es estable por 2 a 3 meses si se mantiene frío. El monohidrato del ácido lisérgico fue tratado con hidróxido de litio monohidratado en metanol produciendo cristales de lisergato de litio. Cuando el lisergato de litio reacciona con  $\text{SO}_3\text{-DMF}$  a temperaturas cercanas a los  $0^\circ\text{C}$  produce la mezcla de anhídridos con el tritóxido de azufre los cuales entonces se hacen reaccionar con la alquilamina para producir la amida.<sup>14</sup>



## Identificación de la LSD en el Laboratorio.

### Determinación por CG

La LSD no es un compuesto fácil de determinar por cromatografía debido a su baja volatilidad y su tendencia a adsorbente irreversiblemente en las columnas

Lerner y col. reportaron la identificación positiva de la LSD por cromatografía de gases usando columnas SE-30 a 265°C con un detector FID, derivatizando con dimetilformamida-BSA (1:3) calentando a 55°C por media hora. Esta técnica mostró ventajas sobre otras ya utilizadas anteriormente utilizando como derivatizante MSTFA, ya que proveía picos mas claros y mayor reproducibilidad de los resultados obtenidos, mostrando como única desventaja la incapacidad de diferenciar la LSD de su isomero iso pues ambos presentaban el mismo tiempo de retención (alrededor de 3 min.)

Como ya se menciona, la LSD puede ser encontrada en una gran variedad de presentaciones en el mercado negro, dentro de las cuales se encuentran principalmente tabletas y papel. Un simple procedimiento de extracción (liquido-liquido) es necesaria antes de proceder con la identificación de la sustancia, dicha extracción se recomienda sea realizada con una mezcla de cloroformo-metanol (9:1) o puede ser hecha solo con metanol aunque este método muestra menos efectividad.

### Determinación por CG-EM

Si la determinación de LSD se llevara a cabo con ayuda de un sistema CG-EM es recomendable llevar a cabo la extracción a pH ligeramente básico utilizando para ello una solución de bicarbonato de sodio y extrayendo con cloruro de metileno o cloroformo. En este caso la derivatización se recomienda hacerse con BSTFA para formar un complejo sililado mas estable, sin embargo, se sabe que el proceso de sililación es incompleto por lo que al realizar la determinación analítica de la sustancia típicamente se encontrara una mezcla de los iones del compuesto sililado y no sililado dentro de los que encontraremos los siguientes: 395, 293, 279, 268, 253, y 73 para su forma sililada mientras que el ion predominante para la forma no sililada es el 323.

### Determinación en fluidos biológicos.

La determinación de LSD en fluidos biológicos resulta un poco difícil debido principalmente a la pequeña dosis que usualmente es administrada para alcanzar los efectos farmacológicos deseados además de la corta vida media de la sustancia en sangre (1.7-3 hrs.)

El procedimiento usual para la determinación de la sustancia en orina requiere de una extracción básica de la misma con cloroformo-cloruro de metileno (8:2), para después someter al extracto a derivatización con BSTFA utilizando una forma deuterada de LSD como estándar interno.<sup>15</sup>

## *DISCUSION*

Como ya se sabe, el consumo de drogas de abuso es un problema de salud pública que no solo ataca a nuestro país, sino que puede ser observado a nivel mundial y que día a día se agrava a pasos agigantados debido a la enorme cantidad de personas que adoptan una conducta toxicómana aunado al gran número de sustancias de las que se puede hacer abuso pues al pasar de los años diferentes tipos de drogas van tomando auge entre la población mundial debido a la demanda de “los consumidores” para experimentar sensaciones o experiencias nuevas. Así pues, mientras que algunas sustancias pasan de moda o pierden fuerza, otras se mantienen al pasar de los años como es el caso de la LSD que a partir de la década de los 70's a sido consumida en contextos recreativos y a pesar de que por mucho tiempo esta perdió popularidad debido a la aparición de sustancias como la cocaína o la heroína, muy populares en su momento, ahora vuelve a tomar auge dentro de la población juvenil sumándose así a los determinantes que agravan el problema.

La LSD es una sustancia semisintética o de la síntesis química completa, es considerada como el prototipo de droga alucinógena debido a que induce las sensaciones más características de los alucinógenos con dosis increíblemente pequeñas pues tiene actividad farmacológica en dosis de entre 10 y 20  $\mu\text{g}$ . La forma de presentación habitual en el mercado negro es en papel secante impregnado con la sustancia, también se pueden encontrar, soluciones alcohólicas para tomarlo en gotas, además de otras formas de presentación menos comunes son capsulas de gelatina dura y micropastillas, también llamadas micropuntos.

La LSD-25 como ya se dijo es un derivado del ácido lisérgico, la (+)-NN-dietil-D lisergamida. La LSD interactúa con varios subtipos de receptor de serotonina (5-HT) en el encéfalo además el LSD muestra actividad agonista en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1C</sub> lo que posiblemente le confiera la capacidad de generar alucinaciones ya que otros fármacos, con buenos efectos antagonistas en los receptores 5-HT<sub>2</sub> centrales, no son alucinógenos.

A dosis de entre 25 a 100  $\mu\text{g}$  que es como se suele consumir en contextos recreativos, la LSD tiene un notorio efecto como estimulante sensorial; los colores y los matices se perciben con matices novedosos y con mayor sensibilidad, además a esas dosis puede producir alteraciones perceptivas, modificar el proceso del pensamiento y percibir las emociones con mayor intensidad, por otra parte a dichas concentraciones se puede alcanzar a percibir alucinaciones vividas de tipo no solo visual, sino auditivas, olfativas etc. La LSD produce signos de hiperactividad del sistema nervioso simpático y estimulación central, que se manifiesta por midriasis, aumento de la frecuencia cardíaca, incremento leve de la presión arterial, temblor y estado de alerta.

La LSD es una de las drogas más seguras desde el punto de vista médico, que se conocen. Al ser activa a dosis de millonésimas de gramo, sus efectos tóxicos sobre el organismo son prácticamente despreciables. Sin embargo, pese a que la LSD resulta muy segura para el organismo, sus riesgos se sitúan en el plano psicológico. En este sentido, se le ha descrito como un “amplificador no específico” de los procesos mentales. Es decir, altera las percepciones, los pensamientos, el estado de ánimo y el sentimiento de identidad pudiéndose acompañar de sensaciones de pérdida de control.

De este modo, la experiencia con la LSD y con otras sustancias psicodélicas esta muy determinada tanto por las expectativas y el estado de ánimo de la persona antes de consumirla, como por el contexto o ambiente en el que se desarrolla la experiencia. Así, lo que algunos viven como un “viaje” al interior de la mente en el que se recorren territorios psicológicos extensos y paisajes interiores de belleza indescriptible, pudiéndose alcanzar una disolución completa de los limites personales, otros la experimentan como una experiencia terrible invadidos por sensaciones de miedo puro o situaciones de angustia descontrolada y confusión total sobre si mismo y el medio que le rodea.

La LSD no crea dependencia, aunque si induce una rápida tolerancia; de modo que con su consumo continuo es necesario incrementar cada vez mas la dosis la dosis para conseguir el mismo efecto; así mismo, tras consumirlo durante 4 o 5 días seguidos deja de hacer efecto por mucha LSD que se consuma, de ahí que sea una sustancia que rara vez crea habito.

Los métodos de detección mas recomendados para la identificación de la LSD tanto en muestras ilícitas como en matrices biológicas son principalmente los sistemas de cromatografía y métodos acoplados como CG-EM ya que estos muestran gran utilidad para su rastreo pues cuentan con capacidad de detectar cantidades minúsculas de casi cualquier sustancia como las que generalmente se encuentran en el mercado negro de la LSD.



## CONCLUSIONES

El presente trabajo tubo como objetivo hacer una revisión detallada sobre una de las drogas de abuso que día con día va tomando mayor auge en nuestro país, la LSD o mejor conocida como el “acido”, los “tripis”, los “tickets” etc. como es llamada mayormente entre aquellos que frecuentan las fiestas “rave” y múltiples establecimientos de ocio nocturno y que además, ilustra perfectamente la creciente tendencia hacia el consumo de las drogas de síntesis que junto al consumo de las mas conocidas (cocaína, barbitúricos etc.) genera un severo problema de salud publica con necesidad de atención pronta, objetiva y eficaz.

De acuerdo con los objetivos planteados así como con los datos obtenidos durante la investigación, podemos decir.

- La LSD no es una droga de uso reciente, pues de acuerdo a los antecedentes históricos esta es consumida con fines recreativos desde mediados de la década de los 60's sin embargo, el consumo disminuyo debido a la aparición de las que en su momento fueron drogas novedosas como la cocaína, la heroína etc. Cabe mencionar que la LSD es considerada por ciertos sectores de la sociedad contemporánea como el equivalente a los enteogenos utilizados por las civilizaciones antiguas como medio para la expansión de la conciencia y utilizándolo como un salvoconducto para entrar en contacto con el mundo espiritual reconciliándolos con la concepción de “Dios” en respuesta tal vez al creciente sentimiento de insatisfacción que cada vez se manifiesta mas en la sociedad moderna.
- La LSD posee una relativa seguridad farmacológica en cuanto al riesgo de sufrir una sobredosis debido a que la dosis necesaria para que esta alcance los efectos deseados por el usuario esta dentro del orden de los  $\mu\text{g}$ , sin embargo los riesgos a la salud por el consumo de la droga están mayormente relacionados al peligro de sufrir un accidente debido a una reacción paranoide pudiendo llegar incluso al suicidio.
- Las múltiples formas en las que se presenta la droga dificultan su detección y rastreo pues lo mismo podremos encontrar en el mercado negro LSD impregnado en cualquier tipo de papel, (papel secante, timbres postales, fotografías, etc.) soluciones alcohólicas (goteros, perfumes, bebidas alcohólicas, soluciones oftálmicas etc.) pastillas, micro pastillas (micropuntos), matrices de gelatina, dulces, polvos etc. Lo anterior, causa como consecuencia su fácil transportación y trafico a través de las fronteras facilitando así la llegada de la droga a nuestro país (procedente principalmente de Europa, mayormente de países como Holanda y España) en cantidades inimaginables ya que por ejemplo, un solo gotero de LSD puede llegar a contener hasta 10,000 dosis efectivas dependiendo de la concentración de la solución.

- La determinación de LSD en fluidos biológicos requiere de gran habilidad y destreza además de un buen dominio de las técnicas analíticas bajo las que se desea determinar (por G-C, GC-MSD o HPLC preferentemente) debido a que la dosis a la que usualmente se administra para fines recreativos es en extremo pequeña además de que la vida media de la sustancia en sangre presenta un tiempo máximo de 3 hrs. por lo que después de pasado este tiempo ya no se podrá encontrar la sustancia como tal. Además, la determinación de la LSD tanto en muestras biológicas como en muestras decomisadas dependerá no solo de la técnica que se elija para su identificación, sino también dependerá de el tipo de tratamiento previo de la muestra (extracción) además de las condiciones específicas bajo las que se deba trabajar en cada equipo, (G-C, GC-MSD o HPLC) especificadas por el fabricante.

Así podemos decir que la LSD junto con otras drogas de síntesis están por convertirse en un grave problema público en nuestra nación lo que podría evitarse haciendo de conocimiento público todos los factores que conlleva el consumo de alucinógenos como su farmacología y toxicidad por lo que es recomendable hacer énfasis en su estudio tanto para fortalecer la legislación al respecto así como para promover la investigación en el uso de esta sustancia y similares considerándolas como posibles herramientas en psicoterapia por ejemplo.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Modell W., Lansing A. Drogas. , Time -Life III Springfield **1976**
2. Bouso Saiz, J.C.; Que son las drogas de Síntesis. Fernández editores. Madrid. **2000**
3. CONFER, R. Las adicciones: dimensión, impacto y perspectivas. 2ª edición. El Manual Moderno. México D.F. **2001**
4. Brau, J. L. Historia de las drogas, Bruguera, Madrid, **1973**
5. Collin Matthew. La historia de la cultura del éxtasis y el acid house. Alba, Pamplona **2002**
6. Hoffman Albert. La historia del LSD. Gedsia. Barcelona. **1991**
7. J.A. Gisbert Calabuig. "Medicina Legal y Toxicología" 5ta ed. MASSON, S. A. Barcelona **1998**.
8. Katzung. B.G. Farmacología básica y clínica. 8va ed. El Manual Moderno. México. **2002**
9. Velazco A. San Roman L., etal. Farmacología Fundamental. Mc. Graw Hill. Madrid **2003**
10. Velasco M. Alfonso. Etal Farmacología. 16va ed. Mc. Graw Hill. Inglaterra. **1993**
11. Montoya. C.M. Toxicología Clínica. 3ª ed. Méndez Editores. México D.F. **2002**
12. Goodman, A. etal. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8va. edición, Panamericana, Buenos Aires, **1991**
13. Frederick P. S. Handbook of Forensic Drug Analysis Elsevier Academics Press Limberham. **2005**
14. Laing. R.; Siegel. J.A. Hallucinogens a forensic drug handbook. Academic Press. Gran Bretaña. **2003**
15. Ferry A. Gough. The Analysis of drugs of Abuse. 1ra ed. Jhon Wiley & Sons. Londres. **1991**
16. Hollister, L.E. Chemical psychoses: LSD and related drugs. 2da ed. Thomas Books. USA. **1972**
17. Fontana, A.F. & Schvelzon, A. Psicoterapia con alucinógenos. Lozada. Buenos Aires. **1965**
18. Hoffer, A. Osmond, H. The Hallucinogens. Academic Press. Chicago. **1980**

19. Brailowsky, S. Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología, FCE-CONACYT, México D.F., **1995**
20. Sanjuán, M.A.; Lopez, P.I. Todo sobre las drogas legales e ilegales. Dykinson. Madrid, **1992**
21. Krupp, Marcus *et all*: Diagnóstico clínico y tratamiento, Manual Moderno, México D.F., **1988**
22. Sherwood, J.N. Psychedelic experience: New concept in Psychoterapy. J. Neuropsychoterapy Londres. **1965**
23. Ott, J.; Hofmann, A. Pharmacotheon: drogas enteogenicas, sus fuentes vegetales y su historia. 2ª ed. La liebre de marzo. Barcelona, 2000
24. Litter, M. Farmacología experimental y clínica. 7ª ed. "El Ateneo". Buenos Aires **1986**
25. Bowman, W.C.; Rand, M.J. Farmacología. 2ª. ed. Nueva Editorial Interamericana. México D.F., **1984**
26. Schultes, R.E. Plantas Alucinógenas. La prensa medica mexicana, México D.F. **1982**
27. Clark, W.G.; Brater, D.C.; Jonson, A.R. Farmacología clínica. 12ª ed. Medica Panamericana. México D.F..**1991**
28. Ritter, J.M. Farmacología 4ª ed. Harcourt. Madrid, **2002**
29. Strassman, R. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literatura. The Journals of nervous and mental diseases, Londres **1984**
30. Aghajanian, G.K. LSD and phenethylamine hallucinogens: common sites of neuronal action. In: Pletscher A, Ledewing D, editors. 50 years of LSD. Courrent status and perspectivas of hallucinogens. New Cork, London: Parteon, **1994**
31. Payne, W.A. ; Hahn, D.B.; Pingar, R.R. Drugs: Issues for day. Mosby Year Book. New York, **1991**