



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

Eva Rodriguez Vázquez, Carmen Capella Meseguer, Óscar Martín Santiago

Eva_rodriguez08@hotmail.com

Lysergic acid diethylamide; psychedelics; illicit drugs; depression

RESUMEN

El LSD o dietilamida del ácido lisérgico fue sintetizada en 1938 por Albert Hoffman mientras estudiaba los derivados del ácido lisérgico. En 1943, cuando por error ingirió una pequeña cantidad del LSD-25, descubrió así los efectos psicotrópicos de dicho compuesto, entre los que destacan alteraciones en la percepción y el estado anímico.

En las décadas de 1950 y 1960 se hicieron numerosos estudios con LSD y otras drogas psicoestimulantes analizando sus beneficios como tratamiento, siendo abandonados abruptamente en 1966 tras declararse ilegal el LSD. En 2007 comienzan de nuevo los estudios sobre los efectos terapéuticos del LSD.

El LSD es agonista parcial de 5HT2A, habiéndose demostrado su interacción con varios receptores 5HT (1A,2B, 2C), así como con D2, D1 y D4. Estudios recientes demuestran el efecto del LSD en la imnomodulación con aumento de citoquinas antiinflamatorias y disminución de citoquinas proinflamatorias. También se le atribuyen efectos potenciadores glutamatérgicos y sobre el GABA, pudiendo actuar sobre la neurodegeneración producida por varios trastornos psiquiátricos. Actualmente se está estudiando el efecto del LSD en depresión mayor, trastornos de ansiedad y trastorno de estrés post-traumático. Se ha visto que el efecto que produce el LSD a nivel serotoninérgico es similar a los ISRS. Estos datos preliminares observados, así como los efectos secundarios agudos y a largo plazo del LSD, necesitan ser corroborados en estudios más amplios. La evidencia disponible hasta la fecha apunta hacia la seguridad, tolerabilidad y eficacia del LSD y otros compuestos psicodélicos como posibles terapias novedosas en psiquiatría.

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

ÓRIGENES DEL LSD

GENERALIDADES

La dietilamida del ácido lisérgico, también conocida como LSD o ácido es una sustancia semisintética que se obtiene a partir del hongo cornezuelo del centeno. Pertenece a la familia de las triptaminas y posee cualidades psicotrópicas.

HISTORIA

El LSD fue sintetizado por primera vez en 1938 por Albert Hofmann en Basilea (Suiza), mientras estudiaba los alcaloides del grupo ergolina presentes en el cornezuelo del centeno. La sustancia número 25 que sintetizó fue la dietilamida del ácido lisérgico, nombrándola LSD-25. La primera hipótesis sobre el LSD-25 se basaba en que podía tener efectos sobre el sistema cardiocirculatorio y respiratorio, debido su parecido con la nicetamida. Sin embargo, los primeros estudios fueron infructíferos, por lo que se abandonaron.

No es hasta 1943, cuando Hofmann sintetiza de nuevo el LSD-25, cuando se descubren los efectos psicoactivos de dicha sustancia. Siendo el propio Hofmann quien por error absorbe vía cutánea parte del LSD. Días más tarde ingiere dosis altas de LSD (250 µg), confirmando sus efectos psicotrópicos.

El doctor Aurelio Cerletti realizó los primeros experimentos con animales y LSD, observando en ellos alteraciones conductuales, así como alucinaciones. Tras ello, el doctor Wenner Stoll, inicia los primeros estudios en personas administrando dosis bajas (entre 25 y 130 µg) de LSD a pacientes sanos y con esquizofrenia; notando efectos similares a la mescalina. En 1948 se inicia la comercialización de la sustancia por laboratorios Sandoz con el nombre de Delysid. Entre las indicaciones del fármaco figuraban la terapia psicoanalítica y estudios experimentales en psicosis, sugiriendo que los terapeutas tomaran también el fármaco para entender mejor el estado del paciente. Se recomendaba como dosis inicial 25 microgramos e ir subiendo dosis hasta alcanzar dosis óptima.



CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

En las décadas de 1950 y 1960 se realizaron numerosos estudios sobre los posibles efectos terapéuticos del LSD, entre ellos la rehabilitación en alcohólicos o como analgésico. A su vez, se realizaron diversos estudios como potencial modelo de psicosis, siendo considerado su efecto similar al que se produce en la esquizofrenia.

En 1953 la CIA comienza el estudio MK-Ultra, estudiando los efectos del LSD en la sumisión mental terminando el estudio en 1973.

En 1962 en EE. UU. se prohíbe su uso clínico, permitiéndose únicamente su uso experimental.

En 1966 tras su ilegalización en California, se deja de comercializar el Delysid y se abandonan los estudios sobre el LSD.

A pesar de la ilegalización, continuó el consumo creciente de LSD, convirtiéndose en uno de los estandartes del movimiento hippie y la psicodelia. El consumo masivo del LSD fue sustituido posteriormente por los opiáceos, no siendo tan popular en la actualidad.

En 2007 se retoman los estudios sobre los efectos terapéuticos del LSD que continúan en la actualidad.

EFFECTOS SOBRE EL SNC Y PERFIL DE CONSUMO Y ABUSO

El LSD es conocido por su capacidad de inducir experiencias psicodélicas, describiéndose como un "amplificador del inconsciente" con efectos que incluyen aceleración y amplitud del pensamiento, sensación de empatía y acercamiento social; que modifican la interpretación y el entendimiento de las relaciones interpersonales y los objetos. A dosis moderadas/altas induce alteraciones en la percepción visual y sonora, sinestesias y estado de ensoñación.

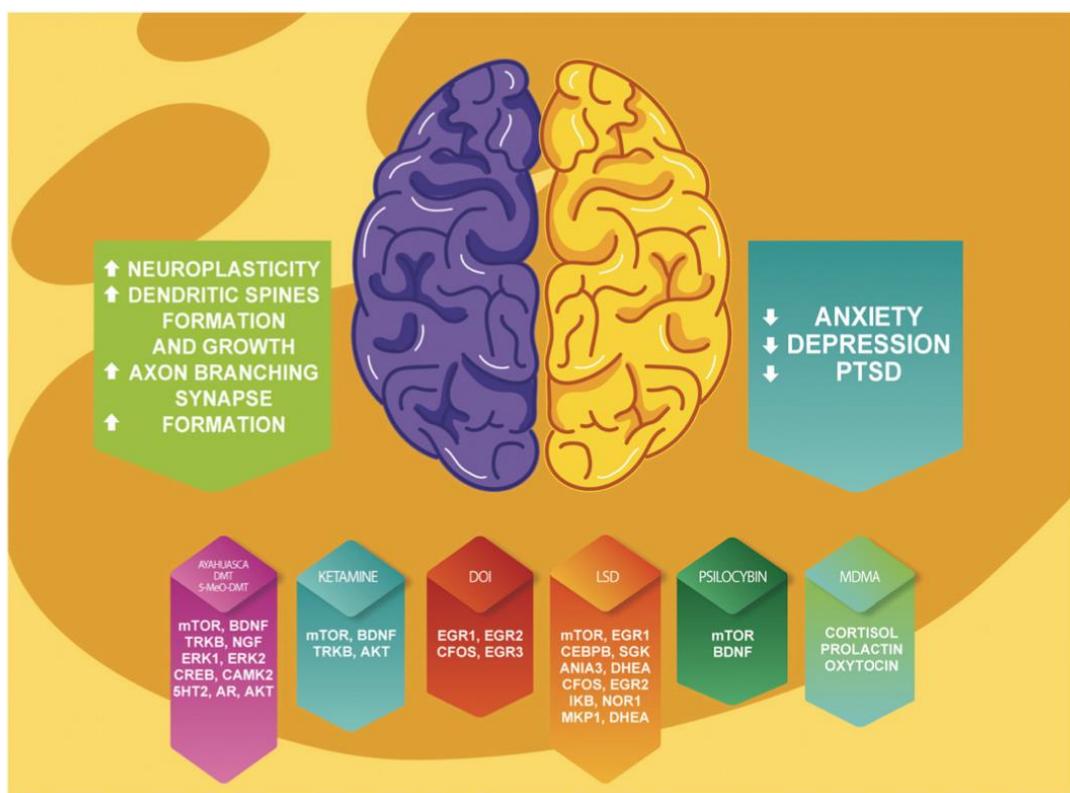
El mecanismo de acción del LSD es todavía incierto, pero se piensa que los efectos alucinógenos están mediados por diversos mecanismos como el agonismo parcial al receptor 5HT2A, junto con los receptores 5HT1A, 5HT2C y 5HT2B y el receptor dopaminérgico D2. Esto causa la liberación de glutamato en el córtex frontal, así como el aumento de la conectividad funcional y de la excitabilidad del tálamo y de ciertas estructuras corticales.

Entre los psicodélicos clásicos, el LSD es el más potente y el que mayor afinidad tiene por el receptor 5HT2A (el cual se asocia con los efectos psicoactivos de los psicodélicos clásicos). De estos, únicamente el LSD tiene afinidad con el receptor alfa1-adrenérgico y con los receptores dopaminérgicos D1-3.

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

En estudios publicados en los últimos años, se ha visto que el mecanismo de acción del LSD es mucho más complejo de lo que se pensaba a priori. Se ha demostrado su interacción con los receptores 5HT1A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT6 Y 5HT7, así como también se lo relaciona con EGR1 Y EGR2 (con propiedades antiinflamatorias).

Inserra et al.

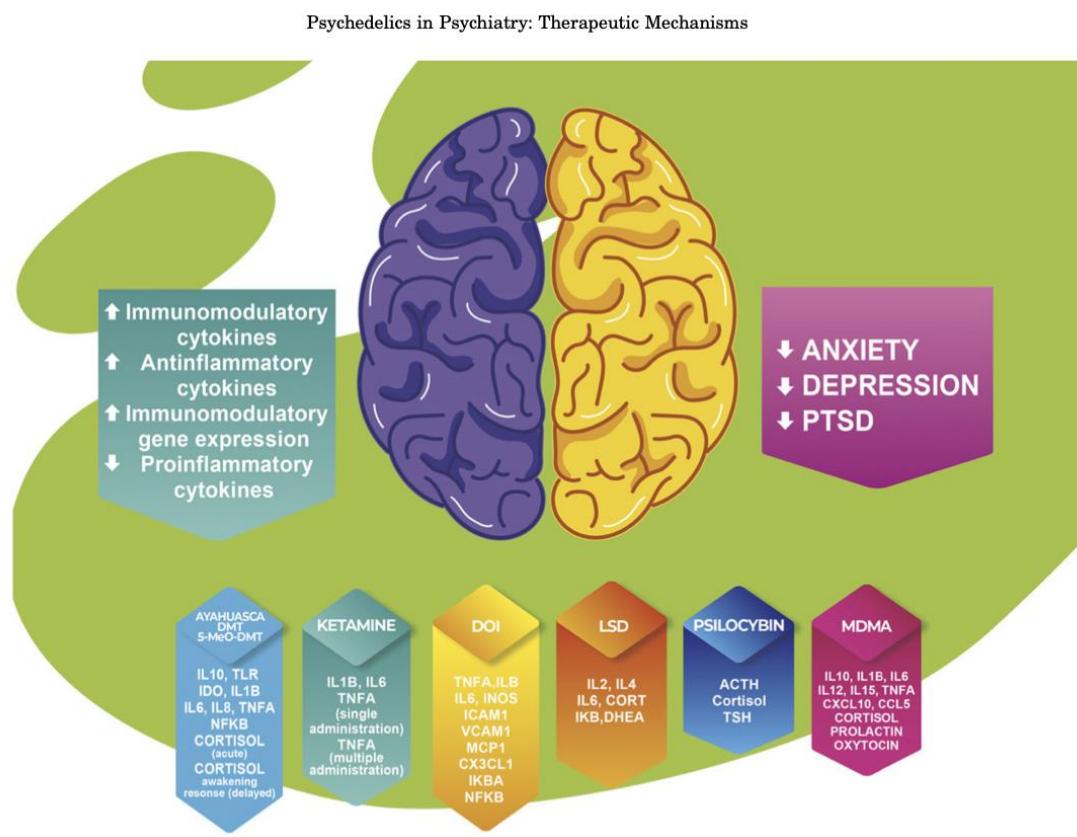


Las alteraciones a nivel visual se asocian con el aumento de la conectividad funcional en la corteza visual y los efectos en la conciencia se correlaciona con un descenso de la conectividad entre el parahipocampo y la corteza retroesplenial. Comparado con la psilocibina el LSD es de 10 a 100 veces más potente a nivel de los receptores 5HT1A y 5HT2 y tienen mayor potencia a nivel de los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos, mientras que la psilocibina es un mayor inhibidor del transportador de serotonina.

También se ha visto que el LSD tiene la capacidad de actuar en las vías glutamatérgicas y gabaérgicas. En la vía glutamatérgica eleva el glutamato prefrontal-límbico mediante la estimulación de los receptores 5-HT2A postsinápticos en las células piramidales en las capas corticales profundas. Mientras que en la vía gabárgica su efecto está mediado por el agonismo parcial de los receptores 5HT2A en las interneuronas corticales, que está implicado en la inhibición de redes piramidales corticales específicas.

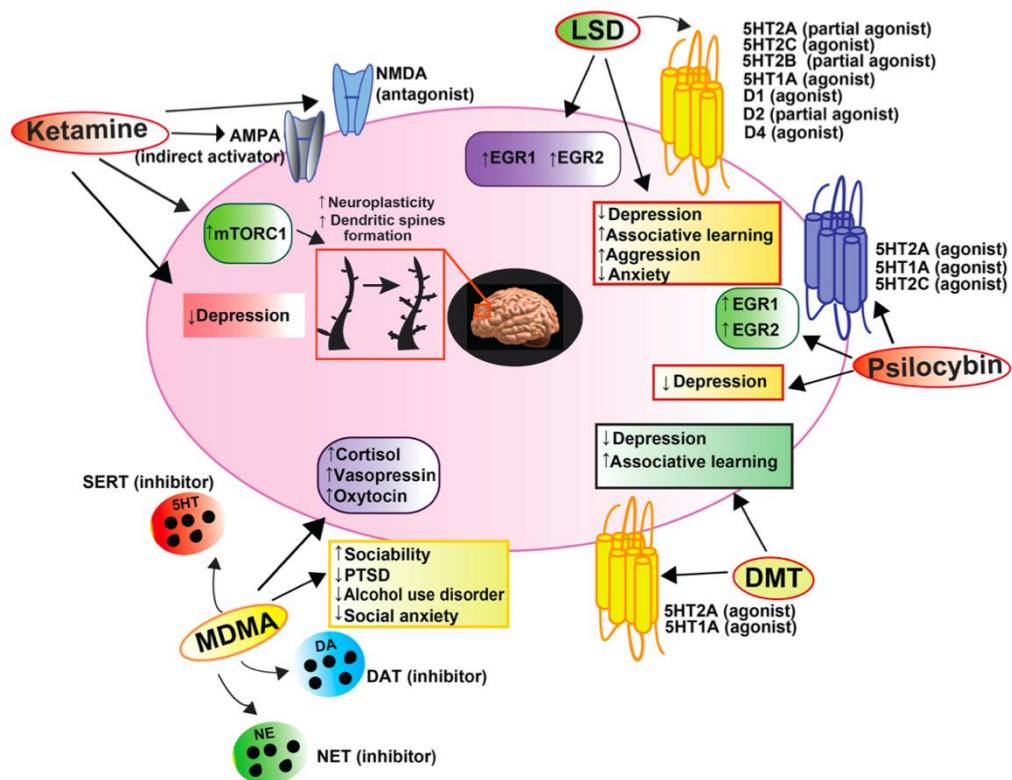
CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

Además, según estudios recientes el LSD aumenta la dehidroepiandrosterona (DHEA) y posee actividad antiinflamatoria in vitro. Específicamente, regula negativamente IL2, IL4 e IL6 y regula positivamente la proteína quinasa fosfatasa-1 activada por mitógenos. Hasta el momento no hay informes disponibles sobre los posibles resultados inmunomoduladores a largo plazo del LSD.



CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

PRINCIPALES DIANAS DE ACCIÓN DEL LSD Y OTROS PSICODÉLICOS



EFFECTOS A NIVEL COGNITIVO

Mayor flexibilidad cognitiva, pensamiento creativo e introspección, así como distraibilidad y conducta desorganizada o agresiva.

EFFECTOS A NIVEL PERCEPTIVO:

Cambios en la percepción visual, experiencias místicas, paranoias, alucinaciones, despersonalización y desrealización.

EFFECTOS A NIVEL EMOCIONAL:

Sensación de plenitud y satisfacción vital, estado anímico exaltado, ansiedad y labilidad emocional.

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

EFFECTOS A NIVEL SOCIAL

Aumento de la sociabilidad y de la empatía, actitud más abierta y confiada.

EFFECTOS A NIVEL ORGÁNICO

Midriasis, hipertermia, aumento de la tensión arterial, taquicardias, sudoración, sequedad bucal, temblores. Aumento del cortisol plasmático, la cortisona, la corticosterona, la prolactina, la oxitocina y la epinefrina.

PERFIL DE CONSUMO Y ABUSO

El LSD es un compuesto cristalino e inodoro, incoloro e insípido en su forma pura, sensible al oxígeno, luz ultravioleta y el cloro. La forma más común de administración es vía oral, aunque también puede administrarse vía intravenosa, intramuscular u ocular. Se vende normalmente absorbida en un papel secante (tripi), un terrón de azúcar o en pequeños comprimidos llamados micropuntos. Las dosis de LSD se miden en microgramos, siendo necesarios para un efecto psicoactivo entre 20-30 microgramos. No causa dependencia física, aunque genera una elevada tolerancia si se consume de manera habitual. El efecto del LSD dura normalmente entre 6-12 horas dependiendo de las dosis, tolerancia, peso y edad; pudiendo persistir alteraciones durante varios días. Tiene una vida media de eliminación de alrededor de 3 horas y se metaboliza mayoritariamente por vía hepática.

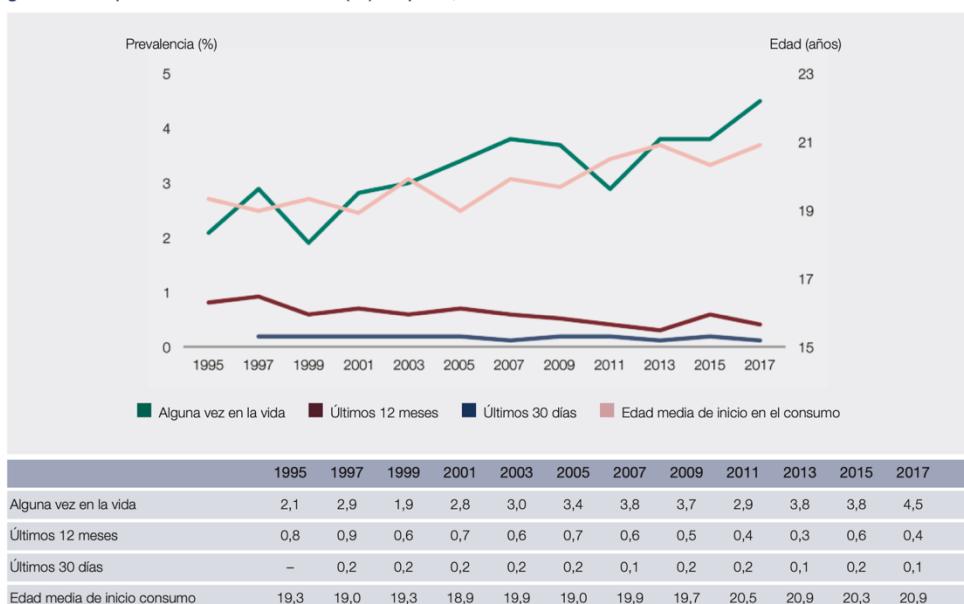
Durante las décadas de 1950 y 1960 varias figuras como Aldous Huxley, Timothy Leary y Al Hubbard comienzan a defender el consumo de LSD, convirtiéndose en la figura central de la cultura hippie de la década de los 60. Se consumía habitualmente en fiestas, aunque también con fines enteógenos, como en La Liga para el descubrimiento espiritual, siendo el LSD su sacramento. Numerosas figuras públicas han reconocido su consumo, existiendo múltiples referencias en el arte de la época. El día de la ilegalización del LSD tuvo lugar la marcha "Love Pageant Rally" donde miles de personas consumieron simultáneamente LSD. En la década de los 70 su consumo se fue reduciendo a favor del consumo de opiáceos. Desde la década de los 80 hasta la actualidad el consumo continúa siendo popular en la cultura rave, no llegando a tener la popularidad de tiempo atrás.

En España ha ido aumentado progresivamente la prevalencia del consumo de manera esporádica en las dos últimas décadas, así como también la edad de inicio del consumo.

El principal consumidor sería hombre de entre 15 y 24 años.

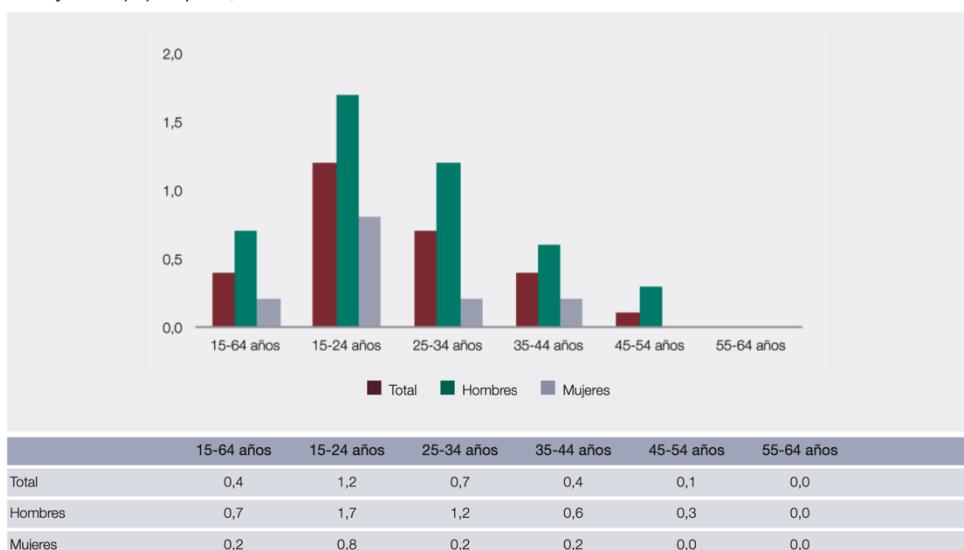
CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

Evolución de la prevalencia de consumo de alucinógenos y edad media de inicio en el consumo de alucinógenos en la población de 15-64 años (%). España, 1995-2017.



FUENTE: OEDA. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES).

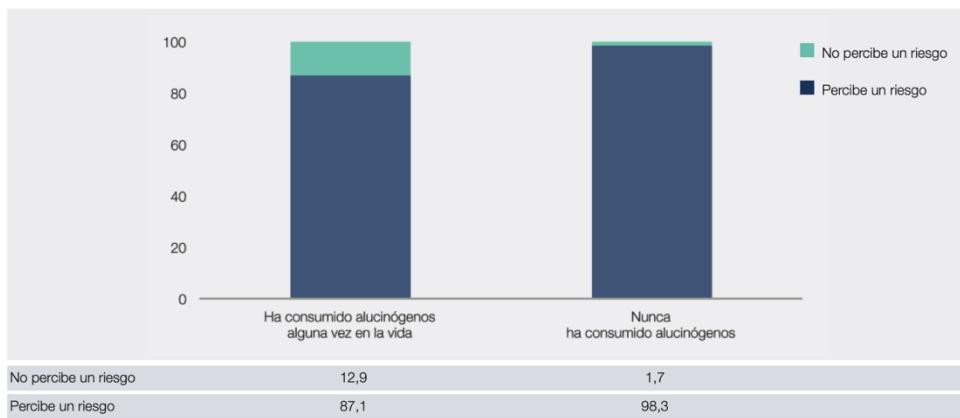
Prevalencia de consumo de alucinógenos en los últimos 12 meses, en la población de 15-64 años según sexo y edad (%). España, 2017.



FUENTE: OEDA. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES).

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

Percepción de riesgo ante el consumo una vez o menos al mes de alucinógenos (porcentaje de población de 15-64 años que piensa que esta conducta de consumo puede producir muchos o bastantes problemas) según se haya consumido alucinógenos alguna vez en la vida o no (%). España, 2017.



FUENTE: OEDA. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES).

NUEVOS USOS E INDICACIONES EN PSIQUIATRÍA DEL LSD

Recientemente se ha aprobado el uso concomitante de esketamina para el trastorno depresivo resistente al uso de 2 o más antidepresivos, abriendo camino para la aparición de nuevos fármacos basados en drogas de abuso. En las últimas décadas los estudios sobre LSD como posible diana terapéutica han proliferado.

ESTUDIOS EN ANIMALES

Estudios en roedores han visto que los alucinógenos clásicos pueden crear cambios a largo plazo en el comportamiento comparables a los tratamientos con antidepresivos tradicionales. Más aún, hay trabajos que señalan que pueden mejorar el aprendizaje asociativo, normalmente afectado en trastornos psiquiátricos como la depresión mayor.

ESTUDIOS EN INDIVIDUOS SANOS

En el cerebro humano se ha visto que el LSD induce el incremento de la conectividad funcional entre el tálamo y regiones de la corteza sensitivo-motora, así como la conectividad del tálamo a la corteza cingulada posterior y reduciendo la conectividad con la corteza temporal. Estos hallazgos empíricos están en la línea del circuito córtico-estriado-tálamo cortical, pero no apoyan la hipótesis de que el LSD genera un aumento indiferenciado de la conectividad tálamo-cortical. Sugiriendo más un aumento de la conexión entre el tálamo y ciertas áreas de la corteza. En la actualidad los datos apoyan que el LSD incrementa la interacción entre las redes sensitivas y somatomotoras y reduce la comunicación entre regiones del cerebro asociativas, incluyendo redes de larga escala como la red de modo predeterminado (o red neuronal por defecto).

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

Además, como se explica anteriormente se ha relacionado a el LSD con el aumento de la dehidroepiandrosterona (DHEA). El neurosteroid más abundante en el sistema nervioso central DHEA, es un agonista de S1R, y la señalización de DHEA y compuestos farmacológicos en S1R estimula la actividad sináptica y la neurogénesis y mejora los deterioros cognitivos inducidos por fármacos.

Esta acción indirecta del LSD sobre S1R podría estar involucrada en las mejoras clínicas provocado por LSD. S1R forma heterodímeros con receptores D2, y dicha interacción también puede impulsar la neurogénesis.

ESTUDIOS CON MICRODOSIS

La mayoría de los estudios en humanos hasta ahora han utilizado "dosis psicodélicas completas", que provocan estados de conciencia profundamente alterados. La ocurrencia de tales efectos es quizás parte de la razón por la cual los compuestos psicodélicos se clasifican como drogas, es decir, sustancias con alto potencial de abuso y sin valor médico reconocido. Más recientemente, ha surgido el concepto de "microdosificación". Con respecto al LSD, algunos autores han sugerido que las dosis de 20 µg podrían considerarse microdosis, las dosis entre 21 y 30 µg podrían considerarse minidosis y las dosis de más de 30 µg podrían considerarse dosis psicodélicas.

La evidencia preliminar sugiere la seguridad y tolerabilidad de la microdosis de LSD en poblaciones de edad avanzada. Los informes preliminares sugieren que la microdosificación tiene efectos de alteración de la conciencia bajos pero apreciables y mejora el estado de ánimo y la concentración, el rendimiento cognitivo y la empatía y disminuye la distracción mental.

La microdosis también podría ayudar a aliviar los síntomas de las afecciones médicas existentes, potencialmente dado los efectos antiinflamatorios de los agonistas psicodélicos del receptor 5HT2A.

Aunque se requieren más estudios, los hallazgos preliminares sugieren que las microdosis podrían provocar mejoras terapéuticas sin provocar cambios profundos en la conciencia. En estudios preclínicos, se observaron efectos similares a los de los antidepresivos y una mejora de la extinción de la memoria del miedo, lo que sugiere que la microdosis podría ser valiosa para la depresión comórbida y el TEPT.

A diferencia de la creencia cada vez más popular de que la microdosificación podría representar una cura universal, los hallazgos preclínicos preliminares apoyan la idea de que la microdosis podría tener efectos ansiogénicos (no ansiolíticos) y neuróticos, inducen confusión y potencialmente impactan el metabolismo y entorpecen la plasticidad sináptica, que inequívocamente son efectos indeseables en psiquiatría.

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (TEPT) Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Se dispone de evidencia limitada de seguridad, eficacia y tolerabilidad generada por ensayos clínicos para el tratamiento de TEPT resistente al tratamiento y para la ansiedad, la depresión, el dolor y la angustia asociados con una enfermedad potencialmente mortal.

Los estudios contemporáneos que investigan la seguridad y eficacia de los psicodélicos para la mejora de los trastornos del estado de ánimo sugieren que estos compuestos producen una serie de mejoras deseables en poblaciones psiquiátricas y voluntarios sanos, como:

- efectos antidepresivos y ansiolíticos rápidos y sostenidos
- disminución del suicidio y angustia emocional
- cambios positivos de personalidad
- actividad cerebral y conectividad cambios
- cambios neuromorfológicos a largo plazo, que se correlacionan con resultados psicológicos positivos.

Los estudios en curso están evaluando la eficacia del LSD para el tratamiento del TDM, los trastornos de ansiedad y la cefalea en racimos.

ESTUDIOS EN ENFERMEDAD POTENCIALMENTE MORTAL

Según varios estudios el LSD parece ayudar a los pacientes con una enfermedad potencialmente mortal a elaborar y aceptar las emociones relacionadas con la naturaleza potencialmente terminal de su enfermedad. Las principales mejoras observadas incluyen una disminución de la ansiedad y la depresión, una mayor aceptación y una disminución del miedo hacia su posible muerte inminente.

En últimos estudios se han observado efectos ansiolíticos sostenidos y mayor calidad de vida durante un período de 12 meses. Según se ha visto el LSD facilita el acceso a las emociones y la confrontación con ansiedades previamente desconocidas. La experiencia conduce a una reestructuración de la confianza emocional, la comprensión de la situación, los hábitos y la visión del mundo de la persona. El LSD puede ser seguro y generar beneficios duraderos en pacientes con una enfermedad potencialmente mortal.

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

ALCOHOLISMO Y OTRAS ADICCIONES

Diversos estudios han hallado diferencias significativas a favor del LSD en el tratamiento del alcoholismo. Asimismo, según un análisis retrospectivo de estudios publicados a finales de la década de 1960, el LSD es un potencial agente terapéutico para el tratamiento del alcoholismo crónico. Un metaanálisis reciente mostró la superioridad del LSD sobre el placebo en el tratamiento del alcoholismo. Este estudio encontró que una dosis única de LSD era comparable en términos de efectividad con la ingesta diaria de naltrexona, acamprosato o disulfiram en el tratamiento del alcoholismo.

Otros estudios en nuestra revisión también encontraron resultados prometedores con respecto al uso de LSD para el tratamiento del trastorno por consumo de heroína.

HACIA EL FUTURO

La evidencia hasta ahora señala que los psicodélicos administrados clínicamente provocan efectos antidepresivos y ansiolíticos rápidos, sólidos y sostenidos sin resultados negativos aparentes importantes. Estos modulan las vías implicadas en la mejora y remisión de los trastornos psiquiátricos.

Algunas de las vías en estudio se superponen con las activadas por los fármacos psiquiátricos actualmente disponibles, mientras que otras son específicas de los psicodélicos y son el resultado de señales sesgadas.

Desde una perspectiva psiquiátrica, las vías más relevantes abarcan la neuroplasticidad, la neuroinmunomodulación y la modulación de los sistemas serotoninérgico, glutamatérgico, dopaminérgico y GABAérgico.

Los estudios futuros deberían analizar los resultados de la transcripción de una manera específica para el compuesto y la dosis. Debiendo investigarse los efectos positivos y negativos agudos y a largo plazo sobre la neurotransmisión.

Con respecto a los compuestos con analogía estructural, estos podrían representar una alternativa a los psicodélicos naturales y semisintéticos en un intento de desacoplar los efectos terapéuticos de los psicodélicos de estos compuestos.

Se ha demostrado que el 1-acetil-LSD o ALD-52 (un derivado del LSD), produce efectos psicodélicos en humanos, como lo sugirieron estudios anteriores. Recientemente, han aparecido como drogas recreativas varios otros derivados del LSD sustituidos con 1 acilo, incluidos 1-propanoil-LSD (1P-LSD) y 1-butanoil-LSD (1B-LSD). Un estudio reciente

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

investigó los efectos de estos dos compuestos en ratones, y reveló que, aunque el LSD actúa como agonista en los receptores 5-HT2A, ALD-52, 1P-LSD y 1B-LSD muestran una afinidad débil a pesar de que inducen espasmos (un índice preclínico de efecto psicodélico) en ratones con una potencia relativamente alta. Además, se detectó LSD en el plasma de ratas después de la administración de ALD-52 y 1P-LSD. Por lo tanto, ALD-52, 1P-LSD y 1B-LSD pueden considerarse profármacos para el LSD. Por lo que se debería investigar el potencial de traslación de estos análogos y sus efectos en humanos.

Por otro lado, un ensayo de LSD realizado en Suiza sobre el uso de psicodélicos en la ansiedad y la depresión al final de la vida asociadas con enfermedades potencialmente mortales ha llevado a que este fármaco esté disponible en este país para uso compasivo en pacientes determinados.

CONCLUSIÓN

En las últimas décadas se ha retomado los estudios con antiguas drogas de abuso como nuevas dianas terapéuticas para trastornos psiquiátricos. El futuro de la psiquiatría se enfrenta a una nueva clase de herramientas terapéuticas que pueden estar autorizadas como medicinas y que pueden mejorar casi de inmediato los síntomas psiquiátricos, pero que, a su vez, pueden provocar cambios profundos en la conciencia y la percepción. Los centros de investigación que actualmente investigan psicodélicos ya brindan capacitación especializada en terapeutas y es posible que sea necesario ampliarla si este tipo de tratamiento se usa más ampliamente.

La evidencia disponible hasta la fecha apunta hacia la seguridad, tolerabilidad y eficacia del LSD y otros compuestos psicodélicos como posibles terapias novedosas en psiquiatría.

Los datos preliminares que se observan en los citados estudios, así como los efectos secundarios agudos y a largo plazo del LSD, necesitan ser corroborados en estudios más amplios.

Esto requiere un debate basado en la evidencia para catalizar el reconocimiento de su utilidad terapéutica por parte de los organismos reguladores.

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

BIBLIOGRAFÍA

1. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, Feilding A, Nutt DJ. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med.* 2016 May;46(7):1379-90. doi: 10.1017/S0033291715002901. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26847689.
2. De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, Gobbi G. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci.* 2021 Feb 3;41(5):891-900. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1659-20.2020. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257322; PMCID: PMC7880300.
3. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Front Psychiatry.* 2020 Jan 21;10:943. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00943. PMID: 32038315; PMCID: PMC6985449.
4. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, and Brenneisen R (2014) Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 202:513-520.
5. Gasser P, Kirchner K, and Passie T (2015) LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol* 29:57-68.
6. House RV, Thomas PT, and Bhargava HN (1994) Immunological consequences of in vitro exposure to lysergic acid diethylamide (LSD). *Immunopharmacol Immuno-toxicol* 16:23-40.
7. Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G. Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2021 Jan;73(1):202-277. doi: 10.1124/pharmrev.120.000056. PMID: 33328244.
8. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Oct;42(11):2114-2127. doi: 10.1038/npp.2017.86. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447622; PMCID: PMC5603820.
9. Luppi AI, Carhart-Harris RL, Roseman L, Pappas I, Menon DK, Stamatakis EA. LSD alters dynamic integration and segregation in the human brain. *Neuroimage.* 2021 Feb 15;227:117653. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117653. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33338615; PMCID: PMC7896102.
10. Muttoni S, Ardissino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord.* 2019 Nov 1;258:11-24. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.076. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31382100.

CONSUMO, ABUSO Y UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL LSD

11. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, Kalin NH, McDonald WM; the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020 May 1;177(5):391-410. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19010035. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32098487.
 12. Schatzberg AF. Some Comments on Psychedelic Research. *Am J Psychiatry*. 2020 May 1;177(5):368-369. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030272. PMID: 32354267.
 13. Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, Brenneisen R, Müller F, Borgwardt S, and Liechti ME (2015a) Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 78:544–553.
-
- Imágenes 2 y 3 pertenecientes al artículo de Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G. Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2021 Jan;73(1):202-277. doi: 10.1124/pharmrev.120.000056. PMID: 33328244.
 - Imagen 4 perteneciente a De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, Gobbi G. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci.* 2021 Feb 3;41(5):891-900. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1659-20.2020. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257322; PMCID: PMC7880300
 - Imagenes 5, 6 y 7 pertenecientes a Estadísticas 2019 del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD. Ministerio de Sanidad consumo y Bienestar social).