



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Aplicaciones del LSD en Psicología. Una revisión sistemática

Alumno: **Alberto Canales Gutiérrez**

Tutora: Prof. Dña. Carmen Torres Bares
Dpto.: Psicología

Mayo, 2021

ÍNDICE

RESUMEN Y ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Origen del LSD	7
1.2 LSD: ¿Cuáles son sus efectos en nuestro cuerpo?	10
1.2.1 Farmacocinética	10
1.2.2 Efectos	10
1.2.3 Mecanismo de acción en el Sistema Nervioso	12
1.3 Primeros usos en psicoterapia	13
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	16
3. MÉTODO	17
3.1 Fuentes de información y búsqueda	17
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	18
4. RESULTADOS	18
4.1 Resultados de la búsqueda	18
4.2 Seguridad, tolerabilidad y efectividad del uso experimental de LSD	19
4.3 Uso del LSD como analgésico	21
4.4 Efecto del LSD en el procesamiento emocional	22
4.5 LSD y ansiedad asociada a enfermedades graves	24
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	26
6. BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

La investigación de las posibles aplicaciones del LSD en Psicología ha sido un tema recurrente desde que se conocieron sus efectos, y se publicaron numerosos estudios al respecto. Sin embargo, debido a la falta de consistencia de sus resultados y a la ilegalización de esta sustancia, la investigación con LSD sufrió una grave decaída. Esto ha ocasionado que hasta hace poco no se hayan realizado estudios que muestren resultados generalizables con esta sustancia. Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión actualizada de los estudios que examinen los potenciales psicológicos del LSD, incluyendo solamente aquellos que sigan una metodología que asegure resultados fiables. Para cumplir este objetivo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed, PsycINFO, Scopus y Google Académico, incluyendo estudios evaluados por expertos, con un diseño a doble ciego, con grupo control y aleatorizados. Finalmente, se han revisado siete estudios, con un total de 179 participantes. Los resultados muestran principalmente que la experimentación con LSD no supone riesgos para la salud y no produjo efectos adversos. También se ha encontrado que la administración de dosis, tanto grandes como pequeñas, pueden producir efectos interesantes como una mejora del estado anímico, y efectos analgésicos y ansiolíticos. Pese a esto, se han observado algunas limitaciones en los estudios, como el tamaño de las muestras, el estado de los participantes o la poca variación en las dosis utilizadas. Además, se han encontrado pocas investigaciones que traten esta temática. La investigación con LSD está teniendo un gran avance en los últimos años, ya que los estudios están mostrando resultados prometedores. Aunque se necesiten más estudios para avalar su utilidad, esta sustancia está demostrando tener un amplio abanico de utilidades terapéuticas, como ya se intentó probar en años pasados.

Palabras clave: LSD, alucinógenos, usos psicológicos.

ABSTRACT

The LSD's possible applications in Psychology has been a topic of interest since its psychic effects were known. Although many studies were carried out, the LSD investigation suffered a blockade, due to the lack of consistency of the results and the governments' LSD prohibition. Therefore, no valid studies have been conducted until the last few years. This draft aims to review the last studies conducted to determine the LSD psychological applications, including only studies with a reliable methodology. Studies evaluated by experts, published in the last ten years, with a double-blind, randomized and placebo controlled design were searched in this review. These studies were searched by PubMed, PsycINFO, Scopus and Scholar Google databases. In this review were analysed seven studies, including 179 subjects. The results show the safety and tolerability of LSD. It was noticed that LSD can produce positive effects as an analgesic or anxiolytic, and also as a mood enhancer. Despite the methodological improvement of the studies, some limitations were observed. For example, the limited number of studies with this topic, the small samples used or the lack of variety in the used doses are factors that limit the reliability of the results. The investigation with LSD is progressing very fast in the last few years, showing promising results. Although further investigation is required, this substance seems to have many therapeutic benefits.

Keywords: LSD, psychedelics, psychological uses.

1. INTRODUCCIÓN

La dietilamida del ácido lisérgico, popularmente conocida como LSD, es una sustancia semisintética perteneciente al grupo de los alucinógenos. Es un material incoloro y sin olor (NIDA, 2019). Fue sintetizada por primera vez por Albert Hofmann en 1938, y desde los años cincuenta del siglo pasado, esta sustancia ha adquirido una gran popularidad en todo el mundo. De hecho, es considerado el psicodélico¹ prototípico (Osmond y Smythies, 1952; Hofmann, 2006), ya que ha sido con diferencia el más estudiado, debido a sus posibles usos beneficiosos para la psiquiatría y la psicología. Sin embargo, la investigación relacionada con el LSD sufrió una decaída y su potencial terapéutico ha sido cuestionado, debido a razones científicas y sociales (Dyck, 2005), que se comentarán más adelante en este trabajo.

Antes de revisar las propiedades del LSD, es necesario mencionar el grupo de sustancias al que pertenece y las características de dicho grupo. Los alucinógenos, también llamados psicodélicos, se podrían definir como un grupo de sustancias, naturales o sintéticas, capaces de provocar alteraciones sensoriales. A estas alteraciones se les llama coloquialmente alucinaciones, definidas como la percepción sensorial sin fundamento en el mundo exterior. Estas sustancias también producen ilusiones, que son interpretaciones falsas de una imagen sensitiva real (Fernández y Hernández, 2003). Además de efectos sensoriales, los alucinógenos también producen cambios cognitivos y emocionales. Los efectos de los alucinógenos son especialmente variables en este sentido, más que los de cualquier tipo de sustancia. Su efecto va a depender, además de la dosis consumida, de dos factores: el *setting*, que es el contexto en el que se consume la sustancia; y el *set*, es decir, el estado mental del sujeto, su personalidad, su actitud previa y las expectativas que tenga antes de consumir la sustancia (Fuentes et al., 2020).

Esta familia de compuestos psicoactivos ha sido clasificada de acuerdo a dos criterios. En primer lugar, el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de EEUU (a partir de ahora NIDA), distingue entre dos grupos fundamentales: Los *alucinógenos clásicos* y los *disociativos*. En el primer grupo encontramos las sustancias más conocidas, como la psilocibina, la dimetiltriptamina (DMT), la mescalina o el propio LSD. En el segundo grupo encontramos otras sustancias que, además de poder generar alucinaciones, suelen producir efectos disociativos en el usuario (NIDA, 2019). Los efectos disociativos consisten en un estado de analgesia profunda y amnesia (con conservación de la conciencia y de los reflejos

¹El término *psicodelia* (elaborado por primera vez por Humphry Osmond en 1957) es una combinación de las palabras “*psique*” (mente) y “*delein*” que significa “hacer manifiesta” (Timmermann, 2014).

protectores) a los que se suma la sensación de una separación entre cuerpo y mente (en inglés, *out of body experience*). Estas sustancias producen una disociación entre el sujeto y el entorno que recuerda a un estado catatónico (Abanades et al., 2004). A este grupo pertenecen drogas como la ketamina, la fenciclidina (PCP) y la salvia divinorum (NIDA, 2019).

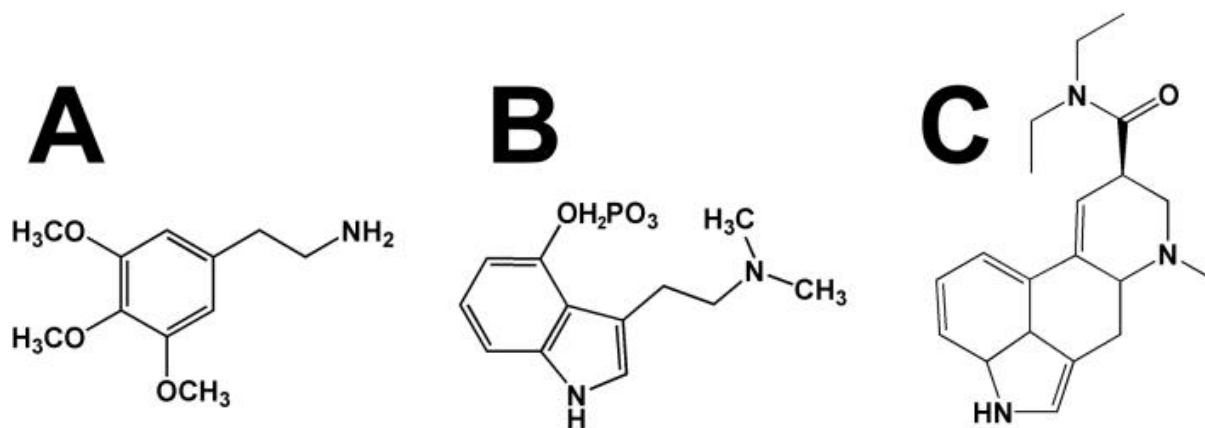


Figura 1. Estructura química de la mescalina (A), la psilocibina (B) y del LSD-25 (C; Fantegrossi et al., 2008).

En segundo lugar, la clasificación basada en la estructura química y su similitud con ciertos neurotransmisores del sistema nervioso central permite diferenciar entre cuatro categorías (Fernández y Hernández, 2003):

1. *Indolaquilaminas y otros derivados indólicos*: A este grupo pertenecen, entre otras, los derivados de la ergotamina, como el LSD, y otras sustancias como el DMT y la psilocibina, derivados de las triptaminas, que se obtienen de manera natural de ciertos cactus y hongos. Estas sustancias contienen características estructurales semejantes a la serotonina (Quirce-Balma et al., 2010).
2. *Sustancias relacionadas con las feniletilaminas*: La mescalina es la sustancia más conocida de este grupo, aunque existen otras como la elemicina y la miristicina, que se encuentran en la nuez moscada y solo poseen propiedades alucinógenas en dosis muy elevadas. La estructura química de estas sustancias (en concreto de la mescalina) es muy similar a la de la noradrenalina, y a otras sustancias sintéticas como el MDMA y el MDA (Farré y Poudevida, s/f).
3. *Anticolinérgicos y colinérgicos*: Este grupo incluye la atropina y escopolamina, que se encuentran en algunas plantas; y el ácido iboténico y el muscimol, que son principios activos con propiedades alucinógenas de la seta amanita muscaria.
4. *Arilhexilaminas o arilcicloalquilaminas*: Sustancias con efectos disociativos, como la fenciclidina y la ketamina, pertenecen a este grupo.

Además de las sustancias de las categorías ya mencionadas, existen otras con capacidad de provocar efectos alucinógenos, como el tetrahidrocannabinol (THC) del cannabis y algunos derivados de los opiáceos. Incluso fármacos como los corticoides y los esteroides sexuales pueden producir alucinaciones como parte de sus efectos adversos (Fernández y Hernández, 2003).

1.1. Origen del LSD

El LSD nace, como se ha comentado antes, en 1938, cuando el químico suizo Albert Hofmann lo sintetizó por primera vez en los laboratorios de la empresa Sandoz (actualmente Novartis) en Basilea (Jadhav et al., 2017). Sin embargo, el origen natural de esta sustancia se encuentra en el cornezuelo de centeno (*claviceps purpúrea*). El cornezuelo es un hongo que se encuentra en la naturaleza parasitando cereales. Durante el transcurso de la historia, el papel de este hongo en la sociedad se invierte; desde ser un hongo venenoso muy temido en la Edad Media, causante de intoxicaciones masivas, a ser materia prima para numerosos medicamentos (Hofmann, 2006). De hecho, a partir de este hongo se obtienen fármacos contra la migraña y trastornos nerviosos. Los primeros usos medicinales de este hongo datan en 1582, utilizado como oxitócico², aunque no fue hasta 1908 cuando se incluyó en los libros de medicina. Este suceso hizo que comenzasen los primeros trabajos químicos para aislar las sustancias activas de este hongo. Así, Arthur Stoll³ logró aislar la ergotamina, un alcaloide con gran utilidad, que se ha utilizado en medicina como fármaco para tratar migrañas y detener hemorragias durante los partos (Hofmann, 2006).

En los años treinta, Walter Jacobs y Lyman Craig aislaron en Nueva York el *ácido lisérgico*, componente fundamental común a todos los alcaloides del cornezuelo (Scholten et al., 2019). Este descubrimiento generó mucho interés en química y medicina, y marcó un gran progreso, el aislamiento de la *ergobasina*, el principio hemostático del cornezuelo que actúa específicamente sobre el útero. A partir de este punto es cuando Hofmann, continuando los trabajos de Arthur Stoll, comienza a investigar sobre los alcaloides del cornezuelo. Su objetivo era ligar químicamente el ácido lisérgico y la propanolamina para obtener ergobasina de manera sintética (Hofmann, 2006).

Durante estos trabajos, Hofmann sintetizó numerosos compuestos derivados del ácido lisérgico. Así, en 1938 sintetizó la dietilamida de ácido lisérgico (en alemán *LysergSäure*

² Sustancia que produce contracción del útero y se emplea para provocar el parto.

³ Arthur Stoll fue el fundador y director de la sección farmacéutica de la empresa Sandoz, en la que trabajó Albert Hofmann.

Diethylamid), la cual abrevió como LSD-25, por ser la vigesimoquinta sustancia de esa serie de experimentos realizados por el investigador. En un principio, se creyó que este compuesto podría funcionar como un estimulante de los sistemas respiratorio y circulatorio. Sin embargo, tras comprobar su efecto uterino, y tras varias pruebas con animales, en las que solo se comprobó la inquietud que generaba, el LSD-25 no generó demasiado interés y se abandonaron otros ensayos con esta sustancia, que estuvo cinco años sin tener ninguna repercusión (Hofmann, 2006; Scholten et al., 2019).

Así, en 1943, Hofmann volvió a sintetizar el LSD-25, motivado por conocer otras cualidades de esta sustancia que aún no se habían comprobado. Durante la fase final de la síntesis, Hofmann comenzó a sentir unas sensaciones extrañas como mareos y sensación de intranquilidad, seguidas de alucinaciones visuales caracterizadas por figuras caleidoscópicas de muchos colores (Richert y Dyck, 2020). Este suceso hizo a Hofmann sospechar de la toxicidad del LSD, pero no comprendía cómo podía haber absorbido la sustancia, y llegó a la conclusión de que podría haberlo tocado con los dedos y que se hubiera absorbido por la piel durante su manipulación. Pensó que, si esto era así, el LSD tendría que ser extremadamente potente. Así que, para poder comprobar sus efectos, realizó un autoensayo con 0,25 miligramos de tartrato de LSD-25, pensando que esta sería la dosis mínima al compararlo con otros alcaloides del cornezuelo. Aproximadamente 40 minutos después de ingerir la sustancia, comenzó a sufrir sensaciones desagradables, que fueron descritas como mareos, aturdimiento, alucinaciones persistentes, ideas delirantes y habla desorganizada. Estos efectos incontrolables desencadenaron una crisis de ansiedad. Pese a esto, al día siguiente no describió ningún efecto residual, y se sentía especialmente bien (Hofmann, 2006).

Este suceso hizo que considerase al LSD como una sustancia psicoactiva con propiedades extraordinarias, ya que no se conocía una sustancia que con una dosis tan pequeña produjera unos efectos tan potentes y generase cambios tan drásticos en la experiencia y en la conciencia humana. Por esto, elaboró un informe detallado sobre su experiencia, que envió a sus colaboradores, que más adelante harían un autoensayo (con un tercio de la cantidad que ingirió Hofmann) y corroboraron los efectos psicoactivos del LSD, aunque no llegaron a sufrir los efectos desagradables que sufrió él (Hofmann, 2006). Así, descubrió que la dosis efectiva era mucho menor. De hecho, se ha comprobado que la dosis efectiva mínima ronda los 25µg (Holze et al., 2020). En cambio, como se ha comentado antes, Hofmann ingirió 250µg en su primer autoensayo.

Tras comprobar los efectos del LSD, rápidamente se pensó en el potencial terapéutico de esta sustancia (Jadhav et al., 2017). Pero para probar sus efectos en humanos, primero se

realizaron experimentos con animales. Los objetivos de dichos ensayos fueron conocer los efectos principales y secundarios de la sustancia, su absorción en el organismo, su excreción, y por último, su tolerancia y toxicidad (Hofmann, 2006). Los experimentos iniciales no otorgaron mucha información respecto a los efectos psíquicos del LSD, ya que es imposible que animales no humanos muestren la complejidad de los efectos (cognitivos y perceptivos) que esta sustancia produce en humanos (Nichols, 2016). En perros, gatos y monos pudieron comprobarse solo los cambios psicológicos masivos que producen cambios de conducta visibles para el ser humano. Sin embargo, en ensayos con animales más evolucionados, como los chimpancés, se observó que los demás animales sí notaban que uno de ellos había consumido la sustancia. Además, en animales más extraños, como los peces de colores, se observaron extrañas posiciones de nado grupal, y en arañas se pudo apreciar cambios significativos en la forma de tejer las telarañas. En cuanto a su toxicidad, se observó que la dosis letal media variaba mucho según la especie. Se observó que la mayoría de animales que reciben una dosis letal de LSD mueren por parada respiratoria (Hofmann, 2006).

Aunque los primeros estudios no diesen demasiada información acerca de los efectos psicológicos del LSD, los estudios con modelos animales han sido fundamentales para conocer la neurofarmacología, el mecanismo de acción y la fisiología del LSD y de los alucinógenos en general (Nichols, 2016). Un estudio realizado con ratas, previamente entrenadas para discriminar LSD, mostró una reducción en la densidad de receptores 5-HT_{2A}, indicando (además de uno de sus mecanismos de acción) cómo se produce la tolerancia aguda a esta droga (Jadhav et al., 2017). Un estudio con peces cebra, mostró que la administración de LSD provoca grandes cambios en su comportamiento; se observaron diferencias en la velocidad y la dirección de su nado. Además, se observó un incremento en los niveles de cortisol, aunque no se detectaron respuestas de ansiedad en estos peces (Grossman et al., 2010). Estudios más recientes muestran que la administración crónica de LSD en ratas parece producir una sintomatología similar a la esquizofrenia, incluyendo tanto los síntomas positivos como los negativos. Además, estos síntomas se pudieron revertir utilizando antipsicóticos (Marona-Lewicka et al., 2011).

1.2 LSD: ¿Cuáles son sus efectos en nuestro cuerpo?

1.2.1 Farmacocinética del LSD

El LSD, como se ha comentado anteriormente, es una sustancia extremadamente potente, pero, como ocurre con todas las drogas, su efecto en el organismo dependerá de su

farmacocinética⁴. Esta es bastante simple, ya que esta sustancia se absorbe con una vida media de eliminación de tres horas (Solé, 2003).

La vía de administración más común para el LSD es la oral. Esta se puede realizar mediante gotas, aunque las formas más conocidas y que con más frecuencia se encuentran en el mercado ilegal son los papeles secantes en los que se empapa la dosis, también llamados *tripis*, y los *micropuntos*, que son comprimidos muy pequeños que contienen LSD (NIDA, 2019). Como se ha mencionado antes, la dosis efectiva mínima ronda los 25 microgramos, aunque otros autores afirman que dosis entre 5 y 20 microgramos llegan a ser activas en humanos (Fantegrossi et al., 2008). A pesar de esto, la dosis que se suele utilizar en la actualidad en investigación humana, para provocar sus efectos característicos, está entre los 100 y los 200µg (Kuypers, 2020). Tras consumir el LSD, este se absorbe fácilmente en el organismo por las vías digestiva, oral y parenteral, así como a través de mucosas erosionadas. La mayor concentración se halla en hígado y riñones. Tan sólo una parte ínfima (aproximadamente una o dos cienmillonésimas de gramo), logra pasar la barrera hematoencefálica. Se metaboliza casi completamente, y en muy pequeña cantidad se excreta sin alterar por la orina (Solé, 2003). El metabolito encontrado en la orina en mayores cantidades es el 2-Oxo-3-hidroxi-LSD, aunque también se han encontrado otros como el Nor-LSD o la etilamida de ácido lisérgico (Canezin et al., 2001).

1.2.2 Efectos del LSD

Los efectos del LSD suelen aparecer al cabo de unos 30-90 minutos después de consumir la sustancia, tienen su máximo unas 3-5 horas después de la ingesta y posteriormente van disminuyendo, pudiendo durar de 8 a 12 horas (Fernández y Hernández, 2003). El LSD ejerce efectos simpáticos, anticolinérgicos, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios y neurológicos. Los cambios fisiológicos más comunes son: dilatación de las pupilas (midriasis), aumento de la frecuencia cardíaca y de la temperatura corporal, entumecimiento, temblores, náuseas, sensación de debilidad en el cuerpo y pérdida del apetito, entre otros (Fernández y Hernández, 2003; NIDA, 2019).

Si nos referimos a los efectos psicológicos a corto plazo, éstos son muy numerosos y variables, ya que, como se ha comentado antes, van a depender de la dosis, el contexto y el estado mental del sujeto (Fuentes et al., 2020). El LSD afecta tanto al campo sensorial como al emocional y al cognitivo. Los efectos más comunes sobre la percepción son las ilusiones,

⁴ Rama de la farmacología que estudia lo que el organismo hace con la droga desde que es consumida, es decir, los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

alucinosis⁵, sinestesias⁶, y alteraciones sobre la percepción del tiempo y el espacio (Passie et al., 2008). En cuanto al umbral emocional, se puede destacar la inestabilidad y susceptibilidad que produce, dependiendo del contexto y de las expectativas del usuario. El LSD crea un estado de labilidad emocional que puede ocasionar que algunos consumidores pasen fácilmente de un estado depresivo a un estado hipomaniaco o desde la alegría a la ansiedad y al miedo (Fernández y Hernández, 2003). De hecho, las crisis de ansiedad son uno de los efectos adversos más comunes, a veces de gran intensidad, con diagnóstico psiquiátrico de ataque de pánico (Solé, 2003). Dentro de los efectos sobre la cognición, es característico el paso fugaz de una idea a otra, creando un habla desorganizada en el usuario. Además, disminuye la capacidad de atención y concentración y la memoria reciente (Fernández y Hernández, 2003). Se ha comprobado que bajo los efectos del LSD disminuye el rendimiento en tests de concentración y atención (Jadhav et al., 2017). En cuanto a la memoria, se ha visto que dosis moderadas (100-200µg) pueden causar hipermnesia y otros cambios como regresión y recuerdo de memorias biográficas significativas (Jadhav et al., 2017). En algunas ocasiones, aunque con menos frecuencia, el LSD produce pensamientos paranoides y psicóticos (NIDA, 2019).

En cuanto a los efectos a largo plazo, se ha visto que el consumo de LSD produce una gran tolerancia a sus efectos, además de tolerancia cruzada entre alucinógenos. Sin embargo, no provoca tolerancia a otras sustancias como las drogas disociativas o el cannabis (NIDA, 2003). No genera adicción, ya que la tolerancia desaparece al cabo de unos días de no consumir la sustancia, sin producir *craving*⁷ (Jadhav et al., 2017), y son poco frecuentes los efectos adversos a largo plazo. De hecho, hay pocas evidencias de efectos físicos adversos directamente asociados con la administración de LSD (Fantegrossi et al., 2008). Sin embargo, se pueden destacar dos efectos psicológicos a largo plazo asociados al consumo de LSD: la psicosis persistente y el trastorno de percepción persistente por alucinógenos, caracterizado por la ocurrencia sucesiva de flashbacks asociados a experiencias con la droga (NIDA, 2019).

En humanos no se sabe cuál es la dosis letal o si la hay, ya que actualmente no se conocen muertes directas por sobredosis con LSD. En cambio, sí que existen numerosas muertes por incidentes asociados al consumo de esta sustancia, ya que el LSD reduce la capacidad de realizar juicios críticos sobre el alcance de los propios actos. Por ejemplo, se

⁵ Estado en el que la persona sufre alucinaciones pero es consciente de que no son reales.

⁶ Mezclar sensaciones de sentidos distintos. Por ejemplo, saborear colores o ver un sonido.

⁷ El *craving* es el deseo intenso de consumir una droga. Es uno de los factores clave en el abandono terapéutico, y es causante de las recaídas en el consumo después de largos períodos de abstinencia, sobre todo porque aparece durante y después del tratamiento (Sánchez-Hervás et al., 2001).

conocen casos de suicidio en el curso de fantasías de omnipotencia o de trascendencia del universo humano, así como homicidios (Solé, 2003). Por tanto, el peligro del LSD no está en su toxicidad, sino en la dificultad para prever sus efectos psicológicos (Hofmann, 2006).

1.2.3 Mecanismos de acción en el Sistema Nervioso

El mecanismo de acción del LSD en el sistema nervioso es bastante complejo y aún no se conoce al completo (Jadhav et al., 2017). Dependiendo de la zona en la que actúe lo hará de una manera específica. Un ejemplo de esta complejidad se ilustra por el hecho de que en los sistemas periféricos actúa como antagonista serotoninérgico, mientras que en el sistema nervioso central (SNC) actúa como agonista serotoninérgico (Fernández y Hernández, 2003).

Centrándonos en su acción en el SNC, especialmente sobre el sistema serotoninérgico, se ha visto que el LSD tiene una acción doble. Por un lado, actúa como agonista de los autorreceptores 5-HT_{1A} localizados en el Locus Coeruleus (LC), los núcleos del Rafe (NR) y la neocorteza, inhibiendo el disparo y la liberación de serotonina (Passie et al., 2008). Por otro lado, actúa como agonista parcial de los receptores 5-HT_{2A} pre y postsinápticos ubicados en el LC y la corteza cerebral (Solé, 2003). Esta acción excitatoria parece ser la causante de los efectos alucinatorios del LSD, y es común en otras sustancias alucinógenas provenientes del grupo de las triptaminas, como la mescalina, el DMT o la psilocibina (Passie et al., 2008). El papel del receptor 5-HT_{2A} se ve demostrado, por ejemplo, con la acción del *M100907*, un antagonista altamente selectivo de este receptor, que bloquea completamente los efectos sensoriales del LSD (Fantegrossi et al., 2008). Apoyando lo anterior, algunos estudios que se basan en técnicas de neuroimagen han demostrado que, durante los efectos del LSD, las áreas cerebrales que mostraban un incremento global de la conectividad coincidían en gran medida con aquellas en las que se ha hallado una mayor densidad de receptores 5-HT_{2A} (Sánchez-Monge, 2016), incluyendo neocorteza, tálamo, núcleo reticular, corteza visual primaria (V1), NR, LC, área tegmental ventral y amígdala (Nichols, 2016). Asimismo, se ha encontrado que el LSD también tiene una gran afinidad por el receptor 5-HT_{2C}, implicado, junto al receptor 5-HT_{1A}, en la modulación de los efectos sensoriales de esta sustancia (Jadhav et al., 2017). Sin embargo, la relevancia exacta de este receptor no se ha concretado del todo, probablemente por la falta de ligandos agonistas específicos para este subtipo de receptor (Nichols, 2004).

La acción del LSD sobre los receptores de serotonina está, a su vez, asociada con un incremento en los niveles corticales de glutamato, creando una hiperactividad en el LC, transmitida al córtex a través de numerosas proyecciones corticales que parten del estriado, el

tálamo y en general del mesencéfalo (Solé, 2003). Algunos autores argumentan que este aumento de la actividad glutamatérgica (causada por la estimulación de los receptores 5-HT_{2A}) se produce a través de la excitación directa de células piramidales específicas en las capas más profundas de la corteza prefrontal (Fantegrossi et al., 2008).

También hay evidencia de que el LSD, diferenciándose de otros tipos de alucinógenos, interactúa con el sistema dopaminérgico. Actúa de manera antagonista y agonista en los receptores D₁ y D₂ (Passie et al., 2008). Igualmente, en estudios con modelos animales se ha comprobado que el LSD tiene una farmacología bifásica, con una fase inicial mediada por la activación de los receptores 5-HT_{2A}, y una fase temporal retardada, mediada por la activación del receptor de dopamina D₂ (Marona-Lewicka et al., 2005; Marona-Lewicka y Nichols, 2007). Estudios más recientes han hallado que el receptor D₄ también está involucrado en los efectos del LSD; concretamente en los efectos más tardíos de esta sustancia (Marona-Lewicka et al., 2009). Esta interacción entre los receptores de dopamina y de serotonina podría explicar el enorme rango de efectos que puede producir el LSD en humanos (Passie et al., 2008).

1.3 Primeros usos en psicoterapia

La primera investigación científica sobre los efectos del LSD en humanos fue realizada por el psiquiatra Werner Stoll, hijo de Arthur Stoll, en 1947. En su publicación también se incluye un autoensayo con su experiencia detallada, y se destaca el posible potencial del LSD para la medicina y la psiquiatría (Hofmann, 2006). El interés en descubrir los potenciales que tiene esta sustancia hace que se comience a comercializar, para su uso en investigación, bajo el nombre de *Delysid* (Fuentes et al., 2020). A partir de este momento comienzan las primeras investigaciones con LSD, y aunque se investigó de muchas maneras, hubo tres corrientes principales entre los pioneros de la investigación psicoterapéutica del LSD: la psicotomimética, la psicodélica y la psicolítica (Villaescusa, 2006).

La corriente psicotomimética⁸ fue la primera en ser desarrollada. Según este método, la experiencia con LSD era muy similar al delirio producido por la esquizofrenia (Osmond y Smythies, 1952). Por un lado, los propios psiquiatras hacían autoensayos para comprender el mundo delirante de sus pacientes y así poder empatizar más con ellos. Por otro lado, la administración de LSD a sujetos sanos producía una psicosis modelo, que ayudaba a comprender mejor la enfermedad (Villaescusa, 2006). Investigadores como Isbell describieron al LSD como el agente más seguro y efectivo para inducir una psicosis experimental

⁸ Este término proviene de *psychoto*, que significa psicosis, y *mimesis*, que significa imitación (Apud, 2016).

reversible en sujetos no psicóticos (García-Romeu et al., 2016). No obstante, este método pronto mostró sus limitaciones, ya que se hicieron evidentes las diferencias entre la psicosis y el estado psicoactivo del LSD (Villaescusa, 2006). Sin embargo, se obtuvieron resultados interesantes, como derivados de los trabajos de Osmond, que estudió cómo podía influir el LSD en el tratamiento del alcoholismo, usando en los pacientes una dosis que les hiciese sufrir un *delirium tremens*⁹ para que les hiciese mantenerse abstinentes. Los resultados fueron positivos, pero por otra razón, ya que se informó que los pacientes vivieron una experiencia espiritual que les cambió la manera de ver el mundo (Villaescusa, 2006). El primer ensayo controlado relacionado con el alcoholismo fue publicado en 1962 por Sven Jensen. Este estudio duró dos años, y ofreció resultados interesantes, ya que un gran porcentaje del grupo en el que se usó LSD mantuvo su abstinencia (Dyck, 2005).

Otro método muy popular, desarrollado en EEUU, fue el psicodélico. Consiste en administrar una única dosis muy potente (300-600µg) para tratar de desencadenar una experiencia místico-religiosa, durante el pico del LSD, tratando de generar una disolución del ego. El objetivo de esto era generar un cambio en el sistema de valores y en la autoimagen del paciente (Fuentes et al., 2020). Esta experiencia tendría que servir en el tratamiento psicoterapéutico como punto de partida para el tratamiento exitoso del paciente (Hofmann, 2006). Además de Osmond, otros investigadores como Grof y Roquet tuvieron gran repercusión utilizando este método (Villaescusa, 2006). Sin embargo, este enfoque, además de gastar mucho tiempo (consistía en sesiones de 8-10 horas aproximadamente) era muy costoso, desproporcionado en comparación con otros métodos utilizados en la época (Richert y Dyck, 2020).

El método psicolítico¹⁰ fue desarrollado en Europa, y se caracteriza por la administración de dosis medias (25-200 microgramos) de LSD durante varios días de tratamiento de orientación psicodinámica (Fuentes et al., 2020). Las experiencias se compartían en una conversación grupal posterior y en una terapia de expresión a través del dibujo y la pintura (Hofmann, 2006). Uno de los primeros estudios que comentaron este posible uso fue escrito por Busch y Johnson (1950) describiendo los efectos del LSD como un estado capaz de romper las barreras de la represión, siendo una posible herramienta para psicoterapia (Apud, 2016). Uno de los pioneros realizando este método fue el psiquiatra alemán Leuner, que desarrolló un modelo basado en el psicoanálisis utilizando los estados de

⁹ El *delirium tremens* es la fase más complicada del síndrome de abstinencia al alcohol. Es caracterizada por delirios, alucinaciones, taquicardia, confusión, entre otros, y puede llegar a ser mortal.

¹⁰ El término psicolítico fue acuñado por R. Sandison. Significa “disolución de la psique”, haciendo referencia a la disolución de conflictos y tensiones en terapia (Hofmann, 2006).

conciencia producidos por dosis leves de LSD, caracterizados por una elevada sugestibilidad y receptividad a los estímulos internos y externos (Villaescusa, 2006).

Junto a los métodos ya mencionados, se puede destacar su aplicación a enfermos terminales. En algunos estudios, se observó que los dolores, la ansiedad y el miedo hacia la muerte, en enfermos con cáncer, se atenuaban, y otras personas cambiaron su actitud hacia la muerte y la esperaron en paz (Richards et al., 1972). En muchos casos se acompañó la conducción de los pensamientos hacia cuestiones religiosas, realizada por un sacerdote o por un psicoterapeuta (Hofmann, 2006). Sin embargo, además de la falta de control y entrenamiento en los pacientes, el hecho de que los efectos duren tanto tiempo hizo que se buscasen alternativas con sustancias con un efecto más corto, como la *dipropiltriptamina* (Richards et al., 1972). Grof, junto a Halifax, Kast o Cohen, son algunos de los pioneros en esta aplicación (Villaescusa, 2006).

En resumen, los distintos tipos de terapia e investigaciones iniciales realizadas con el LSD mostraron resultados prometedores en su uso para tratar alcoholismo, dependencia a los opiáceos, dolores crónicos, depresión, ansiedad y dolor en enfermos terminales y en el tratamiento de neurosis, disfunciones sexuales y enfermedades psicosomáticas, entre otras (Villaescusa, 2006; García-Romeu et al., 2016). Debido a la gran cantidad de usos que se estudiaron, el número de investigaciones con LSD fue aumentando durante la década de los cincuenta. Así, en 1951 había más de cien publicaciones, y en diez años se llegaron a publicar más de mil artículos sobre el LSD (Dyck, 2005), presentando datos de aproximadamente 40.000 participantes (Nichols, 2016). Incluso la CIA y el ejército de EEUU experimentaron con esta sustancia, aunque sin gran éxito. La CIA realizó investigaciones encubiertas con el objetivo de crear una herramienta para el espionaje y el control mental (García-Romeu et al., 2016). El ejército experimentó con LSD con el objetivo de crear un agente incapacitante (Fuentes et al., 2020). Además, según el psiquiatra J. Halpern, la investigación con LSD llevó a un mayor conocimiento de la serotonina, que tiene una estructura química análoga (Jadhav et al., 2017), ayudando a una mayor comprensión de su función en la depresión y al desarrollo de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (Villaescusa, 2006).

Pese a ello, la investigación con LSD no llegó a durar muchos años más, debido a dos razones principales. En primer lugar, aunque se había descubierto su falta de toxicidad y de potencial adictivo, y se publicaron resultados prometedores, no se pudieron producir estudios científicos que pudieran avalar la eficacia terapéutica del LSD. Los fallos en la metodología y en los protocolos hacen que hoy en día no se consideren estudios rigurosamente científicos (Villaescusa, 2006). En segundo lugar, la aparición de ensayos no médicos y su

popularización fuera del mundo científico fueron factores muy negativos para que se siguieran realizando investigaciones con esta sustancia. En los años sesenta el LSD se convirtió en uno de los estupefacientes más consumidos, especialmente en Estados Unidos (Hofmann, 2006). El efecto tan impredecible de esta sustancia ocasionó que en estos años aparecieran una gran cantidad de incidentes relacionados con el uso del LSD, como actos violentos e irresponsables, ahogamientos, quemaduras y accidentes de tráfico, entre otros (Monroe, 1998). Estas razones, junto a las numerosas publicaciones de los medios de comunicación que alertaban del riesgo del LSD, hicieron que fuese criminalizado. Así, en 1966, el LSD fue incluido en la lista de narcóticos ilegales, y en ese mismo año, la empresa Sandoz, responsable de su manufacturación, dejó de distribuir *Delysid*. Finalmente, en 1968, se ilegalizó la investigación con esta sustancia (Dyck, 2005).

No obstante, en los últimos años, la visión sobre el LSD ha vuelto a cambiar. En los años noventa se reinició la investigación con psicodélicos (Apud, 2016). Actualmente, en países como Gran Bretaña, Suiza o Estados Unidos ya se están realizando investigaciones bien financiadas y reguladas con LSD (Richer y Dyck, 2020). De hecho, en los últimos años han surgido organizaciones que apoyan y/o financian a estudios con psicodélicos, como la *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), el *Núcleo de Estudios Interdisciplinares sobre Psicoactivos* (NEIP) o el *Heffter Research Institute*, entre otros (Apud, 2016).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como se ha comentado anteriormente, las investigaciones publicadas en torno a los potenciales psicológicos del LSD tienen bastantes limitaciones, especialmente las realizadas en los primeros años desde su descubrimiento. En estos años, la psicofarmacología aún no era una disciplina bien desarrollada, y el psicoanálisis era una de las escuelas más influyentes (Apud, 2016), por lo que gran parte de estos estudios se realizaron con una metodología diferente a la actual. Mostraron resultados prometedores, pero con poca validez a día de hoy (Villaescusa, 2006). A esto se le suma la complejidad de trabajar con LSD, una sustancia que, como ya se ha comentado, tiene unos efectos impredecibles. Un mínimo cambio en la dosis, en el participante o en el entorno del estudio puede ocasionar un cambio completo en el resultado. Por esta razón, el control de las variables y la medición precisa de la mejoría de los participantes en estos estudios era algo muy difícil de lograr.

Estas razones, junto a los factores sociales y políticos expuestos en el apartado anterior, han hecho que hasta hace relativamente poco no se hayan realizado estudios controlados que cumplieren con los requisitos necesarios para dar resultados válidos. De esta problemática nace la necesidad de realizar una revisión como esta. Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada que exponga las posibles aplicaciones del LSD para la psicología, teniendo en cuenta sólo los estudios e investigaciones que hayan seguido una metodología científica actualizada y aceptada, contando así con resultados válidos y fiables. Este objetivo general se puede desglosar en los siguientes objetivos específicos:

1. Describir detalladamente las propiedades del LSD, con el objetivo de entender mejor la relación entre éste y sus posibles aplicaciones psicológicas.
2. Proporcionar evidencias que sirvan para evaluar si el LSD es o no una sustancia con potencial terapéutico en el ámbito clínico, y concretar en qué áreas específicas puede ser beneficioso el uso de esta sustancia.
3. Determinar las posibles limitaciones metodológicas de los estudios actuales, con el fin de proponer alternativas para futuras investigaciones.

3. MÉTODO

3.1 Fuentes de información y búsqueda

Para poder cumplir los objetivos marcados en esta revisión, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en marzo de 2021, en las bases de datos PubMed, PsycINFO, y Scopus, así como en otras fuentes o motores de búsqueda como Google Académico. La búsqueda se realizó combinando los siguientes términos:

- LSD (o lysergic acid diethylamide) AND psychotherapy.
- LSD (o lysergic acid diethylamide) AND therapy AND anxiety OR depression OR addiction.
- LSD (o lysergic acid diethylamide) AND therapeutic.
- LSD (o lysergic acid diethylamide) AND treatment AND depression OR anxiety.

También se revisaron enlaces encontrados en las referencias de los artículos extraídos de las bases de datos ya mencionadas.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Con el objetivo de acotar la búsqueda, se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- a) *Tipo de estudio*: Estudios evaluados por expertos que trataran la temática de la revisión sistemática. Estudios realizados con humanos utilizando LSD.
- b) *Tipo de diseño*: Estudios a doble ciego, aleatorizados y con grupo control, para revisar solo estudios con una metodología que asegure resultados válidos y fiables.
- c) *Fecha de publicación*: Desde enero de 2010 hasta la actualidad, aunque se revisaron algunas publicaciones anteriores para desarrollar el apartado introductorio y tener una mejor perspectiva de la temática.
- d) *Idioma*: Publicaciones en inglés y español.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron en primer lugar las revisiones y los meta-análisis, los estudios sin acceso a texto completo y por último los estudios realizados con modelos animales, además de estudios realizados con otras sustancias que no fuesen LSD.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda reunió un total de 649 resultados. En concreto, se extrajeron 47 de PubMed, 333 de PsycINFO, 251 de Scopus y 12 de otras fuentes. Tras revisar los artículos duplicados, los que no tienen acceso a texto completo y lo que trataban una temática irrelevante para esta revisión, se excluyeron 588 registros. De este cribado quedaron 61 artículos a texto completo para analizar su elegibilidad.

De estos artículos, se analizó el título, resumen, objetivos y los resultados, descartando 41 artículos. Por tanto, quedaron 20 estudios que se analizaron al completo para elegir cuáles se incluirían en la revisión. En esta fase de la revisión se volvió a revisar la metodología, ya que en algunas bases de datos este criterio de inclusión no se pudo acotar bien. Finalmente, se descartaron 13 artículos por no seguir la metodología que se buscaba o por utilizar modelos animales, incluyendo así 7 estudios para esta revisión.

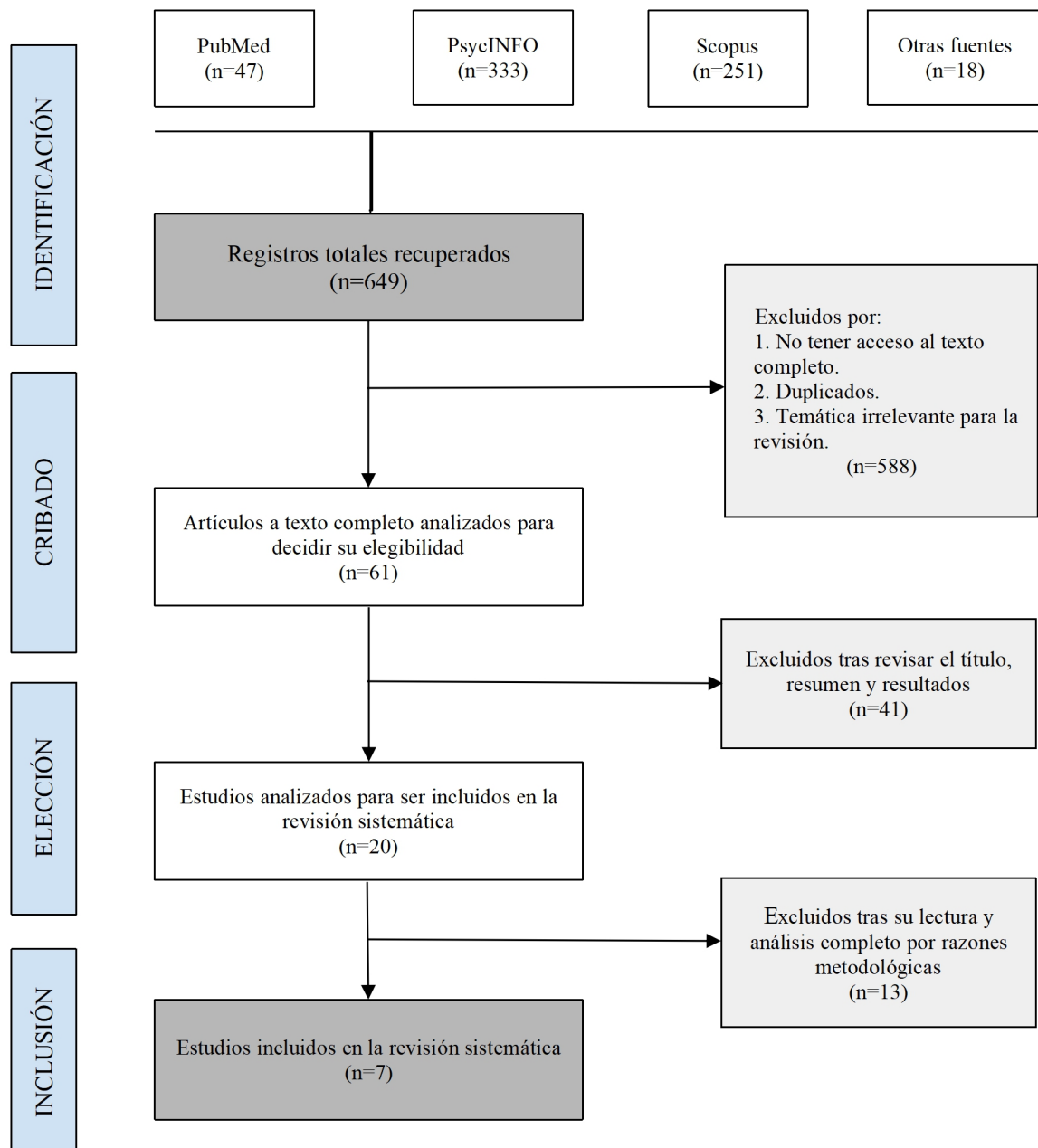


Figura 2. Diagrama de flujo de la información a través de cada fase de la revisión sistemática.

4.2 Seguridad, tolerabilidad y efectividad del uso experimental del LSD

Recientemente, se han realizado muchos estudios controlados sobre este tema, demostrando que, en las condiciones adecuadas, es seguro trabajar con LSD. Un estudio en 16 sujetos sanos, ocho hombres y ocho mujeres entre 25 y 51 años, con un diseño transversal, a doble ciego y con grupo control, llevado a cabo por Schmid et al. (2015) analizó los efectos agudos de una dosis única de LSD. En el grupo experimental se administraron oralmente

dosis de 200µg. Los efectos subjetivos de la droga se midieron mediante el *5D-ASC*¹¹, el *VAS*¹², el *AMRS*¹³ y el *ARCI*¹⁴. Los resultados de estas pruebas mostraron en el grupo experimental los efectos psicodélicos (ya comentados en apartados anteriores) que produce esta sustancia, como alucinaciones visuales intensas o los sentimientos de despersonalización y desrealización, así como la ausencia de efectos adversos agudos. También se observó un aumento en la puntuación de ítems que se refieren a sentimientos de bienestar, apertura, felicidad, empatía, cercanía hacia los demás y confianza. Se realizaron mediciones de presión arterial, temperatura corporal y de los niveles hormonales, observando un aumento en la presión y en la temperatura en los participantes del grupo experimental, además de un incremento en los niveles plasmáticos de adrenalina, cortisol y oxitocina. Esta última hormona se relaciona con los efectos empátogénicos y prosociales que se observaron en los sujetos del estudio. Finalmente, se midió el reflejo auditivo de sobresalto registrando la actividad electromiográfica de los participantes, observando que el LSD interrumpió la inhibición prepulso¹⁵ (IPP) y produjo déficits sensoriomotores en los sujetos del grupo experimental.

Otro estudio a doble ciego, intra-sujeto, con grupo control, realizado por Bershad et al. (2019) evaluó también la tolerabilidad y la seguridad del LSD en sujetos sanos, pero utilizando microdosis. En este estudio participaron doce mujeres y ocho hombres entre 18 y 40 años y se utilizaron dosis de 6.5, 13 y 26µg, administradas sublingualmente. Los resultados mostraron que la dosis de 26µg fue suficiente para provocar efectos psicoactivos perceptibles para la persona. Mediante el *Drug Effect Questionnaire*, un test con múltiples versiones que mide los efectos posteriores al consumo de una droga (Morean et al., 2013), se observó un incremento significativo en la puntuación del ítem “sentir la droga” en los grupos que recibieron 13 y 26µg, y un incremento en las puntuaciones de “sentirse drogado”, “me gusta la droga” y “no me gusta la droga” en el grupo que recibió 26µg. Se midió también el estado de ánimo de los participantes, mediante el *Profile of Mood States Questionnaire*¹⁶, encontrando diferencias significativas en la dimensión de vigor entre el grupo control y el

¹¹ *5 Dimensions of Altered States of Consciousness*: Es la versión revisada del cuestionario de estados mentales anormales de Dittrich. Mide las alteraciones auditivas y la reducción de la vigilancia (Studerus et al., 2010).

¹² *Visual Analog Scale*: Consiste en una escala continua horizontal con anclajes verbales en ambos extremos de la línea. El encuestado tiene que marcar el punto en la línea que mejor representa como se sienten. Permite que el investigador tenga una mayor cantidad de información (Gorrall et al. 2016).

¹³ *Adjective Mood Rating Scale*: Desarrollado por Janke y Debus, es un test multidimensional que contiene 15 subescalas y realiza medidas repetidas del estado anímico (Hasler et al., 2004).

¹⁴ *Addiction Research Center Inventory*: Es un cuestionario estandarizado para evaluar los efectos subjetivos de las drogas psicoactivas, desarrollado por el Instituto Nacional de Salud Mental (Haertze et al., 1963).

¹⁵ La inhibición prepulso sirve para regular la entrada sensorial mediante la filtración de estímulos irrelevantes. Permite el procesamiento selectivo y eficiente de la información de carácter relevante.

¹⁶ Este test fue desarrollado por Heuchert y McNair. Consiste en una lista de verificación de adjetivos que se utiliza para medir el estado de ánimo (en la última semana) y los estados emocionales en ese momento (Boyle et al., 2015).

grupo que recibió 26µg. Esta dimensión contiene adjetivos como alegre, despreocupado, activo, enérgico o alerta. En resumen, este estudio presenta evidencias de la seguridad y la eficacia de las microdosis de LSD en sujetos sanos, mostrando una mejora en el estado anímico de los participantes. Los autores concluyeron que la dosis de 13µg es la óptima para su utilización en futuras investigaciones que exploren los efectos terapéuticos de una administración repetida de LSD.

Siguiendo esta línea, pero con una muestra de personas más mayores, se encuentra el estudio desarrollado por Family et al. (2019). El estudio siguió un diseño a doble ciego y con grupo control, y analizó los efectos de la administración repetida (vía oral, cada 4 días durante 21 días) de dosis bajas de LSD (5, 10 y 20µg) en una muestra de 48 personas sanas entre 55 y 75 años (27 hombres y 21 mujeres). Se analizó la farmacocinética y la farmacodinamia de esta sustancia, además de otros parámetros, como los efectos subjetivos (mediante pruebas como el *5D-ASC* y el *VAS*), y otras mediciones para comprobar el estado de los participantes, como la presión arterial, las pulsaciones, electrocardiogramas y análisis de orina. Los resultados mostraron la seguridad y la tolerabilidad del LSD, y la ausencia de efectos adversos, a excepción de un aumento en el porcentaje de personas que reportaron dolor de cabeza en los grupos experimentales respecto al grupo control. Los efectos subjetivos de la droga se hicieron notar, ya que se encontró una relación lineal positiva entre la dosis y las siguientes variables: reducción de la vigilancia, sentir un mal efecto de la droga, sentirse mareado y sentir tu cuerpo de manera diferente. No obstante, no se observó ninguna relación entre la dosis y la puntuación en tareas cognitivas, de equilibrio y propioceptivas, indicando que los efectos anteriormente mencionados fueron tolerables, y no afectaron al rendimiento de los participantes. Estos resultados apoyan la factibilidad de la aplicación de LSD a personas mayores, y los autores abren la puerta a investigaciones que prueben la eficacia de usar microdosis intermitentes de LSD.

4.3 Uso del LSD como analgésico

Aunque este no ha sido uno de los usos más estudiados, investigaciones recientes han mostrado unos resultados prometedores. Un estudio llevado a cabo por Ramaekers et al. (2020) demuestra cómo el LSD es capaz de disminuir la percepción del dolor en sujetos sanos. En este estudio a doble ciego, aleatorizado y con grupo control se utilizaron dosis, para administrar oralmente, de 5, 10 y 20µg, en una muestra de 24 participantes (12 mujeres y 12 hombres). Los resultados mostraron que la dosis de 20µg fue capaz de aumentar la tolerancia

al dolor y de disminuir la sensación de dolor y de disgusto en el *Cold Pressor Test*¹⁷ (CPT). El grupo que recibió 5µg no obtuvo diferencias significativas con el grupo control, y el grupo de 10µg solo mostró un descenso significativo en la sensación de disgusto del CPT.

Además de evaluar el dolor, los autores de este estudio midieron aspectos tales como la somatización, la ansiedad y la depresión, utilizando para ello el *Brief Symptom Inventory* (Derogatis y Melisaratos, 1983), encontrando diferencias en los niveles de ansiedad y somatización, no en los de depresión, entre el grupo control y el grupo que recibió la dosis de 20µg. También se encontró una relación entre los síntomas disociativos y el dolor. Se midieron estos síntomas mediante el *Clinician Administered Dissociative States Scale* (Bremner et al., 1998), observando que la dosis de 10µg produjo un leve aumento en los síntomas de desrealización; mientras que la dosis de 20µg incrementó, levemente también, los síntomas de desrealización, los de despersonalización y los de amnesia. Esta asociación sugiere que un incremento en los síntomas disociativos está asociado con un aumento en la tolerancia al dolor y una menor percepción subjetiva del dolor. Otra variable que mostró tener relación con el dolor fue la presión sanguínea. Se observó un aumento en la presión sistólica en el grupo que recibió 10µg, y un aumento tanto de la presión sistólica como de la diastólica en el grupo que recibió 20µg. Esta relación indica que un aumento en la presión sanguínea se relaciona positivamente con una mayor tolerancia al dolor y un descenso en la percepción subjetiva del dolor. En definitiva, los resultados de este estudio ponen en evidencia el efecto analgésico del LSD, y que éste puede producirse utilizando dosis lo suficientemente bajas para evitar efectos fisiológicos y psicológicos indeseados o peligrosos para la persona.

4.4 Efecto del LSD en el procesamiento emocional

Se ha comentado anteriormente que los efectos emocionales del LSD son muy variables, siendo dependientes de la dosis, del contexto y del estado mental del consumidor (Fuentes et al., 2020). Sin embargo, bajo condiciones de estudio adecuadas, la aplicación de LSD ha mostrado más efectos positivos que negativos. Un estudio a doble ciego, aleatorizado y con grupo control, realizado por Dolder et al. (2016) examinó cómo el LSD es capaz de alterar el procesamiento de la información emocional, y qué cambios emocionales pueden surgir en condiciones controladas. En esta investigación participaron 40 sujetos (20 hombres y 20 mujeres con una edad comprendida entre 25 y 60 años), pero se dividió en dos estudios;

¹⁷ El CPT es un procedimiento usado para medir el dolor en situaciones experimentales, mediante la inmersión de la mano del participante en un tanque de agua de 0 a 3°C. Se usa para medir el umbral del dolor (tiempo que se tarda en percibir el malestar) y la tolerancia al dolor (tiempo total hasta que se retira la mano).

en el primero participaron 24 personas y se utilizaron dosis de 100µg, y en el segundo participaron 16 personas, utilizando dosis de 200µg (en ambos estudios la administración de LSD fue oral, y la proporción de hombres y mujeres fue 50/50). Los resultados mostraron, en primer lugar, diferencias en el *Facial Emotion Recognition Task*¹⁸ (Montagne et al., 2007) entre los grupos experimentales y los que recibieron placebo. El reconocimiento de caras asustadas fue significativamente peor en los grupos que recibieron LSD. También se encontraron diferencias respecto al grupo control en el reconocimiento de caras tristes, aunque en un análisis *post-hoc* no se encontraron diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias significativas entre grupos en el reconocimiento de caras felices, neutrales o furiosas. Se midieron los niveles de empatía emocional y cognitiva mediante el *Multifaceted Empathy Test*¹⁹ (Dziobek et al., 2008), encontrando que el LSD, en el grupo que recibió 200µg, produjo un incremento significativo de la empatía emocional, y un descenso significativo en la empatía cognitiva en los dos grupos experimentales. La dosis de 100µg no provocó diferencias significativas en los niveles de empatía emocional respecto al grupo control, pero sí un descenso significativo en los de empatía emocional. Asimismo, midiendo el estado anímico subjetivo de los participantes mediante el *Social Value Orientation test* (Murphy et al., 2011) y el *VAS*, en los grupos experimentales se observó un incremento significativo en las puntuaciones de bienestar, excitación emocional, inactividad, introversión y en los ítems que reflejan prosocialidad y empatía, como “sentirse cercano a los demás”, “apertura hacia los demás”, “confianza” y “quiero estar con otra gente”. En cambio, se observó un ligero aumento dependiente de la dosis en las puntuaciones de “miedo” y de “sentir un mal efecto de la droga”. Pese a esto, se podría decir que este estudio pone en evidencia que el LSD fue capaz de producir efectos positivos en nuestro estado anímico y nuestro comportamiento, y de alterar el procesamiento emocional, reduciendo el reconocimiento de emociones negativas e incrementando la empatía emocional.

Un estudio posterior llevado a cabo por Mueller et al. (2017) utilizó la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) para analizar la actividad cerebral bajo los efectos agudos del LSD durante la exposición a estímulos relacionados con el miedo. El estudio se realizó con un diseño cruzado, a doble ciego y con grupo control, y participaron 20 personas sanas, nueve hombres y once mujeres entre 25 y 60 años. Para la administración de LSD se

¹⁸ La tarea FERT es un paradigma generado por computadora utilizado para medir el reconocimiento de expresiones faciales de 6 emociones básicas: enfado, asco, felicidad, miedo, tristeza y sorpresa (Montagne et al., 2007)

¹⁹ El MET consta de una serie de fotografías que muestran a personas en situaciones de carga emocional. Para evaluar la empatía cognitiva los sujetos deben inferir el estado mental de los individuos de las imágenes, recibiendo a posteriori feedback sobre sus respuestas. Para evaluar la empatía emocional los sujetos califican sus reacciones emocionales en respuesta a las imágenes (Dziobek et al., 2008).

utilizaron gelatinas, unas contenían una dosis de 100µg y otras placebo. Tras la administración de la gelatina, se midió la actividad cerebral de los participantes mientras se les exponía a unas imágenes que mostraban expresiones faciales neutrales o de miedo, de diferentes intensidades. Los resultados señalaron que en el grupo experimental no se produjo ningún aumento significativo en la actividad cerebral. De hecho, durante la exposición a caras temerosas, se produjo un descenso significativo en comparación con el grupo control en la actividad de áreas implicadas en el procesamiento emocional, como la amígdala (especialmente la izquierda) y la circunvolución frontal medial.

4.5 LSD y ansiedad asociada a enfermedades graves

El uso del LSD para tratar la ansiedad no es algo nuevo, ya que en los años 70 se realizaron investigaciones como la de Richards et al. (1972) en las que se probó una psicoterapia asistida con LSD en enfermos de cáncer terminal mostrando una mejora en su ansiedad. Sin embargo, se han realizado muy pocos estudios utilizando técnicas metodológicas apropiadas. Posiblemente el estudio llevado a cabo por Gasser et al. (2014) sea el primero que explore esta posibilidad de manera adecuada. Este estudio se realizó siguiendo un diseño a doble ciego y con grupo control, en una muestra de 11 personas (siete hombres y cuatro mujeres), las cuales sufrían enfermedades terminales. El procedimiento consistió en varias sesiones de psicoterapia clásicas, en las que se intercalaron dos sesiones, separadas entre sí, en las que los participantes recibieron cápsulas con diferentes dosis de LSD. En el grupo experimental se utilizaron dosis altas (200µg) para asegurarse de producir los efectos característicos de esta sustancia, y en el grupo control se administró un placebo activo (20µg LSD). Al terminar el experimento, todos los participantes fueron informados de las dosis que recibieron, y a los del grupo control se les dio la posibilidad de hacer un ensayo abierto idéntico a las sesiones con 200µg del grupo experimental (grupo cruzado). Se realizaron dos seguimientos, el primero dos meses después, y el último doce meses después. Los resultados mostraron, por un lado, que ni la dosis experimental ni el placebo activo produjeron efectos adversos en los participantes. Ni reacciones de pánico, brotes psicóticos ni emergencias que requirieran hospitalización. Por otro lado, se midió la ansiedad mediante el cuestionario de ansiedad estado-rasgo *STAI* (Spielberger et al., 1970), encontrando, en el seguimiento que se realizó dos meses después del tratamiento, que los niveles de ansiedad-estado fueron significativamente más bajos en el grupo experimental que en el grupo control. En la ansiedad-rasgo también se produjo un descenso en el grupo experimental, aunque las

diferencias con el grupo control no fueron significativas. Además de esto, los participantes del grupo cruzado mostraron una reducción en sus niveles de ansiedad estado y rasgo. En el seguimiento realizado doce meses después, tanto en los participantes del grupo experimental como en los del grupo cruzado los niveles de ansiedad estado y rasgo se mantuvieron estables respecto al primer seguimiento.

Los resultados de este estudio indican que, bajo unas medidas estrictas de control, es posible realizar psicoterapia asistida con LSD de manera eficaz y sin efectos adversos, ya que la ansiedad de los participantes se redujo significativamente a corto y largo plazo.

Autores	Diseño del estudio	Muestra (total/hombres/mujeres)	Edad media	Dosis utilizada
Schmid et al. (2015)	Cruzado, doble ciego, aleatorizado, grupo control	(16/8/8)	28,6	200µg
Bershad et al. (2019)	Doble ciego, intra-sujeto, aleatorizado, grupo control	(20/8/12)	25	6,5µg, 13µg y 26µg
Family et al. (2020)	Doble ciego, aleatorizado, grupo control	(48/27/21)	62,9	5µg, 10µg y 20µg
Gasser et al. (2014)	Fase 1: Doble ciego, grupo control con placebo activo Fase 2: Ensayo abierto con dosis experimental en algunos participantes del grupo control Seguimiento 2 y 12 meses después del estudio	(11/7/4)	51,7	200µg 20µg (placebo activo)
Dolder et al. (2016)	Dos estudios con el mismo diseño: cruzado, doble ciego, aleatorizado, grupo control	Estudio 1: (24/12/12) Estudio 2: (16/8/8) Total: (40/20/20)	E1:33 E2: 29	Estudio 1: 100µg Estudio 2: 200µg
Mueller et al. (2017)	Cruzado, doble ciego, aleatorizado, grupo control	(20/9/11)	32	100µg
Ramaekers et al. (2020)	Doble ciego, intra-sujeto, aleatorizado, grupo control	(24/12/12)	22,7	5µg, 10µg y 20µg

Tabla 1. Resumen de la metodología de los estudios revisados.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El LSD, como ya se ha comentado, ha sido una de las drogas más estudiadas por sus posibilidades terapéuticas, pero las primeras investigaciones no siguieron una metodología estricta si la comparamos con la actual. Esto, junto a la prohibición política que impidió investigar con esta sustancia durante muchos años, ha ocasionado que hasta hace muy pocos años no se hayan realizado estudios fiables y válidos que pudiesen comprobar este potencial. Por tanto, el objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión actualizada sobre los posibles usos terapéuticos del LSD, utilizando solamente estudios recientes con una metodología adecuada. Los hallazgos más relevantes de esta revisión se comentan a continuación.

En primer lugar, en todos los estudios revisados se ha podido comprobar que la administración de LSD, tanto con dosis pequeñas como con dosis relativamente grandes, es segura y no supone riesgos para la salud, siempre y cuando se aplique en un entorno controlado. La mayoría de los participantes de estos estudios, de un gran rango de edad, toleraron bien la sustancia, y no se observaron efectos adversos más allá de algunos dolores de cabeza y estados de ansiedad transitoria. Asimismo, estudios como el Schmid y Liechti (2017) han demostrado que, a largo plazo, el LSD no produce efectos adversos. Estos autores hicieron un seguimiento a corto plazo (un mes tras la administración de LSD) y a largo plazo (doce meses después) a los 16 participantes del estudio que ellos mismos hicieron (Schmid et al., 2015), encontrando que, en general, la administración de LSD supuso una experiencia significativa en sus vidas, además de mostrar efectos subjetivos positivos a largo plazo.

Además de ser seguro, en la mayoría de estos estudios se observaron efectos del LSD que pueden ser muy útiles en un contexto psicoterapéutico. Por un lado, se realizaron medidas del estado subjetivo de los participantes, observando una mejora general en el estado anímico e incrementos en escalas que reflejan bienestar, felicidad, apertura hacia los demás o empatía. Por otro lado, se encontró un incremento en los niveles de oxitocina, una reducción de la actividad de la amígdala frente a estímulos relacionados con el miedo y un peor reconocimiento de caras asustadas. Estas propiedades hacen que los autores de estos estudios sugieran la posibilidad de una psicoterapia asistida con LSD, ya que la capacidad de esta sustancia de atenuar una posible hiperreactividad en la amígdala y de reducir la percepción de emociones negativas puede ser muy útil para facilitar el desarrollo de una terapia en pacientes con trastornos del estado de ánimo, como ansiedad o depresión.

En cuanto al tratamiento de la ansiedad, el estudio de Gasser et al. (2014) apoya lo anterior, ya que los resultados de esta investigación indican que la psicoterapia asistida con LSD fue capaz de reducir los niveles de ansiedad a corto y largo plazo. Los autores de este estudio sugieren la posibilidad de realizar una intervención más prolongada, con sesiones adicionales de LSD, ya que la mayoría de los participantes de este estudio comentaron que hubieran preferido estar más tiempo recibiendo el tratamiento.

En cambio, para el tratamiento de la depresión no se han realizado muchos estudios con LSD en humanos. Sin embargo, sí que se han realizado estudios utilizando otros alucinógenos, indicando una mejoría en pacientes depresivos. Por un lado, en un estudio con pacientes con trastorno depresivo mayor, se observó que una única administración de ayahuasca²⁰ fue capaz de producir un descenso significativo en síntomas como el estado de ánimo depresivo, los sentimientos de culpa o la ideación suicida. Por otro lado, varios estudios han comprobado que la psilocibina (que tiene unos efectos menos duraderos pero muy similares al LSD) fue capaz de producir efectos antidepresivos y ansiolíticos a corto y largo plazo en personas con depresión resistente a tratamientos convencionales, y en pacientes con ansiedad asociada a cánceres terminales (Muttoni et al., 2019). Estos resultados abren la puerta a futuras investigaciones que utilicen LSD para tratar a pacientes con depresión. Estudios como el llevado a cabo por Zeifman et al. (2020), muestran resultados en consonancia con este posible uso de los psicodélicos. En este estudio prospectivo se aplicaron varios cuestionarios como el *BEAQ*²¹, el *QIDS*²² y el *SIDAS*²³, a un total de 358 personas, antes y después de haber tenido una experiencia con alucinógenos, encontrando un descenso significativo en las puntuaciones de evitación experiencial, ideación suicida y en la severidad de la depresión. Siguiendo esta línea, estudios recientes que han utilizado ratas, como el de Hibicke et al. (2020), han explorado el efecto de la psilocibina y el LSD en la ansiedad y en la depresión. En este estudio se administraron, intraperitonealmente, dosis de 1.0mg/kg de psilocibina, y de 0.15mg/kg de LSD. Para medir los comportamientos ansiógenos se utilizó la prueba del laberinto elevado en cruz, y para medir los comportamientos depresivos se utilizó la prueba de nado forzado. Los resultados de estas pruebas mostraron que las

²⁰ La ayahuasca es una bebida originaria de las regiones indígenas de Sudamérica que contiene DMT, una sustancia alucinógena agonista de los receptores 5-HT_{2A}, derivada de las triptaminas.

²¹ *Brief Experiential Avoidance Questionnaire*: Consiste en un autoinforme de 15 ítems utilizado para medir los niveles de evitación experiencial (Gámez et al., 2014).

²² *Quick Inventory of Depressive Symptoms*: Autoinforme de 16 ítems que evalúa la presencia de síntomas de importancia diagnóstica presentes en la depresión mayor (Rush et al., 2003).

²³ *Suicidal Ideation Attributes Scale*: Autoinforme muy breve (5 ítems) que evalúa la frecuencia, controlabilidad, cercanía a intento, nivel de angustia e impacto en el funcionamiento diario asociado con pensamientos suicidas (van Spijker et al., 2014).

administraciones, tanto de psilocibina como de LSD, fueron capaces de producir efectos antidepresivos persistentes.

Por último, un estudio realizado por Ly et al. (2018) analizó el efecto de los alucinógenos clásicos (como el LSD o el DMT) en las neuronas, tanto *in vitro* como *in vivo*, encontrando que estas sustancias promueven la plasticidad neural, siendo capaces de incrementar la complejidad de la arborización dendrítica, potenciando el crecimiento de las espinas dendríticas y estimulando la formación de sinapsis. Estos resultados pueden ser relevantes para el uso terapéutico del LSD y otros alucinógenos, ya que existe evidencia de que en pacientes que sufren depresión, ansiedad y otros trastornos relacionados con altos niveles de estrés se produce una atrofia neuronal en la corteza prefrontal (Ly et al., 2018). En definitiva, los resultados de este estudio han hecho que los autores sugieran que los alucinógenos pueden ser una pieza clave para la investigación de nuevos fármacos antidepresivos y ansiolíticos de rápida acción y una eficacia mejorada.

Otro hallazgo interesante es el encontrado en el estudio de Schmid et al. (2015), en el que se observó que el LSD interrumpió la inhibición prepulso y produjo déficits sensoriomotores similares a los que se producen en sujetos con esquizofrenia. Un estudio posterior realizado por Carhart-Harris et al. (2016) aporta resultados que apoyan esta posibilidad. En este estudio se utilizaron dosis de 75µg, encontrando puntuaciones significativamente altas en el *Psychotomimetic States Inventory* (Mason et al., 2008), un inventario que mide síntomas similares a la psicosis. Estos resultados apoyan la posibilidad, comentada desde los inicios de la investigación con LSD, de recrear una psicosis modelo en sujetos sanos. El objetivo principal de este uso sería tener una mejor comprensión de los trastornos psicóticos y de los pacientes que lo sufren, así como una herramienta para la investigación psiquiátrica.

Por otro lado, en los últimos años se está investigando el uso de microdosis de LSD como una alternativa que no produzca efectos alucinógenos, y un gran número de personas reporta haber consumido microdosis de manera continuada durante sus actividades cotidianas, con el objetivo de mejorar su rendimiento, su estado anímico o incluso mejorar su empatía y espiritualidad (Hutten et al., 2019). En algunos estudios revisados en este trabajo se han utilizado microdosis, demostrando que el LSD es capaz de producir efectos terapéuticos incluso en dosis pequeñas, como una mejora en el estado anímico (Bershad et al., 2019) o un efecto analgésico (Ramaekers et al. 2020).

Otros estudios con microdosis también han investigado el efecto anti-inflamatorio del LSD, destacando su posible potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Estudios en cultivos celulares mostraron que el LSD, en dosis no psicoactivas, produce unos potentes efectos anti-inflamatorios (Nichols, 2016). Este efecto, sumado a la facilidad del LSD para atravesar la barrera hematoencefálica, hace que esta sustancia pueda ser útil en la prevención y el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer, en las que uno de los factores detonantes para el desarrollo de esta enfermedad es la neuroinflamación que se produce en las células del sistema nervioso (Morales et al., 2010). Esto, junto al hecho de que muchos de los síntomas de estas enfermedades están causados, entre otros, por un deterioro del sistema serotoninérgico (Family et al., 2019), hace que los autores apoyen la viabilidad del uso de LSD en personas mayores, abriendo la puerta a una aplicación continuada de microdosis de LSD, que sirva tanto para la prevención como para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Sin embargo, aunque los hallazgos encontrados en este trabajo son interesantes, no hay que olvidar que estos estudios tienen algunas limitaciones. En primer lugar, solo se han podido incluir siete estudios en la revisión por razones metodológicas. Esto podría indicar que aún no hay un gran número de trabajos que investiguen esta temática mostrando resultados válidos. Además, los estudios revisados incluyen muestras muy reducidas. En ninguno de los estudios la muestra supera los 50 participantes y, aunque el porcentaje de hombres y mujeres esté relativamente igualado y la edad media haya variado en cada estudio, la generalización de los resultados es limitada (ver *Tabla 1*). Por otro lado, en la mayoría de los estudios la muestra escogida la completaron personas sin problemas físicos ni psicológicos. Por tanto, es normal que haya un menor riesgo de efectos adversos. Si los usos que se están investigando tienen como objetivo final ser aplicados en gente con trastornos, adicciones y enfermedades, no se pueden tener como base resultados de estudios que hayan experimentado solamente en gente sana. Al ser una sustancia con efectos tan impredecibles, esta puede ser una de las limitaciones con una solución más complicada.

Otro factor a tener en cuenta es que las dosis utilizadas han sido muy parecidas en todos los estudios. Por un lado, han utilizado dosis muy altas, que producen efectos psicoactivos muy potentes, y por otro lado, dosis muy pequeñas, que para algunas personas no tienen efecto alguno (Hutten et al., 2019), obviando dosis medias que puedan dar a conocer otras características o posibles usos de esta sustancia. Igualmente, solo unos pocos estudios proporcionan información a largo plazo del uso de LSD. La ausencia de seguimiento en las investigaciones hace que los resultados no sean tan fiables. Otro factor que aumenta el riesgo de sesgo de estos resultados es que el LSD, igual que otros alucinógenos, es capaz de aumentar la sugestión del consumidor (Carhart-Harris et al., 2015). Aunque un incremento en

la sugestión del paciente puede llegar a ser útil en el desarrollo de una sesión de terapia psicológica, este factor puede haber alterado la medición de las variables de los estudios revisados. Finalmente, el hecho de que solo se hayan revisado estudios en inglés (ya que en español no se han encontrado) puede hacer que los resultados de esta revisión se vean limitados.

Por tanto, una vez revisadas las limitaciones actuales, las futuras investigaciones deberán abordar los siguientes retos. En primer lugar, ya que se ha comprobado que experimentar con LSD no supone un riesgo para la salud, y que es tolerable para la mayoría de las personas a las que se le ha administrado, sería apropiado aumentar considerablemente las muestras de los estudios, incorporando un número equilibrado de personas de ambos sexos y de diferentes grupos étnicos, para poder proporcionar resultados más generalizables y disminuir el sesgo. Asimismo, para darle más veracidad a los estudios futuros, será necesario realizar más seguimientos a los participantes. En segundo lugar, para poder comprobar los efectos del LSD sobre un trastorno en concreto, los estudios deberán incluir a personas que sufran dicho trastorno. Por último, será necesario realizar más estudios que analicen los efectos del LSD utilizando gran rango de dosis, para así denotar qué efectos tiene cada dosis, y poder ajustarla a un uso específico.

En definitiva, el presente trabajo ha tenido como objetivo principal analizar las posibles aplicaciones psicológicas y los usos terapéuticos del LSD, revisando los estudios más recientes para ofrecer una visión más actualizada, poniendo en evidencia que la utilización del LSD en diferentes ámbitos clínicos es factible. Los resultados muestran que la investigación con LSD fue segura y bien tolerada. Además, se observaron efectos emocionales positivos, como la mejora general del estado anímico de los participantes o la reducción en la ansiedad, y otros resultados interesantes como el efecto analgésico producido con microdosis. Sin embargo, aunque en comparación con las primeras investigaciones se ha progresado mucho, utilizando nuevas técnicas metodológicas, estos estudios siguen mostrando algunas limitaciones. No obstante, el avance en los últimos años está siendo notable y, como se puede ver en esta revisión, se están encontrando resultados prometedores. Por lo tanto, si se siguen realizando investigaciones profundizando sobre este tema, es posible que en el futuro sea factible la inclusión del LSD y otros psicodélicos en las técnicas psicológicas, e incluso se hable de una psicoterapia asistida con LSD, efectiva, segura y aplicable en muchos colectivos diferentes.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abanades, S., Peiró, A. M. y Farré, M. (2004). Club drugs: los viejos fármacos son las nuevas drogas de la fiesta. *Medicina clínica*, 123(8), 305-311.

[https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74499-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74499-1)

Apud, I. (2016). Pharmacology of consciousness or pharmacology of spirituality? A historical review of psychedelic clinical studies. *Journal of Transpersonal Psychology*, 48(2), 150-167. Recuperado de:

<https://www.proquest.com/scholarly-journals/pharmacology-consciousness-spirituality/docview/1895287765/se-2?accountid=14555>

Bershad, A. K., Schepers, S. T., Bremmer, M. P., Lee, R. y de Wit, H. (2019). Acute Subjective and Behavioral Effects of Microdoses of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Human Volunteers. *Biological Psychiatry*, 86 (10), 792-800.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.019>

Boyle, G. J., Helmes, E. y Matthews, G. (2015). Measures of Affect Dimensions. En C. Izard (Ed.), *Measures of Personality and Social Psychological Constructs* (pp.190-224). Academic Press. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386915-9.00008-5>

Bremner, J. D., Krystal, J. H., Putnam, F. W., Southwick, S. M., Marmar, C., Charney, D. S. y Mazure, C. M. (1998). Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *Journal of Traumatic Stress*, 11 (1), 125-136. <https://doi.org/10.1023/a:1024465317902>

Canezin, J., Cailleux, A., Turcant, A., Le Bouil, A., Harry, P. y Allain, P. (2001).

Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 765 (1), 15-27.

[https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(01\)00386-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(01)00386-3)

- Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Bolstridge, M., Williams, T. M., Williams, L. T., Underwood, R., Feilding, A. y Nutt, D. J. (2016). The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychological Medicine*, 46, 1379-1390. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002901>
- Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Whalley, M. G., Bolstridge, M., Feilding, A. y Nutt, D. J. (2015). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232, 785-794. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3714-z>
- Derogatis, L. R. y Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory: An introductory report. *Psychological Medicine*, 13 (3), 595-605. <https://doi.org/10.1017/S0033291700048017>
- Dolder, P. C., Schmid, Y., Müller, F., Borgwardt, S. y Liechti, M. E. (2016). LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacology*, 41(11), 2638-2646. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.82>
- Dyck, E. (2005). Flashback: Psychiatric Experimentation with LSD in Historical Perspective. *The Canadian Journal of Psychiatry* 50(7), 381-388. <https://doi.org/10.1177%2F070674370505000703>
- Dziobek, I., Rogers, K., Fleck, S., Bahnemann, M., Heekeren, H. R., Wolf, O. T. y Convit, A. (2008). Dissociation of Cognitive and Emotional Empathy in Adults with Asperger Syndrome Using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of Autism and Developed Disorders*, 38, 464-473. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0486-x>
- Family, N., Maillet, E.L., Williams, L.T. J., Krediet, E., Carhart-Harris, R. L., Williams, T. M., Nichols, C. D., Goble, D. J. y Raz, S. (2020). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide

- (LSD) in healthy older volunteers. *Psychopharmacology* 237, 841-853.
<https://doi.org/10.1007/s00213-019-05417-7>
- Fantegrossi, W. E., Murnane, K. S., & Reissig, C. J. (2008). The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical pharmacology*, 75(1), 17-33.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.018>
- Farré, M., y Poudevida, S. (s/f). *Éxtasis y drogas de diseño*. Recuperado de:
https://www.researchgate.net/profile/Magi-Farre/publication/268441501_Extasis_y_drogas_de_diseno/links/55439a6c0cf234bdb21bd31d/Extasis-y-drogas-de-diseno.pdf
- Fuentes J. J., Fonseca F., Elices, M., Farré M. y Torrens, M. (2020). Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in Psychiatry*, 10, doi: [10.3389/fpsy.2019.00943](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00943)
- Gámez, W., Chmielewski, M., Kotov, R., Ruggero, C., Suzuki, N. y Watson, D. (2014). The brief experiential avoidance questionnaire: development and initial validation. *Psychological assessment*, 26 (1), 35-45. <https://doi.org/10.1037/a0034473>
- Garcia-Romeu, A., Kersgaard, B. y Addy, P. H. (2016). Clinical applications of hallucinogens: A review. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 24(4), 229-268. <http://dx.doi.org/10.1037/pha0000084>
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., y Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 202(7), 513-20.
<https://doi.org/10.1097/nmd.000000000000113>
- Gorrall, B. K., Curtis, J., Little, T. D. y Panko, P. (2016). Innovations in Measurement: Visual

- Analog Scales and Retrospective Pretest Self-Report Designs. *Actualidades en Psicología*, 30(120), 1-6. <http://dx.doi.org/10.15517/ap.v30i120.22932>
- Grossman, L., Utterback, E., Stewart, A., Gaikwad, S., Min Chung, K., Suciu, C., Wong, K., Elegante, M., Elkhayat, S., Tan, J., Gilder, T., Wu, N., DiLeo, J., Cachat, J. y Kalueff, A. V. (2010). Characterization of behavioral and endocrine effects of LSD on zebrafish. *Behavioural Brain Research*, 214(2), 277-284.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.039>
- Haertzen, C. A., Hill, H. E. y Belleville, R. E. (1963). Development of the Addiction Research Center Inventory (ARCI): Selection of items that are sensitive to the effects of various drugs. *Psychopharmacologia* 4, 155-166.
<https://doi.org/10.1007/BF02584088>
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology* 172(2), 145-56.
<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>
- Hibicke, M., Landry, A. N., Kramer, H. M., Talman, Z. K. y Nichols, C. D. (2020). Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(6), 864-871.
<https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.9b00493?ref=pdf>
- Hofmann, A. (2006). *La historia del LSD: cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo* (5ª reimp). Gedisa.
- Holze, F., Vizeli, P., Ley, L., Müller, F., Dolder, P., Stocker, M., Duthaler, U., Varghese, N.,

- Eckert, A., Borgwardt, S. y Liechti, M. (2021). Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 46, 537-544.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00883-6>
- Hutten, N. R., Mason, N. L., C Dolder, P. C. y Kuypers, K. P. (2019). Motives and Side-Effects of Microdosing With Psychedelics Among Users. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(7), 426-434. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz029>
- Jadhav, S. U., Ghatage, T. S. y Thanekar, A. M. (2017). A Brief Review of Chemistry and Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10(12), 4415-4422. <http://dx.doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00814.9>
- Kuypers, K. P. (2020). The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Therapeutic advances in psychopharmacology* 10, 1-15.
<https://doi.org/10.1177/2045125320950567>
- Fernández, P. y Hernández, I. (2003). Características farmacológicas de las drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, Ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos). *Adicciones*, 15(5), 51. Recuperado de:
<https://search.proquest.com/scholarly-journals/pharmacological-properties-recreational-drugs/docview/1609161288/se-2?accountid=14555>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Zarandi, S. S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A. y Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*, 23, 3170-3182.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Marona-Lewicka, D., Chemel, B. R. y Nichols, D. E. (2009). Dopamine D4 receptor

involvement in the discriminative stimulus effects in rats of LSD, but not the phenethylamine hallucinogen DOI. *Psychopharmacology*, 203(2), 265-77.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1238-0>

Marona-Lewicka, D., Nichols, C. D. y Nichols, D. E. (2011). An animal model of schizophrenia based on chronic LSD administration: Old idea, new results. *Neuropharmacology*, 61(3), 503-512.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.006>.

Marona-Lewicka, D., Thisted, R.A. y Nichols, D.E. (2005). Distinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: dopamine D2 receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis. *Psychopharmacology* 180, 427-435.

<https://doi.org/10.1007/s00213-005-2183-9>

Marona-Lewicka, D. y Nichols, D.E (2007). Further evidence that the delayed temporal dopaminergic effects of LSD are mediated by a mechanism different than the first temporal phase of action. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 87, 453-461.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2007.06.001>

Mason, O. J., Morgan, C. J., Stefanovic, A. y Curran, H. V. (2008). The psychotomimetic states inventory (PSI): measuring psychotic-type experiences from ketamine and cannabis. *Schizophrenia research*, 103 (1-3), 138-142.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.02.020>

Morales, I., Farías, G. y Maccioni, R. (2010). La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Chilena de Psiquiatría*, 48(1), 49-57. Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnp/v48n1/art07.pdf>

Morean, M. E., de Wit, H., King, A. C., Sofuoglu, M., Rueger, S. Y., y O'Malley, S. S. (2013). The drug effects questionnaire: psychometric support across three drug types. *Psychopharmacology*, 227(1), 177-192. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2954-z>

Monroe, J. (1998). The LSD story. *Current Health*, 2(24), 24-26. Recuperado de:

<https://search.proquest.com/magazines/lsd-story/docview/211686279/se-2?accountid=14555>

Montagne, B., Kessels, R. P., De Haan, E. H. y Perrett, D. I. (2007). The Emotion

Recognition Task: a paradigm to measure the perception of facial emotional expressions at different intensities. *Perceptual and motor skills*, 104 (2), 589-598.

<https://doi.org/10.2466/pms.104.2.589-598>

Mueller, F., Lenz, C., Dolder, P., Harder, S., Schmid, Y., Lang, U. E., Liechti, M. E. y

Borgwardt, S. (2017). Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Translational Psychiatry*, 7, 1-5.

<https://doi.org/10.1038/tp.2017.54>

Murphy, R. O., Ackermann, K. A. y Handgraaf, M. J. (2011). Measuring Social Value

Orientation. *Judgment and Decision Making*, 6 (8), 771-781.

<https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1804189>

Muttoni, S., Ardissino, M. y John, C. (2019). Classical psychedelics for the treatment of

depression and anxiety: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 258, 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>

National Institute on Drug Abuse (2003). *Alucinógenos y drogas disociativas*. Recuperado

de: <https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/1113-alucingenos-y-drogas-disociativas.pdf>.

National Institute on Drug Abuse (2019). *Los alucinógenos-Drug Facts*.

Recuperado de:

<https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/los-alucinogenos>

National Institute on Drug Abuse (2020). *Hallucinogens and dissociative drugs*

Research Report. Recuperado de: [From the Director | National Institute on Drug Abuse \(NIDA\)](#)

Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology and therapeutics*, 101, 131-181.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>

Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264-355.

<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>

Osmond, H. y Smythies, J. (1952). Schizophrenia: a new approach. *Journal of Mental Sciences*, 98(411), 309-315. Recuperado de:

<https://pdfs.semanticscholar.org/36a6/a3b872dbe958ea436680d8f1232c03ce605e.pdf>

Passie, T., Halpern, J., Stichtenoth, D., Emrich, H., y Hintzen, A. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide. *CNS Neurosciences & Therapeutics* 14, 295-314.

<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>

Quirce-Balma, C. M., Badilla-Baltodano, B., Badilla-Chaves, S., Martínez-Herrera, M. y

Rodríguez, J. M. (2010). Los alucinógenos: su historia, antropología, química y farmacología. *Psicogente*, 13 (23), 174-192. Recuperado de:

<http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/614/Los%20Alucin%c3%b3genos%20su%20historia%2c%20Antropolog%c3%ada%2c%20Qu%c3%admica%20y%20Farmacolog%c3%ada.PDF?sequence=1&isAllowed=y>

Ramaekers, J. G., Hutten, N., Mason, N. L., Dolder, P., Theunissen, E. L., Holze, F., Liechti, M. E., Feilding, A. y Kuypers, K. P. (2020). A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*,

doi:[10.1177/0269881120940937](https://doi.org/10.1177/0269881120940937)

Richards, W., Grof, S., Goodman, L. y Kurland, A. (1972). LSD-Assisted psychotherapy and the human encounter with death. *The Journal of Transpersonal Psychology*, 4 (2), 121-150. Recuperado de:

<https://search.proquest.com/scholarly-journals/lsd-assisted-psychotherapy-human-encounter-with/docview/1312135990/se-2?accountid=14555>

Richert, L. y Dyck, E. (2020). Psychedelic crossings: American mental health and LSD in the 1970s. *Medical Humanities*, 46(3), 184-191.

<http://dx.doi.org/10.1136/medhum-2018-011593>

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., Markowitz, J. C., Ninan, P. T., Kornstein, S., Manber, R., Thase, M. E., Kocsis, J. H., y Keller, M. B. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry*, 54 (5), 573-583. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01866-8)

Sánchez-Hervás, E., Molina, N., del Olmo, R., Tomás, V. y Morales, E. (2001). Craving y adicción a drogas. *Trastornos adictivos*, 3 (4), 237-243. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-craving-adiccion-drogas-13021690>

Sánchez-Monge, M. (2016). El viaje del LSD desde la contracultura al tratamiento de las patologías psiquiátricas. *Diario Médico*. Recuperado de: <https://search.proquest.com/newspapers/el-viaje-del-lsd-desde-la-contracultura-al/docview/1781472064/se-2?accountid=14555>

Scholten, H., Salas, G. y Elcovich, H. (2019). A ochenta años del nacimiento de una "droga maravillosa": la LSD 25. En C. Rojas Jara (Ed.), *Drogas: Sujeto, sociedad y cultura* (pp. 61-74). Nueva Mirada Ediciones. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/335206946_A_ochenta_anos_del_nacimiento_de_una_droga_maravillosa_la_LSD_25

Schmid, Y., Enzler, F., Gasser, P., Grouzmann, E., Preller, K. H., Vollenweider, F. X.,

- Brenneisen, R., Müller, F., Borgwardt, S. y Liechti, M. E. (2015). Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biological Psychiatry*, 78(8), 544-553. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.015>
- Solé, J. (2003). LSD y alucinógenos. *Adicciones*, 15(5), 179-198. Recuperado de: <https://search.proquest.com/scholarly-journals/lsd-hallucinogens/docview/1609161664/se-2?accountid=14555>
- Spielberger, C. S., Gorsuch, R. L. y Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychology Press.
- Studerus, E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2010). Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PloS one*, 5(8), 1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>
- Timmermann, C. (2014). Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 52(2), 93-102. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272014000200005>
- van Spijker, B. A., Batterham, P. J., Calex, A. L., Farrer, L., Christensen, H., Reynolds, J. y Kerkhof, A. J. (2014). The suicidal ideation attributes scale (SIDAS): Community-based validation study of a new scale for the measurement of suicidal ideation. *Suicide and life-threatening behavior*, 44 (4), 408-419. <https://doi.org/10.1111/sltb.12084>
- Villaescusa, M. (2006). Aplicaciones de la LSD en psicoterapia: una historia interrumpida. *Ulises, Revista de viajes interiores*. Recuperado de: <http://www.neip.info/downloads/villaescusa/lsd.pdf>
- Zeifman, R. J., Wagner, A. C., Watts, R., Kettner, H., Mertens, L. J. y Carhart-Harris, R. L. (2020). Post-Psychedelic Reductions in Experiential Avoidance Are Associated With Decreases in Depression Severity and Suicidal Ideation. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00782>